

Aus der Klinik für Nephrologie und Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Cyclophosphamid induzierte Hypophosphatämie bei ANCA-
assoziierten Vaskulitiden und systemischem Lupus erythematoses

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marlene Rosenthal

aus Berlin

Datum der Promotion: 04.06.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	3
Abstrakt (deutsch)	5
Abstract (englisch)	6
1. Einleitung	8
1.1 Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitiden	8
1.1.1 Granulomatose mit Polyangiitis	9
1.1.2 Mikroskopische Polyangiitis	10
1.1.3 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis	11
1.1.4 Renal limitierte Vaskulitis.....	12
1.1.5 Diagnostik der AAV.....	12
1.1.6 Therapie der AAV	13
1.1.7 Prognose der AAV	16
1.2 Systemischer Lupus erythematoses	17
1.2.1 Therapie des SLE	19
1.2.2 Prognose des SLE.....	22
1.3 Cyclophosphamid.....	22
1.3.1 Ifosfamid	24
1.3.2 Fanconi-Syndrom	25
1.4 Phosphatstoffwechsel	25
1.4.1 Hypophosphatämie.....	26
1.5 Hypothese und Ziel der Arbeit.....	30
2. Patienten und Methoden.....	31
2.1 Patientenkollektiv	31
2.2 Datenerfassung	31
2.3 Statistische Auswertung	32
3. Ergebnisse	34
3.1 Gesamtes Patientenkollektiv	34

3.2	Studienkollektiv	34
3.2.1	AAV-Gruppe.....	36
3.2.2	Immunsuppressive Therapie zum Untersuchungszeitpunkt.....	39
3.3	Induktionstherapie des Studienkollektivs.....	40
3.3.1	Rituximab	41
3.3.2	Cyclophosphamid	41
3.4	Aktuelle Laborparameter des Studienkollektivs	43
3.4.1	Phosphathaushalt	44
3.5	Vergleich der Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal	46
3.5.1	Vergleich der Basisparameter der beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal	47
3.5.2	Rezidive der AAV-Gruppe mit einem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig / normal	49
3.5.3	Phosphatausscheidung.....	50
3.5.4	Fanconi-Syndrom	52
3.6	Therapie der Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal	53
3.6.1	Aktuelle immunsuppressive/immunmodulatorische Therapie.....	53
3.6.2	Glukokortikoide	55
3.6.3	Rituximab	55
3.6.4	Cyclophosphamid.....	56
3.7	Subklassenanalyse des $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$	57
3.8	minPhosphat	60
3.8.1	minPhosphat und Cyclophosphamid	61
4.	Diskussion.....	64
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	64
4.2	Vergleich der AAV- und der SLE-Gruppe	65
4.3	Vergleich der Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig / normal	67
4.3.1	Rezidive.....	68
4.3.2	Phosphatausscheidung.....	68
4.3.3	Therapie.....	69
4.4	minPhosphat	70

4.5	Fazit.....	71
5.	Quellenverzeichnis	73
	Eidesstaatliche Versicherung.....	97
	Lebenslauf	98
	Danksagung	101

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnosenverteilung des Patientenkollektivs	35
Abbildung 2: Anteil der Patienten mit mindestens einem Rezidiv der verschiedenen AAV	37
Abbildung 3: Rezidivhäufigkeit der verschiedenen AAV	38
Abbildung 4: Vergleich der Cyclophosphamid Kumulativdosis zwischen der AAV- und der SLE-Gruppe	43
Abbildung 5: Anteil der Patienten mit einem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal	46
Abbildung 6: Vergleich der Anteile $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal zwischen der AAV- und der SLE-Gruppe	47
Abbildung 7: Anteil der Patienten mit mindestens einem Rezidiv bzw. ohne Rezidiv der beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal.....	49
Abbildung 8: Anzahl der Rezidive der Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal.....	50
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen dem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ und der Phosphatexkretion als Streudiagramm dargestellt.....	51
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen der CYC Kumulativdosis und dem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ dargestellt als Streudiagramm	57
Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Klassen des $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$	58
Abbildung 12: Phosphatexkretion der Klassen des $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$	59
Abbildung 13: Cyclophosphamid Kumulativdosis der Klassen des $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$	60
Abbildung 14: Zusammenhang zwischen der Cyclophosphamid Kumulativdosis und dem minPhosphat	62
Abbildung 15: Zusammenhang zwischen dem Abstand zur letzten Cyclophosphamid Gabe und dem Abstand zum minPhosphat	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose eines SLE nach Aringer et al. (2019)	19
Tabelle 2: Basisdaten des Patientenkollektivs	34
Tabelle 3: Basisdaten des Studienkollektivs	35
Tabelle 4: Betroffene Organsysteme der verschiedenen AAV	36
Tabelle 5: Anzahl der Rezidive der verschiedenen AAV	37
Tabelle 6: Übersicht über die aktuelle Therapie	39
Tabelle 7: Induktionstherapie mit RTX	41
Tabelle 8: Induktionstherapie mit CYC	42
Tabelle 9: Laborparameter des Studienkollektivs	44
Tabelle 10: Überblick über die Phosphatwerte des Studienkollektivs	45
Tabelle 11: Überblick über die Häufigkeitsverteilung zu niedrig/normal der Phosphatwerte des Studienkollektivs	45
Tabelle 12: Vergleich Basisparameter $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal	47
Tabelle 13: Phosphatexkretion der Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal	52
Tabelle 14: Vergleich der bei einem Fanconi-Syndrom typischerweise veränderten Laborparameter	53
Tabelle 15: Aktuelle immunsuppressive/immunmodulatorische Therapie der Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal	54
Tabelle 16: Induktionstherapie mit Rituximab der Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal	55
Tabelle 17: Induktionstherapie mit Cyclophosphamid der Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal	56
Tabelle 18: Induktionstherapie mit Cyclophosphamid der Klassen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ sehr niedrig/niedrig/normal	59
Tabelle 19: minPhosphat zu niedrig/normal	61
Tabelle 20: Induktionstherapie mit Cyclophosphamid der Gruppen minPhosphat zu niedrig / normal	61

Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitis
ACR	American College of Rheumatology
AML	Akute myeloische Leukämie
ANA	Antinukleäre Autoantikörper
dsDNA	Doppelstrang-DNA
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
AZA	Azathioprin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bspw.	beispielsweise
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
bzw.	beziehungsweise
cANCA	zytoplasmatische ANCA
CHCC	Chapel-Hill Consensus Conference
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	C-reaktives Protein
CYC	Cyclophosphamid
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
eGFR	geschätzte GFR
ERA-EDTA	European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association
EULAR	European League Against Rheumatism
EZR	Extrazellularraum
FGF-23	fibroblast growth factor 23
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinaltrakt
GK	Glukokortikoide
GN	Glomerulnephritis
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
i.v.	intravenös
IL	Interleukin
IQR	Interquartilsabstand
MESNA	2-Mercaptoethansulfonat

Mio.	Million
IFO	Ifosfamid
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MMF	Mycophenolatmofetil
MPO	Myeloperoxidase
MTX	Methotrexat
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	Natrium-Kalium-ATPase
pANCA	perinukleäre ANCA
PNS	Peripheres Nervensystem
PR3	Proteinase 3
PTH	Parathormon
PTHrp	Parathormon-related Protein
RLV	Renal limitierte Vaskulitis
RPGN	Rapid-Progressive Glomerulonephritis
RTX	Rituximab
SD	Standardabweichung
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SLEDAI	SLE Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abstrakt (deutsch)

Einleitung: Autoimmunerkrankungen wie die ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV) oder der systemische Lupus erythematoses (SLE) sind systemische Erkrankungen, die potenziell alle Organe betreffen können. Dies führt zu vielfältigen Symptomen und häufig auch zu einer Einschränkung der Lebensqualität. Beide Erkrankungen können mit dem Immunsuppressivum Cyclophosphamid (CYC) behandelt werden. CYC kann jedoch schwerwiegende Nebenwirkungen aufweisen.

Diese Arbeit befasst sich mit der Frage, ob die in diesem Patientenkollektiv gehäufte Hypophosphatämie in Zusammenhang mit der Gabe von CYC steht. CYC ist ein strukturelles Analogon von Ifosfamid (IFO), welches typischerweise eine Hypophosphatämie verursachen kann. Bei chronischem Phosphatmangel kann es insbesondere zu einem gestörten Knochenstoffwechsel kommen, daher ist die Früherkennung mit folgender Therapie einer Hypophosphatämie von entscheidender Bedeutung, um weitere gesundheitliche Beeinträchtigungen zu verhindern.

Methodik: Die vorliegende Arbeit ist eine retrospektive Analyse der Daten von 212 Patienten. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien verblieben 131 Patienten, deren Daten mittels Aktenstudium erfasst wurden. Neben den Basisdaten der Patienten wurde die krankheitsspezifische Therapie und hier insbesondere die Therapie mit CYC, sowie verschiedene Laborparameter, wie die Parameter des Phosphathaushaltes und die Nierenfunktionsparameter, erfasst. Anschließend folgte eine statistische Analyse dieser Daten mittels SPSS.

Ergebnisse: Von den 131 Patienten wiesen 63 (48%) in den letzten 12 Monaten eine Hypophosphatämie auf. Von diesen 63 Patienten hatten 82,5% der Patienten die Diagnose einer AAV. Die Parameter der Phosphathomöostase sowie die Nierenfunktionsparameter unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen mit erniedrigten beziehungsweise normalen Phosphatwerten. Die Gruppe mit einem zu niedrigen Phosphat hatte häufiger CYC erhalten und auch die Kumulativdosis CYC lag in dieser Gruppe höher, ohne eine statistische Signifikanz zu erreichen. Die weitere krankheitsspezifische Therapie unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen. Patienten mit einer Hypophosphatämie demonstrierten eine signifikant höhere Phosphatausscheidung als Patienten mit normalen Phosphatwerten ($18,2 \pm 9,3\%$ versus $11,1 \pm 4,4\%$; $p=0,012$) und wiesen zudem höchst signifikant häufiger eine inadäquat hohe Phosphatexkretion auf ($p<0,001$). Es fand sich eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen dem Phosphatwert und der Phosphatausscheidung ($r=-0,397$; $p=0,005$).

Schlussfolgerung: Die Ursache der Hypophosphatämie bei diesen Patienten ist durch eine inadäquat hohe Phosphatausscheidung im Sinne eines partiellen Fanconi-Syndroms induziert. Dabei ist ein kausaler Zusammenhang zwischen der Therapie mit CYC und einer Hypophosphatämie anzunehmen, da sich eine deutliche Tendenz zu einer höheren CYC Kumulativdosis in der hypophosphatämischen Gruppe zeigte.

Abstract (englisch)

Objective: Autoimmune diseases like ANCA-associated vasculitis (AAV) and systemic lupus erythematoses (SLE) are systemic diseases that can affect almost every organ with various symptoms and often a restriction of quality of life. Both diseases are commonly treated with the immunosuppressive drug cyclophosphamide (CYC) that may have serious side effects.

The objective of this study is to determine whether CYC is responsible for induction of a hypophosphatemia in this study population. CYC is a structural analogue of ifosfamide (IFO) that can cause hypophosphatemia. Chronic hypophosphatemia can affect bone metabolism, therefore early detection of hypophosphatemia with subsequent therapy plays an important role to prevent further health impairments.

Methods: The present study is a retrospective analysis of 212 patients of which 131 patients remained in the study after the selection process. Data was acquired by studying patient's files and included basic characteristics and disease-specific therapy including the therapy with CYC. Furthermore, laboratory parameters such as parameters of phosphate homeostasis and kidney function were acquired. Statistical analysis was performed with SPSS.

Results: 63 (48.1%) of the 131 patients displayed decreased blood phosphate levels during the last 12 month. Most of these patients (82.5%) were diagnosed with a AAV. Neither parameters of phosphate homeostasis nor kidney function showed a significant difference between the group with decreased or normal phosphate levels. Hypophosphatemic patients had received more often CYC and showed a higher cumulative dose of CYC than the group with normal phosphate levels. However, both differences did not reach statistical significance. Patients with hypophosphatemia had a significant higher urinary excretion of phosphate ($18.2 \pm 9.3\%$ versus $11.1 \pm 4.4\%$; $p=0.012$) and showed significantly more frequently an inadequate high phosphate excretion ($p<0.001$). Furthermore, a significant negative correlation between phosphate levels and excretion of phosphate was observed ($r=-0.397$; $p=0.005$).

Conclusion: The observed high rate of hypophosphatemia in this study population is induced by renal phosphate wasting, most likely a partial Fanconi syndrome. Since the group of

hypophosphatemic patients showed a tendency towards higher cumulative doses of CYC a causal connection between the therapy with CYC and hypophosphataemia appears to be likely.

1 Einleitung

Autoimmunerkrankungen resultieren aus einer Störung der immunologischen Toleranz, in dessen Folge es zu einer immunologischen Reaktion gegen körpereigene Strukturen kommt. In der Mehrzahl der Fälle ist der Auslöser einer Autoimmunkrankheit unbekannt, es werden jedoch Umweltfaktoren, genetische Aspekte sowie bestimmte Infektionen diskutiert. In den westlichen Ländern leiden etwa 3-5 % der Bevölkerung an einer Autoimmunerkrankung, wodurch diese zu den seltenen Erkrankungen gehören (1, 2). Autoimmunerkrankungen können klinisch in organ-spezifische und in systemische Erkrankungen, zu denen die rheumatischen Erkrankungen gehören, unterteilt werden (3). Zu den Autoimmunerkrankungen aus dem rheumatologischen Formenkreis gehören die Kollagenosen, wie der systemische Lupus erythematoses (SLE), die Arthritiden und die Vaskulitiden. Die Vaskulitiden werden nochmals unterteilt in Groß-, Mittel- und Kleingefäßvaskulitiden, je nachdem welche Gefäße betroffen sind (4).

1.1 Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper assoziierte Vaskulitiden

Die ANCA (Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper)-assoziierten Vaskulitiden (AAV) gehören zu den Kleingefäßvaskulitiden und sind gekennzeichnet durch eine nekrotisierende Entzündung der kleinen und mittleren Gefäße, die in fast jedem Organ auftreten kann. Insbesondere durch den häufigen Befall der Nieren und des Respirationstraktes zeigen sie oft einen lebensbedrohlichen Verlauf mit schwerwiegender Einschränkung der Lebensqualität (4).

Die Prävalenz der AAV liegt bei ca. 150/Million (Mio.) und die Inzidenz bei etwa 9,5-16/Mio./Jahr, wobei Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen sind (5-7). Aufgrund der Seltenheit der Erkrankungsgruppe sollten Diagnostik und Therapie der AAV in spezialisierten Zentren durch ein interdisziplinäres und in der Behandlung der AAV erfahrenem Team erfolgen (8).

Nach der neuen Chapel-Hill Consensus Conference (CHCC) im Jahr 2012 gehören zu dieser Erkrankungsgruppe die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, früher Wegener-Granulomatose), die mikroskopische Polyangiitis (MPA), die eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA, früher Churg-Strauss-Syndrom) sowie die renal limitierte Vaskulitis (RLV) (9).

Charakteristischerweise, jedoch nicht obligat, sind bei den meisten Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) nachzuweisen. Dies sind Autoantikörper, die gegen zytoplasmatische Bestandteile in Granulozyten und Monozyten gerichtet sind, wobei die identifizierten Zielantigene Proteinase 3 (PR3) und Myeloperoxidase

(MPO) sind. Dabei weisen die gegen PR3 gerichteten ANCA typischerweise ein zytoplasmatisches Fluoreszenzmuster an ethanol-fixierten neutrophilen Granulozyten auf und werden im Folgenden als cANCA bezeichnet. Die gegen MPO gerichteten ANCA weisen typischerweise ein perinukleäres Fluoreszenzmuster auf und werden als pANCA bezeichnet (10-13).

1990 zeigten Falk et al erstmals, dass ANCA nicht nur serologische Marker der AAV sind, sondern dass sie auch ursächlich an der Pathogenese der Vaskulitis beteiligt sind. Sie demonstrierten, dass ANCA Neutrophile in vitro aktivieren können, welche dann wiederum eine Entzündung der Gefäßwand hervorrufen können (14, 15).

1.1.1 Granulomatose mit Polyangiitis

Die GPA stellt mit einer Inzidenz von 6-12/Mio./Jahr die häufigste AAV dar (5). Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 45 und 60 Jahren (16). Die GPA ist gekennzeichnet durch eine nekrotisierende granulomatöse Entzündung, vor allem im oberen und unteren Respirationstrakt, als auch eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen bis mittelgroßen Gefäße. Zudem ist eine extrakapillär-proliferative und nekrotisierende Glomerulonephritis (GN) typisch (9). Neben dieser Definition der CHCC existieren für die GPA Klassifikationskriterien nach dem American College of Rheumatology (ACR):

- Nasale oder orale Entzündung: orale Ulcera oder eitriges oder blutiges Nasensekret
- Auffälliger Befund im Röntgen-Thorax: Knötchen, Infiltrate oder Kavernen
- Pathologisches Urinsediment: Mikrohämaturie oder Erythrozytenzylinder
- Granulomatöse Entzündung im Biopsat: in der Gefäßwand, perivaskulär oder extravaskulär (Arterie oder Arteriole)

Zur Klassifizierung und der Differenzierung der GPA von anderen primären Vaskulitiden sollten mindestens 2 dieser 4 Kriterien erfüllt sein (17). Ferner sind bei der GPA typischerweise PR3-ANCA nachzuweisen (12).

Die GPA zeigt typischerweise einen stadienhaften Verlauf, dabei sind die verschiedenen Stadien durch die European League Against Rheumatism (EULAR) definiert. Im lokalisierten Stadium ist die Erkrankung auf den HNO-Trakt und die Lunge begrenzt (18). Typisch sind hier bei über 90 % eine blutig-borkige Rhinitis und Sinusitis sowie pulmonale Granulome (50-70%), die Organfunktion ist jedoch nicht bedroht (4, 18). Im Verlauf kann es zu einer systemischen Vaskulitis auch außerhalb von HNO-Trakt und Lunge mit B-Symptomatik kommen. Im Gegensatz zum frühsystemischen Stadium kommt es im generalisierten Stadium auch zu einer

Organdysfunktion. Die ANCA sind in diesem Stadium in der Regel positiv. Das refraktäre Stadium ist definiert durch eine erfolglose Standardtherapie bei einer systemischen Vaskulitis mit bedrohter Organfunktion. Diese Einteilung bildet die Grundlage der stadiengerechten Therapie (18).

Die häufigsten systemischen vaskulitischen Manifestationen dieser vielgestaltigen Erkrankung sind eine Beteiligung der Nieren (50-70%), vor allem im Sinne einer nekrotisierenden GN, und der Lunge (50-70%) mit einer pulmonalen Kapillaritis mit alveolärer Hämorrhagie, mit pulmonalen Raumforderungen oder Infiltraten. Die pulmonalen Granulome treten ausschließlich bei der GPA auf (4). Bei über 90% ist auch der HNO-Trakt betroffen, typischerweise mit einer granulomatösen Entzündung mit blutig-borkiger Rhinosinusitis. Häufig findet sich auch eine Gelenkbeteiligung (60-80%) mit Arthralgien, Myalgien, Arthritiden oder auch eine Augenbeteiligung (bis zu 60%), beispielsweise im Sinne einer Episkleritis, Skleritis, Konjunktivitis, Keratitis, Uveitis oder orbitalen Granulomen (19). Eine Hautbeteiligung (20-30%) mit Purpura und Ulzera ist ebenfalls typisch. Das periphere Nervensystem (PNS) kann auch betroffen sein (40%), dies äußert sich typischerweise durch eine Mononeuritis multiplex oder eine sensomotorische Polyneuropathie. Weitere mögliche Manifestationen können zu finden sein am Herzen (5-20%) mit Myokarditis oder Perikarderguss, im Gastrointestinaltrakt (GIT, 3-8%) mit Ulzera, Blutungen, Perforationen oder auch im zentralen Nervensystem (ZNS, 10%) mit einer Vaskulitis mit ischämischen Blutungen oder auch einer Meningitis. Zusätzlich weisen die meisten Patienten eine ausgeprägte B-Symptomatik auf (20).

1.1.2 Mikroskopische Polyangiitis

Die MPA hat eine Inzidenz von 3/Mio./Jahr und ist damit die zweithäufigste AAV (5). Im Gegensatz zur GPA und EGPA ist die MPA eine reine Vaskulitis ohne Bildung von Granulomen. Sie ist laut CHCC gekennzeichnet durch eine nekrotisierende Vaskulitis, welche vor allem die kleinen Gefäße betrifft, mit wenigen oder absenten Immunablagerungen (pauci-immun). Eine nekrotisierende Arteriitis der kleinen bis mittelgroßen Gefäße kann auch vorkommen. Sehr häufig sind eine nekrotisierende GN und auch eine pulmonale Kapillaritis zu finden (9). Charakteristisch ist der Nachweis von pANCA gegen MPO (21). Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung liegt zwischen 63 und 74 Jahren, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen (5, 22).

Im Gegensatz zur GPA und EGPA sind für die MPA bisher keine Klassifikationskriterien erarbeitet worden. Zur Differenzierung der MPA von den anderen AAV kann das Fehlen der granulomatösen Entzündung beitragen. Daher ist die für die GPA typische blutig-borkige

Rhinosinusitis nicht typisch (22). Charakteristisch ist eine Vaskulitis der Nieren (etwa 80%), die sich hauptsächlich als Rapid-Progressive Glomerulonephritis (RPGN) präsentiert (21). Die MPA kann auf die Niere begrenzt sein oder mit weiteren Organmanifestationen einhergehen (22). Seltener als die Nieren ist die Lunge betroffen, was sich meist durch Dyspnoe, Husten und Hämoptysen äußert. Pulmonale Hämorrhagien sind eine gefürchtete Komplikation der MPA, aber auch der anderen AAV. In Kombination mit einer gleichzeitig auftretenden RPGN wird dies auch als pulmorenales Syndrom bezeichnet (23). Während die alveoläre Hämorrhagie bei allen AAV möglich ist, ist eine Lungenfibrose insbesondere mit MPA assoziiert (4). Weitere Manifestationen können zu finden sein an den Gelenken, der Haut und auch am PNS (typischerweise mit einer Mononeuritis multiplex), Herz, GIT. Selten sind auch die Augen oder das ZNS betroffen. Außerdem ist ebenso wie bei der GPA ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Fieber und Gewichtsverlust typisch (20-22).

1.1.3 Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis

Die EGPA ist mit einer Inzidenz von 1/Mio./Jahr die seltenste Form der AAV und das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt zwischen 43 und 63 Jahren (5). Die EGPA ist nach der Definition der CHCC gekennzeichnet durch eine eosinophilenreiche und nekrotisierende granulomatöse Entzündung, die oft den Respirationstrakt betrifft, und einer nekrotisierenden Vaskulitis vor allem der kleinen bis mittelgroßen Gefäße. Weiterhin zeigt sich eine Assoziation mit Asthma und Eosinophilie (9). Bei der EGPA sind ANCA nur bei etwa 30-40% nachzuweisen. Diese sind dann bei den meisten Patienten gegen MPO gerichtet (6, 24-26).

Für die EGPA existieren ebenfalls Klassifikationskriterien nach dem ACR:

- Asthma: giemende oder hochfrequente Rasselgeräusche bei der Expiration in der Anamnese
- Eosinophilie: >10% Eosinophile im Differenzialblutbild
- Positive Allergieanamnese
- Mono- oder Polyneuropathie
- Nichtfixierte pulmonale Infiltrate: wandernde oder vorübergehende pulmonale Infiltrate
- Abnormalität der Nasennebenhöhlen: akute oder chronische Schmerzen, Druckschmerzen oder radiologische Verschattung der Nasennebenhöhlen
- Extravaskuläre Eosinophilie

Zur Klassifizierung der EGPA sollten mindestens 4 der genannten Kriterien zutreffen (27).

Im Krankheitsverlauf der EGPA können drei verschiedene Phasen unterschieden werden. Die Prodromalphase kann dabei für Monate bis einige Jahre andauern. Sie ist charakterisiert durch atopische Krankheitsbilder, vor allem durch Asthma und allergische Rhinitis. Im Verlauf kommt es dann zur peripheren Eosinophilie und zu eosinophilen Gewebsinfiltrationen mit eosinophiler Pneumonie oder Gastroenteritis. Die dritte Phase ist gekennzeichnet durch eine systemische Vaskulitis, welche sich an verschiedenen Organen manifestieren kann und fast immer begleitet wird von einem allgemeinen Krankheitsgefühl und B-Symptomen. Bei den meisten Patienten finden sich eine polypöse Rhinitis und Sinusitis, typisch sind auch die nichtfixierten Lungeninfiltrate. Häufig sind auch eine Beteiligung der Haut, des PNS, meist mit einer Mononeuritis multiplex, des Herzens und des GIT. Eine GN ist auch möglich, tritt jedoch insgesamt seltener auf als bei den anderen AAV (24, 28-31). Es zeigte sich auch, dass das Vorkommen von ANCA Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat. So haben ANCA-positive Patienten häufiger vaskulitische Manifestationen wie beispielsweise eine periphere Neuropathie oder eine Nierenbeteiligung. ANCA-negative Patienten sind dagegen häufiger von einer Beteiligung des Herzens betroffen, welche insgesamt häufiger bei der EGPA als bei einer anderen AAV auftritt (6, 25, 32).

1.1.4 Renal limitierte Vaskulitis

Die RLV ist eine organlimitierte Form der AAV, die sich lediglich durch eine renale Manifestation präsentiert, typischerweise in Form einer nekrotisierenden pauci-Immun-Glomerulonephritis, und bei der keine anderen Organe betroffen sind (9).

In der Mehrzahl der Patienten (ca. 80%) treten MPO-ANCA auf, bei einem kleineren Teil (ca. 10%) treten gegen PR3 gerichtete ANCA auf (33-35).

1.1.5 Diagnostik der AAV

Bisher existieren keine allgemeinen Diagnosekriterien für die AAV, daher wird die Diagnose gestellt durch eine kombinierte Betrachtung der klinischen Merkmale, der Laborparameter sowie durch eine Biopsie, welche im Sinne der Diagnosesicherung durchgeführt werden sollte (8, 36).

Für die Diagnosestellung ist es aufgrund der möglichen variablen Ausprägungen der AAV notwendig, sämtliche Organsysteme im Hinblick auf eine mögliche Beteiligung zu untersuchen, insbesondere sollte eine Beteiligung der Nieren und der Lunge geprüft werden. Weiterhin sollte eine ausführliche Labordiagnostik erfolgen mit der Anfertigung eines Blutbildes sowie der

Bestimmung der Entzündungsparameter (C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)) und der Retentionsparameter (Kreatinin, glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Harnstoff) (4). Bei Verdacht auf eine AAV sollten schließlich rasch die ANCA bestimmt werden, wobei ein positiver Nachweis zur Diagnosesicherung beitragen kann (8). Es ist jedoch zu beachten, dass bei einem negativen ANCA-Resultat eine AAV nicht ausgeschlossen werden und zudem ANCA auch bei anderen Erkrankungen nachgewiesen werden können (37, 38). Daneben ist der ANCA-Status auch im Verlauf prognostisch bedeutsam (39, 40). Zusätzlich sollte eine Untersuchung des Urins mittels eines Urinstatus sowie -sediments durchgeführt werden. Bei Erstdiagnose einer AAV sollte eine histologische Sicherung des Verdachts mittels Biopsie erfolgen: zum Beispiel der nasalen Mukosa, von pulmonalen Rundherden oder der Niere bei Verdacht auf eine GN (4). Auch durch die EULAR / European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) wird eine biopsische Sicherung als Goldstandard zur Diagnosesicherung empfohlen (36). Mittels des Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) kann die Aktivität der Vaskulitis erfasst werden. Dabei werden verschiedene Organsysteme hinsichtlich möglicher Manifestationen der Vaskulitis und das Vorhandensein von Allgemeinsymptomen beurteilt (41).

1.1.6 Therapie der AAV

Die Therapie der AAV erfolgt individuell angepasst an die Aktivität und das Stadium der Erkrankung. Dabei wird zwischen einer remissionsinduzierenden und einer remissionserhaltenden Therapie unterschieden (36). Remission ist definiert durch die Abwesenheit von jeglichen Zeichen einer Aktivität der Grunderkrankung (18).

2016 erschienen neue Empfehlungen zur Therapie der AAV durch die EULAR / ERA-EDTA (36). Diese sind eine überarbeitete Version der Empfehlungen der EULAR von 2009 (42).

Zur Remissionsinduktion einer neu diagnostizierten oder lebensbedrohlichen AAV wird eine Kombination aus Glukokortikoiden (GK) mit Cyclophosphamid (CYC) oder Rituximab (RTX) empfohlen (36). Die Induktionstherapie mit GK erfolgt dabei meist als Hochdosistherapie, die Dosis beträgt dabei entweder 1 mg/kg/d (maximal 80 mg/d) oder 250-500 mg/d Methylprednisolon als intravenöse (i.v.) Stoßtherapie, mit anschließender schrittweisen Dosisreduktion (36, 43). Nach drei bis fünf Monaten sollte die Dosis schrittweise auf 7,5 bis 10 mg reduziert worden sein (44). In der kürzlich erschienenen PEXIVAS Studie konnte demonstriert werden, dass ein schnellerer Steroidentzug vergleichbar wirksam bei geringerer

Nebenwirkungsrate ist, so dass dieses als aktueller Standard der Therapie betrachtet werden sollte (45).

CYC kann entweder täglich oral eingenommen oder als intravenöse Pulstherapie appliziert werden. Die tägliche orale Dosis beträgt hierbei 2 mg/kg/d. Bei der Stoßtherapie beträgt die Dosierung 15 mg/kg (maximal 1200 mg) und wird initial in drei Stößen alle zwei Wochen und dann alle 3 Wochen verabreicht (44).

Seit Erscheinen der CYCLOPS-Studie wird die intravenöse Bolustherapie anstatt der oralen CYC-Einnahme empfohlen. In dieser randomisiert kontrollierten Studie wurde gezeigt, dass sich die CYC-Pulstherapie und die orale CYC-Gabe bezüglich des Erreichens einer Remission nicht unterscheiden, wobei in der Gruppe der Patienten mit einer intravenösen Bolustherapie die kumulative CYC-Dosis um etwa 50% niedriger war. Dies ist in Hinblick auf die von der Kumulativdosis abhängige Rate an kurz- und langfristigen Nebenwirkungen erstrebenswert. So zeigten sich auch in dieser Untersuchung in der Gruppe der Patienten, die eine CYC-Stoßtherapie erhielten, weniger Fälle von Leukopenie als in der oralen CYC-Gruppe (46). In der Langzeitauswertung dieser Studie zeigte sich trotz einer höheren Rezidivrate in der Pulsgruppe kein Unterschied in der Mortalitätsrate und auch kein Unterschied in der Nierenfunktion zwischen den beiden Gruppen (47).

2010 wurden gleich zwei randomisiert kontrollierte Studien (RAVE und RITUXVAS) publiziert, die die Wirksamkeit von RTX im Vergleich zu CYC mit dem Ziel der Remissionsinduktion bei AAV untersuchten. In diesen beiden Studien wurde nachgewiesen, dass kein Unterschied in der Wirksamkeit bezüglich des Erreichens einer Remission zwischen beiden Medikamenten besteht. In der Therapie eines Rezidives erwies sich RTX sogar als überlegen. Zwischen den Nebenwirkungsraten in den beiden Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied, jedoch war der Beobachtungszeitraum zu kurz, um die langfristigen Folgen einer CYC-Therapie beurteilen zu können (48, 49). Auch nach 18 Monaten wurde kein signifikanter Unterschied in den Nebenwirkungsraten zwischen den beiden Gruppen gefunden und auch in anderen Untersuchungsaspekten, wie beispielsweise der Nierenfunktion, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (50).

In den überarbeiteten Empfehlungen von 2016 wurde dies berücksichtigt und RTX als alternative Therapieempfehlung zu CYC mit aufgenommen (36). Analog zu den beiden Studien sollte RTX 375 mg/m² 4-mal in wöchentlichem Abstand gegeben werden.

CYC oder RTX sollten bis zum Erreichen einer Remission verabreicht werden, jedoch nicht weniger als 3 und nicht mehr als 6 Monate. Die Dosis sollte dabei an das Alter und die Nierenfunktion angepasst werden (44).

Bei nicht organbedrohender AAV wird eine Therapie mit Methotrexat (MTX) oder Mycophenolatmofetil (MMF) jeweils in Kombination mit GK empfohlen. MTX sollte dabei MMF vorgezogen werden, falls keine Kontraindikation für MTX besteht (36, 44). MMF ist insbesondere bei nicht organbedrohender MPA mit milder bis moderater Nierenbeteiligung in Betracht zu ziehen (51).

Bei einem Major Relaps (Rezidiv) einer organbedrohenden oder lebensbedrohlichen AAV werden ebenfalls GK in Kombination mit CYC oder RTX empfohlen. Da sich RTX in der Therapie eines Rezidivs in der RAVE-Studie CYC als überlegen zeigte, hat RTX in dieser Situation einen höheren Empfehlungsgrad als CYC (36, 49).

Plasmapherese ist eine ergänzende Therapiemöglichkeit bei Patienten im schweren Stadium, also bei Patienten mit einem Serumkreatinin $>500 \mu\text{mol/l}$ infolge einer RPGN oder mit einer diffusen alveolären Hämorrhagie (36). In der MEPEX-Studie konnte nachgewiesen werden, dass durch ergänzende Plasmapherese das Risiko einer terminalen Niereninsuffizienz und die Mortalität geringer war als ohne (52). Allerdings konnte dies in der Langzeitauswertung nicht bestätigt werden (53). Die PEXIVAS-Studie ist die bisher größte Studie, in der überprüft wurde, inwieweit Patienten mit einer schweren AAV von einer Plasmapherese profitieren. In dieser Studie zeigte sich ebenfalls keine Reduktion der Inzidenz der terminalen Nierenerkrankung oder der Todesfälle durch den Einsatz einer Plasmapherese. Es konnte in dieser Studie jedoch gezeigt werden, dass ein dosisreduzierter Einsatz der GK der Standarddosis nicht unterlegen war und zudem das Risiko schwerer Infektionen im ersten Jahr der Therapie hierdurch vermindert werden konnte (45).

Nach Erreichen einer Remission erfolgt eine remissionserhaltende Therapie. Diese sollte mit einem weniger toxisch wirkenden Medikament als CYC erfolgen. Empfohlen wird hierfür eine Kombination aus niedrigdosierten GK mit entweder Azathioprin (AZA), RTX, MTX oder MMF (36). AZA zeigte sich als ebenso wirksam in der Rezidivprophylaxe wie orales CYC, wobei durch die Gabe von AZA eine hohe Kumulativdosis des CYC, mit den damit verbundenen Risiken, vermieden werden konnte (54). AZA in einer Dosierung von 2 mg/kg/d ist daher die erste Wahl bei der Erhaltungstherapie (36).

In einer weiteren Studie erwies sich MTX als nicht weniger effektiv und sicher als AZA (55). Dies konnte auch in der Langauswertung bestätigt werden (56). MMF kommt wie bei der Therapie zur Remissionsinduktion vor allem bei nicht lebensbedrohlicher MPA mit milder bis moderater Nierenbeteiligung in Betracht (51).

Aktuell kommt allerdings auch dem RTX eine immer größere Bedeutung in der Erhaltungstherapie zu. Ein Grund hierfür ist die MAINRITSAN-Studie. In dieser zeigte sich eine verringerte Rezidivrate in der RTX-Gruppe im Vergleich zur AZA-Gruppe. RTX wird zur Rezidivprophylaxe

alle 6 Monate i.v. gegeben in einer Dosierung von 500 mg (57). Den höchsten Empfehlungsgrad zur remissionserhaltenden Therapie besitzt allerdings das AZA (94%) in einer Dosierung von 2 mg/kg/d, dann kommt RTX mit 59%, und dann MTX und MMF mit jeweils 53%. Die empfohlene Dosierung für MTX ist dabei 20-25 mg/kg/Woche und für MMF 2 g/d (36, 44). Bei der Wahl des Medikaments zur Remissionserhaltung spielen außerdem das Nebenwirkungsprofil sowie individuelle Faktoren eine Rolle, wie beispielsweise die Art der Vaskulitis sowie eventuelle Begleiterkrankungen des Patienten. Die remissionserhaltende Therapie sollte für mindestens 24 Monate fortgeführt werden (36).

Bei Patienten mit einer therapierefraktären Erkrankung sollte das remissionsinduzierende Medikament gewechselt, also RTX gegen CYC beziehungsweise CYC gegen RTX ausgetauscht werden. Dabei zeigte sich insbesondere RTX wirksam bei therapierefraktären Patienten, die zuvor mit CYC behandelt wurden. Falls RTX nicht verfügbar ist, kann ein Wechsel von der i.v. Stoßtherapie zur oralen Therapie mit CYC erfolgreich sein (58).

Während der gesamten Dauer der Therapie ist es notwendig, regelmäßig Nachuntersuchungen durchzuführen, inklusive Blut- und Urinuntersuchung, um den Krankheitsverlauf und das Ansprechen auf die Therapie beurteilen zu können. Ferner können so eventuelle Nebenwirkungen der Therapie erfasst werden, sodass frühzeitig entsprechende Gegenmaßnahmen eingeleitet werden können (36).

1.1.7 Prognose der AAV

Untherapiert haben die AAV eine sehr schlechte Prognose, es kommt nach raschem Krankheitsverlauf durchschnittlich nach etwa 5 Monaten zum Tod (59). Die Mortalität der GPA und MPA ohne Therapie beträgt etwa 90% nach einem Jahr (60). Nur wenige Patienten zeigen einen langsameren, chronischen Verlauf und überleben bis zu 4 Jahre (59).

Durch die Einführung der immunsuppressiven Therapie mit GK und CYC hat sich die Prognose der AAV deutlich verbessert, jedoch auf Kosten von häufigen Früh- und Spätfolgen als Nebenwirkung der Therapeutika (57, 61). Die Überlebensraten für Patienten mit Nierenbeteiligung nach einem beziehungsweise (bzw.) fünf Jahren betragen 82 bzw. 76% (49). Insbesondere eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz ist jedoch weiterhin eine die Prognose einschränkende Folge einer AAV (4). So liegen die 5-Jahres-Überlebensraten für die GPA bei 69-91%, für die MPA bei 45-76% und für die EGPA bei 60-97% (6, 24, 62). Die 10-Jahres-Überlebensraten liegen für die GPA bei etwa 75% und für die MPA bei etwa 85% (56).

Eine krankheitsfreie Remission kann erreicht werden, Rezidive sind jedoch häufig (36). Das Risiko eines Rezidivs steigt im Laufe der Zeit an, nach 12 Monaten entwickeln etwa 20% und nach 5-10 Jahren bis zu 60% der Patienten ein Rezidiv, wobei die GPA insgesamt am häufigsten rezidiert (44, 56, 63). Etwa 35% der Patienten mit einer MPA entwickeln im Verlauf der Erkrankung ein Rezidiv (21, 22).

Als prognostisch ungünstig für die GPA und die MPA zeigt sich vor allem die Nierenbeteiligung als auch eine kardiovaskuläre und gastrointestinale Beteiligung (21, 63-65). Bei der EGPA zeigt sich insbesondere die Herzbeteiligung als ungünstig für die Prognose. Da eine Beteiligung des Herzens häufiger bei ANCA-negativen Patienten auftritt, ist in diesem Falle ein negativer ANCA-Status als prognostisch ungünstig anzusehen und weist auf eine höhere Mortalität hin (6, 24, 65). Insbesondere die Frühmortalität in den ersten 12 bis 18 Monaten ist mit etwa 10% erhöht (46, 65-67). Dabei ist ein Großteil der Todesursachen (etwa 50-60%) durch die Nebenwirkungen der Therapeutika zu erklären. Der hauptsächliche Grund hierfür sind Infektionen, welche in erster Linie einer aggressiven immunsuppressiven Therapie mit hohen Dosen an GK geschuldet sind (4, 65). Im Gegensatz hierzu ist die Todesursache der im ersten Jahr verstorbenen Patienten nur bei 14% die Grunderkrankung (66).

Bei den Todesursachen im späteren Krankheitsverlauf spielen insbesondere Herz-Kreislauf-Erkrankungen, maligne Erkrankungen und auch weiterhin Infektionen eine Rolle (68, 69). So ist die Lebensqualität der Patienten nicht nur durch die Erkrankung selbst, sondern auch durch die Nebenwirkungen der Therapeutika stark eingeschränkt (70).

1.2 Systemischer Lupus erythematodes

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung aus der Gruppe der Kollagenosen mit heterogener klinischer Symptomatik und einem variablen Krankheitsverlauf. Dieser ist gekennzeichnet durch verschiedenste Autoantikörper und sich daraus ergebenden Immunkomplexablagerungen, woraus vielfältige Manifestationen resultieren (71, 72). Typischerweise zeigt sich ein Befall der Haut, der Gelenke, des Zentralnervensystems sowie der Nieren, so findet sich bei etwa 50-60% der Patienten eine Lupusnephritis (73, 74). Weiterhin zeigt sich häufig eine ausgeprägte systemische Entzündung, welche wesentlich die Lebensqualität und die Prognose beeinflusst (75).

Die Prävalenz des SLE in Deutschland liegt bei 36,7/100.000 mit einem Verhältnis von Frauen zu Männern von 9:1, wobei insbesondere Frauen im gebärfähigen Alter betroffen sind (76-78).

Durch die Bildung von typischerweise antinukleären Autoantikörpern (ANA), insbesondere gegen Doppelstrang-DNA (dsDNA), welche sich gegen Blut-, Nerven- oder Endothelzellen richten, kommt es zu einer entzündlichen Schädigung des Gewebes. Zudem kommt es zu Immunkomplexablagerungen, die über eine Komplementaktivierung in nahezu jedem Organ Entzündungen hervorrufen können. Ein typisches Beispiel hierfür ist die Immunkomplex- Glomerulonephritis (71, 72, 75).

Aufgrund der Vielfalt der Symptome ist eine rasche und eindeutige Diagnostik oft erschwert. Die ACR Klassifikationskriterien für den SLE wurden 1982 sowie auch 1997 überarbeitet und werden weltweit angewandt (79, 80). 2012 erschienen zudem die Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) Kriterien, welche in der Klinik häufig parallel zu den ACR- Klassifikationskriterien angewandt werden (81). 2019 wurden schließlich durch die EULAR und die ACR die Klassifikationskriterien erneut überarbeitet. Als Voraussetzung für die Diagnose eines SLE wurde nun der positive Nachweis von ANA mit einem Titer von mindestens 1:80 definiert. Die weiteren Symptome und Kriterien werden anhand eines Punktesystems bewertet, wobei für die Diagnose eines SLE mindestens eine Punktzahl von 10 Punkten erreicht werden muss. Weiterhin darf ein Kriterium nicht gezählt werden, wenn es eine andere wahrscheinlichere Erklärung hierfür gibt. Diese neuen Klassifikationskriterien erreichen eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 95 % (82).

Eine genaue Auflistung der Kriterien von 2019 von Aringer et. al zeigt die Tabelle 1 (82).

Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose eines SLE nach Aringer et al. (2019)

Eingangskriterium	ANA-Titer \geq 1:80	
Klinische Kriterien		Punkte
	Fieber	2
Hämatologisch	Leukopenie	3
	Thrombozytopenie	4
	Autoimmune Hämolyse	4
Neuropsychiatrisch	Delir	2
	Psychose	3
	Krampfanfall	5
Mukokutan	Nicht-vernarbende Alopezie	2
	Orale Ulzera	2
	Subakut kutaner oder diskoider Lupus erythematodes	4
	Akut kutaner Lupus erythematodes	6
Serositis	Pleura- oder Perikarderguss	5
	Akute Perikarditis	6
Muskuloskelettal	Gelenkbeteiligung	6
Renal	Proteinurie > 0,5g/24h	4
	Lupusnephritis Klasse II oder V (Biopsie)	8
	Lupusnephritis Klasse III oder IV (Biopsie)	10
Immunologische Kriterien		
Antiphospholipid-Antikörper	Anti-Cardiolipin-Antikörper oder	2
	Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörper oder	
	Lupus-Antikoagulans	
Komplementproteine	Erniedrigtes C3 oder C4	3
	Erniedrigtes C3 und C4	4
SLE-spezifische Antikörper	Anti-dsDNA-Antikörper oder	6
	Anti-Smith-Antikörper	

Ein Aktivitätsscore zur Ermittlung der Aktivität des SLE, ist der SLE Disease Activity Index (SLEDAI). Es werden hierfür 24 klinische und immunologische Kriterien beurteilt und für das jeweilige Vorhandensein Punkte vergeben (83, 84).

1.2.1 Therapie des SLE

Die Therapie des SLE richtet sich nach den individuellen Organmanifestationen und der Schwere der Erkrankung. Die Therapie beruht dabei auf den 2019 erschienen Empfehlungen der EULAR, welche eine überarbeitete Version der EULAR-Empfehlungen für die Therapie des SLE von 2008 darstellen (85, 86).

Bei allen Patienten mit einem SLE sollten bestimmte Basismaßnahmen durchgeführt werden (87). Dazu gehören ein hoher UV-Schutz der Haut, die Substitution von Vitamin D, die Durchführung von zusätzlichen Impfungen, beispielsweise gegen Influenza und Pneumokokken, sowie die bereits frühzeitige Minimierung der Risikofaktoren für eine Atherosklerose (75). Zudem sollten alle Patienten mit einem SLE Hydroxychloroquin erhalten, da vielfältige positive Effekte nachgewiesen wurden. In Studien hat sich hierbei eine Dosis von 6,5 mg/kg/d etabliert, wobei noch untersucht werden sollte, ob eine geringere Dosis von 5 mg/kg/d möglicherweise einen ähnlichen klinischen Effekt mit geringeren Nebenwirkungen erreichen könnte (86, 88).

Glukokortikoide (GK) sind insbesondere in der Akuttherapie eines SLE-Schubs bedeutsam, da sie zu einer schnellen Besserung der Symptomatik beitragen können. Diese sollten jedoch rasch reduziert werden auf eine Tagesdosis von 7,5 mg Prednisolonäquivalent oder weniger, um schwerwiegende Nebenwirkungen zu vermeiden (86, 89). Es sind hierbei zwei verschiedene Therapieansätze möglich: Zum einen die intravenöse Gabe von Methylprednisolon in einer von der Schwere der Erkrankung und dem Körpergewicht abhängigen Dosis und die anschließende Umstellung auf eine orale ausschleichende Medikation mit GK. Insbesondere bei einer akuten organbedrohenden Erkrankung werden nach Ausschluss einer Infektion initial hohe Dosen Methylprednisolon, üblicherweise zwischen 250-1000 mg/d für drei Tage, verabreicht (86, 90). Zum anderen die Verordnung von GK in geringerer Dosis als orale Medikation in Kombination mit einer frühen Etablierung eines alternativen Immunsuppressivums, wodurch ein anschließendes Ausschleichen der GK erleichtert werden könnte (86).

Bei Patienten ohne organbedrohende Manifestationen kann langfristig die Behandlung mit Hydroxychloroquin ausreichen. Falls sich die GK jedoch nicht unter die Tagesdosis von 7,5 mg Prednisolonäquivalent reduzieren lassen, ist die Verordnung eines weiteren Immunsuppressivums empfohlen (91).

Die Wahl des IS hängt dabei von den vorhandenen Organmanifestationen, dem Alter des Patienten, einem eventuell vorhandenem Kinderwunsch sowie von dem Nebenwirkungspotenzial und den anfallenden Kosten ab (86). In Frage kommen hierbei insbesondere Methotrexat (MTX), Azathioprin (AZA), Mycophenolatmofetil (MMF) und Belimumab. Die beste Evidenzlage liegt hierbei für MTX vor, welches auch aufgrund der relativ geringen Dosis als relativ sicher gilt. MTX kann insbesondere Gelenk- und Hautveränderungen sowie die allgemeine Krankheitsaktivität günstig beeinflussen. Bei einer reduzierten Nierenfunktion darf MTX jedoch nicht verordnet werden, da sich in diesem Fall toxische Metaboliten akkumulieren können. Die empfohlene Dosierung beträgt hierbei in der Regel 20 mg/Woche per os oder subkutan in Kombination mit der Gabe von Folsäure 5-10 mg/Woche (75, 86, 91, 92).

AZA kann im Gegensatz zu MTX auch in der Schwangerschaft eingenommen werden (93). Es kann als Immunsuppressivum bei einem SLE bei fast allen mittelschweren Organmanifestationen eingesetzt werden und auch als Erhaltungstherapie nach Gabe von CYC bei einer Lupusnephritis (85, 86). Die übliche tägliche Dosis liegt dabei bei 2 mg/kg und kann im Verlauf häufig reduziert werden (75, 94).

MMF ist bei der Behandlung von SLE, auch bei renalem Befall, ein potentes Immunsuppressivum und zeigte sich in einer 2017 erschienenen Studie sogar AZA überlegen was das Erreichen einer Remission und die Reduktion von Rezidiven anging (95-98). Auch bei der Behandlung einer Lupusnephritis wirkte MMF, mit einer Dosis von 2 g täglich, tendenziell besser als AZA (94, 99, 100). Die teratogene Wirkung schränkt die Empfehlung jedoch insbesondere bei Frauen im gebärfähigen Alter klar ein (86).

Bei einer organbedrohenden Erkrankung, insbesondere bei einem renalen, kardiopulmonalen oder neuropsychiatrischen Befall, oder auch bei einem therapierefraktären Verlauf ist die Behandlung mit CYC eine Therapieoption. Aufgrund der gonadotoxischen Wirkung sowie der Infektionsgefahr und des erhöhten Malignitätsrisikos sollte die Indikation jedoch genau geprüft werden (86, 101-104). Insbesondere bei einer schweren Lupusnephritis kann CYC das Risiko eines Organversagens jedoch verringern und damit die Prognose entscheidend beeinflussen (105). Die Dosis liegt hierbei in der Regel nach dem dosisreduzierten Euro-Lupus-Schema bei 6 x 500 mg CYC intravenös alle 14 Tage, also einer Gesamtdosis von 3 g mit einer anschließenden Erhaltungstherapie mit AZA (106).

Wenn keine organbedrohende Erkrankung vorliegt, die Erkrankung jedoch nicht so weit kontrolliert werden kann, dass die Prednisolondosis auf unter 7,5 mg/d reduziert werden kann, auch nicht durch AZA oder MTX, ist das Biologikum Belimumab eine weitere Therapieoption. Dabei profitieren besonders Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität (bspw. SLEDAI > 10) mit Haut-, muskuloskelettalen und serologischen Manifestationen am meisten (86, 107-109).

Belimumab bessert die Symptomatik allerdings erst nach ca. 3-6 Monaten, kann aber relativ rasch eine Lupus-Fatigue verbessern und schwere Schübe reduzieren (110, 111). Seit 2017 ist Belimumab als subkutane Applikationsform verfügbar, hierbei werden einmal wöchentlich 200 mg verabreicht, wodurch das Risiko der schweren protrahiert auftretenden Infusionsreaktion bei der intravenösen Gabe vermieden wird (111).

Ein weiteres Biologikum ist der Anti-B-Zell-Antikörper RTX, welches off-label bei schweren renalen oder extrarenalen, insbesondere hämatologischen und neuropsychiatrischen Manifestationen sowie auch bei therapierefraktärer Erkrankung eingesetzt werden kann (86). Bei

einer Lupusnephritis wird RTX typischerweise bei einem Versagen der Therapie der ersten Wahl (CYC, MMF) oder bei einer rezidivierenden Erkrankung in Betracht gezogen (112, 113).

Bisher existiert keine einheitliche Dosisempfehlung für RTX, in einigen Studien erhielten die Patienten initial 2 x 1000 mg in 14-tägigem Abstand bzw. insgesamt viermal jeweils 1000 mg RTX intravenös verabreicht an Tag 1, 15, 168 und 182, in anderen Studien erhielten die Patienten 4 x 375 mg/m² (114-118). Daneben finden sich in verschiedenen Studien zunehmende Hinweise für die Wirksamkeit neuerer B-Zell-depletierender-Antikörper wie zum Beispiel (z. B.) Obinutuzumab (119).

1.2.2 Prognose des SLE

Die Prognose hat sich in den vergangenen Jahrzehnten deutlich verbessert. 1955 lagen die 5- bzw. 10-Jahre-Überlebensraten bei 5% bzw. 0%, 2003 lag die Überlebensrate nach 5 Jahren bei 95% und nach 10 Jahren bei 92%. Dies ist insbesondere auf eine frühere Diagnosestellung und ein verbessertes Therapiemanagement zurückzuführen (120-122).

Zu einer erhöhten Frühmortalität tragen vor allem bakterielle Infektionen als Folge der Immunsuppression bei hoher Krankheitsaktivität bei (123, 124). Nach längerer Krankheitsdauer überwiegen kardiovaskuläre Komplikationen, welche auch die häufigste Todesursache von SLE-Patienten darstellen (84, 125). Hierbei spielt insbesondere das erhöhte Risiko einer Atherosklerose bei einer SLE Erkrankung durch die systemische Entzündung und die Nebenwirkung der Glukokortikoide eine Rolle (75).

Ein weiterer entscheidender prognostischer Faktor ist eine möglicherweise vorhandene Lupusnephritis mit dem Risiko eines Nierenversagens (74).

1.3 Cyclophosphamid

Cyclophosphamid (CYC) hat eine alkylierende Wirkung und ist ein häufig eingesetztes Zytostatikum beispielsweise bei einem malignen Lymphom oder bei Brustkrebs (126-128). In geringerer Dosierung wird CYC auch als Immunsuppressivum verwendet, vor allem bei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen wie SLE oder Vaskulitiden (68, 129, 130).

Das zytotoxische Potential wurde entdeckt, nachdem im ersten Weltkrieg das Kampfgas Lost (Senfgas, Dichlordiethylsulfid) eingesetzt und neben der haut- und lungentoxischen Wirkung eine Schädigung von stark proliferierendem Gewebe wie zum Beispiel des Knochenmarks festgestellt wurde (129, 131). Nach dieser Entdeckung wurde 1958 CYC als erstes Stickstoff-Lost-Derivat

entwickelt und als Zytostatikum eingeführt (132).

CYC ist ein Pro-Drug und wird erst über die Leber durch das Cytochrom-P450-System aktiviert. Dabei entsteht zunächst 4-Hydroxycyclophosphamid, was anschließend zu Aldophosphamid metabolisiert wird. Aldophosphamid wird schließlich gespalten in den aktiven Wirkstoff Phosphoramid-Mustard und Acrolein. Phosphoramid-Mustard bildet durch die Alkylierung von zwei DNA-Basen Quervernetzungen (cross-links) zwischen DNA-Strängen, welches zu Einzel- und Doppelstrangbrüchen mit daraus resultierendem Zelltod durch Apoptose führt (129, 131, 133-135). Bei der Metabolisierung von CYC entsteht zudem Chloracetaldehyd, welches für die neuro- sowie die nephrotoxische Wirkung von CYC verantwortlich ist (136, 137).

Das bei der Metabolisierung von CYC entstehende urotoxische Acrolein ist für die möglicherweise dosislimitierende hämorrhagische Zystitis verantwortlich (138, 139).

Die bei der Therapie von Autoimmunerkrankungen im Vergleich zur zytostatischen Therapie eingesetzten geringeren Dosen von CYC führen zu einer selektiveren Immunmodulation der regulatorischen T-Zellen mit einer verringerten Sekretion von Interferon-gamma und Interleukin (IL)-12 und einer verstärkten Sekretion der Th2-Zytokine IL-4 und IL-10 (140).

CYC kann oral oder intravenös verabreicht werden. Die Eliminationshalbwertszeit von CYC liegt zwischen 5-9 Stunden (141, 142). Die Ausscheidung erfolgt dabei hauptsächlich über die Nieren (142). Die geringe renale Clearance von CYC ist dabei möglicherweise auf eine tubuläre Reabsorption zurückzuführen ist. Die renale Clearance von CYC ist dabei abhängig von der Diurese und kann durch eine verstärkte Diurese erhöht werden (143, 144).

CYC kann neben der hämorrhagischen Zystitis weitere zum Teil schwere kurz- und langfristige Nebenwirkungen verursachen, die zu einem Abbruch der Therapie führen können und erhebliche Auswirkungen auf die Morbidität und Mortalität haben können. Zu diesen gehören, neben der bereits genannten hämorrhagischen Zystitis, akute Tubulusnekrose, Myelosuppression, erhöhtes Infektionsrisiko, Infertilität, Kardiotoxizität, pulmonale Fibrose, Alopezie, Nausea, Emesis sowie ein erhöhtes Malignomrisiko (insbesondere Blasenkarzinom und Leukämie) (145-150).

Höhere Dosen CYC sind dabei mit einem vermehrtem Auftreten der Nebenwirkungen sowie einer höheren Mortalität assoziiert (146). So verdoppelt sich beispielsweise das Risiko für ein Blasenkarzinom mit der Zunahme der kumulativen CYC-Dosis um etwa 10 g (148). Das Risiko für eine akute myeloische Leukämie (AML) korreliert ebenfalls mit der kumulativen CYC-Dosis (147).

Bei allen Patienten, die CYC erhalten, sollten regelmäßige Blut- sowie Urinuntersuchungen durchgeführt werden, um frühzeitig Auffälligkeiten zu bemerken (135, 151). Parallel zur intravenösen Gabe von CYC sollte eine antiemetische Therapie erfolgen. Um den toxischen

Einfluss der CYC-Metabolite auf den Urogenitaltrakt zu reduzieren, sollten die Patienten dazu angehalten werden, viel zu trinken und es sollte zusätzlich 2-Mercaptoethansulfonat (MESNA), welches den toxischen Wirkstoff Acrolein bindet, verabreicht werden (36, 152-154).

Da die kurz- sowie auch die langfristigen Nebenwirkungen einer Therapie mit CYC von der kumulativen Dosis abhängen, sollte diese so gering wie möglich sein. Dies kann, wie z.B. auch bei der Behandlung einer AAV, durch die intravenöse Stoßtherapie im Vergleich zu einer oralen Therapie mit CYC erreicht werden (145).

1.3.1 Ifosfamid

Ifosfamid (IFO) ist ein strukturelles Analogon zu CYC und unterscheidet sich von diesem nur durch die Verschiebung einer Clorethylgruppe (133). IFO ist ebenfalls ein alkylierend wirkendes Zytostatikum, welches seit den frühen 70er Jahren verwendet wird (155). Es wird zur Therapie verschiedener Krebserkrankungen eingesetzt, beispielsweise bei einem Lungenkarzinom, bei einem Mamma-, Ovarial- oder Zervixkarzinom sowie auch bei einem Sarkom oder Lymphom (156). IFO ist wie CYC ein Pro-Drug und wird in der Leber zu dem aktiven Wirkstoff Ifosfamid-Mustard metabolisiert (157). Die Ausscheidung erfolgt wie bei CYC größtenteils renal (158).

Die hämorrhagische Zystitis durch Acrolein tritt bei IFO bereits bei niedrigeren Dosierungen im Vergleich zu CYC auf und kann dosislimitierend sein (159). Wird parallel zur Therapie mit IFO Mesna verabreicht, um einer hämorrhagischen Zystitis vorzubeugen, stehen zentralnervöse Nebenwirkungen im Vordergrund, welche ebenfalls dosislimitierend sein können (157, 160).

Zudem kann IFO einen Schaden der renalen Tubuli verursachen, wobei die proximalen Tubuli am häufigsten betroffen sind (159, 161, 162). IFO kann sowohl eine akute als auch eine chronische renale Schädigung verursachen (163-166). Das bei der Metabolisierung von IFO entstehende Chloracetaldehyd ist dabei hauptsächlich für diese renale Schädigung verantwortlich (167).

Klinisch zeigt sich dies insbesondere durch einen renalen Verlust von Phosphat und Bikarbonat, was eine Hypophosphatämie und auch eine renal tubuläre Azidose zur Folge haben kann (168, 169). Manche Patienten entwickeln in Folge der Therapie mit IFO ein Fanconi-Syndrom (162, 170). Bei Kindern, die IFO erhalten hatten, zeigte sich bei bis zu 30% eine renale Schädigung, wobei unter anderem eine hohe Kumulativdosis IFO das Risiko hierfür erhöhte (162, 166, 169, 171-173). In anderen Studien zeigten sich durch eine Therapie mit IFO bei bis zu 11% schwere nephrotoxische Effekte sowie bei bis zu 90% subklinische tubuläre Störungen mit Veränderungen einzelner Parameter (166, 168, 169, 172, 174, 175).

1.3.2 Fanconi-Syndrom

Bei einem Fanconi-Syndrom liegt eine Störung der proximalen Nierentubuli vor, wodurch es zu einer erhöhten renalen Ausscheidung von Glukose, Aminosäuren, Phosphat, Bikarbonat, Harnsäure, Natrium, Kalium, Magnesium sowie kleinen Proteinen kommt, also zusammenfassend gesagt Substanzen, die normalerweise in den proximalen Tubuli rückresorbiert werden (176, 177). In schweren Fällen führt dies zu einer Azidose, Dehydratation, Elektrolytstörungen wie z.B. eine Hypophosphatämie, Rachitis, Osteomalazie sowie Wachstumsstörungen (177). Dessen zugrunde liegt meist eine Funktionsstörung der Transporter in den proximalen Tubuli, welche angeboren oder sekundär durch toxische Effekte bspw. durch Medikamente entstehen kann (168, 177).

1.4 Phosphatstoffwechsel

Phosphat ist ein entscheidender Bestandteil des Körpers und an vielen wichtigen Funktionen beteiligt. Phosphat ist essenziell an der Knochenmineralisation beteiligt und bildet zusammen mit Calcium Hydroxylapatit, was für die Stabilität der Knochen verantwortlich ist. Außerdem ist Phosphat ein Bestandteil der Zelldoppelmembran. Es ist an der Bildung des wichtigsten Energiespeichers der Zellen, dem ATP, beteiligt, und auch in den Nukleinsäuren der DNA sowie in cAMP enthalten. Damit spielt Phosphat eine wichtige Rolle beim Stoffwechsel, in der Signaltransduktion der Zellen und der Aktivierung von Enzymen (178-180).

Der menschliche Körper enthält durchschnittlich etwa 680g (25 mmol) Phosphat, wovon sich mit 85% der Großteil im Skelettsystem befindet. 10-15% sind im Weichteilgewebe enthalten und weniger als 1% befindet sich im Extrazellularraum (EZR). Die Serumphosphatkonzentration wird dabei zwischen 0,8 und 1,5 mmol/l konstant gehalten (180, 181). Störungen im Phosphatstoffwechsel sind assoziiert mit verschiedenen akuten und chronischen Auswirkungen. Daher ist die Aufrechterhaltung eines ausgeglichenen Phosphathaushalts essenziell für einen gesunden Organismus (182).

Die Serumphosphatkonzentration wird konstant gehalten durch ein Gleichgewicht zwischen der Absorption von Phosphat im Darm und der Ausscheidung über die Nieren, wobei der Knochen als eine Art Phosphatspeicher dient, mit dem ein stetiger Austausch von Phosphat und Calcium mit dem EZR stattfindet (182). Hauptsächlich wird die Phosphathomöostase hierbei durch Parathormon (PTH), Vitamin D und fibroblast growth factor 23 (FGF-23) reguliert und Veränderungen dieser Substanzen können zu einer Hyper- oder Hypophosphatämie führen (183).

Die Aufnahme von Phosphat erfolgt über die Ernährung, wobei Phosphat vor allem in Milchprodukten, Eiern, rotem Fleisch, Geflügel, Fisch und Getreideprodukten enthalten ist. Eine durchschnittliche Ernährung beinhaltet etwa 800-1.500 mg (20-40 mmol) Phosphat täglich. Davon werden etwa 40-80 % im Darm resorbiert (hauptsächlich im Duodenum und Jejunum) (178). Die Aufnahme erfolgt über zwei Wege: einen passiven parazellulären Weg durch tight junctions und einen aktiven transzellulären Transport über den Natrium-Phosphat-Kotransporter Npt2b (184). Die Expression dieser Transporter an der apikalen Membran der intestinalen Epithelzellen wird durch Vitamin D sowie eine phosphatarme Ernährung hochreguliert (185, 186).

Hauptsächlich wird die Aufrechterhaltung eines ausgeglichenen Phosphathaushalts jedoch durch die Phosphatausscheidung über die Nieren reguliert (178). Der Großteil des glomerulär filtrierte Phosphats wird in den proximalen Tubuli über die Natrium-Phosphat-Kotransporter Npt2a und Npt2c reabsorbiert, wobei Npt2a mehr als 70% des reabsorbierten Phosphats transportiert (187, 188). Die Menge des reabsorbierten Phosphats ist dabei abhängig von der Anzahl der Transporter sowie von dem Natriumgradienten über der luminalen Zellmembran, welcher über eine Natrium-Kalium-ATPase (Na^+/K^+ -ATPase) in der basolateralen Membran aufrechterhalten wird (189-191). Die Anzahl an Npt2a an der luminalen Zellmembran wird hauptsächlich durch PTH und FGF-23 reguliert (192-195). PTH und auch FGF-23 reduzieren die Expression von Npt2a und Npt2c in den proximalen Nierentubuli, was zu einer verringerten Rückresorption von Phosphat und somit zu einer erhöhten Phosphatausscheidung führt (183, 196). Niedrige Serumphosphatspiegel induzieren hingegen die Expression dieser beiden Kanäle in den proximalen Tubuli der Niere, um die Ausscheidung von Phosphat zu verringern (197).

PTH, FGF-23 und Vitamin D beeinflussen sich zudem gegenseitig: PTH führt zu einer gesteigerten Produktion von Vitamin D, wodurch die Phosphataufnahme gesteigert wird. Außerdem scheint PTH die Sekretion von FGF-23 zu steigern und FGF-23 wiederum verringert die Produktion von Vitamin D, welcher ein Inhibitor der PTH-Synthese ist (183).

1.4.1 Hypophosphatämie

Bei einem Serumphosphatwert $< 0,8$ mmol/l liegt eine Hypophosphatämie und bei einem Wert unter $0,3$ mmol/l liegt eine schwere Hypophosphatämie vor. Die Prävalenz der Hypophosphatämie bei hospitalisierten Patienten variiert und liegt zwischen 1-5 % (180, 198-201). In speziellen Patientengruppen kann die Prävalenz deutlich höher liegen: Bei Patienten auf der Intensivstation lag diese bei bis zu 75%, bei Patienten mit einer schweren Sepsis zwischen 65 und 80% und bei alkoholkranken Patienten bis zu 30% (202-206).

1.4.1.1 Ursachen der Hypophosphatämie

Hauptsächlich können drei verschiedene Mechanismen zu einer Hypophosphatämie führen: eine verringerte gastrointestinale Resorption, ein Verschieben des Phosphats von extra- nach intrazellulär und eine erhöhte renale Ausscheidung (207).

Eine Hypophosphatämie durch verringerte intestinale Resorption ist selten und tritt in der Regel nur bei schwerer Mangelernährung oder bei einem chronischen Gebrauch von Phosphatbindern auf (208-211).

In den meisten Fällen entsteht eine Hypophosphatämie durch einen Shift des Phosphats von extra- nach intrazellulär. Der häufigste Grund hierfür ist die gleichzeitige Verabreichung von Glukose und Insulin, wobei Glukose gemeinsam mit Phosphat in die Zelle aufgenommen wird. Ein weiteres Beispiel ist das Refeeding-Syndrom, bei dem es während der anabolen Phase ebenfalls zu einer Aufnahme von Phosphat in die Zelle kommt (203, 212-215). Eine Verschiebung des Phosphats tritt ebenfalls bei einer respiratorischen Alkalose auf, z.B. bei Hyperventilation. Durch den erhöhten pH-Wert wird die Glykolyse angeregt und es kommt zu einer raschen Aufnahme von Phosphat in die Zelle (216, 217). Beim Hungry-Bone-Syndrom, was nach einer Parathyreoidektomie entstehen kann, kommt es zu einer massiven Aufnahme von Calcium und Phosphat in den Knochen durch den plötzlichen Wegfall des osteoklasteninduzierenden PTHs nach lange bestehendem Hyperparathyreoidismus. Zu einer erhöhten Aufnahme von Phosphat in die Zellen kann es zudem bei Erkrankungen mit einem erhöhten Zellumsatz kommen, beispielsweise bei einer malignen hämatologischen Erkrankung (218-220).

Der dritte Mechanismus, der für eine Hypophosphatämie ursächlich sein kann, ist eine erhöhte Ausscheidung von Phosphat über den Urin. Physiologischerweise wird die Rückresorption von Phosphat in den proximalen Nierentubuli über verschiedene Mechanismen reguliert. Zu einer verstärkten Ausscheidung von Phosphat kann es durch den Einfluss von PTH und FGF-23 kommen. Beide führen zu einer reduzierten Expression der Kanäle Npt2a und Npt2c in den proximalen Nierentubuli, wodurch die Rückresorption von Phosphat vermindert und die Ausscheidung erhöht wird (207, 221, 222).

Physiologischerweise führt ein verringerter Phosphatspiegel wiederum regulatorisch zu einer gesteigerten Expression der Natrium-Phosphat-Kotransporter in den proximalen Nierentubuli, wodurch die Rückresorption von Phosphat erhöht und die Ausscheidung somit verringert wird (221, 222).

Zu einer Hypophosphatämie kann es demnach bei erhöhten Spiegeln von PTH oder FGF-23 kommen, was zu einer inadäquaten Rückresorption von Phosphat führt. Zu einer

Hypophosphatämie kann es jedoch auch bei normwertigem PTH oder FGF-23 kommen, wenn eine Störung der proximalen Nierentubuli mit einem gestörten Transport von Phosphat vorliegt. Bei einer renal tubulären Erkrankung, wie dem bereits beschriebenen Fanconi-Syndrom, kommt es durch eine Störung der proximalen Nierentubuli unter anderem zu einem vermehrten Verlust von Phosphat über den Urin und somit zu einer Hypophosphatämie (176, 177, 207).

Es existieren daneben weitere seltene Syndrome, bei denen es zu einem isolierten renalen Verlust von Phosphat kommt. Ein Beispiel hierfür ist die familiäre hypophosphatämische Rachitis, bei der es durch eine gesteigerte Synthese von FGF-23 zu einer erhöhten Phosphatausscheidung kommt (223).

Zudem kann es nach einer Nierentransplantation zu einer Hypophosphatämie kommen. In der Mehrzahl der Fälle sind hierfür erhöhte Werte von PTH und FGF-23 verantwortlich, welche eine verstärkte Phosphatausscheidung bewirken (224, 225). Außerdem kann eine Therapie mit Glukokortikoiden zu einer Hypophosphatämie beitragen (226). Glukokortikoide führen zu einer verringerten Expression der Natrium-Phosphat-Kontransporter in den renalen Tubuli, wodurch es zu einer verringerten Rückresorption von Phosphat kommt, und hemmen zusätzlich die Aktivität des intestinalen Natrium-Phosphat-Kotransporters (227-229).

1.4.1.2 Symptome der Hypophosphatämie

Eine Hypophosphatämie kann vor allem bei sehr niedrigen Werten akute Symptome hervorrufen, welche insbesondere auf eine verringerte ATP-Synthese zurückzuführen sind. Bei leicht erniedrigten Phosphatspiegeln zeigen sich in der Regel keine Symptome (230, 231). Die Symptome einer Hypophosphatämie sind dabei nicht spezifisch. Durch den Mangel an ATP können hämatologische Veränderungen wie Hämolyse, Anämie, Störungen der Leukozyten- sowie der Thrombozytenfunktion auftreten (230, 232, 233). Mögliche Symptome einer Hypophosphatämie sind zudem eine generalisierte Muskelschwäche, gelegentliche Muskelschmerzen oder auch eine Rhabdomyolyse (207, 234). Auch die neuromuskuläre Funktion kann beeinträchtigt sein und es kann zu einer verschlechterten respiratorischen oder auch kardialen Funktion kommen (207, 235, 236). Es können außerdem neurologische Symptome wie Reizbarkeit, Verwirrtheit, Parästhesien, Krampfanfälle bis hin zum Koma auftreten (237).

Eine chronische Hypophosphatämie kann bei Erwachsenen eine Osteomalazie mit Knochenschmerzen und Pseudofrakturen verursachen (207, 238).

Eine schwere Hypophosphatämie ist zudem assoziiert mit einer vierfach erhöhten Mortalität (239). Bei älteren Menschen führt sogar bereits ein leicht verminderter Phosphatspiegel zu einer erhöhten Mortalität (240).

1.4.1.3 Diagnostik der Hypophosphatämie

Um festzustellen, ob die Hypophosphatämie renal oder nicht renal bedingt ist, wird die Phosphatausscheidung bestimmt, welche bei einem renalen Phosphatverlust inadäquat hoch ist. Außerdem sollten sowohl Phosphat als auch Kreatinin in Blut und Urin bestimmt werden. Ergänzend sollten Vitamin D, aber auch PTH und Calcium im Blut bestimmt werden, da eine Hypophosphatämie häufig mit einem Hyperparathyreoidismus einhergeht. Zusätzlich sollte das PTH-related Protein (PTHrp) bestimmt werden, welches von einigen Tumoren wie bspw. Mamma-, Bronchial-, oder Nierenkarzinomen gebildet werden kann und wie PTH zu einer Hyperkalzämie und einer Hypophosphatämie führen kann. Ein Nachweis von Protein und Glukose im Urin kann auf eine Störung der proximalen Nierentubuli, wie bei dem Fanconi-Syndrom, hinweisen (180, 207, 241).

1.4.1.4 Therapie der Hypophosphatämie

In Situationen, wenn eine Hypophosphatämie sehr wahrscheinlich ist, sollten bereits präventive Maßnahmen ergriffen werden, z.B. bei parenteraler Ernährung. Bei Patienten, die lediglich eine leichte Hypophosphatämie für eine kurze Dauer aufweisen, ist in der Regel keine Therapie notwendig. Zudem sollte, wenn möglich, die Ursache der Hypophosphatämie behandelt werden. Bei einer länger andauernden Hypophosphatämie, wie es bei Patienten mit einem Phosphatverlust über die Nieren in der Regel der Fall ist, sollte eine Substitution des Phosphats in Betracht gezogen werden (180).

Bei moderater Hypophosphatämie kann eine orale Substitution ausreichen, bspw. über die Ernährung durch die vermehrte orale Zufuhr von Milch, welche 30 mmol/l Phosphat enthält, oder als Brausetablette mit 16 mmol/l Phosphat je Stück (180). Durchschnittlich werden 1000-2000 mg (32-64 mmol) Phosphat pro Tag für 7-10 Tage benötigt, um die Hypophosphatämie auszugleichen (198)

Bei einer schweren oder symptomatischen Hypophosphatämie oder auch, wenn eine orale Therapie nicht möglich ist, sollte eine intravenöse Substitution des Phosphats erfolgen. Während der Therapie sollten regelmäßig die Serumwerte von Phosphat, Magnesium, Calcium, Kalium sowie die Nierenfunktion kontrolliert werden (180, 242).

Als mögliche Nebenwirkungen der Therapie mit Phosphat sind Diarrhoe, Hypokalzämie, Hyperkaliämie, Hypermatriämie, metabolische Azidose sowie Hypervolämie zu nennen. Insbesondere das Risiko einer Diarrhoe kann durch eine sukzessive Erhöhung der Dosis über ein bis zwei Wochen verringert werden (198, 207).

1.5 Hypothese und Ziel der Arbeit

Ausschlaggebend für diese Studie war der überdurchschnittlich hoch erscheinende Anteil an Patienten mit einer Hypophosphatämie bei der Patientenklientel der Fachambulanzen für Vaskulitis der Klinik für Nephrologie und Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum sowie der Klinik und Poliklinik für Nephrologie und Kardiologie des HELIOS-Klinikums Berlin Buch.

Da sowohl die Grunderkrankung AAV bzw. SLE für schwerwiegende Symptome mit einer eingeschränkten Lebensqualität und erhöhten Mortalität verantwortlich sein können, ist es von großer Bedeutung mögliche Nebenwirkungen der Therapie der Erkrankung zu minimieren.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen der Hypophosphatämie und einer Therapie mit CYC besteht. Zu dieser Frage besteht bisher keine Datenlage.

Es soll analysiert werden, welche Faktoren der Hypophosphatämie in diesem Patientenkollektiv ursächlich zugrunde liegen. Zusätzlich soll der Einfluss von verschiedenen Begleittherapien neben der Therapie mit CYC untersucht werden, insbesondere die Therapie mit GK und RTX. Zudem stellte sich die Frage, ob ein Einfluss der Diagnose AAV oder SLE besteht.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurden die Daten von insgesamt 212 Patienten erfasst und untersucht. Diese Daten stammen zum einen von Patienten aus der Fachambulanz für Vaskulitis der Klinik für Nephrologie und Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum. Es fand ein Studium der Patientenakten aus dem SAP-System und aus Nbase statt. Es wurden die Akten aller Patienten, die im Zeitraum zwischen Dezember 2014 und Dezember 2016 diese Ambulanz besuchten, studiert.

Zum anderen wurden die Daten von Patienten aus der Fachambulanz für Vaskulitis der Klinik und Poliklinik für Nephrologie und Kardiologie des HELIOS-Klinikums Berlin Buch erfasst. Das Aktenstudium erfolgte mittels SAP-System. Es wurden ebenfalls die Patientenakten der Patienten, die im Zeitraum zwischen Dezember 2014 und Dezember 2016 diese Ambulanz besuchten, analysiert.

Eingeschlossen in die Studie wurden alle Patienten mit einer diagnostizierten ANCA-assoziierten Vaskulitis (GPA, MPA, EGPA, RLV) oder einem SLE. Ausschlusskriterien für diese Untersuchung waren eine stattgehabte Nierentransplantation sowie eine aktuell bestehende Nierenersatztherapie.

Ebenso wurden zwei Patienten, bei denen keine aktuellen Phosphatwerte vorlagen, und auch diejenigen Patienten mit sehr vielen fehlenden Werten ausgeschlossen. Bei einigen Patienten fehlten nur einige wenige Werte. Diese wurden nicht komplett aus der Untersuchung ausgeschlossen, sondern nur aus den jeweiligen Teiluntersuchungen, in denen sie fehlende Werte aufweisen. Nach Ausschluss der jeweiligen Patienten verblieben 171 Patienten, welche in die Studie eingeschlossen wurden.

Im Verlauf der Analyse wurden weiterhin Patienten ausgeschlossen, welche entweder einen PTH-Wert außerhalb des Normbereiches oder eine eGFR $< 30\text{ml/min}$ aufwiesen, da es bei einer Niereninsuffizienz ab Stadium 4 (eGFR $< 30\text{ml/min}$) zu einer erheblichen Störung der Phosphatausscheidung kommt (243).

Es verblieben 131 Patienten für die weiteren Untersuchungen.

2.2 Datenerfassung

Es wurden mittels Aktenstudium des Patientenkollektivs retrospektiv folgende Daten erfasst:

- Allgemeine Informationen wie Alter, Geschlecht
- Diagnose, Jahr der Erstdiagnose, welche Organsysteme betroffen sind, Rezidivhäufigkeit, Zeitpunkt des letzten Rezidivs
- Relevante Nebendiagnosen, die Auswirkungen auf Grunderkrankung oder Phosphatstoffwechsel haben
- Gabe von Cyclophosphamid (intravenös oder oral), Häufigkeit der i.v.-Gabe, Kumulativdosis, Zeitpunkt der letzten Gabe
- Gabe von Rituximab, Höchstdosis, Häufigkeit der Gabe, Kumulativdosis, Zeitpunkt der letzten Gabe
- Gabe von Steroiden zur Induktionstherapie, Maximaldosis, aktuelle Steroidtherapie, aktuelle Dosis
- Aktuelle immunsuppressive Therapie (AZA, MMF, MTX, Chloroquin oder ein alternatives Immunsuppressivum)
- Aktuelle weitere Medikation, die Einfluss haben könnte auf Phosphat (Diuretika, Vitamin D, Calcium, Phosphat, Bisphosphonate)
- Laborwerte im Blut: Kreatinin, GFR, Harnstoff, Calcium, Magnesium, Phosphat (aktueller Wert, niedrigster Wert, Datum des niedrigsten Werts, niedrigster Wert der letzten 12 Monate, Durchschnittswert der letzten 12 Monate), Protein, Albumin, Osmolalität, Vitamin D, PTH
- Laborwerte im Urin: Kreatinin, Albumin/g Kreatinin, Protein/g Kreatinin, pH, Blut, Osmolalität, Phosphat, Phosphatausscheidung, Zeitpunkt der gemessenen Phosphatausscheidung

Alle Daten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle gesammelt (Microsoft Excel für Mac Version 16.16.19).

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS (SPSS für Mac, Version 23).

Zu Beginn erfolgte eine deskriptive Datenanalyse. Kategoriale (nominale und ordinale) Variablen wurden als Häufigkeiten in Prozent dargestellt. Für ordinale Variablen wurden zudem Median und Interquartilsabstand (IQR) bestimmt. Metrische Variablen wurden im Falle einer Normalverteilung mittels Mittelwert und Standardabweichung (SD) beschrieben. Bei nicht normalverteilten metrischen Variablen wurde zusätzlich in Klammern hinter Mittelwert und SD der Median sowie der IQR angegeben.

Für die graphische Darstellung wurde eine für die jeweiligen Variablen passende Darstellung gewählt, z.B. Balkendiagramm, Kreisdiagramm, Boxplot, Streudiagramm.

Es wurden Gruppen innerhalb des Patientenkollektivs gebildet und diese miteinander verglichen (AAV/SLE sowie $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal).

Diese Gruppen wurden anschließend auf Unterschiede untersucht. Dafür wurde der jeweils für das jeweilige Skalenniveau der Variablen passende Test verwendet.

Dabei wurde ein p-Wert $\leq 0,05$ als signifikant, ein p-Wert $\leq 0,01$ als hoch signifikant und ein p-Wert $\leq 0,001$ als höchst signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Gesamtes Patientenkollektiv

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von insgesamt 171 Patienten analysiert. Die Basischarakteristika des gesamten Patientenkollektivs sind in Tabelle 2 dargestellt, das Kollektiv bestand aus 73 (42,7%) Männern und 65 (57,3%) Frauen. Von diesen 171 Patienten waren 129 (75,4%) an einer AAV und 42 (24,6%) an einem SLE erkrankt.

Tabelle 2: Basisdaten des Patientenkollektivs

Parameter		Gesamt (n=171)	AAV (n=129)	SLE (n=42)	p-Wert
Geschlecht	Männlich (%)	73 (42,7)	65 (50,4)	8 (17,8)	<0,001***
	Weiblich (%)	98 (57,3)	64 (49,6)	37 (82,2)	
Alter [Jahre]		57,5 ± 16,1	61,8 ± 14,4	44 ± 13,6	<0,001***
Erkrankungsdauer [Jahre]		9,8 ± 8,2 (8; 3- 14)	9,1 ± 7,3 (7; 3- 13)	11,4 ± 10 (8; 3,5- 16,5)	0,24
Renaler Befall (%)		131 (76,6)	91 (70,5)	40 (95,2)	0,001***
Jemals Hämodialyse (%)		20 (11,7)	18 (14)	2 (4,8)	0,165

3.2 Studienkollektiv

Von der vorliegenden Analyse wurden Patienten ausgeschlossen, welche entweder einen PTH-Wert außerhalb des Normbereiches oder eine eGFR < 30ml/min aufwiesen, da beides mit einer Störung der Phosphathomöostase einhergeht. Es verblieben 131 Patienten für die folgenden Analysen. Hiervon waren 95 (72,5%) an einer AAV und 36 (27,5%) an einem SLE erkrankt. In der SLE-Gruppe waren signifikant mehr Frauen als Männer und das durchschnittliche Alter war signifikant niedriger, was sich dadurch erklären lässt, dass SLE, wie in der Einleitung beschrieben, typischerweise häufig bei Frauen im gebärfähigen Alter auftritt. In der SLE-Gruppe war zudem ein höchst signifikant höherer Anteil an Patienten, bei denen die Nieren betroffen waren. Die Basischarakteristika des analysierten Studienkollektivs sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Basisdaten des Studienkollektivs

Parameter		Gesamt (n=131)	AAV (n=95)	SLE (n=36)	p-Wert
Geschlecht	Männlich (%)	54 (41,2)	48 (50,5)	6 (16,7)	0,001***
	Weiblich (%)	77 (58,8)	47 (49,5)	30 (83,3)	
Alter [Jahre]		55 ± 16,4	59,5 ± 15	43,1 ± 13,8	<0,001***
Erkrankungsdauer [Jahre]		9,8 ± 8,4 (7; 3-14)	9,1 ± 7,3 (7; 3-13)	11,5 ± 10,7 (7,5; 2,5-16)	0,62
Renaler Befall (%)		91 (69,5)	57 (60)	34 (94,4)	<0,001***
Jemals Hämodialyse (%)		12 (9,2)	10 (10,5)	2 (5,6)	0,51

Die Verteilung der Diagnosen wird in Abbildung 1 veranschaulicht.

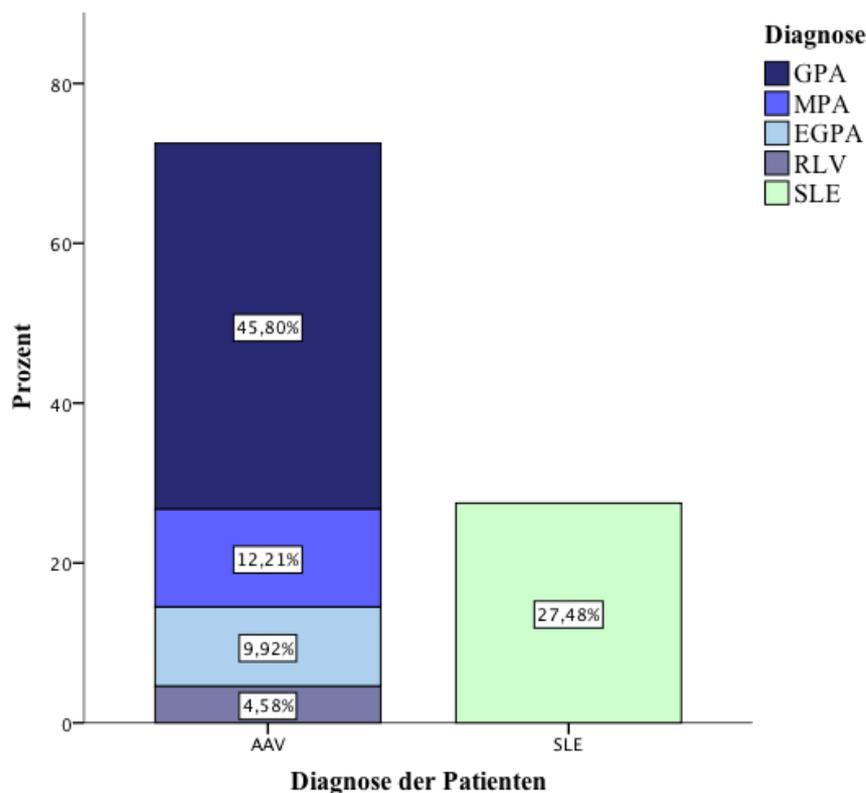


Abbildung 1: Diagnosenverteilung des Patientenkollektivs

3.2.1 AAV-Gruppe

Von den 95 Patienten mit einer AAV waren 63,2% an einer GPA, 16,8% an einer MPA, 13,7% an einer EGPA und 6,3% an einer RLV erkrankt.

Das Muster der betroffenen Organsysteme unterschied sich dabei zwischen den einzelnen AAV. In dieser Studie ergab sich dabei ein mit der Literatur kongruentes Bild der Manifestationen der jeweiligen AAV. Eine renale Manifestation zeigte sich bei der RLV definitionsgemäß immer (100%), bei der GPA und MPA sehr häufig (63,3% bzw. 75%) und bei der EGPA hingegen selten (7,7%). Bei den granulomatösen AAV wie der GPA und EGPA zeigte sich häufig eine Manifestation im HNO-Trakts (73,3% bei der GPA bzw. 69,2% bei der EGPA). Bei der EGPA war außerdem immer die Lunge betroffen (100%), meist in Form von Asthma bronchiale, und häufiger als bei den anderen AAV auch das Herz (53,8%), der GIT (30,8%) und das PNS (30,8%). Tabelle 4 zeigt eine Übersicht über die betroffenen Organsysteme aufgeteilt nach der jeweiligen AAV.

Tabelle 4: Betroffene Organsysteme der verschiedenen AAV

Organmanifestation	GPA (n=60)	MPA (n=16)	EGPA (n=13)	RLV (n=6)	Gesamt (n=95)
Niere betroffen (%)	38 (63,3)	12 (75)	1 (7,7)	6 (100)	57 (60)
HNO betroffen (%)	44 (73,3)	5 (31,3)	9 (69,2)	0 ()	58 (61,1)
Lunge betroffen (%)	44 (73,3)	9 (56,3)	13 (100)	0 (0)	66 (69,5)
Haut betroffen (%)	17 (28,3)	3 (18,8)	3 (23,1)	0 (0)	23 (24,2)
Gelenke betroffen (%)	33 (55)	6 (37,5)	4 (30,8)	0 (0)	43 (45,3)
Auge betroffen (%)	14 (23,3)	1 (6,3)	1 (7,7)	0 (0)	16 (16,8)
PNS betroffen (%)	13 (21,7)	4 (25)	4 (30,8)	0 (0)	21 (22,1)
GIT betroffen (%)	4 (6,7)	1 (6,3)	4 (30,8)	0 (0)	9 (9,5)
Herz betroffen (%)	2 (3,3)	0 (0)	7 (53,8)	0 (0)	9 (9,5)

Von den 95 Patienten mit einer AAV blieben bisher 45,3% der Patienten rezidivfrei und 54,7% der Patienten zeigten einen rezidivierenden Verlauf.

Die GPA wies bei 63,3% der Patienten mindestens ein Rezidiv auf und zeigte somit am häufigsten einen rezidivierenden Verlauf. Die EGPA hingegen zeigte nur bei 16,7% der Patienten und somit

am seltensten einen rezidivierenden Verlauf. Der Unterschied in der Rezidivneigung erwies sich jedoch als nicht signifikant zwischen den verschiedenen AAV ($p = 0,077$).

Dies wird in der Abbildung 2 visualisiert.

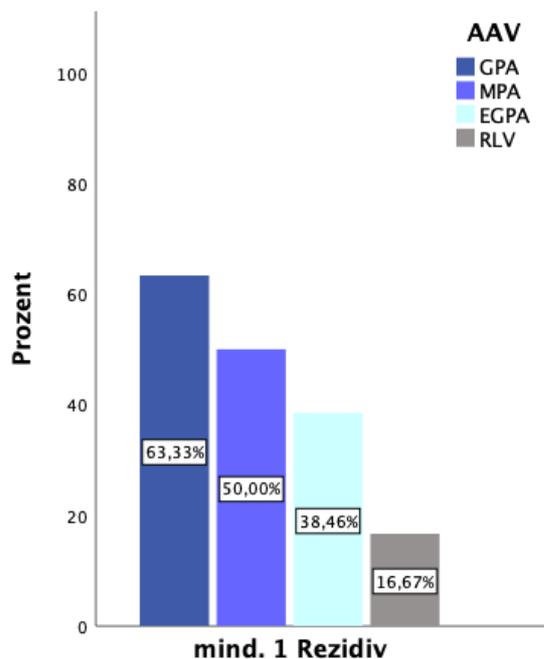


Abbildung 2: Anteil der Patienten mit mindestens einem Rezidiv der verschiedenen AAV

32 (61,5%) der 52 Patienten mit einem rezidivierenden Verlauf, und damit der größte Anteil, wies bisher lediglich ein Rezidiv auf. Die mittlere Rezidivrate lag bei $2,1 \pm 1,8$ (1; 1-2). Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der Anzahl der Rezidive bei den einzelnen AAV. Auch hier wird deutlich, dass die GPA häufiger als die anderen AAV rezidiviert.

Tabelle 5: Anzahl der Rezidive der verschiedenen AAV

Anzahl der Rezidive	GPA (n=60)	MPA (n=16)	EGPA (n=13)	RLV (n=6)	Gesamt (n=95)
0 (%)	22 (36,7)	8 (50)	8 (61,5)	5 (83,3)	43 (45,3)
1 (%)	20 (33,3)	8 (50)	4 (30,8)	0 (0)	32 (33,7)

2 (%)	7 (11,7)	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	8 (8,4)
3 (%)	1 (1,7)	0 (0)	0 (0)	1 (16,7)	2 (2,1)
4 (%)	3 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,2)
5 (%)	2 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,1)
6 (%)	3 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (3,2)
7 (%)	2 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,1)
>=1 (%)	38 (63,3)	8 (50)	5 (38,5)	1 (16,7)	52 (54,7)

Zur Visualisierung dieser Unterschiede dient Abbildung 3.

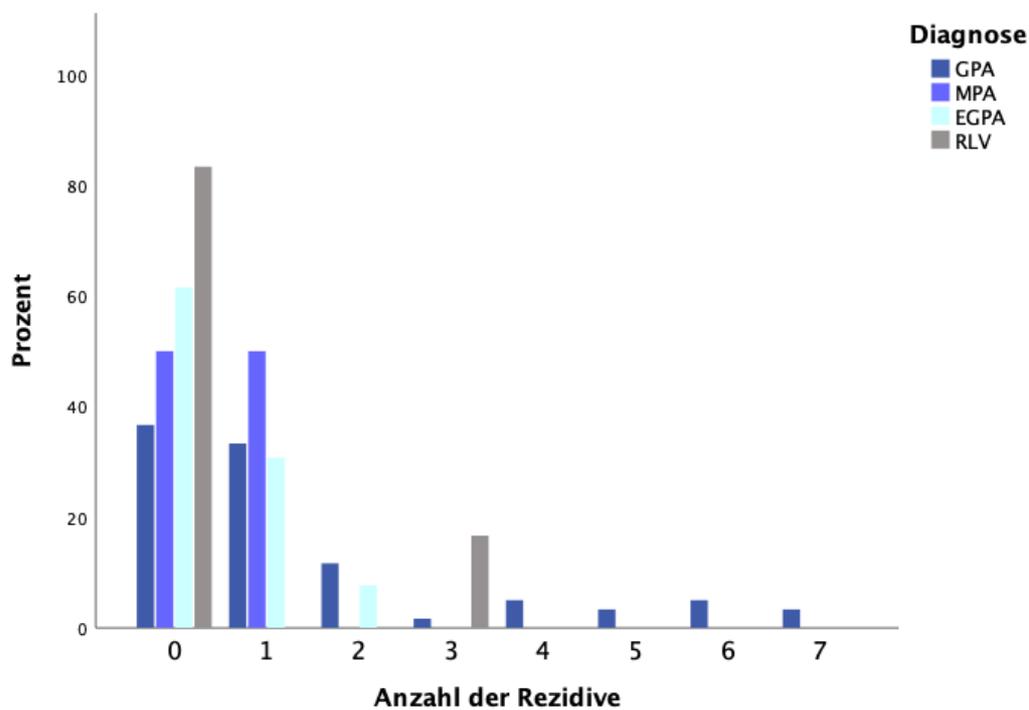


Abbildung 3: Rezidivhäufigkeit der verschiedenen AAV

Das letzte Rezidiv lag dabei im Mittel $38 \pm 36,6$ (28; 12,3-49,8) Monate zurück. 25% der Patienten wies in den letzten 12 Monaten vor dem Untersuchungszeitpunkt mindestens ein Rezidiv auf. Zwischen den verschiedenen AAV zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Abstand zum letzten Rezidiv.

3.2.2 Immunsuppressive Therapie zum Untersuchungszeitpunkt

Tabelle 6 gibt einen Überblick über die zum Untersuchungszeitpunkt bestehende immunsuppressive bzw. immunmodulatorische Therapie des Studienkollektivs. Von den 131 Patienten erhielten 75,6% zum Untersuchungszeitpunkt eine immunsuppressive Therapie. 52,7% der Patienten erhielt Prednisolon, wobei die SLE Gruppe signifikant häufiger Prednisolon erhielt ($p = 0,048$). Zudem erhielten nur Patienten aus der SLE-Gruppe MMF oder Hydroxychloroquin und unterschieden sich dadurch höchst signifikant von der AAV-Gruppe. Dies lässt sich gut dadurch begründen, dass beide Medikamente häufig in der Therapie des SLE eingesetzt werden, jedoch in der Therapie der AAV keine Rolle spielen (36, 86).

Als aktuelle Therapie mit RTX wurde definiert, dass in den 365 Tagen vor dem Untersuchungszeitpunkt RTX verabreicht wurde und ferner die B-Zellen zum Untersuchungszeitpunkt noch depletiert waren. Dabei erhielt zum Untersuchungszeitpunkt die AAV-Gruppe signifikant häufiger RTX als die SLE-Gruppe.

Tabelle 6: Übersicht über die aktuelle Therapie

Parameter		Gesamt (n=131)	AAV (n=95)	SLE (n=36)	p-Wert
Aktuelle Immunsuppression (%)		99 (75,6)	68 (71,6)	31 (86,1)	0,084
Aktuelle Prednisolontherapie (%)	n (%)	69 (52,7)	45 (47,4)	24 (66,7)	0,048*
	Dosis Prednisolon [mg/d]	6,1 ± 5,9 (5; 3,8-5,5) (n=69)	6,8 ± 7,1 (5; 1-7,5) (n=45)	4,8 ± 1,7 (5; 4-5) (n=24)	0,765
Aktuelle Immunsuppression außer Prednisolon (%)		83 (63,4)	56 (58,9)	27 (75)	0,089
Aktuelle Therapie mit Azathioprin	n (%)	38 (29)	26 (27,4)	12 (33,3)	0,502
	Aktuelle Dosis Azathioprin [mg/d]	116,5 ± 41,6 (112,5;	123,1 ± 40 (125; 100-	102,1 ± 43,3 (100;	0,243

		100-150) (n=38)	150) (n=26)	62,5- 150) (n=12)	
Aktuelle Therapie mit MMF	n (%)	11 (8,4)	0 (0)	11 (30,6)	<0,001***
	Aktuelle Dosis MMF [mg/d]	1591 ± 889,3 (1500; 1000- 2000) (n=11)	0	1591 ± 889,3 (1500; 1000- 2000) (n=11)	
Aktuelle Therapie mit MTX	n (%)	17 (13)	13 (13,7)	4 (11,1)	0,696
	Aktuelle Dosis MTX [mg/Woche]	14,1 ± 4,7 (15; 10-15) (n=17)	15,2 ± 4,6 (15; 12,5- 17,5) (n=13)	10,6 ± 3,1 (10; 8,1- 13,8) (n=4)	0,102
Aktuelle Therapie mit Hydroxychloroquin	n (%)	25 (19,1)	0 (0)	25 (69,4)	<0,001***
	Aktuelle Dosis Hydroxychloroquin [mg/d]	250,2 ± 79 (200; 200-300) (n=25)	0	250,2 ± 79 (200; 200- 300) (n=25)	
Aktuelle Therapie mit einem alternativen Immunsuppressivum (%)		1 (0,8)	0 (0)	1 (2,8)	0,103
Aktuelle Therapie mit RTX (%)		20 (15,3)	19 (20)	1 (2,8)	0,014*

3.3 Induktionstherapie des Studienkollektivs

Der Großteil der Patienten (97,7%) erhielt zur Induktionstherapie GK (AAV-Gruppe 96,8%; SLE-Gruppe 100%; p = 0,561).

Der größere Teil der Patienten in beiden Gruppen erhielt eine initiale Stoßtherapie mit Prednisolon. Die mittlere Dosis Prednisolon betrug $399,7 \pm 245,4$ (500; 218,8-500) mg in der AAV-Gruppe und $350,2 \pm 284,2$ (500; 60-500) mg in der SLE-Gruppe. Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied ($p = 0,387$).

Neben der Glukokortikoidtherapie erhielten die meisten Patienten RTX oder CYC als Induktionstherapie, welche im Folgenden dargestellt wird.

3.3.1 Rituximab

28,2% der Patienten erhielten RTX, entweder zur Induktions- oder zur Erhaltungstherapie. Von den Patienten mit einer AAV erhielten 35,8% der Patienten RTX und somit signifikant häufiger als die Patienten mit einem SLE (8,3%) ($p = 0,002$). Dabei hatten 2,3% der Patienten nur RTX und nie CYC erhalten. Einen Überblick hierzu zeigt Tabelle 7.

Tabelle 7: Induktionstherapie mit RTX

Parameter	Gesamt (n=131)	AAV (n=95)	SLE (n=36)	p-Wert
RTX erhalten n (%)	37 (28,2)	34 (35,8)	3 (8,3)	0,002**
Nur RTX und kein CYC (%)	3 (2,3)	3 (3,2)	0 (0)	0,231
RTX Häufigkeit	$5,9 \pm 4,7$ (5; 3-7,5) (n=37)	$6 \pm 4,7$ (5; 3-7,3) (n=34)	$4,7 \pm 5,5$ (2; 1-2) (n=3)	0,385
RTX Kumulativdosis [g]	$5 \pm 4,2$ (3,9; 2,5-6,2) (n=37)	$5 \pm 4,2$ (4; 2,5-6) (n=34)	$4,6 \pm 5,6$ (2; 0,8-2) (n=3)	0,388
RTX Abstand [Monate]	$17,3 \pm 21,9$ (8; 4-24,5) (n=37)	$15,9 \pm 20,4$ (8; 4-21,3) (n=34)	$33,7 \pm 36,5$ (24; 3-24) (n=3)	0,521

3.3.2 Cyclophosphamid

Bei der Mehrzahl der Patienten bestand die Induktionstherapie neben der Prednisolon-Therapie aus einer Therapie mit CYC (79,4%). Die AAV-Gruppe wurde signifikant häufiger mit CYC (84,2%) behandelt als die SLE-Gruppe (66,7%) ($p = 0,032$). Etwa die Hälfte der Patienten hat nur CYC und nie RTX erhalten.

Der Großteil der Patienten wurde mit intravenösem CYC behandelt. Die CYC Kumulativdosis lag im Mittel bei $14,8 \pm 21,2$ (8,6; 4,9-14,4) g und erwies sich in der AAV-Gruppe als höchst signifikant höher als in der SLE-Gruppe ($p = 0,001$). Die letzte CYC-Gabe lag im Mittel $70,8 \pm 60$ (55,5; 22,3-102) Monate vor dem Untersuchungszeitpunkt.

Tabelle 8: Induktionstherapie mit CYC

Parameter	Gesamt (n=131)	AAV (n=95)	SLE (n=36)	p-Wert
CYC erhalten n (%)	104 (79,4)	80 (84,2)	24 (66,7)	0,032*
Nur CYC erhalten und kein RTX (%)	70 (53,4)	49 (51,6)	21 (58,3)	0,088
CYC oral (%)	16 (15,4) (n=104)	16 (20) (n=80)	0 (0)	0,02*
CYC i.v. (%)	101 (97,1) (n=104)	77 (96,3) (n=80)	24 (100) (n=24)	1
CYC i.v. Häufigkeit	$9,2 \pm 6$ (9; 6-12) (n=101)	$9,8 \pm 6,5$ (10; 6-12) (n=77)	$7,5 \pm 3,8$ (6; 6-9,8) (n=24)	0,147
CYC Kumulativdosis [g]	$14,8 \pm 21,2$ (8,6; 4,9-14,9) (n=104)	$17,4 \pm 23,4$ (9,4; 6-18) (n=80)	$6,4 \pm 4,7$ (3; 3-9,4) (n=24)	0,001***
CYC Abstand [Monate]	$70,8 \pm 60$ (55,5; 22,3-102) (n=104)	$72,9 \pm 59$ (61,5; 23-110) (n=80)	$63,8 \pm 63,8$ (49; 19-86) (n=24)	0,337

Abbildung 4 visualisiert in Form eines Boxplots den Unterschied in der CYC Kumulativdosis zwischen der AAV- und der SLE-Gruppe.

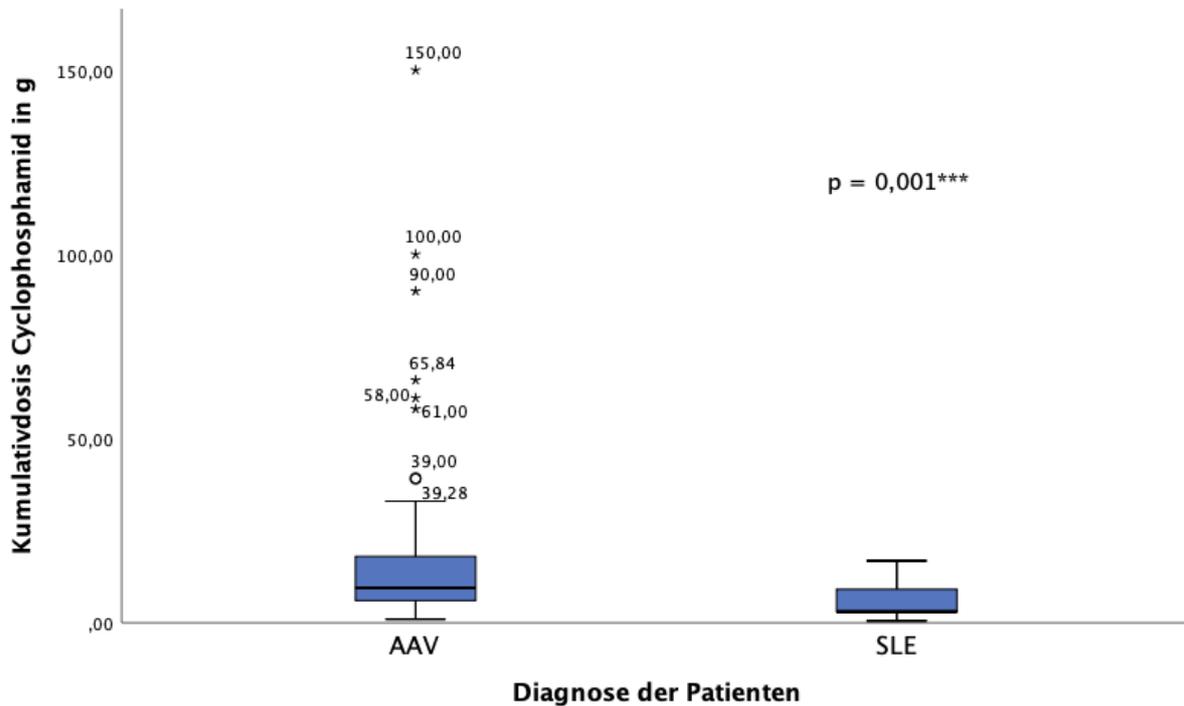


Abbildung 4: Vergleich der Cyclophosphamid Kumulativdosis zwischen der AAV- und der SLE-Gruppe

3.4 Aktuelle Laborparameter des Studienkollektivs

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Basislaborparameter des Studienkollektivs. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei den Nierenfunktionsparametern zwischen der AAV- und der SLE-Gruppe mit einer besseren Nierenfunktion in der SLE-Gruppe.

Die Patienten mit einer hochgradig reduzierten eGFR (< 30 ml/min) und/oder einem erhöhten PTH-Wert wurden wie bereits erwähnt zu Beginn ausgeschlossen.

Die Parameter des Mineral- und Knochenhaushalts sind ebenfalls in Tabelle 9 dargestellt und lagen innerhalb des Normbereichs.

Tabelle 9: Laborparameter des Studienkollektivs

Parameter		Gesamt (n=131)	AAV (n=95)	SLE (n=36)	p-Wert
Kreatinin [mg/dl]		1,01 ± 0,32 (0,94; 0,77- 1,23)	1,09 ± 0,32 (1,01; 0,84- 1,25)	0,83 ± 0,14 (0,77; 0,66- 0,88)	<0,001***
eGFR nach CKD-EPI [ml/min/1,73m ²]		74,2 ± 22,9 (78; 54-90)	68,6 ± 21,4 (69; 51-89)	88,9 ± 20 (90; 77,5-98)	<0,001***
Harnstoff [mg/dl]		35,4 ± 14 (32; 26-43)	36,9 ± 14,8 (33; 26,4-45,7)	31,4 ± 10,9 (29,5; 25,3- 39,8)	0,53
Proteinurie [mg/g Kreatinin]		335,2 ± 553,5 (123; 80-312)	265,3 ± 425,7 (116; 79-248)	519 ± 776,5 (204; 98,3- 523,3)	0,68
Albuminurie [mg/g Kreatinin]		217,5 ± 467,9 (27; 7-160)	140,9 ± 288 (22; 7-119)	419,9 ± 729,6 (85; 7,5-393)	0,8
Erythrozyturie (%)		54 (41,2)	38 (40)	16 (44,4)	0,693
Calcium [mmol/l]		2,36 ± 0,08	2,36 ± 0,08	2,34 ± 0,08	0,201
Vitamin D	1,25 OH Vit D [pmol/l]	111,3 ± 52,5 (n=42)	112,9 ± 53,8 (n=30)	107,2 ± 51,3 (n=12)	0,756
	25 OH Vit D [nmol/l]	71 ± 30,8 (n=55)	69,9 ± 30,5 (n=42)	74,4 ± 32,6 (n=13)	0,646
PTH [ng/l]		41,4 ± 10,4 (n=49)	41,7 ± 11 (n=42)	39,8 ± 5,7 (n=7)	0,66

3.4.1 Phosphathaushalt

Es folgt ein Überblick über die Phosphatwerte des Studienkollektivs.

Es wurden in der Studie der aktuelle Phosphatwert, der niedrigste Phosphatwert der letzten 12 Monate ($\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$) und der jemals gemessene niedrigste Phosphatwert (minPhosphat) erfasst.

Der mittlere aktuelle Phosphatwert lag im Normbereich, der $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ lag an der Untergrenze des Normbereichs bzw. für die AAV-Gruppe knapp darunter und der Mittelwert des minPhosphat lag im zu niedrigen Bereich. Es zeigten sich signifikant niedrigere Phosphatwerte bei den AAV-Patienten im Vergleich zu den SLE-Patienten (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Überblick über die Phosphatwerte des Studienkollektivs

Parameter	Gesamt (n=131)	AAV (n=95)	SLE (n=36)	p-Wert
Aktueller Phosphatwert [mmol/l]	0,97 ± 0,19	0,94 ± 0,19	1,05 ± 0,19	0,006**
$\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ [mmol/l]	0,87 ± 0,19	0,85 ± 0,18	0,92 ± 0,22	0,041*
minPhosphat [mmol/l]	0,77 ± 0,19	0,74 ± 0,18	0,84 ± 0,21	0,007**

Da diese Arbeit eine retrospektive Analyse ist, ist im Nachhinein nicht festzustellen, ob nach einem erfassten zu niedrigen Phosphatwert eine Intervention, wie beispielsweise eine entsprechende Ernährungsempfehlung oder eine orale Phosphatsubstitution folgte. Um einer möglichen Verfälschung des Phosphatwertes durch Gegenmaßnahmen zuvorzukommen, wurde für die folgenden Analysen der $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ verwendet. Der Grenzwert für einen zu niedrigen Phosphatwert wurde auf < 0,87 mmol/l festgelegt. Es wurden die Grenzwerte für den Normbereich des Phosphatwerts des Labor Berlins verwendet.

Von dem Studienkollektiv wiesen 29,8 % der Patienten zuletzt einen zu niedrigen Phosphatwert auf. Die beiden Gruppen unterschieden sich hierbei nicht signifikant voneinander. Die AAV-Gruppe wies sowohl bei dem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ als auch bei dem minPhosphat signifikant häufiger als die SLE-Gruppe einen zu niedrigen Phosphatwert auf (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Überblick über die Häufigkeitsverteilung zu niedrig/normal der Phosphatwerte des Studienkollektivs

Parameter		Gesamt (n=131)	AAV (n=95)	SLE (n=36)	p-Wert
Aktueller Phosphatwert [mmol/l]	Zu niedrig (%)	39 (29,8)	31 (32,6)	8 (22,2)	0,245
	Normal (%)	92 (70,2)	64 (67,4)	28 (77,8)	

minPhosphat^{12Mon} [mmol/l]	Zu niedrig (%)	63 (48,1)	52 (54,7)	11 (30,6)	0,013*
	Normal (%)	68 (51,9)	43 (45,3)	25 (69,4)	
minPhosphat [mmol/l]	Zu niedrig (%)	89 (67,9)	72 (75,8)	17 (47,2)	0,002**
	Normal (%)	42 (32,1)	23 (24,2)	19 (52,8)	

3.5 Vergleich der Gruppen **minPhosphat^{12Mon} zu niedrig/normal**

Von den 131 Patienten wiesen 48,1% Patienten einen zu niedrigen **minPhosphat^{12Mon}** auf (Abbildung 5). Ein erhöhter Phosphatwert fand sich bei keinem der Patienten. Der mittlere Wert des **minPhosphat^{12Mon}** in der Gruppe der Patienten mit einem zu niedrigen Wert lag bei $0,71 \pm 0,13$ mmol/l, der mittlere Wert der Patienten ohne zu niedrigen **minPhosphat^{12Mon}** lag bei $1,01 \pm 0,11$ mmol/l.

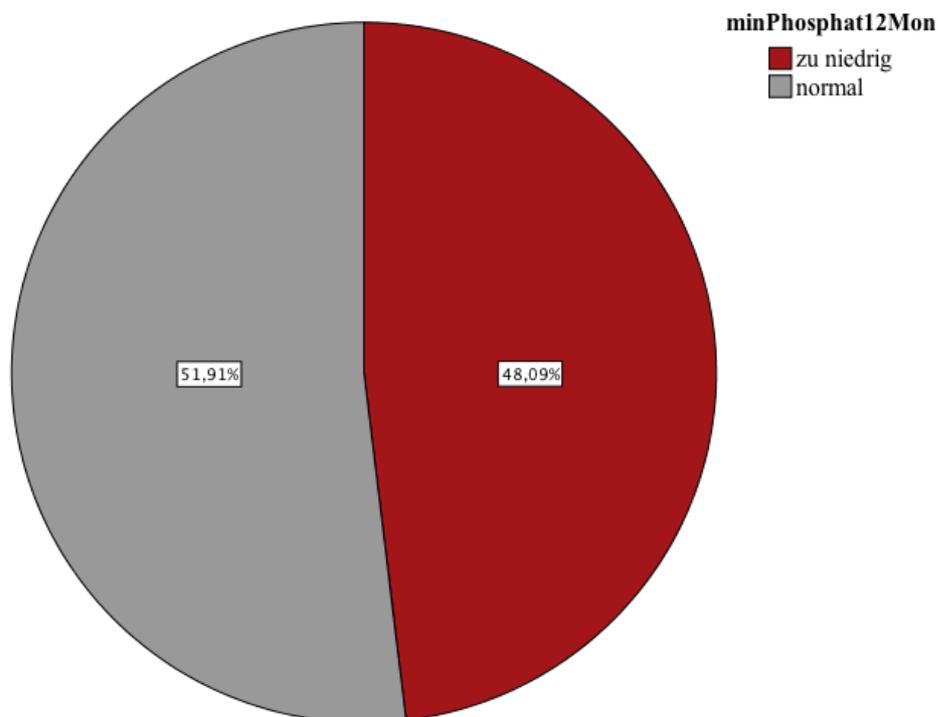


Abbildung 5: Anteil der Patienten mit einem **minPhosphat^{12Mon} zu niedrig/normal**

Die beiden Diagnosegruppen AAV und SLE unterschieden sich signifikant in ihrem Anteil der Patienten mit einem zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$. Von den 95 Patienten mit einer AAV zeigten 54,7% und von den 36 Patienten mit einem SLE zeigten 30,6% einen zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ ($p = 0,018$) (Abbildung 6).

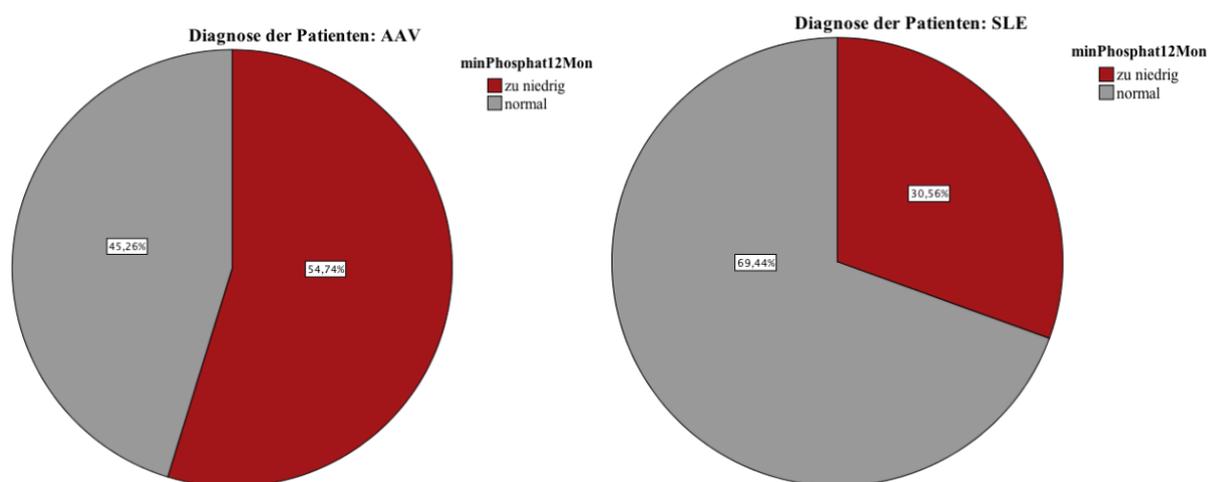


Abbildung 6: Vergleich der Anteile $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal zwischen der AAV- und der SLE-Gruppe

3.5.1 Vergleich der Basisparameter der beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal

Weiterhin wurden die Basisparameter der beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal verglichen. In der Gruppe mit einem zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ waren hoch signifikant mehr Männer als Frauen ($p = 0,002$) und auch signifikant mehr Patienten aus der AAV-Gruppe als aus der SLE-Gruppe ($p = 0,018$).

Es fand sich jedoch insbesondere keine Differenz der Nierenfunktionsparameter, in einem renalen Befall, in den Vitamin D- oder den PTH-Werten (Tabelle 12).

Tabelle 12: Vergleich Basisparameter $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal

Parameter	$\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$		p-Wert
	Zu niedrig (n=63)	Normal (n=68)	
Alter [Jahre]	58,8 ± 13,7	56 ± 18,6	0,447

Geschlecht	Männlich (%)	35 (55,6)	19 (27,9)	0,002**
	Weiblich (%)	28 (44,4)	49 (72,1)	
Diagnose	AAV (%)	52 (82,5)	43 (63,2)	0,018*
	SLE (%)	11 (17,5)	25 (36,8)	
Erkrankungsdauer [Jahre]		10,1 ± 8,4 (8; 3-15)	9,5 ± 8,5 (7; 3-13,8)	0,556
Niere betroffen (%)		45 (71,4)	46 (67,6)	0,706
Jemals Hämodialyse (%)		6 (9,5)	6 (8,8)	0,890
Plasmapherese erhalten (%)		10 (15,9)	5 (7,4)	0,126
Kreatinin [mg/dl]		1,07 ± 0,33 (0,99; 0,78-1,3)	0,97 ± 0,3 (0,87; 0,75-1,15)	0,077
eGFR nach CKD-EPI [ml/min/1,73m²]		73,6 ± 22,4 (79; 54-90)	74,7 ± 23,4 (77; 56,8-90)	0,654
Harnstoff [mg/dl]		35,9 ± 13,5 (33; 26,4-44)	34,9 ± 14,6 (31,1; 26-40)	0,45
Proteinurie [mg/g Kreatinin]		311,8 ± 492,9 (121; 80-312)	357 ± 607,1 (127,5; 84,5-319,5)	0,793
Albuminurie [mg/g Kreatinin]		212,6 ± 433,3 (26; 10-183)	222,1 ± 500,9 (30,5; 7-152)	0,841
Erythrozyturie (%)		24 (38,1)	30 (44,1)	0,594
Calcium [mmol/l]		2,35 ± 0,08	2,36 ± 0,08	0,488
Vitamin D	1,25 OH Vit D [pmol/l]	112,3 ± 50,7	109,9 ± 56,6	0,886
	25 OH Vit D [nmol/l]	71,4 ± 70,3	70,3 ± 31,2	0,893
PTH [ng/l]		41,5 ± 11,4	41,1 ± 7,2	0,906

Da sich das Geschlecht neben der Diagnose als einziger signifikanter Unterschied der Basisparameter herausstellte, wurde der Unterschied des $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zwischen den beiden Geschlechtern untersucht. Es zeigte sich, dass der $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ bei Männern einen höchst signifikant niedrigeren Wert als der $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ der Frauen aufwies (Männer $0,79 \pm 0,21$ mmol/l versus Frauen $0,92 \pm 0,16$ mmol/l; $p < 0,001$). Dies lässt sich wahrscheinlich dadurch erklären, dass häufiger Frauen an einem SLE erkranken und die SLE-Gruppe wiederum signifikant höhere Phosphatwerte aufwies.

3.5.2 Rezidive der AAV-Gruppe mit einem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal

Je etwa die Hälfte der Patienten mit einem zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ als auch der Patienten mit einem normalen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ wiesen zum Untersuchungszeitpunkt mindestens ein Rezidiv auf. Somit unterschieden sich beide Gruppen nicht signifikant. Es fand sich zudem weder ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit der Rezidive noch in dem zeitlichem Abstand zum letzten Rezidiv zwischen der Gruppe mit einem zu niedrigen und einem normwertigem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ (Abbildung 7 und 8).

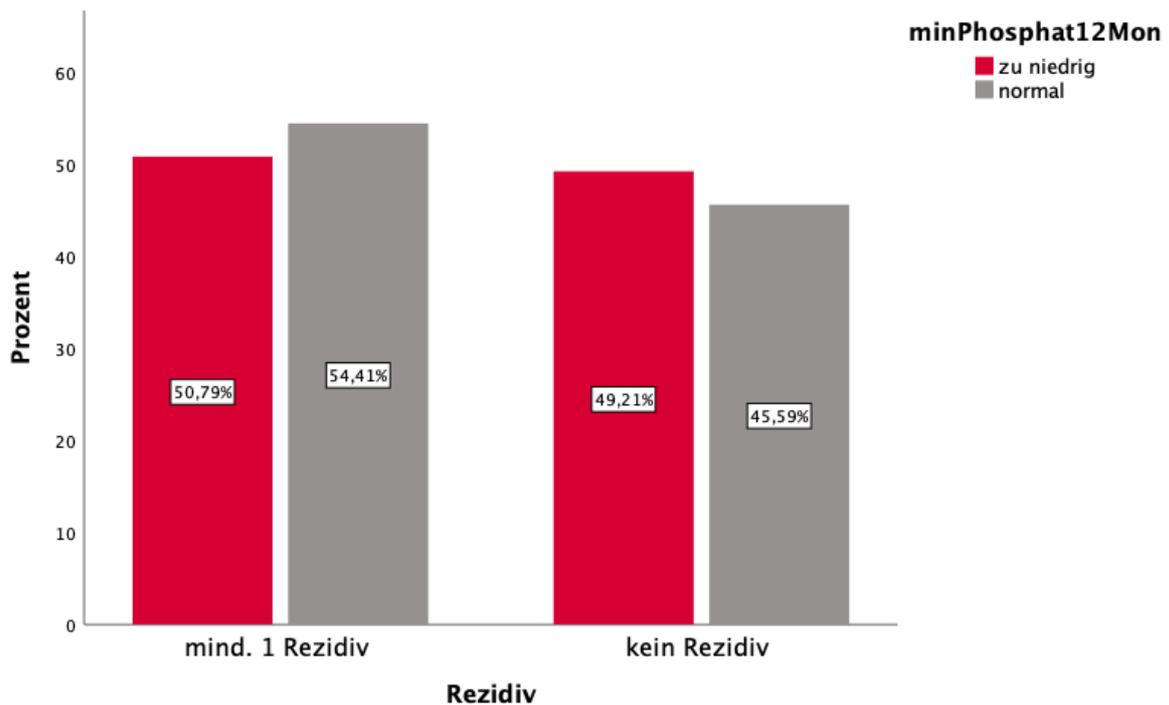


Abbildung 7: Anteil der Patienten mit mindestens einem Rezidiv bzw. ohne Rezidiv der beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal

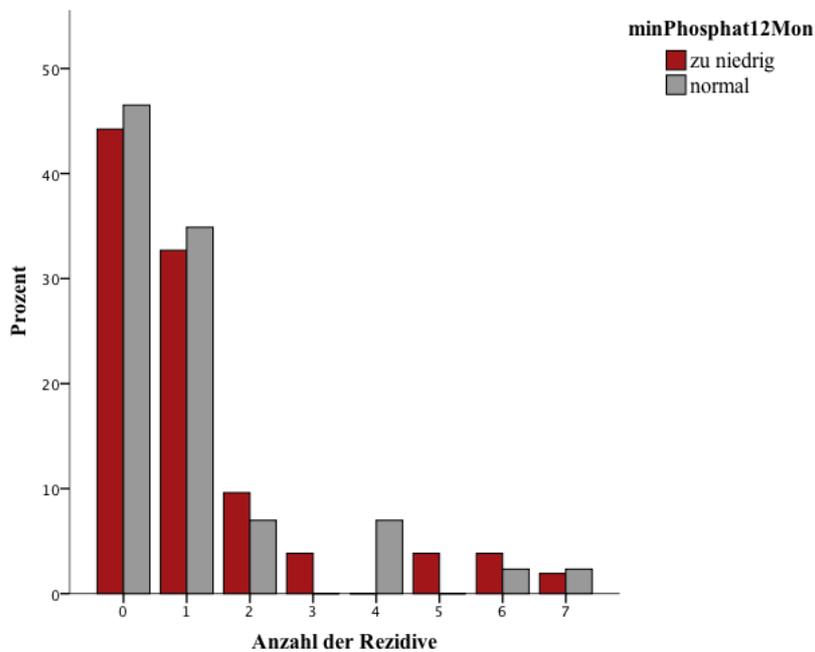


Abbildung 8: Anzahl der Rezidive der Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal

3.5.3 Phosphatausscheidung

Die Phosphatexkretion konnte bei 48 Patienten quantifiziert werden. Die Phosphatexkretion wurde insbesondere bei Patienten mit einem zu niedrigen Phosphatwert bestimmt, daher ist der Anteil der Patienten mit einer gemessenen Phosphatexkretion in der Gruppe der Patienten mit einem normalen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ im Vergleich kleiner und eingeschränkter beurteilbar. Der Mittelwert der Phosphatexkretion lag bei $16,27 \pm 8,83\%$ ($n=48$).

Die Phosphatexkretion hängt vom Plasmaphosphat Spiegel ab. Wie bereits in der Einleitung beschrieben wird die Phosphathomöostase insbesondere über die Ausscheidung von Phosphat über die Nieren reguliert. Bei einem erniedrigten Phosphat Spiegel wird physiologischerweise die Rückresorption von Phosphat in den Nierentubuli erhöht und somit die Ausscheidung verringert. Daher wurden in dieser Studie verschiedene Normwerte für die Phosphatexkretion bei den beiden Gruppen Phosphatwert zu niedrig/normal festgelegt. Normalerweise liegt die Phosphatexkretion bei 15-20% (244).

Bei Patienten mit einem normalen Phosphatwert wurde in dieser Studie daher eine Phosphatexkretion $\leq 20\%$ als normwertig betrachtet. Dieses würde bei Patienten mit einem zu niedrigen Phosphatwert bereits eine inadäquat hohe Ausscheidung bedeuten.

Bei einer Hypophosphatämie fanden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben, ab wann die Phosphatexkretion bei einer Hypophosphatämie als renaler Phosphatverlust gewertet wurde, diese lagen zwischen 5% und 15% (244, 245).

Daher wurde in dieser Studie eine Phosphatausscheidung $\leq 10\%$ als adäquat für Patienten mit einer Hypophosphatämie eingeordnet. Eine Phosphatexkretion $\geq 10\%$ in Kombination mit einer Hypophosphatämie wurde in dieser Studie als zu hoch und somit als renaler Phosphatverlust gewertet.

Die mittlere Phosphatexkretion der Patienten mit einem zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ lag mit $18,19 \pm 9,33\%$ ($n = 35$) signifikant höher als die der Patienten mit einem normalen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ mit $11,1 \pm 4,4\%$ ($n = 13$) ($p = 0,012$). Zudem zeigte sich eine hochsignifikante negative Korrelation zwischen dem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ und der Phosphatexkretion ($r = -0,397$; $p = 0,005$). Abbildung 9 zeigt ein Streudiagramm dieser beiden Werte.

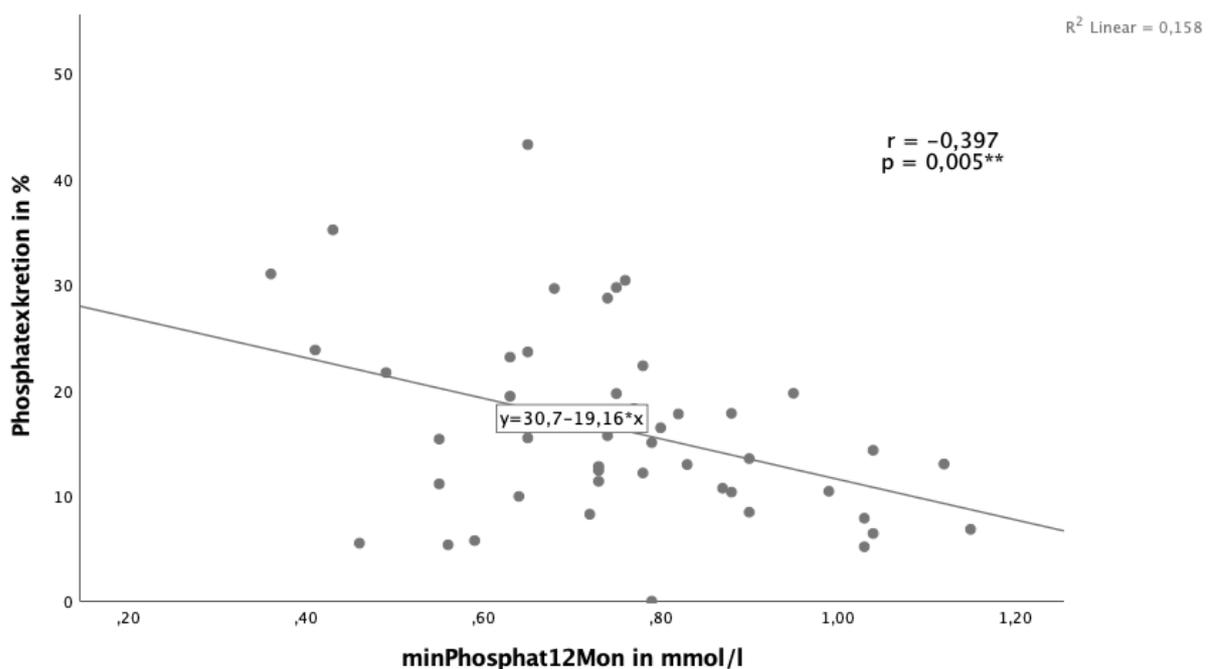


Abbildung 9: Zusammenhang zwischen dem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ und der Phosphatexkretion als Streudiagramm dargestellt

Da der $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ in der AAV-Gruppe signifikant häufiger als in der SLE-Gruppe zu niedrig war, erfolgte bezüglich der Phosphatexkretion eine Subgruppenanalyse nach Diagnosegruppe. Die Phosphatausscheidung in der AAV-Gruppe lag im Mittel bei $16,3 \pm 8,7\%$ ($n = 39$) und erwies sich

als nicht signifikant höher als die Phosphatexkretion der SLE-Gruppe, welche bei $16,0 \pm 10,1\%$ ($n = 9$) lag ($p = 0,916$).

Die negative Korrelation zwischen dem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ und der Phosphatexkretion erwies sich nur in der AAV-Gruppe als signifikant ($r = -0,327$; $p = 0,042$). In der SLE-Gruppe zeigte sich zwar eine starke negative Korrelation, die jedoch, möglicherweise aufgrund der geringen Gruppengröße, knapp keine Signifikanz erreichte ($r = -0,627$; $p = 0,071$).

Tabelle 13 demonstriert, dass die Patienten mit einem zu niedrigen Phosphatwert höchst signifikant häufiger eine zu hohe Phosphatausscheidung aufwiesen ($p < 0,001$). Keiner der Patienten aus der Gruppe mit einem normalen Phosphatwert wies eine zu hohe Phosphatexkretion auf.

Tabelle 13: Phosphatexkretion der Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal

Phosphatexkretion	Gesamt (n=48)	$\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$		p-Wert
		Zu niedrig (n=35)	Normal (n=13)	
Normal (%)	19 (39,6)	6 (17,1)	13 (100)	<0,001***
Zu hoch (%)	29 (60,4)	29 (82,9)	0 (0)	

3.5.4 Fanconi-Syndrom

Da, wie in der Einleitung beschrieben, ein Fanconi-Syndrom ursächlich für eine zu hohe Phosphatexkretion sein kann, wurden weiterhin Kalium, der pH-Wert und Bikarbonat im Blut sowie eine mögliche Glukosurie erfasst. Es zeigten sich keine diesbezüglichen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal (siehe Tabelle 14). Eine Aminoazidurie wurde nicht explizit untersucht, allerdings zeigten sich in der gemessenen Proteinurie keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 14: Vergleich der bei einem Fanconi-Syndrom typischerweise veränderten Laborparameter

Parameter	Gesamt (n=131)	minPhosphat ^{12Mon}		p-Wert
		Zu niedrig (n=63)	Normal (n=68)	
Kalium [mmol/l]	4,21 ± 0,37 (n=130)	4,19 ± 0,38 (n=63)	4,24 ± 0,36 (n=67)	0,503
pH-Wert	7,4 ± 0,05 (n=83)	7,4 ± 0,05 (n=42)	7,4 ± 0,05 (n=41)	0,836
Bicarbonat [mmol/l]	24,3 ± 2,3 (n=83)	24 ± 2,5 (n=42)	24,7 ± 2 (n=41)	0,135
Glukosurie (%)	3 (2,3) (n=130)	1 (1,6)	2 (3) (n=67)	1

3.6 Therapie der Gruppen minPhosphat^{12Mon} zu niedrig/normal

In den folgenden Kapiteln werden sowohl die Induktions- als auch die aktuelle Therapie der beiden Gruppen minPhosphat^{12Mon} zu niedrig/normal miteinander verglichen.

3.6.1 Aktuelle immunsuppressive/immunmodulatorische Therapie

Zum Untersuchungszeitpunkt unterschieden sich die Gruppen minPhosphat^{12Mon} zu niedrig/normal wenig in Bezug auf die aktuell bestehende immunsuppressive Therapie. Die Gruppe mit einem zu niedrigen minPhosphat^{12Mon} erhielt aktuell signifikant häufiger RTX (p = 0,033). Bezüglich der immunmodulatorischen Therapie zeigte sich zudem, dass die Gruppe mit einem normalen minPhosphat^{12Mon} signifikant häufiger Hydroxychloroquin erhielt (p = 0,028). Dies lässt sich gut dadurch erklären, dass in der Gruppe mit einem normalen minPhosphat^{12Mon} der Anteil an Patienten mit einem SLE signifikant höher ist und Hydroxychloroquin häufig bei einem SLE eingesetzt wird, bei einer AAV jedoch nicht.

Einen Überblick zur aktuellen immunsuppressiven bzw. immunmodulatorischen Therapie der beiden Gruppen minPhosphat^{12Mon} zu niedrig/normal zeigt Tabelle 15.

**Tabelle 15: Aktuelle immunsuppressive/immunmodulatorische Therapie der Gruppen
minPhosphat^{12Mon} zu niedrig/normal**

Parameter		minPhosphat ^{12Mon}		p- Wert
		Zu niedrig (n=63)	Normal (n=68)	
Aktuelle Immunsuppression (%)		45 (71,4)	54 (79,4)	0,315
Aktuelle Prednisolontherapie (%)	n (%)	29 (46)	40 (58,8)	0,164
	Dosis Prednisolon [mg/d]	6,6 ± 6,3 (5; 3,6-7,5) (n=29)	5,7 ± 5,6 (5; 3,8-5) (n=40)	0,438
Aktuelle Immunsuppression außer Prednisolon (%)		40 (63,5)	43 (63,2)	1
Aktuelle Therapie mit Azathioprin	n (%)	17 (27)	21 (30,9)	0,701
	Aktuelle Dosis Azathioprin [mg/d]	116,2 ± 42,3 (125; 75- 150) (n=17)	116,7 ± 42,1 (100; 100- 150) (n=21)	0,879
Aktuelle Therapie mit MMF	n (%)	4 (6,3)	7 (10,3)	0,534
	Aktuelle Dosis MMF [mg/d]	2125 ± 1181,5 (2500; 875- 3000) (n=4)	1285,7 ± 566,9 (1000; 1000-2000) (n=7)	0,209
Aktuelle Therapie mit MTX	n (%)	7 (11,1)	10 (14,7)	0,609
	Aktuelle Dosis MTX [mg/Woche]	16,1 ± 6,1 (15; 10-20) (n=7)	12,8 ± 3 (15; 10-15) (n=10)	0,213
Aktuelle Therapie mit RTX (%)		14 (22,2)	6 (8,8)	0,033*
Aktuelle Therapie mit einem alternativen Immunsuppressivum (%)		0 (0)	1 (1,5)	1
Aktuelle Therapie mit Hydroxychloroquin	n (%)	7 (11,1)	18 (26,5)	0,028*
	Aktuelle Dosis Hydroxychloroquin [mg/d]	228,6 ± 75,6 (200; 200- 200) (n=7)	258,6 ± 80,5 (200; 200- 300) (n=18)	0,353

Da sich bezüglich der aktuellen Therapie mit RTX ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal zeigte, wurde dies genauer untersucht. Es zeigte sich hierbei, dass die Gruppe mit einer aktuellen RTX Therapie mit $30,6 \pm 37,3$ (15,8; 7,5-30) g eine hochsignifikant größere CYC Kumulativdosis aufwies als die Gruppe ohne aktuelle Therapie mit RTX, welche $11,3 \pm 13,5$ (8,1; 4,5-12,5) g CYC kumulativ erhalten hatte ($p = 0,003$).

3.6.2 Glukokortikoide

Aus der Gruppe mit einem normalen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ erhielten zur Induktionstherapie alle Patienten Glukokortikoide (100%) und aus der Gruppe mit einem zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ fast alle Patienten (95,2%). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen erwies sich als nicht signifikant ($p = 0,069$). Die Höchstdosis an Prednisolonäquivalent unterschieden dabei jedoch signifikant zwischen beiden Gruppen (normaler $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ $344,4 \pm 276,2$ (500; 60-500) mg vs. zu niedriger $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ $433,7 \pm 225,1$ (500; 250-500) mg; $p = 0,035$).

3.6.3 Rituximab

Bezüglich der Induktionstherapie mit RTX zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig / normal. Es zeigte sich lediglich die Tendenz, dass die Gruppe $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig häufiger RTX und insgesamt eine höhere Kumulativdosis RTX erhalten hatte (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Induktionstherapie mit Rituximab der Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal

Parameter	$\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$		p-Wert
	Zu niedrig (n=63)	Normal (n=68)	
RTX erhalten (%)	22 (34,9)	15 (22,1)	0,122
Nur RTX und kein CYC erhalten (%)	2 (3,2)	1 (1,5)	0,569
RTX Häufigkeit	$6,7 \pm 5,5$ (5,5; 3-8,3) (n=22)	$4,7 \pm 2,9$ (4; 2-6) (n=15)	0,297
RTX Kumulativdosis [g]	$5,6 \pm 4,9$ (4,3; 2,8-6,7) (n=22)	$4 \pm 2,9$ (3; 2-4,7) (n=15)	0,193

Abstand RTX [Monate]	19,6 ± 27 (8;4-25,5) (n=22)	13,9 ± 10,8 (12; 4-24) (n=15)	0,768
-----------------------------	--------------------------------	----------------------------------	-------

3.6.4 Cyclophosphamid

Der Anteil der Patienten, die CYC erhalten haben, unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal. Die Gruppe mit einem zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ wies eine höhere mittlere Kumulativdosis CYC auf als die Gruppe mit einem normalen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,085$). Eine detaillierte Darstellung ist der Tabelle 17 zu entnehmen.

Tabelle 17: Induktionstherapie mit Cyclophosphamid der Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal

Parameter	$\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$		p-Wert
	Zu niedrig (n=63)	Normal (n=68)	
CYC erhalten n (%)	51 (81)	53 (77,9)	0,829
Nur CYC und kein RTX erhalten (%)	31 (49,2)	39 (57,4)	1
CYC oral erhalten (%)	10 (19,6) (n=51)	6 (11,3) (n=53)	0,285
CYC i.v. erhalten (%)	49 (96,1)	52 (98,1)	0,614
CYC i.v. Häufigkeit	10,3 ± 6,9 (10; 6-12) (n=49)	8,2 ± 4,9 (8,5; 6-10,8) (n=52)	0,17
CYC Kumulativdosis [g]	17,7 ± 25,2 (9,3; 6-16,8) (n=51)	12,1 ± 16,2 (8,1; 3,8-13) (n=53)	0,085
CYC Abstand [Monate]	66 ± 48,5 (61; 23-91) (n=51)	75,4 ± 69,4 (50; 20-107,5) (n=53)	0,922

In der Korrelation zwischen der CYC Kumulativdosis und dem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zeigte sich eine schwache negative Korrelation, die jedoch keine Signifikanz erreichte ($r = -0,17$; $p = 0,084$; $n = 104$) (Abbildung 10).

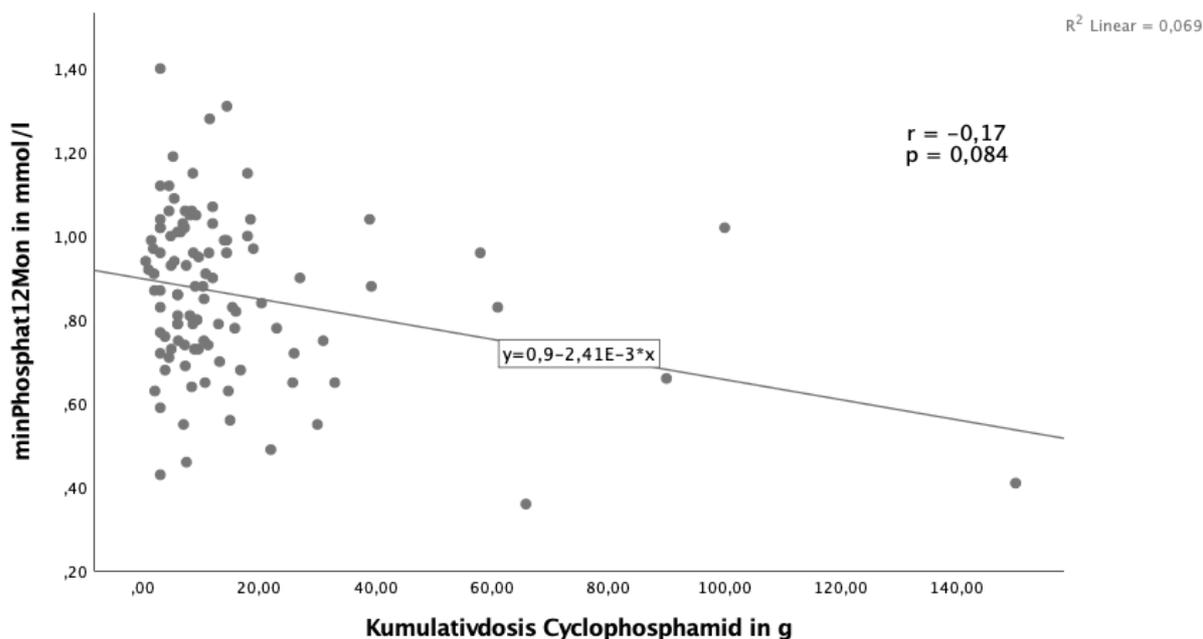


Abbildung 10: Zusammenhang zwischen der CYC Kumulativedosis und dem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ dargestellt als Streudiagramm

3.7 Subklassenanalyse des $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$

Anschließend wurden Klassen des $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ gebildet, um Unterschiede zwischen den Patienten ohne zu niedrigen Phosphatwert, einem erniedrigten und einem sehr niedrigen Phosphatwert festzustellen.

Werte des $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$, die bei 0,87 mmol/l oder höher lagen, wurden als normal klassiert. Die Grenze zwischen den Klassen niedriger Phosphatwert bzw. sehr niedriger Phosphatwert wurde festgelegt, indem von dem Normalwert 0,87 mmol/l die Standardabweichung von 0,19 mmol/l abgezogen wurde und lag somit bei 0,68 mmol/l. Werte zwischen 0,86 mmol/l und 0,68 mmol/l galten somit als niedrig und Werte kleiner als 0,68 mmol/l als sehr niedrig.

Von den 131 Patienten hatten 51,9% der Patienten einen normalen Phosphatwert, 33,6% der Patienten einen niedrigen Wert und 14,5% der Patienten einen sehr niedrigen Wert (Abbildung 11).

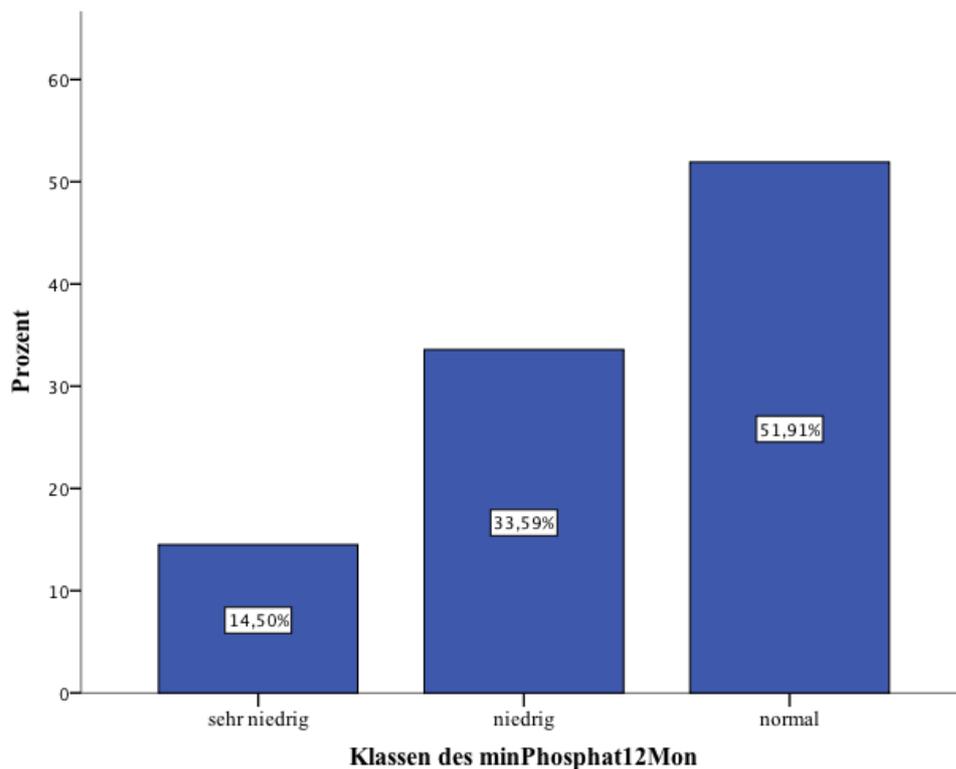


Abbildung 11: Prozentuale Verteilung der Klassen des $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$

Der mittlere Phosphatwert der Gruppe mit einem normalen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ lag bei $1,01 \pm 0,11$ mmol/l, der Mittelwert der Gruppe mit einem niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ lag bei $0,78 \pm 0,05$ mmol/l und der Mittelwert der Gruppe mit einem sehr niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ lag bei $0,55 \pm 0,11$ mmol/l.

Die mittlere Phosphatexkretion der Patienten mit einem normalen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ lag bei $11,1 \pm 4,4\%$ ($n = 13$), die der Patienten mit einem niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ bei $17,37 \pm 7,79\%$ ($n=20$) und die der Patienten mit einem sehr niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ bei $19,28 \pm 11,26\%$ ($n=15$). Die Phosphatexkretionen der drei Klassen unterschieden sich signifikant voneinander ($p = 0,035$). Im anschließend durchgeführten Post-Hoc-Test zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Klasse mit einem sehr niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ und einem normalen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ ($p = 0,039$) (Abbildung 12).

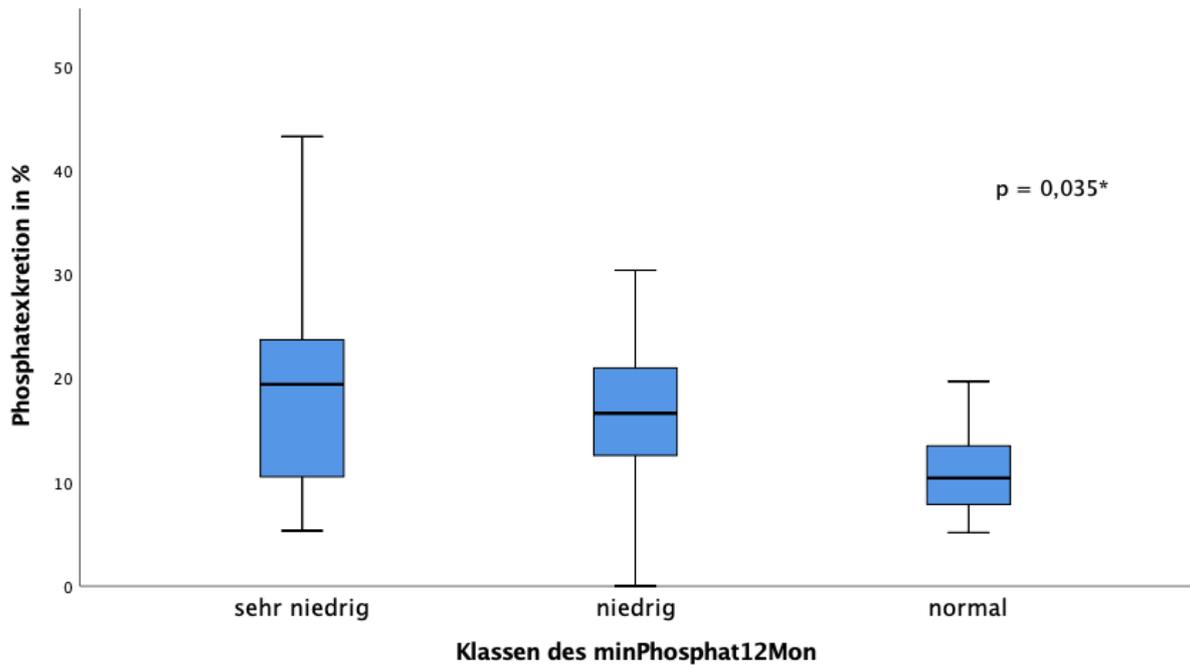


Abbildung 12: Phosphatexkretion der Klassen des $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$

Es zeigte sich, dass die Klasse mit einem sehr niedrigen Phosphatwert im Vergleich zu den anderen beiden Klassen eine höhere CYC Kumulativdosis aufwies. Dies erreichte jedoch aufgrund der geringen Gruppengröße keine statistische Signifikanz ($p = 0,08$) (Tabelle 18 und Abbildung13).

Tabelle 18: Induktionstherapie mit Cyclophosphamid der Klassen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ sehr niedrig/niedrig/normal

Parameter	$\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ klassiert			p-Wert
	Sehr niedrig (n=19)	Niedrig (n=44)	Normal (n=44)	
CYC erhalten (%)	16 (84,2)	35 (79,5)	53 (77,9)	0,836
CYC Kumulativdosis [g]	30,5 ± 40 (14,9; 7,1-32,3) (n=16)	11,8 ± 10,9 (8,9; 6-15,4) (n=35)	12,1 ± 16,2 (8,1; 3,8-13) (n=53)	0,08
CYC Abstand [Monaten]	63,2 ± 36 (62; 37,8-89) (n=16)	67,3 ± 53,7 (61; 23-112) (n=35)	75,4 ± 69,4 (50; 20-107,5) (n=53)	0,959

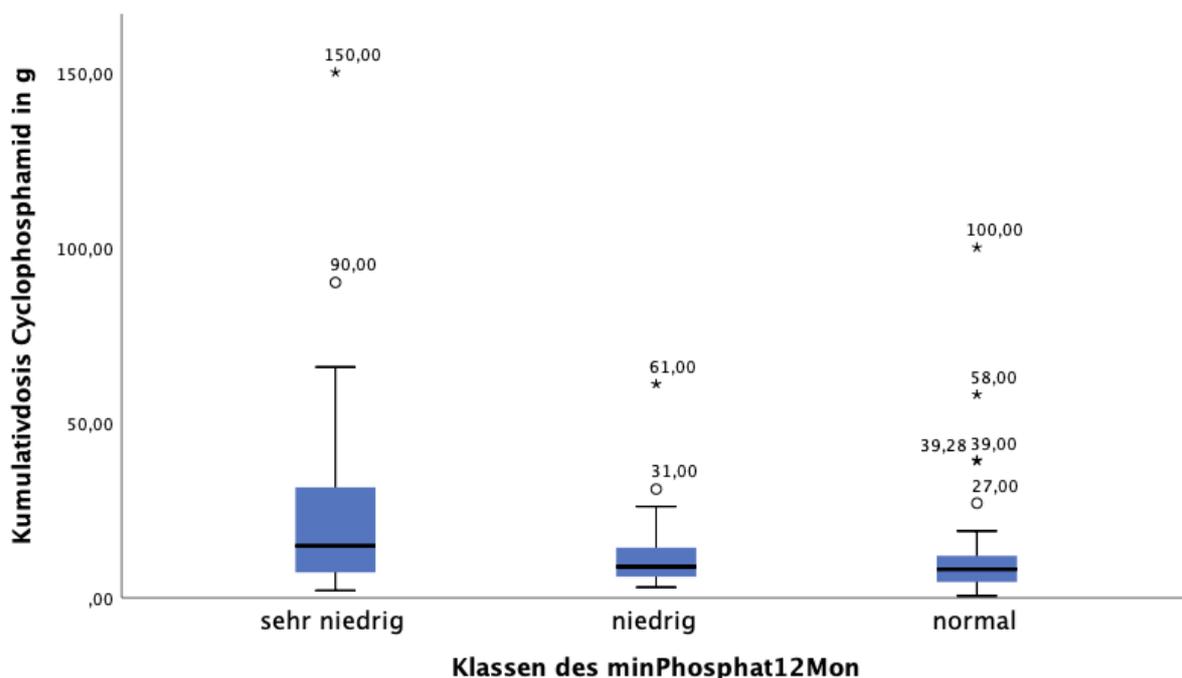


Abbildung 13: Cyclophosphamid Kumulativdosis der Klassen des $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$

3.8 minPhosphat

Um einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der CYC Gabe und dem Phosphatwert im Blut feststellen zu können, wurde der minPhosphat analysiert. Es zeigte sich, dass 89 Patienten (67,9%) einen zu niedrigen minPhosphat aufwiesen. Der Mittelwert des minPhosphat der Gruppe mit einem zu niedrigen minPhosphat lag dabei deutlich im zu niedrigen Bereich und unterschied sich höchst signifikant von dem Mittelwert des minPhosphat in der Gruppe mit einem normalen minPhosphat ($p < 0,001$). In der Gruppe mit einem zu niedrigen minPhosphat waren hochsignifikant mehr Patienten mit einer AAV als mit einem SLE ($p = 0,002$).

Der minPhosphat lag im Mittel $42,2 \pm 36,2$ (28,7; 16,6-58,8) Monate zurück. Zwischen den beiden Gruppen unterschied sich der Abstand zwischen dem gemessenen minPhosphat und dem Untersuchungszeitpunkt nicht signifikant (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: minPhosphat zu niedrig/normal

Parameter		Gesamt (n=131)	minPhosphat zu niedrig (n=89)	minPhosphat normal (n=42)	p-Wert
Mittelwert des minPhosphat [mmol/l]		0,77 ± 0,19	0,67 ± 0,14	0,98 ± 0,11	<0,001***
Diagnose	AAV (%)	95 (72,5)	72 (80,9)	23 (54,8)	0,002**
	SLE (%)	36 (27,5)	17 (19,1)	19 (45,2)	
Abstand minPhosphat [Monate]		42,2 ± 36,2 (28,7; 16,6- 58,8)	46,9 ± 39,3 (31,2; 17,6-72,8)	32,3 ± 26,4 (25,1; 14,7-36,4)	0,075

Es zeigte sich eine hohe positive Korrelation zwischen dem minPhosphat und dem minPhosphat^{12Mon}, welche sich als höchst signifikant erwies ($r = 0,781$, $p < 0,001$).

3.8.1 minPhosphat und Cyclophosphamid

Die Gruppe mit einem verminderten minPhosphat hatte tendenziell häufiger CYC erhalten und auch die CYC Kumulativdosis wies in dieser Gruppe eine Tendenz zu höheren Werten auf, jedoch erreichten beide Unterschiede keine statistische Signifikanz (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: Induktionstherapie mit Cyclophosphamid der Gruppen minPhosphat zu niedrig / normal

Parameter	minPhosphat		p-Wert
	Zu niedrig (n=89)	Normal (n=42)	
CYC erhalten (%)	74 (83,1)	30 (71,4)	0,164
CYC Kumulativ [g]	16,8 ± 24,2 (8,9; 5,4-16,2) (n=74)	10 ± 9,4 (7,9; 3-12,5) (n=30)	0,157
Abstand CYC [Monate]	68,8 ± 50,3 (61,5; 25,5-91,5) (n=74)	75,7 ± 79,8 (48,5; 12,8- 117,8) (n=30)	0,511

Es zeigte sich jedoch eine signifikante negative Korrelation zwischen dem minPhosphat und der CYC Kumulativdosis ($r = -0,226$; $p = 0,021$) (Abbildung 14).

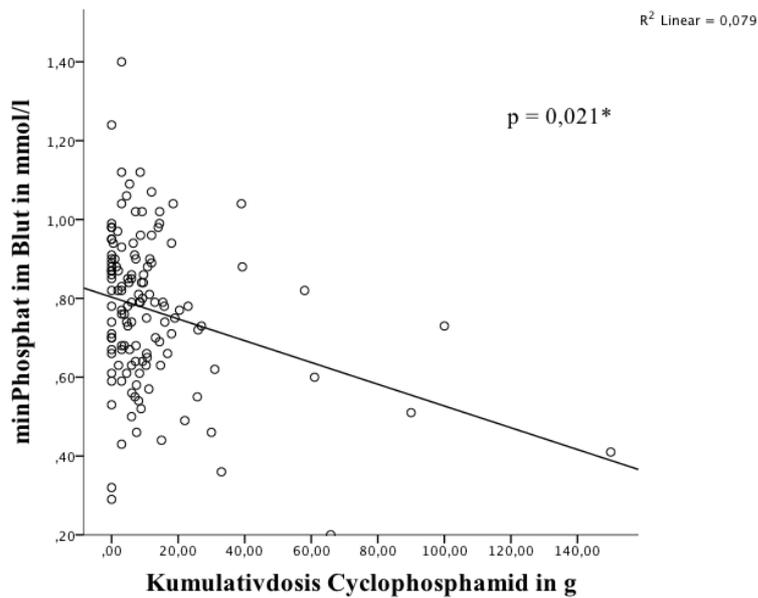


Abbildung 14: Zusammenhang zwischen der Cyclophosphamid Kumulativdosis und dem minPhosphat

Daneben fand sich eine höchst signifikante mittelstarke positive Korrelation zwischen dem Abstand zur letzten CYC Gabe und dem Abstand zum minPhosphat ($r = 0,381$; $p < 0,001$) (Abbildung 15).

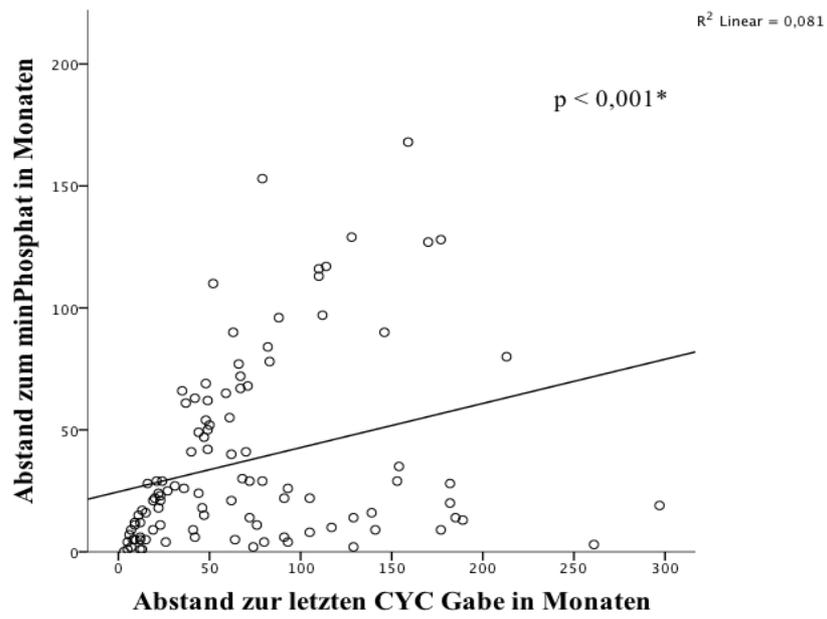


Abbildung 15: Zusammenhang zwischen dem Abstand zur letzten Cyclophosphamid Gabe und dem Abstand zum minPhosphat

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde retrospektiv der Zusammenhang zwischen einer Hypophosphatämie bei Patienten mit einer AAV oder einem SLE und der immunsuppressiven Therapie, insbesondere der Zusammenhang zu einer Therapie mit CYC, untersucht. Ausschlaggebend für diese Untersuchung war der auffallend hohe Anteil an Patienten mit einer Hypophosphatämie bei der Patientenklientel der Fachambulanzen für Vaskulitis der Klinik für Nephrologie und Intensivmedizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Virchow Klinikum sowie der Klinik und Poliklinik für Nephrologie und Kardiologie des HELIOS-Klinikums Berlin Buch. Zusätzlich wurden Unterschiede zwischen den beiden Diagnosegruppen sowie weitere Faktoren wie etwa die Nierenfunktionsparameter und die Parameter der Phosphathomöostase analysiert.

Es konnte bestätigt werden, dass ein hoher Anteil der Patienten in dieser Studie eine Hypophosphatämie aufwies. In diesem Patientenkollektiv lag bei 29,8% zum Untersuchungszeitpunkt eine Hypophosphatämie vor. Wurden die Phosphatwerte der letzten 12 Monate betrachtet, lag sogar bei fast der Hälfte (48,2%) der Patienten eine Hypophosphatämie vor.

Dabei zeigte sich insbesondere in der AAV-Gruppe ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit einer Hypophosphatämie sowie eine höchst signifikant höhere CYC Kumulativdosis.

Es konnte demonstriert werden, dass der Phosphatmangel mit einer erhöhten Exkretion von Phosphat einhergeht und somit ein renaler Phosphatverlust als Ursache der Hypophosphatämie vorliegt. Dabei wiesen insbesondere die Patienten mit einem erniedrigten $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ eine zu hohe Phosphatausscheidung auf.

Weitere Parameter, die einen Unterschied im Phosphatwert zwischen den beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal erklären könnten, wie insbesondere das PTH, Vitamin D und die Parameter der Nierenfunktion, wiesen dabei keine signifikanten Unterschiede auf.

Hingegen zeigte sich die deutliche Tendenz zu einer höheren CYC Kumulativdosis bei den Patienten mit einem erniedrigten $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$. Insbesondere die Klasse der Patienten mit einem sehr niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ wies eine im Vergleich zu den anderen beiden Klassen höhere Phosphatexkretion und eine etwa doppelt so hohe CYC Kumulativdosis auf.

Es zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit einem zu niedrigen bzw. normalen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ bezüglich eines renalen Befalls, der Nierenfunktionsparameter oder

den Parametern der Phosphathomöostase. Auch Parameter, die bei einem Fanconi-Syndrom verändert wären, zeigten sich bei diesem Studienkollektiv im Normbereich.

Aufgrund dieser Ergebnisse ergibt sich der starke Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen der CYC Kumulativdosis und einer Hypophosphatämie durch eine erhöhte Phosphatexkretion als Folge eines CYC-induzierten Tubulusschadens.

4.2 Vergleich der AAV- und der SLE-Gruppe

Die AAV-Gruppe wies signifikant häufiger als die SLE-Gruppe eine Hypophosphatämie auf, sowohl bei dem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ als auch dem minPhosphat . Wird der $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ betrachtet, wiesen insgesamt 54,7% der AAV-Gruppe und 30,6% der SLE-Gruppe innerhalb der letzten 12 Monaten vor dem Untersuchungszeitpunkt eine Hypophosphatämie auf. In anderen Studien wurden bei Untersuchungen an hospitalisierten Patienten lediglich eine Inzidenz der Hypophosphatämie von 2-5% gefunden (180).

Alter und Geschlecht unterschieden sich signifikant zwischen den beiden Gruppen: In der AAV-Gruppe waren signifikant mehr Männer und das durchschnittliche Alter lag signifikant höher als in der SLE-Gruppe. Da von einem SLE typischerweise Frauen im gebärfähigen Alter betroffen sind und bei der AAV im Gegensatz zur SLE-Gruppe das durchschnittliche Erkrankungsalter höher liegt und Männer und Frauen etwa gleich häufig betroffen sind, lassen sich beide Unterschiede gut erklären (5, 77).

Es zeigte sich ein signifikant häufigerer Befall der Nieren in der SLE-Gruppe bei jedoch gleichzeitig signifikant besserer Nierenfunktion im Vergleich zur AAV-Gruppe. Da die AAV-Gruppe jedoch signifikant häufiger eine Hypophosphatämie aufwies, erscheint ein Zusammenhang zu einem Befall der Nieren unwahrscheinlich. Auch in einer anderen Studie zur Hypophosphatämie bei SLE zeigte sich der Phosphatmangel unabhängig von einer renalen oder einer nicht renalen Erkrankung (246).

Unterschiede zeigten sich zudem bezüglich der Therapie beider Gruppen. Die AAV-Gruppe hatte signifikant häufiger CYC als die SLE-Gruppe erhalten und wies insbesondere eine hochsignifikant höhere CYC Kumulativdosis auf. Dies lässt sich gut durch die jeweiligen Therapieempfehlungen beider Erkrankungen erklären: Die EULAR/ERA-EDTA empfiehlt bei der AAV zur Remissionsinduktion CYC, während die EULAR bei der SLE CYC lediglich bei organbedrohenden oder therapierefraktären Verläufen empfiehlt (36, 86).

Die AAV-Gruppe hatte außerdem hochsignifikant häufiger als die SLE-Gruppe RTX erhalten, was sich ebenfalls gut durch die aktuellen Therapieempfehlungen beider Erkrankungen erklären

lässt. RTX kann bei der AAV als alternatives Medikament zu CYC zur Remissionsinduktion eingesetzt werden, während es bei dem SLE lediglich off-label eingesetzt wird (36, 86). Allerdings unterschied sich die RTX Kumulativdosis nicht signifikant zwischen beiden Gruppen.

Beide Gruppen erhielten fast immer Glukokortikoide zur Induktionstherapie und unterschieden sich diesbezüglich nicht. Die AAV-Gruppe erhielt jedoch zum Untersuchungszeitpunkt signifikant häufiger Prednisolon als die SLE-Gruppe. Glukokortikoide inhibieren den Natrium-Phosphat-Kotransporter in den renalen Tubuli und erhöhen dadurch die Ausscheidung von Phosphat (247). Der Zusammenhang zwischen der Inhibition der Phosphatrückresorption in den proximalen Nierentubuli und der Gabe von Glukokortikoiden erwies sich dabei jedoch als dosisabhängig und nach Beendigung der GK Gabe rasch reversibel (248). Die aktuelle Dosis des Prednisolons unterschied sich in dieser Studie jedoch nicht signifikant zwischen der AAV- und der SLE-Gruppe, sodass diese als ursächlich ausgeschlossen werden konnte.

Die Phosphatausscheidung unterschied sich in diesem Studienkollektiv nicht signifikant zwischen beiden Gruppen. Beide Gruppen wiesen eine negative Korrelation zwischen dem Phosphatwert und der Phosphatausscheidung auf. Diese negative Korrelation erwies sich jedoch nur in der AAV-Gruppe als signifikant. Die nicht erreichte Signifikanz in der SLE-Gruppe lässt sich wahrscheinlich auf die geringe Gruppengröße von 9 Patienten zurückführen.

Dies bedeutet, dass in diesem Studienkollektiv ein niedriger Phosphatwert mit einer höheren Ausscheidung von Phosphat korreliert. Physiologischerweise wäre hierzu gegensätzlich zu erwarten, dass ein verringerter Phosphatwert mit einer kompensatorisch verringerten Ausscheidung, bzw. mit einer erhöhten Rückresorption von Phosphat über die Nierentubuli, einhergeht (178). Die Parameter, die regulierend auf die Phosphathomöostase einwirken wie Vitamin D, PTH und Calcium befanden sich in beiden Patientengruppen im Normbereich (183, 193).

In der Literatur wurde bisher, soweit bekannt, keine Hypophosphatämie in Zusammenhang mit einer AAV beschrieben. Es existieren wenige Studien, die eine Hypophosphatämie bei Patienten mit einem SLE beschrieben (246, 249).

Erstmals wurde 2003 eine Studie mit Fallberichten veröffentlicht, in der eine Hypophosphatämie bei Patienten mit einem SLE beschrieben und untersucht wurde (246). Die Autoren beobachteten bei diesen Patienten eine verringerte Rückresorption von Phosphat in den proximalen Nierentubuli und fanden einen Zusammenhang zu erhöhten Serumspiegeln von Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) sowie Interleukin-6 (IL-6) (246). Beide Parameter wurden in der vorliegenden Studie nicht bestimmt. TNF- α führt jedoch nicht nur zu einer Hypophosphatämie durch renalen Phosphatverlust, sondern ebenfalls zu einer verminderten Rückresorption von Natrium,

Harnsäure, Glukose sowie Bikarbonat in den proximalen Nierentubuli (250). Bis auf den renalen Phosphatverlust fanden sich jedoch weder in den beiden erwähnten Studien noch in diesem Studienkollektiv eine dieser Laborveränderungen (246, 249). Die Autoren diskutierten ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einer Hypophosphatämie und einer Therapie mit GK, da diese wie bereits erwähnt zu einer Hypophosphatämie führen können (229, 246, 247).

Ein Zusammenhang zu anderen Therapeutika wurde nicht untersucht und auch in anderen Studien fanden sich keine Untersuchungen zu einem möglichen Zusammenhang zwischen einer Hypophosphatämie und CYC bei Patienten mit einem SLE oder einer AAV.

In einem Fallbericht aus dem Jahr 2017 wurde eine vorübergehende Hypophosphatämie durch einen renalen Phosphatverlust bei einer Patientin mit einem SLE beschrieben. Es wurde ein Zusammenhang zur Krankheitsaktivität vermutet, es zeigten sich bei dieser Patientin jedoch keine Anzeichen eines renalen Befalls. Weitere Elektrolytstörungen oder auch ein Hyperparathyreoidismus zeigten sich ebenfalls nicht (249).

Zusammenfassend zeigt sich, dass die AAV-Gruppe signifikant niedrigere Phosphatwerte aufwies und zudem eine hochsignifikant höhere CYC Kumulativdosis als die SLE-Gruppe aufwies bei einer signifikanten negativen Korrelation zwischen der Phosphatexkretion und dem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$.

4.3 Vergleich der Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig / normal

Von den 131 Patienten wiesen 63 (48,1%) einen zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ auf und damit war eine Hypophosphatämie in diesem Studienkollektiv deutlich häufiger als in anderen Studien bei hospitalisierten Patienten gefunden wurde (180).

Im vorherigen Kapitel wurde bereits beschrieben, dass Patienten mit einer AAV signifikant häufiger eine Hypophosphatämie aufwiesen als Patienten mit einem SLE. Dies zeigt sich auch daran, dass in der Gruppe mit einem zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ signifikant mehr Patienten mit einer AAV waren als mit einem SLE. Außerdem waren in dieser Gruppe signifikant mehr Männer als Frauen. Eine wahrscheinliche Erklärung hierfür ist wie bereits erwähnt, dass signifikant mehr Frauen an einem SLE erkranken und Patienten mit einem SLE signifikant seltener eine Hypophosphatämie aufwiesen.

Analog zu der bereits erwähnten Studie von Fujiwara et al. über Hypophosphatämie bei SLE zeigte sich in diesem Studienkollektiv kein Zusammenhang zu einem Befall der Nieren (246). Auch fand sich kein signifikanter Unterschied diesbezüglich zwischen den beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal. Auch bezüglich der Nierenfunktionsparameter unterschieden sich beide

Gruppen nicht signifikant. Beide Gruppen wiesen eine mäßige Proteinurie bzw. eine Albuminurie auf, unterschieden sich jedoch diesbezüglich ebenfalls nicht signifikant. Dass die Hypophosphatämie bei diesem Studienkollektiv ursächlich durch eine krankheitsbedingte Schädigung der Nieren entsteht, erscheint demzufolge unwahrscheinlich.

Ebenfalls ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Parameter der Phosphathomöostase wie PTH, Vitamin D und Calcium, welche sich zudem im Normbereich befanden. Ein weiterer wichtiger Parameter des Phosphathaushaltes, das FGF-23, wurde in dieser Studie nicht bestimmt.

Ebenfalls wurden weder TNF-alpha noch IL-6 bestimmt, zu welchen sich in anderen Studien ein Zusammenhang zwischen einer Hypophosphatämie bei einem SLE und einer Erhöhung dieser beiden Parameter im Rahmen einer erhöhten Krankheitsaktivität zeigte (246).

Aufgrund des Zusammenhangs zwischen einer Hypophosphatämie durch renalen Phosphatverlust und PTH wurden zu Beginn der Untersuchung alle Patienten mit einem Hyperparathyreoidismus ausgeschlossen. Ebenfalls wurden alle Patienten nach einer Nierentransplantation oder mit einer aktuellen Nierenersatztherapie ausgeschlossen.

4.3.1 Rezidive

Da sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Anteils der Patienten mit einem Rezidiv und auch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rezidivhäufigkeit zwischen den beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal zeigte, erscheint eine rezidivierende Erkrankung kein Risikofaktor für eine Hypophosphatämie zu sein.

4.3.2 Phosphatausscheidung

Wurde die Phosphatausscheidung der beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal betrachtet, zeigte sich, dass die Gruppe mit einem zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ eine signifikant höhere Phosphatausscheidung aufwies, als die Gruppe mit einem normalen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$. Da physiologischerweise eine erhöhte Rückresorption von Phosphat und somit eine geringere Ausscheidung auf einen erniedrigten Phosphatwert folgen sollte, zeigt sich in der vorliegenden Studie ein renaler Phosphatverlust als zentral ursächlich für die Hypophosphatämie (221, 222). Bestärkt wird diese Annahme zum einen durch die hochsignifikante negative Korrelation zwischen dem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ und der Phosphatausscheidung, was bedeutet, dass je niedriger der Phosphatwert ist, umso höher ist die Ausscheidung von Phosphat über den Urin. Werden zum

anderen die im Ergebnisteil festgelegten Grenzwerte für eine normale bzw. zu hohe Phosphatausscheidung betrachtet, zeigte sich bei einem Großteil (82,9%) der Patienten mit einem zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ eine zu hohe Ausscheidung von Phosphat, während keiner der Patienten mit einem normalen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ eine zu hohe Phosphatexkretion aufwies. Besonders deutlich zeigte sich dies in der Subklassenanalyse des $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$, wo sich insbesondere in der Patientengruppe mit einem sehr niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ eine signifikant höhere Phosphatausscheidung zeigte.

4.3.3 Therapie

Bezüglich der Therapie mit GK stellte sich heraus, dass die Gruppe mit einem zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ eine signifikant höhere Höchstdosis als Stoßtherapie erhalten hatte. Beide Gruppen hatten jedoch gleich häufig GK erhalten. Wie bereits erwähnt, führen GK zu einer erhöhten Phosphatausscheidung, welche jedoch dosisabhängig und rasch reversibel nach Beendigung der Therapie mit GK ist (229, 247, 248). Da die beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal sich bezüglich der aktuellen Therapie mit GK weder in der Häufigkeit noch in der Dosis signifikant unterschieden, scheinen die GK ursächlich nicht an dem erhöhten renalen Phosphatverlust bei diesem Studienkollektiv verantwortlich zu sein.

Bezüglich der Induktionstherapie mit RTX zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal. In der Literatur wurde bisher keine Hypophosphatämie in Zusammenhang mit einer Therapie mit RTX beschrieben. Die Gruppe mit einem zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ erhielt jedoch signifikant häufiger als die Gruppe mit einem normalen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zum Untersuchungszeitpunkt eine Therapie mit RTX. Es fiel dabei auf, dass eben diese Gruppe, welche aktuell RTX erhielt, eine hochsignifikant höhere CYC Kumulativdosis aufwies. Möglicherweise erhielten daher in diesem Studienkollektiv insbesondere diejenigen Patienten RTX, welche bereits eine hohe CYC Kumulativdosis aufwiesen, da eine hohe CYC Kumulativdosis das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen erhöht und diese somit möglichst gering gehalten werden sollte (146).

Wurde die Induktionstherapie mit CYC zwischen den beiden Gruppen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ zu niedrig/normal verglichen, zeigte sich, dass die Gruppe mit einem zu niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ eine Tendenz zu einer höheren CYC Kumulativdosis aufwies, welche sich jedoch als nicht signifikant erwies ($p = 0,085$). Zudem stellte sich eine schwache negative Korrelation zwischen dem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ und der CYC Kumulativdosis dar, welche jedoch ebenfalls keine statistische Signifikanz erreichte ($p = 0,084$).

Wurden die Subklassen des $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ betrachtet, stellte sich diese Tendenz deutlicher dar: Die Gruppe mit einem sehr niedrigen Phosphatwert wies eine etwa doppelt so hohe CYC Kumulativdosis auf wie die Gruppen mit einem niedrigen bzw. einem normalen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$. Dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,08$).

Möglicherweise wäre bei einer größeren Gruppengröße eine statistische Signifikanz dieser Unterschiede erreicht worden. Um eine abschließende Aussage hierrüber treffen zu können, sind jedoch weitere Studien notwendig.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich die deutliche Tendenz zeigte, dass insbesondere die Gruppe mit einem sehr niedrigen $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$ eine hohe Phosphatausscheidung in Kombination mit einer hohen CYC Kumulativdosis aufwies.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist bekannt, dass das zu CYC strukturell sehr ähnliche Medikament IFO eine Hypophosphatämie verursachen kann (168, 169). IFO schädigt die proximalen Nierentubuli und kann ein Fanconi-Syndrom verursachen (173). Die Nephrotoxizität und ein resultierendes Fanconi-Syndrom durch eine Therapie mit IFO ist dabei oft reversibel (164, 168, 251, 252). Auch ein partielles Fanconi-Syndrom mit einer isolierten Hypophosphatämie als Nebenwirkung einer Therapie mit IFO ist vorbeschrieben. Als häufigster Parameter einer tubulären Dysfunktion erwies sich eine verringerte tubuläre Rückresorption von Phosphat (253). Die angegebene Häufigkeit einer Hypophosphatämie in Studien bei einer Therapie mit IFO schwankt und liegt etwa zwischen 16% und 40% und ist dosisabhängig (253-255).

CYC hat ebenfalls eine nephrotoxische Wirkung, welche wie bei IFO hauptsächlich über den Metaboliten Chloracetaldehyd verursacht wird (256). Bei der Metabolisierung von CYC fällt jedoch bei vergleichbarer Dosis zu IFO weniger Chloracetaldehyd an, wodurch die Nephrotoxizität geringer ausfällt (167). Eine Hypophosphatämie ist demnach analog zu einer Therapie mit IFO auch bei einer Therapie mit CYC denkbar. In diesem Studienkollektiv zeigte sich eine isolierte Hypophosphatämie mit einem renalen Phosphatverlust. Weitere bei einem Fanconi-Syndrom typischerweise veränderten Parameter wie eine Azidose, eine Hypokaliämie oder eine Glukosurie zeigten sich nicht. Die Konstellation in diesem Studienkollektiv ist daher passend zu einem partiellen Fanconi-Syndrom mit einer isolierten Hypophosphatämie verursacht durch eine Therapie mit dem nephrotoxischen Wirkstoff CYC.

4.4 minPhosphat

Der minPhosphat ist der niedrigste jemals gemessene Phosphatwert im Blut und zeigte einen starken positiven Zusammenhang mit dem $\text{minPhosphat}^{12\text{Mon}}$. Dies bedeutet, dass diejenigen Patienten,

welche einen niedrigen minPhosphat aufwiesen auch innerhalb der letzten 12 Monaten vor dem Untersuchungszeitpunkt einen niedrigen Phosphatwert aufwiesen, welcher jedoch im Mittel etwas höher lag als der minPhosphat . Da dies eine retrospektive Studie darstellt, kann über mögliche Erklärungen hierfür nur spekuliert werden. Möglicherweise folgten auf einen zu niedrigen Phosphatwert therapeutische Maßnahmen wie entsprechende Ernährungsempfehlungen oder eine Substitution von Phosphat. Eine weitere Erklärung wäre eine mögliche Regeneration des proximalen Tubulusschadens mit einer Verringerung des renalen Phosphatverlusts. Analog zu der bereits in Studien festgestellten möglichen Regeneration der proximalen Tubuli nach einer Therapie mit IFO wäre dies auch bei einem Tubulusschaden nach einer Therapie mit CYC denkbar (164, 168, 251, 252).

Die Vermutung eines Zusammenhangs zwischen einer Therapie mit CYC und einer Hypophosphatämie wird bestärkt durch die in dieser Studie gefundene signifikante negative Korrelation zwischen der CYC Kumulativdosis und dem minPhosphat . Demnach wiesen die Patienten dieser Studie einen umso niedrigeren minPhosphat auf, je höher die CYC Kumulativdosis war. Die Gruppe mit einem zu niedrigen minPhosphat wies einen höheren Anteil an Patienten auf, welche CYC erhalten hatten, und auch die CYC Kumulativdosis zeigte eine Tendenz zu höheren Werten. Beide Unterschiede erwiesen sich jedoch als nicht signifikant. Sowohl die letzte Gabe von CYC als auch der minPhosphat lagen im Mittel einige Jahre vor dem Untersuchungszeitpunkt. Der Abstand zum gemessenen minPhosphat korrelierte dabei positiv und höchst signifikant mit dem Abstand zur letzten Gabe CYC, wobei der minPhosphat im Mittel weniger weit zurück lag als die letzte Gabe von CYC. Dies weist auf einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Gabe von CYC und einer nachfolgenden Hypophosphatämie hin.

4.5 Fazit

Werden die in der Einleitung aufgeführten Ursachen eines renalen Phosphatverlustes betrachtet, scheint in dieser Studie demnach eine Störung der proximalen Nierentubuli ursächlich für die Hypophosphatämie zu sein, da insbesondere in der Patientengruppe mit einem sehr niedrigen Phosphatwert eine inadäquat hohe Phosphatausscheidung zu finden war. Die Vitamin D-Werte und insbesondere auch die PTH-Werte befanden sich in diesem Studienkollektiv im Normbereich und unterschieden sich nicht signifikant. Signifikante Unterschiede bezüglich der Krankheitsaktivität oder eines Befalls der Nieren zeigten sich ebenso nicht zwischen den beiden Gruppen. In der AAV-Gruppe fand sich zwar signifikant häufiger eine Hypophosphatämie als in der SLE-Gruppe, allerdings hatte die AAV-Gruppe auch signifikant häufiger CYC erhalten und

wies eine signifikant höhere CYC Kumulativdosis auf. Die Hypophosphatämie scheint demnach nicht krankheitsbedingt sondern Folge der Therapie zu sein.

Aufgrund der deutlichen Tendenz zu einer höheren CYC Kumulativdosis in der Gruppe mit einem zu niedrigen Phosphat in Kombination mit einer signifikant höheren Phosphatausscheidung in dieser Gruppe, erscheint ein renaler Phosphatverlust, verursacht durch den nephrotoxischen Wirkstoff CYC, ursächlich für die Hypophosphatämie zu sein. Dieses besteht am ehesten im Sinne eines partiellen Fanconi-Syndroms, wie es durch die Therapie mit IFO, dem Strukturanalogon von CYC, bereits in anderen Studien beschrieben wurde (253).

Mittels des minPhosphat konnte zudem ein Zusammenhang zwischen einer hohen CYC Kumulativdosis und einem verminderten Phosphatwert sowie ein deutlicher zeitlicher Zusammenhang zwischen der Gabe von CYC und einer Hypophosphatämie gezeigt werden.

Weitere Studien sind jedoch notwendig, um die Theorie eines partiellen Fanconi-Syndroms durch eine Therapie mit CYC weiter zu untersuchen und zu belegen. Dieses könnte aktuell auch dadurch möglich werden, da nunmehr ein größerer Anteil der AAV-Patienten eine initiale Induktionstherapie durch Rituximab erfahren, so dass diese zweite Kollektive (Induktion durch Rituximab bzw. CYC) miteinander verglichen werden können.

5 Quellenverzeichnis

1. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;84(3):223-43.
2. Smith DA, Germolec DR. Introduction to immunology and autoimmunity. *Environ Health Perspect.* 1999;107 Suppl 5:661-5.
3. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med.* 2001;345(5):340-50.
4. Holle JU. [ANCA-associated vasculitis]. *Internist (Berl).* 2015;56(1):41-50; quiz 1-2.
5. Herlyn K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E. Stable incidence of systemic vasculitides in schleswig-holstein, Germany. *Dtsch Arztebl Int.* 2008;105(19):355-61.
6. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, Maurier F, Jouneau S, Bienvenu B, Puéchal X, Aumaître O, Le Guenno G, Le Quellec A, Cevallos R, Fain O, Godeau B, Seror R, Dunogué B, Mahr A, Guilpain P, Cohen P, Aouba A, Mouthon L, Guillevin L, French Vasculitis Study Group. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):270-81.
7. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):882-9.
8. Schirmer JH, Aries PM, de Groot K, Hellmich B, Holle JU, Kneitz C, Kötter I, Lamprecht P, Müller-Ladner U, Reinhold-Keller E, Specker C, Zänker M, Moosig F. [S1 guidelines Diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis]. *Z Rheumatol.* 2017;76(Suppl 3):77-104.
9. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
10. Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med.* 1988;318(25):1651-7.
11. Goldschmeding R, van der Schoot CE, ten Bokkel Huinink D, Hack CE, van den Ende ME, Kallenberg CG, von dem Borne AE. Wegener's granulomatosis autoantibodies identify a

novel diisopropylfluorophosphate-binding protein in the lysosomes of normal human neutrophils. *J Clin Invest.* 1989;84(5):1577-87.

12. Niles JL, McCluskey RT, Ahmad MF, Arnaout MA. Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. *Blood.* 1989;74(6):1888-93.

13. Jennette JC, Hoidal JR, Falk RJ. Specificity of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies for proteinase 3. *Blood.* 1990;75(11):2263-4.

14. Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(8):463-73.

15. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990;87(11):4115-9.

16. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. *Autoimmun Rev.* 2014;13(11):1121-5.

17. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1101-7.

18. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel PA, Raspe H, Scott DG, Witter J, Yazici H, Luqmani RA. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):605-17.

19. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(5):429-44.

20. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nölle B, Ambrosch P, Heller M, Fertmann R, Reinhold-Keller E. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):257-66.

21. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, Amouroux J, Casassus P, Jarrousse B. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum.* 1999;42(3):421-30.

22. Kallenberg CG. The diagnosis and classification of microscopic polyangiitis. *J Autoimmun.* 2014;48-49:90-3.

23. Niles JL, Böttinger EP, Saurina GR, Kelly KJ, Pan G, Collins AB, McCluskey RT. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med.* 1996;156(4):440-5.

24. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, Matthis C, Metzler C, Nölle B, Richardt G, Gross WL. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1011-7.
25. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, Pagnoux C, Mouthon L, Jayne D, Blockmans D, Cordier JF, Delaval P, Puechal X, Lauque D, Viallard JF, Zoulim A, Guillevin L, French Vasculitis Study Group. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med.* 2005;143(9):632-8.
26. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, Grasselli C, Pavone L, Gregorini G, Monti S, Frassi M, Vecchio F, Corace C, Venegoni E, Buzio C. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2926-35.
27. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, Michel BA, Bloch DA, Arend WP, Calabrese LH, Edworthy SM, Fauci AS, Leavitt RY. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1094-100.
28. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore).* 1984;63(2):65-81.
29. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(1):26-37.
30. Churg A. Recent advances in the diagnosis of Churg-Strauss syndrome. *Mod Pathol.* 2001;14(12):1284-93.
31. Abril A, Calamia KT, Cohen MD. The Churg Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis): review and update. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;33(2):106-14.
32. Schirmer JH, Wright MN, Herrmann K, Laudien M, Nölle B, Reinhold-Keller E, Bremer JP, Moosig F, Holle JU. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) Is a Clinically Distinct Subset of ANCA-Associated Vasculitis: A Retrospective Analysis of 315 Patients From a German Vasculitis Referral Center. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2953-63.
33. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(10):1680-91.

34. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3452-62.
35. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis.* 2020;75(1):124-37.
36. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalçındag N, Jayne DR, Mukhtyar C. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-94.
37. Csernok E, Mahrhold J, Hellmich B. Anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA): Recent methodological advances-Lead to new consensus recommendations for ANCA detection. *J Immunol Methods.* 2018;456:1-6.
38. Csernok E, Kempiners N, Hellmich B. [Paradigm shift in ANCA diagnostics : New international consensus recommendations]. *Z Rheumatol.* 2017;76(2):143-8.
39. de Joode AAE, Sanders JSF, Puéchal X, Guillevin LP, Hiemstra TF, Flossmann O, Rasmussen N, Westman K, Jayne DR, Stegeman CA. Long term azathioprine maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: combined results of long-term follow-up data. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(11):1894-901.
40. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Tchao NK, Viviano L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Iklé D, Jepson B, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh K, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Stone JH, Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis-Immune Tolerance Network Research Group. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(9):2441-9.
41. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM.* 1994;87(11):671-8.
42. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA; Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R, European Vasculitis Study Group. EULAR

recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(3):310-7.

43. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, Luqmani R, Mills J, Mooney J, Venning M, Watts RA, BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(12):2306-9.

44. Sznajd J, Mukhtyar C. How to treat ANCA-associated vasculitis: practical messages from 2016 EULAR/ERA-EDTA recommendations. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(10):781-8.

45. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, Hawley CM, Khalidi N, Floßmann O, Wald R, Girard LP, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark WF, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Tesar V, Ito-Ihara T, de Zoysa, JR, Szczeklik W, Flores-Suaréz LF, Carette S, Guillevin L, Pusey CD, Casian AL, Brezina B, Mazzetti A, McAlear CA, Broadhurst E, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Jayne DRW, PEXIVAS Investigators. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-31.

46. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani, R, Pusey CD, Rasmussen N, Sinico RA, Tesar V, Vanhille P, Westman K, Savage CO, EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-80.

47. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Høglund P, Westman K, Flossmann O, Tesar V, Vanhille P, de Groot K, Luqmani R, Flores-Suaréz LF, Watts R, Pusey C, Bruchfeld A, Rasmussen N, Blockmans D, Savage CO, Jayne D, EUVAS investigators. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(6):955-60.

48. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR, European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):211-20.

49. Stone JH, 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, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U, RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32.

50. Geetha D, Specks U, Stone JH, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Fessler BJ, Ding L, Tchao NK, Ikle D, Jepson B, Brunetta P, Fervenza FC, Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis Immune Tolerance Network Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):976-85.
51. Silva F, Specks U, Kalra S, Hogan MC, Leung N, Sethi S, Fervenza FC. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement--a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(3):445-53.
52. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA, Westman KW, van der Woude FJ, de Lind van Wijngaarden RA, Pusey CD, European Vasculitis Study Group. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2180-8.
53. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Höglund P, Pusey C, Jayne DR, European Vasculitis Study Group (EUVAS). Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int*. 2013;84(2):397-402.
54. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C, European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003;349(1):36-44.
55. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, Kyndt X, Lifermann F, Papo T, Lambert M, Le Noach J, Khellaf M, Merrien D, Puéchal X, Vinzio S, Cohen P, Mouthon L, Cordier JF, Guillevin L, French Vasculitis Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2790-803.
56. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, Lifermann F, Papo T, Merrien D, Smail A, Delaval P, Hanrotel-Saliou C, Imbert B, Khouatra C, Lambert M, Leské C, Ly KH, Pertuiset E, Roblot P, Ruivard M, Subra JF, Viallard JF, Terrier B, Cohen P, Mouthon L, Le Jeune C, Ravaud P, Guillevin L, French Vasculitis Study Group. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):690-701.

57. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumâitre O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delaunay C, Godmer P, Puéchal X, Carron PL, Hatron PY, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L, French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1771-80.
58. Seror R, Pagnoux C, Ruivard M, Landru I, Wahl D, Rivière S, Aussant S, Mahr A, Cohen P, Mouthon L, Guillevin L, French Vasculitis Study Group. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(12):2125-30.
59. WALTON EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J*. 1958;2(5091):265-70.
60. Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH, Plaisance M, Pusey CD, Jayne DR, Pan-Thames Renal Research Group. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4):776-84.
61. Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolff SM. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med*. 1979;301(5):235-8.
62. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, Bacon P, Cid M, Cohen-Tervaert JW, Gross WL, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel PA, Raspe H, Scott D, Witter J, Yazici H, Luqmani RA, European Vasculitis Study Group (EUVAS). Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):1004-10.
63. Mukhtyar C, Luqmani R. Disease-specific quality indicators, guidelines, and outcome measures in vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2007;25(6 Suppl 47):120-9.
64. Mahr A, Katsahian S, Varet H, Guillevin L, Hagen EC, Höglund P, Merkel PA, Pagnoux C, Rasmussen N, Westman K, Jayne DR, French Vasculitis Study Group (FVSG) and the European Vasculitis Study Group (EUVAS). Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1003-10.
65. Bourgarit A, Le Toumelin P, Pagnoux C, Cohen P, Mahr A, Le Guern V, Mouthon L, Guillevin L, French Vasculitis Study Group. Deaths occurring during the first year after treatment onset for polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: a retrospective analysis of causes and factors predictive of mortality based on 595 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(5):323-30.

66. Little MA, Nightingale P, Verburgh CA, Hauser T, De Groot K, Savage C, Jayne D, Harper L, European Vasculitis Study (EUVAS) Group. Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1036-43.
67. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, Jarrousse B, French Vasculitis Study Group. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44(3):666-75.
68. Hogan SL, Nachman PH, Wilkman AS, Jennette JC, Falk RJ. Prognostic markers in patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(1):23-32.
69. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, Höglund P, Jayne D, Luqmani R, Mahr A, Mukhtyar C, Pusey C, Rasmussen N, Stegeman C, Walsh M, Westman K, European Vasculitis Study Group. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):488-94.
70. Koutantji M, Harrold E, Lane SE, Pearce S, Watts RA, Scott DG. Investigation of quality of life, mood, pain, disability, and disease status in primary systemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2003;49(6):826-37.
71. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2008;358(9):929-39.
72. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2110-21.
73. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dörner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT, European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1771-82.
74. Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(2):413-24.
75. Aringer M, Schneider M. [Systemic lupus erythematosus]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2016;141(8):537-43.

76. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus*. 2014;23(13):1407-11.
77. Brinks R, Hoyer A, Weber S, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific and sex-specific incidence of systemic lupus erythematosus: an estimate from cross-sectional claims data of 2.3 million people in the German statutory health insurance 2002. *Lupus Sci Med*. 2016;3(1):e000181.
78. Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(5):847-58.
79. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1982;25(11):1271-7.
80. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40(9):1725.
81. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, Bruce IN, Isenberg D, Wallace DJ, Nived O, Sturfelt G, Ramsey-Goldman R, Bae SC, Hanly JG, Sánchez-Guerrero J, Clarke A, Aranow C, Manzi S, Urowitz M, Gladman D, Kalunian K, Costner M, Werth VP, Zoma A, Bernatsky S, Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Jacobsen S, Buyon JP, Maddison P, Dooley MA, van Vollenhoven RF, Ginzler E, Stoll T, Peschken C, Jorizzo JL, Callen JP, Lim SS, Fessler BJ, Inanc M, Kamen DL, Rahman A, Steinsson K, Franks AG, Sigler L, Hameed S, Fang H, Pham N, Brey R, Weisman MH, McGwin G, Magder LS. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2677-86.
82. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, Lerstrøm K, Massarotti E, McCune J, Ruiz-Irastorza G, Sanchez-Guerrero J, Schneider M, Urowitz M, Bertsias G, Hoyer BF, Leuchten N, Tani C, Tedeschi SK, Touma Z, Schmajuk G, Anic B, Assan F, Chan TM, Clarke AE, Crow MK, Czirják L, Doria A, Graninger W, Halda-Kiss B, Hasni S, Izmirly PM, Jung M, Kumánovics G, Mariette X, Padjen I, Pego-Reigosa JM, Romero-Diaz J, Rúa-Figueroa Fernández Í, Seror, R, Stummvoll GH, Tanaka Y, Tektonidou MG, Vasconcelos C, Vital EM, Wallace DJ, Yavuz S, Meroni PL, Fritzler MJ, Naden R, Dörner T, Johnson SR. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1400-12.

83. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992;35(6):630-40.
84. Urowitz MB, Gladman DD. Evolving spectrum of mortality and morbidity in SLE. *Lupus.* 1999;8(4):253-5.
85. Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CG, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van Vollenhoven R, Gordon C, Boumpas DT, Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(2):195-205.
86. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, Cervera R, Doria A, Gordon C, Govoni M, Hossiau F, Jayne D, Kouloumas M, Kuhn A, Larsen JL, Lerstrøm K, Moroni G, Mosca M, Schneider M, Smolen JS, Svenungsson E, Tesar V, Tincani A, Troldborg A, van Vollenhoven R, Wenzel J, Bertsias G, Boumpas DT. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-45.
87. Aringer M, Schneider M. [Recipes systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol.* 2014;73(6):496-500.
88. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):20-8.
89. Chen HL, Shen LJ, Hsu PN, Shen CY, Hall SA, Hsiao FY. Cumulative Burden of Glucocorticoid-related Adverse Events in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Findings from a 12-year Longitudinal Study. *J Rheumatol.* 2018;45(1):83-9.
90. Singh JA, Hossain A, Kotb A, Wells G. Risk of serious infections with immunosuppressive drugs and glucocorticoids for lupus nephritis: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2016;14(1):137.
91. Sakthiswary R, Suresh E. Methotrexate in systemic lupus erythematosus: a systematic review of its efficacy. *Lupus.* 2014;23(3):225-35.
92. Winzer M, Aringer M. Use of methotrexate in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28(5 Suppl 61):S156-9.

93. Fischer-Betz R. [Rheumatic diseases in pregnancy]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013;138(31-32):1589-91.
94. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, Fiehn C, de Ramon Garrido E, Gilboe IM, Tektonidou M, Blockmans D, Ravelingien I, le Guern V, Depresseux G, Guillevin L, Cervera R, MAINTAIN Nephritis Trial Group. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2083-9.
95. Ordi-Ros J, Sáez-Comet L, Pérez-Conesa M, Vidal X, Mitjavila F, Castro Salomó A, Cuquet Pedragosa J, Ortiz-Santamaria V, Mauri Plana M, Cortés-Hernández J. Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1575-82.
96. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2011;38(1):69-78.
97. Mok CC. Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol.* 2007;36(5):329-37.
98. Tselios K, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Mycophenolate Mofetil in Nonrenal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus: An Observational Cohort Study. *J Rheumatol.* 2016;43(3):552-8.
99. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N, ALMS Group. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2011;365(20):1886-95.
100. Aringer M, Fischer-Betz R, Hiepe F, DGRh KPd, Rheumatology GSo. [Statement on the use of mycophenolate mofetil for systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol.* 2013;72(6):575-80.
101. Knight JH, Howards PP, Spencer JB, Tsagaris KC, Lim SS. Characteristics related to early secondary amenorrhoea and pregnancy among women diagnosed with systemic lupus erythematosus: an analysis using the GOAL study. *Lupus Sci Med.* 2016;3(1):e000139.
102. Tamirou F, Husson SN, Gruson D, Debiève F, Lauwerys BR, Houssiau FA. Brief Report: The Euro-Lupus Low-Dose Intravenous Cyclophosphamide Regimen Does Not Impact the Ovarian Reserve, as Measured by Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1267-71.
103. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Joseph L, Boivin JF, Costenbader KH, Urowitz MB, Gladman DD, Fortin PR, Nived O, Petri MA, Jacobsen S, Manzi S, Ginzler EM, Isenberg D,

- Rahman A, Gordon C, Ruiz-Irastorza G, Yelin E, Bae SC, Wallace DJ, Peschken CA, Dooley MA, Edworthy SM, Aranow C, Kamen DL, Romero-Diaz J, Askanase A, Witte T, Barr SG, Criswell LA, Sturfelt GK, Blanco I, Feldman CH, Dreyer L, Patel NM, St Pierre Y, Clarke AE. Lymphoma risk in systemic lupus: effects of disease activity versus treatment. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):138-42.
104. Hsu CY, Lin MS, Su YJ, Cheng TT, Lin YS, Chen YC, Chiu WC, Chen TH. Cumulative immunosuppressant exposure is associated with diversified cancer risk among 14 832 patients with systemic lupus erythematosus: a nested case-control study. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(4):620-8.
105. Steinberg AD, Steinberg SC. Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum.* 1991;34(8):945-50.
106. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gül A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):61-4.
107. van Vollenhoven RF, Petri MA, Cervera R, Roth DA, Ji BN, Kleoudis CS, Zhong ZJ, Freimuth W. Belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: high disease activity predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1343-9.
108. Iaccarino L, Andreoli L, Bocci EB, Bortoluzzi A, Ceccarelli F, Conti F, De Angelis R, De Marchi G, De Vita S, Di Matteo A, Emmi G, Emmi L, Gatto M, Gerli R, Gerosa M, Govoni M, Larosa M, Meroni PL, Mosca M, Pazzola G, Reggia R, Saccon F, Salvarani C, Tani C, Zen M, Frigo AC, Tincani A, Doria A. Clinical predictors of response and discontinuation of belimumab in patients with systemic lupus erythematosus in real life setting. Results of a large, multicentric, nationwide study. *J Autoimmun.* 2018;86:1-8.
109. Manzi S, Sánchez-Guerrero J, Merrill JT, Furie R, Gladman D, Navarra SV, Ginzler EM, D'Cruz DP, Doria A, Cooper S, Zhong ZJ, Hough D, Freimuth W, Petri MA, BLISS-52 and BLISS-76 Study Groups. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(11):1833-8.
110. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzová D, Sanchez-Guerrero J, Schwarting A, Merrill JT, Chatham WW, Stohl W, Ginzler EM, Hough DR, Zhong ZJ, Freimuth W, van Vollenhoven RF, BLISS-76 Study Group. A phase III, randomized, placebo-controlled

study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-30.

111. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA, BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011;377(9767):721-31.

112. Díaz-Lagares C, Croca S, Sangle S, Vital EM, Catapano F, Martínez-Berriotxo A, García-Hernández F, Callejas-Rubio JL, Rascón J, D'Cruz D, Jayne D, Ruiz-Irastorza G, Emery P, Isenberg D, Ramos-Casals M, Khamashta MA, UK-BIOGEAS Registry. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev.* 2012;11(5):357-64.

113. Boletis JN, Marinaki S, Skalioti C, Lionaki SS, Iniotaki A, Sfrikakis PP. Rituximab and mycophenolate mofetil for relapsing proliferative lupus nephritis: a long-term prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(7):2157-60.

114. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, Utset TO, Gordon C, Isenberg DA, Hsieh HJ, Zhang D, Brunetta PG. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222-33.

115. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciuga R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G, LUNAR Investigator Group. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215-26.

116. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1263-72.

117. Arce-Salinas CA, Rodríguez-García F, Gómez-Vargas JI. Long-term efficacy of anti-CD20 antibodies in refractory lupus nephritis. *Rheumatol Int.* 2012;32(5):1245-9.

118. Lan L, Han F, Chen JH. Efficacy and safety of rituximab therapy for systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2012;13(9):731-44.

119. Reddy V, Klein C, Isenberg DA, Glennie MJ, Cambridge G, Cragg MS, Leandro MJ. Obinutuzumab induces superior B-cell cytotoxicity to rituximab in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus patient samples. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(7):1227-37.

120. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejía JC, Aydintug AO, Chwalinska-Sadowska H, de Ramón E, Fernández-Nebro A, Galeazzi M, Valen M, Mathieu A, Houssiau F, Caro N, Alba P, Ramos-Casals M, Ingelmo M, Hughes GR, European Working Party on Systemic Lupus Erythematoses. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):299-308.
121. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Aydintug AO, Jedryka-Góral A, de Ramón E, Fernández-Nebro A, Galeazzi M, Haga HJ, Mathieu A, Houssiau F, Ruiz-Irastorza G, Ingelmo M, Hughes GR. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore)*. 1999;78(3):167-75.
122. Chehab G, Fischer-Betz R, Schneider M. [Changes in mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol*. 2011;70(6):480-5.
123. Swaak AJ, Nossent JC, Smeenk RJ. Prognostic factors in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 1991;11(3):127-32.
124. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013;22(12):1286-94.
125. Bongu A, Chang E, Ramsey-Goldman R. Can morbidity and mortality of SLE be improved? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(2):313-32.
126. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(11):638-47.
127. Burkard ME, Wisinski KB, Njiaju UO, Donohue S, Hegeman R, Stella A, Mansky P, Shah V, Goggins T, Qamar R, Dietrich L, Kim K, Traynor AM, Tevaarwerk AJ. Feasibility of 4 cycles of docetaxel and cyclophosphamide every 14 days as an adjuvant regimen for breast cancer: a Wisconsin Oncology Network study. *Clin Breast Cancer*. 2014;14(3):205-11.
128. Huang BT, Tan Y, Zhao WH, Zeng QC, Li BS, Chen RL. How to determine bortezomib-based regimen for elderly patients with multiple myeloma: PAD versus CBd, an observational study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(2):303-9.
129. Colvin OM. An overview of cyclophosphamide development and clinical applications. *Curr Pharm Des*. 1999;5(8):555-60.
130. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med*. 1986;314(10):614-9.

131. Lorenz C, Jaehde U. [Cyclophosphamide]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2001;126(28-29):815-8.
132. ARNOLD H, BOURSEAUX F, BROCK N. Chemotherapeutic action of a cyclic nitrogen mustard phosphamide ester (B 518-ASTA) in experimental tumours of the rat. *Nature.* 1958;181(4613):931.
133. Boddy AV, Yule SM. Metabolism and pharmacokinetics of oxazaphosphorines. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38(4):291-304.
134. Chan KK, Hong PS, Tutsch K, Trump DL. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide and metabolites with and without SR-2508. *Cancer Res.* 1994;54(24):6421-9.
135. Ogino M, Tadi P. Cyclophosphamide. 2020.
136. Pohl J, Stekar J, Hilgard P. Chloroacetaldehyde and its contribution to urotoxicity during treatment with cyclophosphamide or ifosfamide. An experimental study/short communication. *Arzneimittelforschung.* 1989;39(6):704-5.
137. Rzeski W, Pruskil S, Macke A, Felderhoff-Mueser U, Reiher AK, Hoerster F, Jansma C, Jarosz B, Stefovská V, Bittigau P, Ikonomidou C. Anticancer agents are potent neurotoxins in vitro and in vivo. *Ann Neurol.* 2004;56(3):351-60.
138. Brock N, Stekar J, Pohl J, Niemeyer U, Scheffler G. Acrolein, the causative factor of urotoxic side-effects of cyclophosphamide, ifosfamide, trofosfamide and sufosfamide. *Arzneimittelforschung.* 1979;29(4):659-61.
139. Cox PJ. Cyclophosphamide cystitis--identification of acrolein as the causative agent. *Biochem Pharmacol.* 1979;28(13):2045-9.
140. Ahlmann M, Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2016;78(4):661-71.
141. Jardine I, Fenselau C, Appler M, Kan MN, Brundrett RB, Colvin M. Quantitation by gas chromatography-chemical ionization mass spectrometry of cyclophosphamide, phosphoramide mustard, and nornitrogen mustard in the plasma and urine of patients receiving cyclophosphamide therapy. *Cancer Res.* 1978;38(2):408-15.
142. Bagley CM, Bostick FW, DeVita VT. Clinical pharmacology of cyclophosphamide. *Cancer Res.* 1973;33(2):226-33.
143. Busse D, Busch FW, Schweizer E, Bohnenstengel F, Eichelbaum M, Fischer P, Schumacher K, Aulitzky WE, Kroemer HK. Fractionated administration of high-dose cyclophosphamide: influence on dose-dependent changes in pharmacokinetics and metabolism. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1999;43(3):263-8.

144. Busse D, Busch FW, Bohnenstengel F, Eichelbaum M, Fischer P, Opalinska J, Schumacher K, Schweizer E, Kroemer HK. Dose escalation of cyclophosphamide in patients with breast cancer: consequences for pharmacokinetics and metabolism. *J Clin Oncol.* 1997;15(5):1885-96.
145. Dan D, Fischer R, Adler S, Förger F, Villiger PM. Cyclophosphamide: As bad as its reputation? Long-term single centre experience of cyclophosphamide side effects in the treatment of systemic autoimmune diseases. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w14030.
146. Martin F, Lauwerys B, Lefèbvre C, Devogelaer JP, Houssiau FA. Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Lupus.* 1997;6(3):254-7.
147. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellekjær L, Loft AG, Thomsen BS, Tvede N, Baslund B. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol.* 2008;35(1):100-5.
148. Knight A, Askling J, Granath F, Sørensen P, Ekbom A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1307-11.
149. Fraiser LH, Kanekal S, Kehrer JP. Cyclophosphamide toxicity. Characterising and avoiding the problem. *Drugs.* 1991;42(5):781-95.
150. Ahmed AR, Hombal SM. Cyclophosphamide (Cytosan). A review on relevant pharmacology and clinical uses. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11(6):1115-26.
151. Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M, Carey J, Mascha E, Karafa MT, Roberson G, Langford CA, Hoffman GS. Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience. *Medicine (Baltimore).* 2007;86(5):269-77.
152. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, Rottem M, Fauci AS. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992;116(6):488-98.
153. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum.* 2000;43(5):1021-32.
154. Hellmich B, Kausch I, Doehn C, Jocham D, Holl-Ulrich K, Gross WL. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: is it more than cyclophosphamide? *Ann Rheum Dis.* 2004;63(10):1183-5.
155. Brock N. Oxazaphosphorine cytostatics: past-present-future. Seventh Cain Memorial Award lecture. *Cancer Res.* 1989;49(1):1-7.
156. Yarbo J, Bornstein R, Mastrangelo M. Clinical Applications of Alkylating Agents. Proceedings of a Cleveland Clinic Foundation CME program. January 12-13, 1996. *Semin Oncol.* 1996;23(3 Suppl 6):1-104; quiz 5-16.

157. Fleming RA. An overview of cyclophosphamide and ifosfamide pharmacology. *Pharmacotherapy*. 1997;17(5 Pt 2):146S-54S.
158. Allen LM, Creaven PJ, Nelson RL. Studies on the human pharmacokinetics of isophosphamide (NSC-109724). *Cancer Treat Rep*. 1976;60(4):451-8.
159. Goren MP, Pratt CB, Viar MJ. Tubular nephrotoxicity during long-term ifosfamide and mesna therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;25(1):70-2.
160. Goren MP, Wright RK, Pratt CB, Pell FE. Dechloroethylation of ifosfamide and neurotoxicity. *Lancet*. 1986;2(8517):1219-20.
161. Goren MP, Wright RK, Pratt CB, Horowitz ME, Dodge RK, Viar MJ, Kovnar EH. Potentiation of ifosfamide neurotoxicity, hematotoxicity, and tubular nephrotoxicity by prior cis-diamminedichloroplatinum(II) therapy. *Cancer Res*. 1987;47(5):1457-60.
162. Skinner R, Sharkey IM, Pearson AD, Craft AW. Ifosfamide, mesna, and nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol*. 1993;11(1):173-90.
163. Heney D, Lewis IJ, Bailey CC. Acute ifosfamide-induced tubular toxicity. *Lancet*. 1989;2(8654):103-4.
164. Moncrieff M, Foot A. Fanconi syndrome after ifosfamide. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1989;23(2):121-2.
165. Skinner R, Pearson AD, Price L, Cunningham K, Craft AW. Hypophosphataemic rickets after ifosfamide treatment in children. *BMJ*. 1989;298(6687):1560-1.
166. Suarez A, McDowell H, Niaudet P, Comoy E, Flamant F. Long-term follow-up of ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: an International Society of Pediatric Oncology report. *J Clin Oncol*. 1991;9(12):2177-82.
167. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1713-21.
168. Pratt CB, Meyer WH, Jenkins JJ, Avery L, McKay CP, Wyatt RJ, Hancock ML. Ifosfamide, Fanconi's syndrome, and rickets. *J Clin Oncol*. 1991;9(8):1495-9.
169. Loebstein R, Atanackovic G, Bishai R, Wolpin J, Khattak S, Hashemi G, Gobrial M, Baruchel S, Ito S, Koren G. Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(5):454-61.
170. Skinner R. Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(3):190-7.
171. Patterson WP, Khojasteh A. Ifosfamide-induced renal tubular defects. *Cancer*. 1989;63(4):649-51.

172. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC. Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer*. 2000;82(10):1636-45.
173. Oberlin O, Fawaz O, Rey A, Niaudet P, Ridola V, Orbach D, Bergeron C, Defachelles AS, Gentet JC, Schmitt C, Rubie H, Munzer M, Plantaz D, Deville A, Minard V, Corradini N, Leverger G, de Vathaire F. Long-term evaluation of Ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5350-5.
174. Rossi R, Pleyer J, Schäfers P, Kuhn N, Kleta R, Deufel T, Jürgens H. Development of ifosfamide-induced nephrotoxicity: prospective follow-up in 75 patients. *Med Pediatr Oncol*. 1999;32(3):177-82.
175. Stevens MC, Brandis M. Incidence and etiology of ifosfamide nephrotoxicity: report of a meeting held in Rhodes, Greece, October 3, 1991, sponsored by Asta Medica, Frankfurt, Germany. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(9):640-4.
176. Foreman JW, Roth KS. Human renal Fanconi syndrome--then and now. *Nephron*. 1989;51(3):301-6.
177. Foreman JW. Fanconi Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):159-67.
178. Komaba H, Fukagawa M. Phosphate-a poison for humans? *Kidney Int*. 2016;90(4):753-63.
179. Sommer S, Berndt T, Craig T, Kumar R. The phosphatonins and the regulation of phosphate transport and vitamin D metabolism. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):497-503.
180. Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(Pt 6):631-56.
181. Drivakos N, Hüsler C, Binet I. *Praxis (Bern 1994)*2017. p. 399-403.
182. Gattineni J, Friedman PA. Regulation of hormone-sensitive renal phosphate transport. *Vitam Horm*. 2015;98:249-306.
183. Bergwitz C, Jüppner H. Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annu Rev Med*. 2010;61:91-104.
184. Sabbagh Y, O'Brien SP, Song W, Boulanger JH, Stockmann A, Arbeeny C, Schiavi SC. Intestinal npt2b plays a major role in phosphate absorption and homeostasis. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(11):2348-58.
185. Xu H, Bai L, Collins JF, Ghishan FK. Age-dependent regulation of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH)₂ vitamin D₃. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002;282(3):C487-93.

186. Segawa H, Kaneko I, Yamanaka S, Ito M, Kuwahata M, Inoue Y, Kato S, Miyamoto K. Intestinal Na-P(i) cotransporter adaptation to dietary P(i) content in vitamin D receptor null mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;287(1):F39-47.
187. Segawa H, Onitsuka A, Furutani J, Kaneko I, Aranami F, Matsumoto N, Tomoe Y, Kuwahata M, Ito M, Matsumoto M, Li M, Amizuka N, Miyamoto K. Npt2a and Npt2c in mice play distinct and synergistic roles in inorganic phosphate metabolism and skeletal development. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297(3):F671-8.
188. Beck L, Karaplis AC, Amizuka N, Hewson AS, Ozawa H, Tenenhouse HS. Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria, and skeletal abnormalities. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(9):5372-7.
189. Biber J, Hernando N, Forster I. Phosphate transporters and their function. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:535-50.
190. Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Proximal tubular handling of phosphate: A molecular perspective. *Kidney Int*. 2006;70(9):1548-59.
191. Forster IC, Hernando N, Biber J, Murer H. Phosphate transporters of the SLC20 and SLC34 families. *Mol Aspects Med*. 2013;34(2-3):386-95.
192. Déliot N, Hernando N, Horst-Liu Z, Gisler SM, Capuano P, Wagner CA, Bacic D, O'Brien S, Biber J, Murer H. Parathyroid hormone treatment induces dissociation of type IIa Na⁺-P(i) cotransporter-Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor-1 complexes. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005;289(1):C159-67.
193. Weinman EJ, Biswas RS, Peng G, Peng Q, Shen L, Turner CL, E X, Steplock D, Shenolikar S, Cunningham R. Parathyroid hormone inhibits renal phosphate transport by phosphorylation of serine 77 of sodium-hydrogen exchanger regulatory factor-1. *J Clin Invest*. 2007;117(11):3412-20.
194. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Fukumoto S, Yamashita T. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):429-35.
195. Shimada T, Kakitani M, Yamazaki Y, Hasegawa H, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Tomizuka K, Yamashita T. Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism. *J Clin Invest*. 2004;113(4):561-8.
196. Gattineni J, Bates C, Twombly K, Dwarakanath V, Robinson ML, Goetz R, Mohammadi M, Baum M. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009;297(2):F282-91.

197. Dominguez JH, Gray RW, Lemann J. Dietary phosphate deprivation in women and men: effects on mineral and acid balances, parathyroid hormone and the metabolism of 25-OH-vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;43(5):1056-68.
198. Gaasbeek A, Meinders AE. Hypophosphatemia: an update on its etiology and treatment. *Am J Med.* 2005;118(10):1094-101.
199. Betro MG, Pain RW. Hypophosphataemia and hyperphosphataemia in a hospital population. *Br Med J.* 1972;1(5795):273-6.
200. Larsson L, Rebel K, Sörbo B. Severe hypophosphatemia--a hospital survey. *Acta Med Scand.* 1983;214(3):221-3.
201. King AL, Sica DA, Miller G, Pierpaoli S. Severe hypophosphatemia in a general hospital population. *South Med J.* 1987;80(7):831-5.
202. Daily WH, Tonnesen AS, Allen SJ. Hypophosphatemia--incidence, etiology, and prevention in the trauma patient. *Crit Care Med.* 1990;18(11):1210-4.
203. Marik PE, Bedigian MK. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. *Arch Surg.* 1996;131(10):1043-7.
204. Zazzo JF, Troché G, Ruel P, Maintenant J. High incidence of hypophosphatemia in surgical intensive care patients: efficacy of phosphorus therapy on myocardial function. *Intensive Care Med.* 1995;21(10):826-31.
205. Barak V, Schwartz A, Kalickman I, Nisman B, Gurman G, Shoenfeld Y. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am J Med.* 1998;104(1):40-7.
206. Ryback RS, Eckardt MJ, Pautler CP. Clinical relationships between serum phosphorus and other blood chemistry values in alcoholics. *Arch Intern Med.* 1980;140(5):673-7.
207. Imel EA, Econs MJ. Approach to the hypophosphatemic patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):696-706.
208. Stoff JS. Phosphate homeostasis and hypophosphatemia. *Am J Med.* 1982;72(3):489-95.
209. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet.* 1998;352(9125):391-6.
210. Subramanian R, Khardori R. Severe hypophosphatemia. Pathophysiologic implications, clinical presentations, and treatment. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(1):1-8.
211. Chines A, Pacifici R. Antacid and sucralfate-induced hypophosphatemic osteomalacia: a case report and review of the literature. *Calcif Tissue Int.* 1990;47(5):291-5.
212. Crook MA, Collins D, Swaminathan R. Severe hypophosphatemia related to refeeding. *Nutrition.* 1996;12(7-8):538-9.
213. Paterson CR. Hypophosphataemia: a dangerous disorder. *Nutrition.* 1996;12(7-8):540-1.

214. Kebler R, McDonald FD, Cadnapaphornchai P. Dynamic changes in serum phosphorus levels in diabetic ketoacidosis. *Am J Med.* 1985;79(5):571-6.
215. Van Dissel JT, Gerritsen HJ, Meinders AE. Severe hypophosphatemia in a patient with anorexia nervosa during oral feeding. *Miner Electrolyte Metab.* 1992;18(6):365-9.
216. Hoppe A, Metler M, Berndt TJ, Knox FG, Angielski S. Effect of respiratory alkalosis on renal phosphate excretion. *Am J Physiol.* 1982;243(5):F471-5.
217. MOSTELLAR ME, TUTTLE EP. EFFECTS OF ALKALOSIS ON PLASMA CONCENTRATION AND URINARY EXCRETION OF INORGANIC PHOSPHATE IN MAN. *J Clin Invest.* 1964;43:138-49.
218. Milionis HJ, Bourantas CL, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Acid-base and electrolyte abnormalities in patients with acute leukemia. *Am J Hematol.* 1999;62(4):201-7.
219. Steiner M, Steiner B, Wilhelm S, Freund M, Schuff-Werner P. Severe hypophosphatemia during hematopoietic reconstitution after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(9):1015-6.
220. Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med.* 1988;84(4):654-60.
221. Murer H. Homer Smith Award. Cellular mechanisms in proximal tubular Pi reabsorption: some answers and more questions. *J Am Soc Nephrol.* 1992;2(12):1649-65.
222. Murer H, Lötscher M, Kaissling B, Levi M, Kempson SA, Biber J. Renal brush border membrane Na/Pi-cotransport: molecular aspects in PTH-dependent and dietary regulation. *Kidney Int.* 1996;49(6):1769-73.
223. Francis F, Hennig S, Korn B, Reinhardt R, de Jong P, Poustka A, Lehrach H, Rowe PSN, Goulding JN, Summerfield T, Mountford R, Read AP, Popowska E, Pronicka E, Davies KE, O'Riordan JLH, Econs MJ, Nesbitt T, Drezner MK, Oudet C, Pannetier S, Hanauer A, Strom TM, Meindl A, Lorenz B, Cagnoli B, Mohnike KL, Murken J, Meitinger T. A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium. *Nat Genet.* 1995;11(2):130-6.
224. Trombetti A, Richert L, Hadaya K, Graf JD, Herrmann FR, Ferrari SL, Martin PY, Rizzoli R. Early post-transplantation hypophosphatemia is associated with elevated FGF-23 levels. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):839-47.
225. Kawarazaki H, Shibagaki Y, Fukumoto S, Kido R, Nakajima I, Fuchinoue S, Fujita T, Fukagawa M, Teraoka S. The relative role of fibroblast growth factor 23 and parathyroid hormone in predicting future hypophosphatemia and hypercalcemia after living donor kidney

transplantation: a 1-year prospective observational study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2691-5.

226. Higgins RM, Richardson AJ, Endre ZH, Frostick SP, Morris PJ. Hypophosphataemia after renal transplantation: relationship to immunosuppressive drug therapy and effects on muscle detected by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Nephrol Dial Transplant*. 1990;5(1):62-8.

227. Loffing J, Lötscher M, Kaissling B, Biber J, Murer H, Seikaly M, Alpern RJ, Levi M, Baum M, Moe OW. Renal Na/H exchanger NHE-3 and Na-PO₄ cotransporter NaPi-2 protein expression in glucocorticoid excess and deficient states. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(9):1560-7.

228. Levi M, Shayman JA, Abe A, Gross SK, McCluer RH, Biber J, Murer H, Lötscher M, Cronin RE. Dexamethasone modulates rat renal brush border membrane phosphate transporter mRNA and protein abundance and glycosphingolipid composition. *J Clin Invest*. 1995;96(1):207-16.

229. Borowitz SM, Granrud GS. Glucocorticoids inhibit intestinal phosphate absorption in developing rabbits. *J Nutr*. 1992;122(6):1273-9.

230. Yawata Y, Hebbel RP, Silvis S, Howe R, Jacob H. Blood cell abnormalities complicating the hypophosphatemia of hyperalimentation: erythrocyte and platelet ATP deficiency associated with hemolytic anemia and bleeding in hyperalimented dogs. *J Lab Clin Med*. 1974;84(5):643-53.

231. Datta HK, Malik M, Neely RD. Hepatic surgery-related hypophosphatemia. *Clin Chim Acta*. 2007;380(1-2):13-23.

232. Melvin JD, Watts RG. Severe hypophosphatemia: a rare cause of intravascular hemolysis. *Am J Hematol*. 2002;69(3):223-4.

233. Craddock PR, Yawata Y, VanSanten L, Gilbertstadt S, Silvis S, Jacob HS. Acquired phagocyte dysfunction. A complication of the hypophosphatemia of parenteral hyperalimentation. *N Engl J Med*. 1974;290(25):1403-7.

234. Singhal PC, Kumar A, Desroches L, Gibbons N, Mattana J. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Med*. 1992;92(5):458-64.

235. Patel U, Sriram K. Acute respiratory failure due to refeeding syndrome and hypophosphatemia induced by hypocaloric enteral nutrition. *Nutrition*. 2009;25(3):364-7.

236. Fuller TJ, Nichols WW, Brenner BJ, Peterson JC. Reversible depression in myocardial performance in dogs with experimental phosphorus deficiency. *J Clin Invest*. 1978;62(6):1194-200.

237. Iguchi Y, Mori K, Koike H, Mano K, Goto Y, Kato T, Nakano T, Sobue G. Hypophosphataemic neuropathy during total parenteral nutrition. *BMJ Case Rep*. 2009;2009.

238. Arroliga AC, Guntupalli KK, Beaver JS, Langholff W, Marino K, Kelly K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of six epoetin alfa dosing regimens in anemic critically ill patients without acute blood loss. *Crit Care Med.* 2009;37(4):1299-307.
239. Camp MA, Allon M. Severe hypophosphatemia in hospitalized patients. *Miner Electrolyte Metab.* 1990;16(6):365-8.
240. Sumukadas D, Jenkinson F, Witham MD. Associations and consequences of hypophosphataemia in older hospitalised women. *Age Ageing.* 2009;38(1):112-5.
241. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med.* 2005;352(4):373-9.
242. Crook MA. Hypophosphataemia and hypokalaemia in patients with hypomagnesaemia. *Br J Biomed Sci.* 1994;51(1):24-7.
243. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, Sarró F, Valdivielso JM, Fernández E. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(4):1171-6.
244. Bagnis CI, Karie S, Deray G, Essig M. Hypophosphataemia: an easy strategy for diagnosis and treatment in HIV patients. *Antivir Ther.* 2009;14(4):481-8.
245. Assadi F. Hypophosphatemia: an evidence-based problem-solving approach to clinical cases. *Iran J Kidney Dis.* 2010;4(3):195-201.
246. Fujiwara I, Ogawa E, Kondo Y, Ohura T, Iinuma K. Hypophosphatemia in juvenile patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatr Int.* 2003;45(1):23-30.
247. Turner ST, Kiebzak GM, Dousa TP. Mechanism of glucocorticoid effect on renal transport of phosphate. *Am J Physiol.* 1982;243(5):C227-36.
248. Noronha-Blob L, Sacktor B. Inhibition by glucocorticoids of phosphate transport in primary cultured renal cells. *J Biol Chem.* 1986;261(5):2164-9.
249. Lim T, Kim SY, Kim S. Severe Hypophosphatemia in a Girl with Systemic Lupus Erythematosus. *Childhood Kidney Diseases.* 2017;21:156-9.
250. Guzman NJ, Fang MZ, Tang SS, Ingelfinger JR, Garg LC. Autocrine inhibition of Na⁺/K⁽⁺⁾-ATPase by nitric oxide in mouse proximal tubule epithelial cells. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2083-8.
251. Smeitink J, Verreussel M, Schröder C, Lippens R. Nephrotoxicity associated with ifosfamide. *Eur J Pediatr.* 1988;148(2):164-6.
252. Burk CD, Restaino I, Kaplan BS, Meadows AT. Ifosfamide-induced renal tubular dysfunction and rickets in children with Wilms tumor. *J Pediatr.* 1990;117(2 Pt 1):331-5.

253. Rossi R, Ehrich JH. Partial and complete de Toni-Debré-Fanconi syndrome after ifosfamide chemotherapy of childhood malignancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1993;44 Suppl 1:S43-5.
254. Liamis G, Milionis HJ, Elisaf M. Medication-induced hypophosphatemia: a review. *QJM.* 2010;103(7):449-59.
255. Stava CJ, Jimenez C, Hu MI, Vassilopoulou-Sellin R. Skeletal sequelae of cancer and cancer treatment. *J Cancer Surviv.* 2009;3(2):75-88.
256. Chen L, Xiong X, Hou X, Wei H, Zhai J, Xia T, Gong X, Gao S, Feng G, Tao X, Zhang F, Chen W. Wuzhi capsule regulates chloroacetaldehyde pharmacokinetics behaviour and alleviates high-dose cyclophosphamide-induced nephrotoxicity and neurotoxicity in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019;125(2):142-51.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marlene Rosenthal, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Cyclophosphamid induzierte Hypophosphatämie bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden und systemischem Lupus erythematodes“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Ein besonderer Dank geht an meinem Doktorvater PD Dr. med. Adrian Schreiber für das Überlassen des Themas sowie seine stets zuverlässige und hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit. Auch nach längeren Pausen stand er mir immer wieder mit Rat und Tat sowie viel Geduld zur Seite.

Ein weiterer Dank geht an Dr. med. Markus Bieringer für die Betreuung der Datenerfassung im Helios Klinikum Berlin-Buch und seine stets humorvolle Motivation.

Mein ganz persönlicher Dank geht jedoch an meine Eltern für ihre bedingungslose Unterstützung und ihre immerwährende Geduld.