

Christine Altenmüller  
Dr. med.

## **Retrospektive Analyse der zur Induktionstherapie eingesetzten kumulativen Cyclophosphamiddosis bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden im Hinblick auf Behandlungserfolg und Nebenwirkungsprofil**

Fach/Einrichtung: Nephrologie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Schaier

Die Granulomatose mit Polyangiitis und die mikroskopische Polyangiitis zählen zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Sie stellen Entzündungen der Blutgefäßwände dar, die häufig in Verbindung mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern (ANCA) auftreten und vorwiegend kleine Gefäße betreffen. Die klinischen Symptomen sind sehr vielfältig, je nachdem, in welchen Organen die Vaskulitiden auftreten und wie schwer die Krankheitsaktivität ist. Cyclophosphamid hat sich seit Jahrzehnten als wirksames Medikament in der Behandlung ANCA-assoziiierter Vaskulitiden erwiesen. Bei Langzeitanwendung und in hohen Dosen ist es jedoch aufgrund seiner Toxizität mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden. Aus diesem Grund hatte diese retrospektive Analyse das Ziel, zu prüfen, ob eine niedrigere kumulative Cyclophosphamiddosis in der Induktionstherapie ausreicht. Dazu wurde untersucht, ob diese genauso effektiv sei, eine Remission zu erzielen. Außerdem war von Interesse, ob durch die niedrigere kumulative Cyclophosphamiddosis die Zahl der Infektionen im Zeitraum von 12 Monaten nach Erstdiagnose signifikant reduziert werden könnte. Als Nebenfragestellungen wurde folgendes analysiert: Anzahl an Rezidiven, Zeitdauer bis zum Auftreten eines Rezidivs, körperliche Schäden ermittelt anhand des Vasculitis Damage Index, renale Funktion gemessen anhand der glomerulären Filtrationsrate, Zahl der Todesfälle.

In diese retrospektive Analyse wurden 101 Patienten einbezogen, bei denen die Erstdiagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis, einer mikroskopischen Polyangiitis oder einer sogenannten nicht spezifizierten ANCA-assoziierten Vaskulitis gestellt worden war. Diese waren im Nierenzentrum Heidelberg oder in der Medizinischen Klinik A des Klinikums Ludwigshafen behandelt worden. Die Induktionstherapie bestand aus einer intravenösen Cyclophosphamidbolustherapie in Kombination mit Glukokortikoiden. Als Erhaltungstherapie, nach Erreichen einer Remission, hatte sich bei ihnen eine Therapie mit Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Mycophenolat-Natrium, jeweils kombiniert mit Glukokortikoiden, oder ausschließlich mit Glukokortikoiden angeschlossen. Je nach Höhe der kumulativen Cyclophosphamiddosis, welche die Patienten in der Induktionstherapie erhalten hatten, wurden sie für diese retrospektive Analyse einer Niedrig- oder Hochdosisgruppe zugeteilt.

Patienten der Niedrigdosisgruppe ( $n = 50$ ) hatten in der Induktionstherapie eine durchschnittliche kumulative Cyclophosphamiddosis von 2149 mg erhalten, während es bei Patienten der Hochdosisgruppe ( $n = 51$ ) 4724 mg waren ( $p < 0,001$ ). 94,0 % der Patienten in der Niedrigdosisgruppe und 98,0 % der Patienten in der Hochdosisgruppe erzielten eine Remission ( $p = 0,30$ ). Es bestand kein signifikanter Unterschied in der Gesamtanzahl an Infektionen in der Niedrig- und Hochdosisgruppe ( $p = 0,66$ ), die innerhalb von 12 Monaten

nach Erstdiagnose auftraten. Während der Beobachtungsdauer von 45,4 Monaten in der Niedrigdosisgruppe hatten 17 Patienten ein Rezidiv. In der Hochdosisgruppe hatten während der Beobachtungsdauer von 55,8 Monaten 21 Patienten ein Rezidiv. Die Rezidive traten in der Niedrigdosisgruppe durchschnittlich 26,5 Monate und in der Hochdosisgruppe 30,9 Monate nach Remission auf ( $p = 0,87$ ). Die glomeruläre Filtrationsrate verbesserte sich in der Niedrigdosisgruppe innerhalb von 12 Monaten nach Erstdiagnose um  $24 \text{ ml/min/1,73m}^2$  und in der Hochdosisgruppe um  $15 \text{ ml/min/1,73m}^2$  ( $p = 0,20$ ). In der Niedrigdosisgruppe wurden mehr körperliche Schäden festgestellt. Der Vasculitis Damage Index lag in der Niedrigdosisgruppe 12 Monate nach Erstdiagnose bei durchschnittlich 1,4 Punkten und damit signifikant höher als in der Hochdosisgruppe, wo er 0,8 Punkte betrug ( $p = 0,002$ ). 10,0 % der Patienten in der Niedrigdosisgruppe und 3,9 % der Patienten in der Hochdosisgruppe verstarben im Studienzeitraum ( $p = 0,23$ ).

In weiteren Studien hatte sich angedeutet, dass eine niedrigere Cyclophosphamiddosis ausreicht, um eine Remission zu erzielen. Dies traf in dieser Studie in besonderem Maße zu, in welcher die Dosis weiter abgesenkt wurde. Die Zahl der Infektionen konnte durch eine niedrigere Cyclophosphamiddosis jedoch nicht signifikant reduziert werden. Möglicherweise führte die Höhe der Steroidbegleittherapie dazu, dass Unterschiede der Infektionsraten bei verschiedenen Cyclophosphamiddosen nicht detektiert werden konnten. Gleichwohl waren im weiteren Krankheitsverlauf nicht mehr Patienten in der Niedrigdosisgruppe von Rezidiven betroffen.

Zwischen der Niedrig- und Hochdosisgruppe bestand allerdings keine gleichmäßige Aufteilung bestimmter Patientencharakteristika. Außerdem existierte ein signifikanter Unterschied in der glomerulären Filtrationsrate, was zu einer möglichen Beeinflussung der Ergebnisse führte.

Zusammenfassend reichte eine niedrigere Cyclophosphamiddosis aus, um eine Remission zu erzielen. Die Zahl der Infektionen konnte durch eine niedrigere kumulative Cyclophosphamiddosis nicht signifikant reduziert werden. In der Nachbeobachtungszeit waren nicht mehr Patienten in der Niedrigdosisgruppe von Rezidiven betroffen als in der Hochdosisgruppe. Körperliche Schäden traten in der Niedrigdosisgruppe jedoch vermehrt auf. Zukünftig werden randomisierte kontrollierte Studien benötigt, um zu beurteilen, wie weit Cyclophosphamid in der Therapie ANCA-assoziiertes Vaskulitiden sinnvollerweise reduziert werden kann.