

Aus der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie  
(Prof. Dr. med. G. A. Müller)  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Analyse von kardiovaskulären Risikofaktoren  
bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden  
unter besonderer Berücksichtigung von Lipoprotein (a)**

INAUGURAL-DISSERTATION  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät der  
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
**Dr. med. dent. JULIANE KRÖPLIN**

aus  
Schwerin

Göttingen 2018

Dekan:

Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent:

Priv.-Doz. Dr. med. C. P. Bramlage

Ko-Referent/in:

Drittreferent/in:

Datum der mündlichen Prüfung:

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Analyse von kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden unter besonderer Berücksichtigung von Lipoprotein (a)" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den:.....

.....

(Unterschrift)

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht in:

Bramlage CP, Kröplin J, Wallbach M, Minguet J, Smith KH, Lüders S, Schrader J, Patschan S, Gross O, Deutsch C et. al. (2017): Management of cardiovascular risk factors in patients with ANCA-associated vasculitis. *J Eval Clin Pract.* 2017 Aug;23, 747-754.

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	III
Abbildungsverzeichnis .....	V
Tabellenverzeichnis .....	VII
1. Einleitung.....	9
1.1 Ausgangspunkt der Studie .....	9
1.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV) .....	9
1.3 Autoimmunerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankung .....	12
1.4 AAV und kardiovaskuläre Erkrankung .....	13
1.4.1 Lipoprotein (a) bei Patienten mit AAV .....	15
1.5 Einfluss von Autoimmunerkrankungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren.....	16
1.5.1 Einfluss der Therapie von Autoimmunerkrankungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren .....	18
1.6 Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit AAV .....	19
1.7 Ziel der Studie.....	22
2. Patientengut und Methoden .....	23
2.1 Studienaufbau .....	23
2.2 Patientengruppen .....	26
2.3 Laboranalysen .....	27
2.4 BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score.....	29
2.5 Kardiovaskuläre Risikostratifizierung .....	31
2.6 Therapieziele.....	32
2.7 Statistik.....	34
3. Ergebnisse .....	35
3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs .....	35

3.1.1	Epidemiologische Daten .....	35
3.1.2	Krankheitsaktivität .....	36
3.1.3	Organbeteiligung .....	38
3.1.4	Immunsuppression .....	41
3.2	Kardiovaskuläre Erkrankungen .....	43
3.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Hyperlipidämie.....	44
3.3.1	Korrelation zwischen Lipidstatus und möglichen Einflussfaktoren.....	47
3.3.2	Therapie der Hyperlipidämie .....	48
3.4	Kardiovaskulärer Risikofaktor: Hypertonie.....	49
3.5	Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	51
3.6	Leitliniengerechte Therapie der Patienten mit AAV: Lipide .....	52
3.7	Leitliniengerechte Therapie der Patienten mit AAV: Hypertonie .....	57
4.	Diskussion.....	59
4.1	Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit AAV.....	60
4.2	Niereninsuffizienz bei Patienten mit AAV .....	62
4.3	Traditionelle Risikofaktoren: Hyperlipidämie .....	63
4.4	Traditionelle Risikofaktoren: Hypertonie .....	66
4.5	Leitliniengerechte Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren bei der AAV: Hyperlipidämie .....	66
4.6	Leitliniengerechte Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren bei der AAV: Hypertonie.....	68
5.	Zusammenfassung .....	70
6.	Literaturverzeichnis .....	71
9.	Anhang .....	86

## Abkürzungsverzeichnis

AAV	ANCA-assoziierte Vaskulitiden
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
APS	Antiphospholipid-Syndrom
Apo(a)	Apolipoprotein(a)
BMI	Body-Mass-Index
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BVAS	Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score
c-ANCA	Zytoplasmatische antineutrophile zytoplasmatischen Antikörper
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
CRP	C-reaktives Protein
EAS	European Atherosclerosis Society
eGFR	errechnete Glomerulärer Filtrationsrate
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
ESC	European Society of Cardiology
EULAR	European League against Rheumatism
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterol
IF	Immunfluoreszenz
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KHK	Koronare Herzkrankheit
KV	Kardiovaskulär
LDL-C	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol
Lp(a)	Lipoprotein (a)
MMF	Mycophenolsäure
MPA	Mikroskopische Polyangiitis
MPO	Myeloperoxidase
MTX	Methotrexat
MW	Mittelwerte

NTX	Nierentransplantation
p-ANCA	Perinukläre antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9
PR-3	Proteinase-3
RPGN	Rapid Progressive Glomerulonephritis
SA	Standardabweichungen
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
VLDL-C	Very-Low-Density-Lipoprotein-Cholesterol



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienzentren .....	24
Abbildung 2: Einteilung der Studiengruppen. AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; NTX: Nierentransplantation .....	26
Abbildung 3: Übersicht über die Vergleichsgruppen im Gesamtkollektiv. 35	
Abbildung 4: Organbeteiligung bei Patienten mit AAV. Allgemeinsymptome beinhalteten Arthralgien, Myalgien, Übelkeit, Gewichtsverlust und Fieber. ....	39
Abbildung 5: Anzahl der Patienten mit einem Lp(a) > 0,3 g/l und > 0,6 g/l. Aufgeführt ist die gesamte Gruppe sowie die einzelnen Untersuchungsgruppen.....	47
Abbildung 6: Anzahl der Patienten in den Behandlungsgruppen mit einer Statin- oder Ezetimibtherapie. Unter den Statinen sind alle Subgruppen zusammengefasst. Kombinationspräparate aus Statinen und Ezetimib wurden getrennt aufgeführt. Vaskulitiden: N = 53; Hypertonie: N = 52; NTX: N = 50. ....	49
Abbildung 7: Systolischer und diastolischer Blutdruck in den Untersuchungsgruppen zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Vaskulitiden: N = 53; Hypertonie: N = 52; NTX: N = 50.....	50
Abbildung 8: Anzahl der Patienten mit Antihypertensiva in den einzelnen Behandlungsgruppen. Vaskulitiden: N = 53; Hypertonie: N = 52; NTX: N = 50 .....	51
<i>Abbildung 9: a: Patienten mit AAV, eingeteilt nach der Höhe des kardiovaskulären Risikos (ESC/EAS) und der daraus resultierenden Empfehlung zur Cholesterinsenkung, gemäß den Leitlinien liegt das Ziel-LDL-Cholesterin bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko bei &lt; 70 mg/dl, bei hohem KV Risiko &lt; 100 mg/dl und bei moderatem Risiko bei &lt; 115 mg/dl. b: Anzahl der Patienten mit AAV, bei denen die Empfehlung zur Cholesterinabsenkung (siehe Abb. 9.a) tatsächlich</i>	

<i>durchgeführt wurde. Anzahl der Patienten mit der Empfehlung nach Abbildung 9a = 100,0 %.....</i>	54
<i>Abbildung 10: a: Patienten mit AAV, eingeteilt nach der Empfehlung gemäß der KDIGO-Leitlinien und der daraus resultierenden Empfehlung zur Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib. b: Patienten mit AAV, bei denen die Empfehlung zur Therapie mit Statinen und/oder Etezimib bestand und tatsächlich durchgeführt wurde. Anzahl der Patienten mit der Empfehlung nach Abbildung 10a = 100,0 %.....</i>	56
<i>Abbildung 11: a: Einteilung zur Festlegung der Ziel-Blutdruckwerte bei Patienten mit AAV gemäß den KDIGO-Leitlinien. Ziel-Blutdruck war bei allen Patienten &lt; 140/90 mmHg. Bei den Patienten mit einer Albuminurie &gt; 30 mg/dl ist eine strengere Blutdruckeinstellung mit Werten &lt; 130/80 mmHg gefordert. ....</i>	58

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Immunsuppressiva in der Vaskulitis- und der NTX-Gruppe ....	25
Tabelle 2:a: Einteilung der Nierenfunktion nach der eGFR (G1 - G5) sowie b: nach der Höhe der Proteinurie (A1 - A3). Einteilung adaptiert nach den KDIGO-Leitlinien 2013(a).....	28
Tabelle 3: Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score (BVAS) (Luqmani et al. 1994). Modifizierte Darstellung. Die höchste Krankheitsaktivität liegt bei der maximalen Punktzahl von 63 vor.....	30
Tabelle 4: Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos (entsprechend den Leitlinien der ESC/EAS (Piepoli et al. 2016).....	32
Tabelle 5: Empfehlung der ESC/EAS zur Senkung des LDL-Cholesterins.	33
Tabelle 6: KDIGO-Leitlinien zur Behandlung mit Statinen und/oder Ezetimib bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (KDIGO 2013b). .....	33
Tabelle 7: Blutdruckziele gemäß den KDIGO-Leitlinien.....	34
Tabelle 8: Epidemiologische Daten.....	36
Tabelle 9: Krankheitsaktivität, dargestellt am BVAS, den AAV-spezifischen Parametern und der systemischen Entzündungsaktivität.....	38
Tabelle 10: Einteilung der Nierenfunktion bei Patienten mit AAV (G1 - 5; A1 - 3). .....	40
Tabelle 11: Nierenfunktion in den Untersuchungsgruppen (Kreatinin, eGFR und Proteinurie). .....	41
Tabelle 12: Anzahl und Art der Immunsuppression in der Vaskulitis- und NTX-Gruppe. ....	43
Tabelle 13: Kardiovaskuläre Erkrankungen in den Untersuchungsgruppen. .....	44
Tabelle 14: Cholesterin- und Lp(a)-Werte in den Untersuchungsgruppen. .....	45

Tabelle 15: Mögliche Einflussfaktoren auf Gesamt- und LDL-Cholesterin sowie Lp(a) in der Vaskulitisgruppe (N = 53). .....	48
Tabelle 16: Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren im Studienkollektiv. 52	

## **1. Einleitung**

### **1.1 Ausgangspunkt der Studie**

Ausgangspunkt dieser Studie war ein 48-jähriger Patient mit mikroskopischer Polyangiitis. Als Organmanifestation wurde ein Befall der Lungen und der Muskulatur diagnostiziert. Zudem lag eine koronare 3-Gefäß-Erkrankung (KHK) vor, deren Entität primär unklar war. Trotz effektiver immunsuppressiver Therapie der vaskulitischen Grunderkrankung kam es im Verlauf zu einem weiteren Progress der KHK bei fehlenden weiteren Krankheitsmanifestationen. Laborchemisch zeigte sich im Lipidprofil ein erhöhtes Lipoprotein (a) ohne dass weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren vorlagen. Die nachfolgende Lipidapherese führte zu einer Stabilisierung der KHK.

Eindrücklich zeigt dieses Beispiel, dass bei Patienten mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA)-assoziierten Vaskulitiden (AAV) der Fokus auf der lebenswichtigen immunsuppressiven Therapie liegt. Insbesondere im weiteren chronischen Verlauf ist aber auch das erhöhte kardiovaskuläre Risiko der Patienten mit AAV prognostisch entscheidend. Therapeutisch ist daher eine Absenkung von allen kardiovaskulären Risikofaktoren notwendig.

Ziel dieser Promotion ist a) die Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren insbesondere des Lp(a) bei Patienten mit AAV darzustellen, b) die Beeinflussung dieser Risikofaktoren durch die Vaskulitis selber sowie durch deren Therapie zu untersuchen und c) die Frage zu beantworten, ob die Behandlung dieser Risikofaktoren eine ausreichende Beachtung in der Therapie dieses Hochrisikokollektivs findet.

### **1.2 ANCA-assoziierte Vaskulitiden (AAV)**

Zum Krankheitsbild der AAV zählen folgende Erkrankungen:

- a) mikroskopische Polyangiitis (MPA),
- b) Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) und
- c) eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).

Bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden handelt es sich um ein lebensbedrohliches Krankheitsbild mit einer 2,7-fach erhöhten Letalität verglichen mit der Normalbevölkerung. Die Daten stammen aus dem Jahr 2017, so dass diese erhöhte Letalität trotz der aktuell verbesserten Therapiemöglichkeiten besteht (Tan et al. 2017).

Prinzipiell können alle Organe durch die Erkrankungen betroffen sein. Besonders häufig findet sich jedoch ein Befall der Niere (81,0 %), des HNO-Traktes (74,0 %), der Lunge (61,0 %) sowie der Gelenke (50,0 %) (Moosig et al. 2009).

Die genaue **Pathophysiologie** der ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist nicht bekannt. Als initialer Auslöser werden Infektionen, eine genetische Prädisposition, Umweltfaktoren und eine Kombination aus diesen Faktoren diskutiert. Zu den Umweltfaktoren werden auch Medikamente gezählt, wie Hydralazin oder auch das häufig verwendete Allopurinol. Es wird angenommen, dass es in der Folge zu einer Freilegung der antigenen Proteinase-3 (PR-3) und Myeloperoxidase (MPO), Bildung von Autoantikörpern (ANCAs) und einer Aktivierung von T-Zellen, B-Zellen und Neutrophilen mit einer konsekutiven Schädigung von Endothelzellen kommt. Die Entzündung manifestiert sich an den kleinsten Gefäßen. Zudem findet man bei der GPA sowie der EGPA Granulome, die sich als Mikroabszesse mit Histiozytenwall darstellen. Die eigentliche Organschädigung erfolgt durch eine mangelhafte Blutversorgung in der Endstrombahn sowie durch die Bildung von Proteasen mit konsekutiver Zerstörung des umliegenden Gewebes und zum Teil schwerwiegenden Nekrosen der Organe. Zudem führt die entzündungsbedingte Schädigung der Intima zu einer Atherosklerose sowie einem frühzeitigen Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen (Xiao et al. 2016).

Die **Diagnose** der ANCA-assoziierten Vaskulitiden erfolgt durch die kombinierte Beurteilung der Klinik, der systemischen Entzündungsaktivität (Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und dem C-reaktiven Protein (CRP), dem

Nachweis der spezifischen Autoantigene und Zielantigene, einer Bildgebung sowie der histologischen Diagnosesicherung (Yates et al. 2016).

Labordiagnostisch entscheidend ist der Nachweis von ANCAs. Diese werden wiederum in solche mit perinukleärem (p-ANCA) und zytoplasmatischem (c-ANCA) Fluoreszenzmuster unterteilt. Sofern die ANCA-Immunfluoreszenz (ANCA-IF) erhöht ist, folgt die Bestimmung der Zielantigene zur weiteren Bestätigung. Hierbei findet man bei c-ANCA-positiven Patienten eine Erhöhung der Proteinase-3 und bei p-ANCA-positiven Patienten eine der Myeloperoxidase. Während die c-ANCAs im Wesentlichen bei der Granulomatose mit Polyangiitis nachgewiesen werden und die p-ANCAs typischerweise bei der mikroskopischen Polyangiitis vorkommen, findet man beide Formen bei der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis. Hiervon gibt es jedoch auch Ausnahmen, so dass beispielsweise bei der GPA bis zu 10,0 % ebenfalls p-ANCAs zu finden sind und in einigen Fällen auch gar keine ANCAs nachgewiesen werden können (Boomsma et al. 2000).

Eine **Nierenbeteiligung** liegt bei 81,0 % der Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden vor und ist entscheidend für die Prognose der Erkrankung (Moosig et al. 2009). Charakteristisch ist ein nephritisches Sediment mit Nachweis von Akanthozyten sowie einem Abfall der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Histologisch zeigt sich das Bild einer „Pauci-Immun-Glomerulonephritis“ bei der sich nur wenige („pauci“) Immunglobuline in der Immunfluoreszenz zeigen.

Die Nierenbeteiligung verläuft häufig als eine Rapid Progressive Glomerulonephritis (RPGN), die innerhalb weniger Wochen zu einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz führen kann. Definiert ist die RPGN als ein Abfall der GFR über 50,0 % innerhalb von drei Monaten, ein nephritisches Sediment sowie als histologischer Nachweis so genannter Halbmonde in der Histologie der Niere. Diese entstehen nach einer Ruptur der Glomerulusschlingen und einem Ausfüllen des Kapselraumes mit Fibrin. Der Vernarbungsgrad der Glomeruli ist entscheidend für die Prognose der Erkrankung sowie das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie (Berden et al. 2010).

Die **Therapie** der Vaskulitiden wird in eine induktions- und remissionserhaltende Therapie unterschieden. Die Induktionstherapie besteht aus einer Kombination aus hochdosierten Glukokortikoiden und Cyclophosphamid. Bei 85,0 % der betroffenen Patienten kann hierdurch eine komplette Remission erzielt werden. Als gute Alternative in der Induktionstherapie kann der CD-20 B-Zell-Antikörper Rituximab eingesetzt werden (Pagnoux und Groh 2016). Aufgrund einer relativ hohen Rezidivrate von bis zu 50,0 % ist anschließend eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin oder Mycophenolsäure notwendig, die für mindestens 12-18 Monate erforderlich ist (Yates et al. 2016).

### **1.3 Autoimmunerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankung**

Patienten mit Autoimmunerkrankungen unterliegen einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Dies konnte bisher insbesondere für Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis nachgewiesen werden. Patienten mit einer solchen Erkrankung haben ein 1,5-fach erhöhtes Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln (Mackey et al. 2017).

Dieses erhöhte Risiko kann auch dann beobachtet werden, wenn keine traditionellen Risikofaktoren, wie eine Hyperlipidämie oder eine arterielle Hypertonie, vorliegen (Zou et al. 2017). Untermauert wird diese Beobachtung dadurch, dass die Entzündungsaktivität der Erkrankung mit dem kardiovaskulären Risiko korreliert. Zudem senkt eine effektive anti-inflammatorische Therapie der Grunderkrankung das kardiovaskuläre Risiko um 21,0 % (Solomon et al. 2015). Damit gilt die rheumatoide Arthritis als unabhängiger Risikofaktor für eine kardiovaskuläre Erkrankung.

Aber auch bei anderen Autoimmunerkrankungen besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Zu nennen seien Patienten mit Psoriasis-Arthritis (Eder et al. 2016), Spondylitis ankylosans (Morbus Bechterew) (Rueda-Gotor et al. 2015) und systemischem Lupus erythematodes (Giannelou und Mavragani 2017).

Das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen führte auch zu einer gesonderten Betrachtung dieser Patienten



durch die Europäische Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und die Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft (EAS). Hierbei erhöht sich das Risiko - gemessen durch den kardiovaskulären Risikoscore - bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen, je nach Krankheitsaktivität, um den Faktor 1,5 (ESC/EAS 2016).

**Pathophysiologisch** scheint die lokale vaskuläre Entzündungsreaktion eine endotheliale Schädigung zu bewirken und damit die Entstehung der Atherosklerose zu initiieren und zu beschleunigen (Hürlimann et al. 2004). Verstärkt wird diese kardiovaskuläre Schädigung durch die erhöhte Prävalenz der Hyperlipidämie und Hypertonie (siehe unten) sowie eine individuelle genetische Determination.

Auf der anderen Seite wird auch die antiinflammatorische Therapie mit Glukokortikoiden selber als Induktor der Atherosklerose diskutiert. Glukokortikoide zeigen sowohl einen direkten Einfluss auf das Endothel als auch einen Anstieg kardiovaskulärer Risikofaktoren, die den negativen Einfluss auf das Endothel potenzieren. Infolgedessen kommt es zu einer reduzierten Vasodilatation sowie einer erhöhten Proliferation mit Plaquebildung (Verhoeven et al. 2016).

#### **1.4 AAV und kardiovaskuläre Erkrankung**

Auch bei Patienten mit einer AAV besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, das nicht ausschließlich mit den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren erklärt werden kann (Faurichou et al. 2009, Morgan et al. 2009). Für Patienten mit AAV ist das Risiko an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben bis zu 3,7-fach erhöht (Suppiah et al. 2011). Insbesondere bei bereits bestehender Atherosklerose kommt es zu einer bedeutsamen kardiovaskulären Risikoerhöhung durch die AAV (Cohen Tervaert 2013).

**Klinisch** zeigt sich bei Patienten mit AAV eine erhöhte Intima-Media-Dicke im Vergleich zur Normalbevölkerung (Gonzalez-Suarez et al. 2017). Zudem konnten verschiedene Studien ein signifikant gesteigertes Risiko bei Patienten mit AAV aufzeigen, einen Myokardinfarkt, einen Apoplex, aber

auch eine Aortendissektion und ein Aortenaneurysma zu erleiden (Avina-Zubieta et al. 2016, Cohen Tervaert 2013).

Die **Ursachen** für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit AAV sind vielfältig. Zu nennen sind:

a) eine Endothelschädigung mit konsekutiver atherosklerotischer Gefäßveränderung durch die systemische Entzündungsreaktion (s.o.) oder aber direkt durch die Vaskulitis;

b) eine Gefäßschädigung im Rahmen der häufig begleitenden Niereninsuffizienz (81,0 %) mit konsekutiver Ausbildung eines sekundären Hyperparathyreodismus mit Hyperphosphatämie (Mittal und Rathi 2014, Sinico et al. 2014) und

c) eine Gefäßveränderung durch die erhöhte Prävalenz traditioneller Risikofaktoren wie der Hyperlipidämie und der arteriellen Hypertonie (Cohen Tervaert 2013).

Neben der adäquaten immunsuppressiven Therapie der AAV sind daher eine Behandlung der Niereninsuffizienz mit sekundärem Hyperparathyreodismus sowie der traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren notwendig. In den aktuellen Leitlinien der Europäischen Liga gegen Rheumatismus (EULAR) wird daher die regelmäßige Evaluation und Therapie kardiovaskulärer Risikofaktoren explizit empfohlen (Yates et al. 2006).

Eine besondere Bedeutung spielt hierbei die gesunde Lebensführung mit Meidung des Nikotinabusus sowie einer Adipositas. Zudem wird eine strenge Einstellung des Gesamt- und LDL-Cholesterins gefordert. Die Bedeutung des Cholesterins auf die Entwicklung der Atherosklerose ist klinisch bestens etabliert und bekannt. Gleiches gilt für die arterielle Hypertonie, wobei der diastolische Blutdruck bei Patienten mit AAV eine besondere Bedeutung zu haben scheint. In einer prospektiven Studie erlitten 13,8 % der 535 Patienten mit GPA und 16,1 % der 281 Patienten mit MPA ein kardiovaskuläres Ereignis, wobei das Alter und der diastolische Blutdruck als wesentlicher begleitender Risikofaktor identifiziert werden konnten (Suppiah et al. 2011).

### **1.4.1 Lipoprotein (a) bei Patienten mit AAV**

Lp(a) ist als Risikofaktor weniger etabliert und wurde in den kardiologischen Leitlinien erstmals 2016 aufgeführt (Catapano et al. 2016). Die Bedeutung dieses Risikofaktors bei Patienten mit AAV ist bisher völlig unbekannt.

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Lp(a) aufgrund seiner negativen Wirkung auf das Gefäßsystem ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ist (Luc et al. 2002, von Eckardstein et al. 2001, Kamstrup et al. 1999, Seman et al. 1999, Emerging Risk Factors et al. 2009). Dieser Zusammenhang wurde insbesondere für die koronare Herzkrankheit intensiv untersucht und beschrieben (Mayr et al 2006, Luc, et al. 2002, Sharrett et al. 2001, Danesh et al. 2000). Dabei zeigte sich oberhalb der 90. Perzentile des Lp(a)-Referenzbereichs ein 3- bis 4-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Myokardinfarkts. Das 10-Jahres-Risiko für ein Myokardereignis lag bei den männlichen Personen mit erhöhtem Lp(a)-Profil bei 35,0 % und ist damit als extrem hoch einzuschätzen (Kamstrup et al. 2008).

Die besondere Bedeutung von Lp(a) auf die kardiovaskuläre Schädigung wird auch durch die effektive Absenkung von Lp(a) durch die Lipidapherese deutlich. In einer großen, retrospektiven Studie konnte eine kardiovaskuläre Risikoreduktion pro Jahr um 77,0 % durch dieses Blutreinigungsverfahren aufgezeigt werden (Roeseler et al. 2016, Heigl et al. 2015).

Ein klarer Grenzwert für das Lp(a) ist nur schwer zu nennen. Man geht jedoch davon aus, dass ein Serumwert über 0,3 g/l, Lp(a) als unabhängiger Risikofaktor fungiert.

Das Risiko steigt jedoch mit der Höhe der Lp(a)-Spiegel kontinuierlich an. Eine Lipidapherese wird in Deutschland ab einem Lp(a)-Wert > 0,6 g/l durchgeführt.

Die Lp(a)-Konzentration zeigt eine schwache positive und teilweise negative Korrelation mit den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei betroffenen Patienten ist typischerweise das Non-HDL-Cholesterin (VLDL-C,

LDL-C, IDL-C), das HDL-C und das Apolipoprotein 100 erhöht bei erniedrigten Triglyceridwerten. Frauen sind häufiger von erhöhten Lp(a) Werten betroffen als Männer (Nordestgaard et al. 2010).

Lp(a) gehört als Bestandteil der Blutfette zu den Low-Density-Lipoproteinen (LDL) und ist strukturchemisch mit dem LDL-Cholesterin (LDL-C) vergleichbar. Es enthält das Glykoprotein Apolipoprotein(a) und das Apolipoprotein B-100. Aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit mit Plasminogen, der inaktiven Vorstufe von Plasmin, wird Apo(a) eine atherosklerotische Potenz und die Förderung von Thrombosen und Embolien zugeschrieben. Ursächlich ist hierbei ein Andocken von Apo(a) an die Bindungsstelle von Plasminogen, wodurch die Fibrinolyse beeinträchtigt werden kann (Enas et al. 2006).

Pathophysiologisch scheint Lp(a) insbesondere an Orten mit bestehenden Gefäßschäden zu akkumulieren, inflammatorische Zellen zu aktivieren, das Endothel zu schädigen und am Ende zu einer Atherosklerose zu führen (Emerging Risk Factors et al. 2009).

### **1.5 Einfluss von Autoimmunerkrankungen auf kardiovaskuläre Risikofaktoren**

Eine autoimmune Grunderkrankung kann die Hyperlipidämie sowie die arterielle Hypertonie als wesentliche kardiovaskuläre Risikofaktoren negativ beeinflussen. Auch für den Lp(a)-Spiegel wird eine solche negative Beeinflussung in der Literatur beschrieben.

**Autoimmunerkrankungen:** Patienten mit Autoimmunerkrankungen zeigen eine erhöhte Prävalenz an klassischen Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Dyslipoproteinämien, die neben der Grunderkrankung selbst zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko führen (Bartoloni et al. 2018, Radner et al. 2017).

Auch das Lp(a) zeigt sich bei einigen rheumatischen Erkrankungen erhöht. Zu nennen sind insbesondere erhöhte Lp(a)-Werte bei Patienten mit rheumatoider Arthritis sowie einem systemischen Lupus erythematodes (SLE). Auch bei Patienten mit Antiphospholipid-Syndrom (APS) und solchen mit

Sklerodermie konnte eine erhöhte Prävalenz einer Lp(a)-Erhöhung nachgewiesen werden (Missala et al. 2012).

Die Therapierelevanz wird auch dadurch deutlich, dass eine Erhöhung von Lp(a) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis mit einer zusätzlichen Erhöhung des kardiovaskulären Risikos verbunden ist. Die Erhöhung wird daher als zusätzlicher unabhängiger Risikofaktoren gesehen (Wang et al. 2008, Solomon et al. 2006, Asanuma et al. 1999).

Daten, ob auch bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden eine Erhöhung von Lp(a) besteht, liegen bisher nicht vor.

**Systemische Entzündungsreaktion:** Die chronischen Entzündungsprozesse manifestieren sich ebenfalls an den Gefäßen und führen zu einer erhöhten Prävalenz von Bluthochdruck (Bartoloni et al. 2018).

Ein solcher Zusammenhang ist zwischen einer systemischen Entzündungsaktivität und der Hyperlipidämie nicht bekannt. Umgekehrt, induziert die Hyperlipoproteinämie aber eine systemische Entzündungsreaktion. Der Einsatz von Statinen führt somit zur kardiovaskulären Protektion und generalisierten Entzündungshemmung (Castano et al. 2015).

Auch die Höhe des Lp(a) wird durch die Entzündung beeinflusst. Eine vorübergehende Erhöhung von Lp(a) wurde bei Patienten mit erhöhtem CRP im Rahmen einer Akuten-Phase-Reaktion beschrieben (Maeda et al. 1989). Aber auch bei chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis zeigt sich eine Assoziation zwischen der Höhe der systemischen Entzündung und der des Lp(a)-Wertes (Wang et al. 2008, Asanuma et al. 1999).

**Niereninsuffizienz:** Die Prävalenz einer Hypertonie ist bei Patienten mit einer reduzierten GFR ( $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) dramatisch erhöht (Braun et al. 2012) und wird durch diese induziert (Coresh et al. 2001). Die Bedeutung zeigt sich durch die Progressionshemmung der Niereninsuffizienz durch eine effektive Einstellung erhöhter Blutdruckwerte (Appel et al. 2008). Auch bei nierentransplantierten Patienten ist eine arterielle Hypertonie ein wichtiger Risikofaktor bezüglich des Überlebens von Transplantat und Patient (John und Domingo 2014).

Auch eine Dyslipoproteinämie ist bei einer chronischen Niereninsuffizienz häufig und gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Progression des Nierenfunktionsverlustes. Einer Einstellung erhöhter Cholesterinwerte zur Protektion der Niere kommt daher eine wichtige Bedeutung zu (Ohsawa et al. 2015).

Bei bestehender Niereninsuffizienz wurden erhöhte Lp(a)-Werte beschrieben. Angenommen wird eine reduzierte Clearance mit konsekutivem Anstieg des Lp(a) bedingt durch dessen hohes Molekulargewicht. Ein Zusammenhang zwischen einer Lp(a)-Erhöhung bei eingeschränkter Nierenfunktion und einem erhöhten kardiovaskulären Risiko wurde mehrfach beschrieben (Mellwig et al. 2017, Kaysen 2007).

Für die aktuelle Arbeit ist zu berücksichtigen, dass ANCA-assoziierte Vasculitiden häufig mit einer Nierenbeteiligung verbunden sind, was die Evaluation des oben genannten Zusammenhanges erschwert. Zudem muss die Niereninsuffizienz als zusätzliche Variable in die Betrachtung des kardiovaskulären Risikoprofils bei Patienten mit AAV einbezogen werden.

### **1.5.1 Einfluss der Therapie von Autoimmunerkrankungen auf die kardiovaskulären Risikofaktoren**

Auch die Therapie der autoimmunen Grunderkrankung kann die kardiovaskulären Risikofaktoren negativ beeinflussen.

**Immunsuppression:** Der Einsatz von Steroiden ist wesentlich in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen und führt bekanntermaßen zu erhöhten Blutdruckwerten, einer gestörten Glukosetoleranz sowie einer Dyslipoproteinämie (Bamgbola 2016).

Besonders gut untersucht wurden auch die Nebenwirkungen von Cyclosporin bei Patienten nach einer Nierentransplantation. Dieses führt zu einem Anstieg des Gesamtcholesterins sowie einer Erhöhung des Blutdrucks. Ähnliches, wenn auch in abgeschwächter Form, wurde auch für Azathioprin, Tacrolimus und die Mycophenolsäure (MMF) beschrieben. Ein Einfluss auf

das HDL-Cholesterin besteht nicht. Der mTor-Inhibitor Sirolimus führt hingegen zu einem signifikanten Anstieg der Triglyceride (Mikolasevic et al. 2017).

Eine Beeinflussung des Lp(a) konnte bisher nur für die Steroide nachgewiesen werden. Ein vergleichbarer Zusammenhang bei anderen Immunsuppressiva wurde bisher nicht beschrieben (Kaysen 2007).

Im Gegensatz zu dieser negativen Beeinflussung der Blutfettwerte durch die Immunsuppression liegen auch Daten vor, die einen positiven Einfluss einer Immunsuppression auf die Lp(a)-Spiegel zeigen. In einer prospektiven Studie mit 770 Patienten mit rheumatoider Arthritis über 10 Jahre konnte bei Patienten, die mit dem Anti-Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten Tocilizumab behandelt wurden, signifikant niedrigere Lp(a)-Spiegel gesehen werden, verglichen mit solchen, die keine Biologikatherapie erhielten (Garcia-Gomez et al. 2017). Vermutlich ist diese Absenkung durch die verminderte Entzündung bei diesen Patienten zurückzuführen.

**Antihypertensive Medikation:** Als weitere Einflussfaktoren sind Diuretika und Beta Blocker in Betracht zu ziehen. Durch diese beiden Antihypertensiva konnte ein Anstieg des LDL-C, der Triglyceride und des Gesamtcholesterins sowie ein Absinken von HDL-C beobachtet werden (Nadhazi und Dezsi 2016, Pesant et al. 1999, Lithell und Andersson 1997). Daten für das Lp(a) sind nicht bekannt.

## **1.6 Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Patienten mit AAV**

Die immunsuppressive Therapie der AAV steht insbesondere in der Frühphase im Vordergrund und ist entscheidend für das Langzeitüberleben des Patienten. Wie oben aufgeführt, führt eine solche immunsuppressive Therapie auch zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos.

Im Verlauf und insbesondere in der chronischen Phase ist die Einstellung aller begleitenden Risikofaktoren jedoch wichtig und wird in den aktuellen Leitlinien (EULAR) angemahnt (Yates et al. 2006). Eine klare Zielvorgabe für die einzelnen Blutfettwerte wird in diesen Leitlinien nicht genannt, wohl

aber der Verweis auf die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und die Europäische Gesellschaft für Angiologie (ESC/EAS). Aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit AAV und einer chronischen Nierenbeteiligung können jedoch auch die nephrologischen KDIGO-Leitlinien („Kidney Disease Improving Global Outcomes“) Anwendung finden.

**Hyperlipidämie:** Die Grenzwerte für das LDL-Cholesterin richten sich bei den Leitlinien der ESC/EAS nach der Höhe des 10-Jahres-Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis. In die Beurteilung des Risikos gehen das Alter und Geschlecht, der Nikotinkonsum, der arterielle Blutdruck sowie das Cholesterin ein (Catapano et al. 2016). Bei einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko ( $\geq 10,0\%$ ) wird ein LDL-Cholesterin  $< 70$  mg/dl angestrebt, bei einem hohen ( $\geq 5,0\%$  und  $< 10,0\%$ ) ein Wert  $< 100$  mg/dl und bei einem moderaten Risiko ( $\geq 1,0\%$  und  $< 5,0\%$ ) einer  $< 115$  mg/l.

Die KDIGO-Leitlinien geben keine klaren Zielwerte für die Cholesterinwerte vor. Eine Behandlung mit Statinen und/oder Ezetimib wird bei Patienten  $\geq 50$  Jahre und einer eGFR  $< 60$  ml/Min. prinzipiell empfohlen. Auch Patienten  $\geq 50$  Jahre mit einer eGFR  $\geq 60$  ml/Min. sollten eine Statintherapie erhalten. Jüngere Patienten zwischen 18 und 49 Jahren und chronischer Niereninsuffizienz sollten dann mit Statinen behandelt werden, wenn eine kardiovaskuläre Erkrankung bekannt ist, ein Diabetes mellitus parallel vorliegt oder das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko  $> 10,0\%$  beträgt (Stevens et al. 2013).

Für das Lp(a) sind die Empfehlungen weniger klar. Im Jahr 2016 wurde erstmals die Empfehlung zum Screening bei jungen Patienten mit kardiovaskulärem Ereignis ohne Vorliegen von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren in die Leitlinien der ESC/EAS aufgenommen. Klare Therapieempfehlung für ein erhöhtes Lp(a) werden jedoch nicht genannt, basierend auf der unzureichenden medikamentösen Beeinflussbarkeit des Lp(a). Zur Reduktion des Gesamtrisikos wird lediglich empfohlen, alle weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren streng einzustellen.



Versuche der medikamentösen Absenkung von Lp(a) mit Statinen und Fibraten führten zu unbefriedigenden Ergebnissen mit nur unzureichender Absenkung (Moutzouri et al. 2013, Nordestgaard et al. 2010). Der Einsatz von Nikotinsäurepräparate bewirkte neben einer schlechten Verträglichkeit in der Einnahme - mit zum Teil stark ausgeprägter Flushsymptomatik - eine 25-prozentige Absenkung der Lp(a)-Werte, jedoch ohne Reduktion des kardiovaskulären Risikos (Goldberg et al. 2000). Die Inhibition der Proprotein-konvertase Typ 9 (PCSK9) bewirkt eine effektive Absenkung des LDL-Cholesterins von bis zu 60,0 % (Cohen et al. 2006). Das Lp(a) wird durch die PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab jedoch deutlich weniger abgesenkt (ca. 10,0 – 30,0 %) und verfehlt damit häufig die Absenkung in den Zielbereich (Robinson et al. 2015, Sabatine et al. 2015). Bisher sind zudem PCSK9-Inhibitoren nicht für die Behandlung von Patienten mit erhöhtem Lp(a) zugelassen.

Die momentan effektivste Therapieoption bei erhöhtem Lp(a) ist die Entfernung durch die Lipidapherese. Hierbei handelt es sich um ein ambulant durchführbares extrakorporales Blutreinigungsverfahren, bei dem alle ein bis zwei Wochen durch Filtration, Prätzipitation oder Adsorption Lp(a) und andere Blutfette eliminiert werden (Thompson et al. 2008). Der Einsatz der Lipidapherese führt zu einer 70-prozentigen Absenkung von Lp(a) und einer 80-prozentigen Absenkung des kardiovaskulären Risikos (Leebmann et al. 2013).

**Hypertonie:** Bezüglich der Einstellung der arteriellen Hypertonie sind die aktuellen Leitlinien der ESC/EAS und der KDIGO übereinstimmend. Gefordert wird eine Absenkung des Blutdrucks  $\leq 140/90$  mmHg. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie einer Albuminurie  $\geq 30$  mg/Tag wird eine Absenkung des Blutdrucks auf Werte  $\leq 130/80$  mmHg gefordert.

### **1.7 Ziel der Studie**

Das kardiovaskuläre Risiko ist bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden deutlich erhöht und wird durch die entzündliche Grunderkrankung negativ beeinflusst.

Ziel dieser Promotion ist eine Stuserhebung der allgemeinen kardiovaskulären Risikofaktoren unter besonderer Beachtung von Lipoprotein (a) bei Patienten mit AAV.

In einer multizentrischen Studie wurden der Blutdruck sowie die Blutfettwerte inklusive der Lp(a)-Spiegel im Kontext mit epidemiologischen Angaben, der Krankheitsaktivität und Nierenfunktion sowie der aktuellen Medikation bei AAV-Patienten erhoben. Als Vergleichsgruppe dienten a) Patienten mit arterieller Hypertonie ohne Autoimmunerkrankungen und wesentliche Begleiterkrankungen und b) Patienten nach einer Nierentransplantation mit entsprechender immunsuppressiver Therapie.

In der Promotion sollten folgende Hypothesen untersucht werden:

- a) Patienten mit AAV haben eine erhöhte Prävalenz einer Hyperlipidämie und einer arteriellen Hypertonie. Dies erhöht das kardiovaskuläre Risiko - neben der entzündlichen Grunderkrankung - weiter. Die Hyperlipidämie schließt ebenfalls eine Erhöhung des Lp(a) mit ein.
- b) Die Hyperlipidämie sowie das Lp(a) steigen proportional mit der Aktivität der systemischen Entzündungsaktivität bei den Patienten mit AAV an und sind daher durch die immunsuppressive Therapie beeinflussbar.
- c) Die Hyperlipidämie sowie die Lp(a)-Erhöhung werden vergleichbar zu der arteriellen Hypertonie durch die AAV mit begleitender chronischer Niereninsuffizienz verstärkt.
- d) Die Leitlinien zur Behandlung der Hyperlipidämie sowie der arteriellen Hypertonie werden bei Patienten mit AAV nur unzureichend eingehalten.

## **2. Patientengut und Methoden**

### **2.1 Studienaufbau**

Die vorliegende Promotion wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie durchgeführt. Untersucht wurden die Zusammenhänge zwischen den ANCA-assoziierten Vaskulitiden, kardiovaskulären Risikofaktoren und deren Behandlung im klinischen Alltag. Hierbei erfolgte eine Erhebung der epidemiologischen Daten und der Blutfettwerte - inklusive des Lp(a) - sowie des arteriellen Blutdrucks bei den Studienteilnehmern.

Die Erhebung der Daten erfolgte in drei verschiedenen nephrologischen Zentren. Dadurch konnte a) die Gesamtanzahl der Patienten bei insgesamt niedriger Prävalenz der AAV erhöht werden und b) die leitliniengerechte Behandlung in den unterschiedlichen Zentrumsgrößen besser aufgezeigt werden. Hierbei handelt es sich bei den Einrichtungen um eine Universitätsklinik, ein mittelgroßes städtisches Krankenhaus und eine Praxis für Nierenheilkunde und Dialyse. Die beteiligten drei Zentren und deren Prüfärzte waren (Abbildung 1):

1. Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Robert-Koch Straße 40, 37075 Göttingen.  
Prüfärzte: Prof. Dr. med. M. Koziolk, Prof. Dr. med. O. Groß, PD Dr. med. S. Patschan, Dr. med. M. Wallbach, Dr. med. dent. J. Kröplin.
2. St. Josef-Hospital Cloppenburg, Nephrologisches Zentrum, Krankenhausstraße 13, 49661 Cloppenburg.  
Prüfärzte: Prof. Dr. med. J. Schrader, PD Dr. med. S. Lüders.
3. Praxis für Nierenheilkunde und Dialyse Diepholz, Amelogenstraße 16 - 17, Diepholz.  
Prüfarzt: PD Dr. med. C. Bramlage.

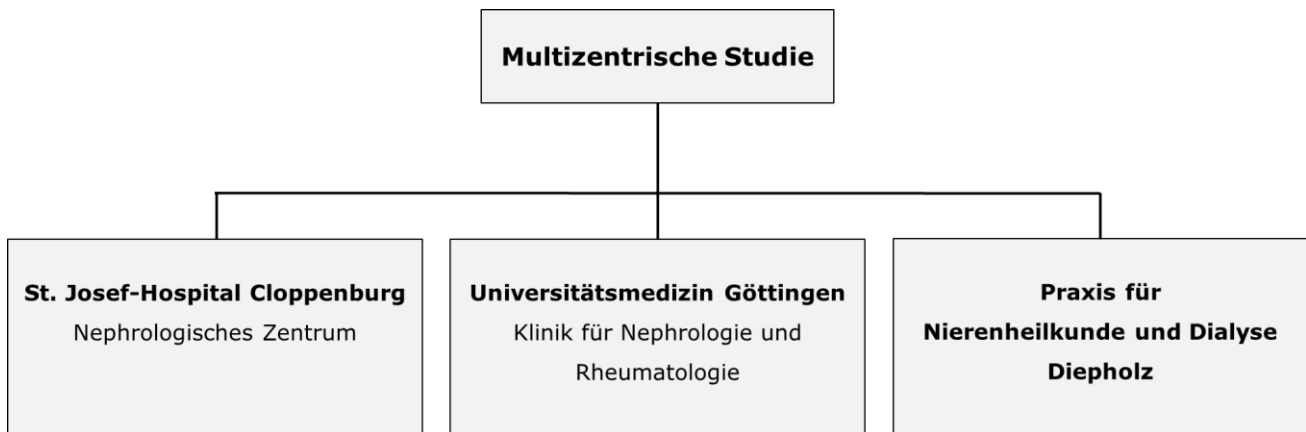


Abbildung 1: Studienzentren

Der **Einschluss** der Patienten in die Studie sowie die Zuordnung zu den einzelnen Untersuchungsgruppen erfolgt durch die Studienleiter und Prüfarzte. Es wurden Patienten aus dem ambulanten und dem stationären Aufenthalt rekrutiert. Alle Patienten wurden über die Aufnahme in die Studie ausführlich aufgeklärt, erhielten eine entsprechende schriftliche Information und unterschrieben die Einwilligung. Die entsprechenden Dokumente sind der Promotion angehängt. Das Alter und das Geschlecht der Patienten waren weder Einschluss- noch Ausschlusskriterien, wobei nur volljährige Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Als **Ausschlusskriterien** galten die Nichteinwilligung und die Nichteinwilligungsfähigkeit von Patienten. Kein Patient hat nach erfolgter Unterschrift der Einverständniserklärung zur Teilnahme an der durchgeführten Studie die Einwilligung zurückgezogen.

Die **Datenerhebung** erfolgte durch die Studienleiter und Prüfarzte. Die Hauptdiagnosen und alle Nebendiagnosen wurden anhand des aktuellen Arztbriefes ermittelt. Bei Unklarheiten bezüglich einer Diagnose wurde der Befund direkt aus der Patientenakte erhoben. Die Dokumentation erfolgte gemäß dem Prüfplan mit den entsprechenden Prüfbögen sowie einer Exceltabelle. Die Daten wurden nach Abschluss der Datenerhebung anonymisiert.

Eine **Änderung der Behandlung** wurde in keiner Weise vorgenommen. Alle Daten und Laborbestimmungen wurden während der regulären Vorstellungster-

mine oder des stationären Aufenthaltes der Patienten erhoben. Eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes wurde nicht vorgenommen. Es erfolgte weder eine Änderung der Medikation noch der Ernährung.

Zur **Charakterisierung des Patientenkollektivs** wurden epidemiologische Faktoren, wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und der Body-Mass-Index (BMI) dokumentiert. Der BMI wurde aus dem Verhältnis von Patientengewicht (in Kilogramm) zur Patientenkörpergröße zum Quadrat (in Quadratmetern) errechnet. Der Normbereich liegt entsprechend der WHO Klassifikation bei einem *BMI* von *18,5 bis < 25 kg/m<sup>2</sup>*.

Weiterhin erfolgte die Erfassung der aktuellen Hausmedikation mit besonderem Interesse für die immunsuppressiven Medikamente (Tabelle 1), die Lipidsenker (vor allem Statine, Ezetimib) und die antihypertensive Therapie.

*Tabelle 1: Immunsuppressiva in der Vaskulitis- und der NTX-Gruppe*

<b>Immunsuppressive Substanzklassen</b>	<b>Wirkstoff</b>
Glukokortikoide	Prednisolon oder dessen Dosisäquivalent
Antimetabolite	Azathioprin, Mycophenolsäure
Calcineurininhibitoren	Ciclosporin, Tacrolimus
mTOR Inhibitoren	Sirolimus, Everolimus
Alkylantien	Cyclophosphamid
Weitere Immunsuppressiva	MTX, TNF- $\alpha$ Blocker

Es wurden alle Diagnosen der Patienten dokumentiert. Für die Auswertung waren jedoch insbesondere kardiovaskuläre Risikofaktoren, Endorganschäden und eine Nierenerkrankung von Bedeutung. Gesondert zu nennen ist daher die Dokumentation einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus (Typ 1 oder

2), eines Nikotinabusus bzw. eines Zustands nach Nikotinabusus und einer Hyperlipidämie. Zusätzlich wurde der aktuelle systolische und diastolische Blutdruck zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfasst.

Als kardiovaskuläre Ereignisse wurden eine koronare Herzkrankheit (KHK), ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall und das Vorhandensein einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) dokumentiert. Auch weitere atherosklerotisch bedingte Erkrankungen wie eine ein- oder beidseitige Nierenarterienstenose und eine Carotisarteriosklerose wurden notiert.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Göttingen unter der Antragsnummer 12/5/2013 genehmigt.

## 2.2 Patientengruppen

Die Daten der Patienten mit AAV wurden mit zwei Referenzkollektiven verglichen, so dass eine Einteilung in insgesamt drei Gruppen erfolgte:

- a) Vaskulitisgruppe mit Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden;
- b) Hypertoniegruppe mit Patienten, die aufgrund eines Bluthochdrucks behandelt wurden aber keine wesentlichen Begleiterkrankungen aufwiesen und c)
- Nierentransplantationsgruppe mit Patienten nach NTX und anhaltender immunsuppressiver Therapie (Abbildung 2).

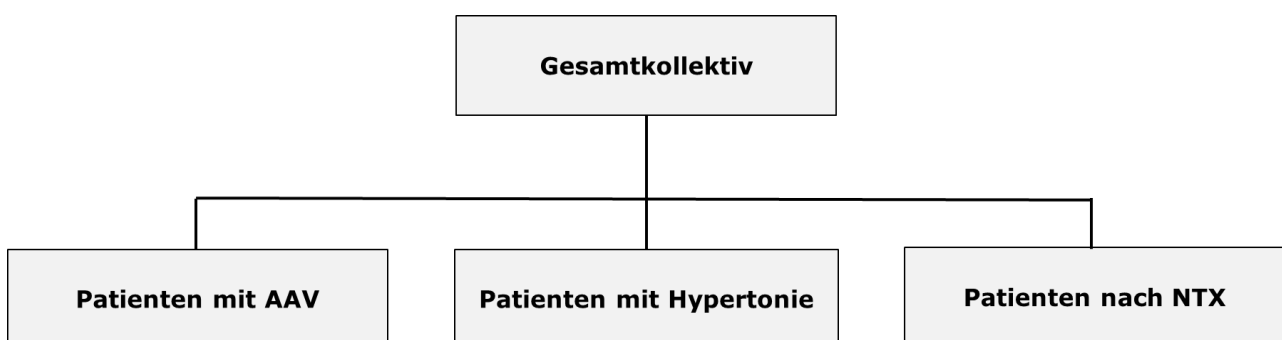


Abbildung 2: Einteilung der Studiengruppen. AAV: ANCA-assoziierte Vaskulitis; NTX: Nierentransplantation

In die **Vaskulitisgruppe** wurden Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden eingeschlossen, bei denen entweder eine mikroskopische Polyangiitis, eine Granulomatosis mit Polyangiitis oder eine eosinophile Granulomatosis mit Polyangiitis diagnostiziert wurden. Der Einschluss erfolgte unabhängig von der Krankheitsaktivität und -dauer.

Als Referenzgruppe diente die **Hypertoniegruppe** mit einer essentiellen Hypertonie als alleiniger wesentlicher Grunderkrankung. Nicht in diese Gruppe eingeschlossen wurden Patienten mit parallel vorliegender Autoimmunerkrankung, einem Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2) oder einer chronischen Nierenerkrankung. Als weitere Referenzgruppe wurde die **Nierentransplantationsgruppe** geschaffen. Eingeschlossen wurden Patienten nach einer Nierentransplantation, mit einer immunsuppressiven Therapie, aber ohne eine ANCA-assoziierte Vaskulitis. Durch den Vergleich mit dieser Gruppe sollte die Wirkung einer immunsuppressiven Therapie auf die Blutfettwerte und insbesondere auf das Lp(a) untersucht werden. Die Patienten in dieser Gruppe erhielten in der Regel eine Therapie mit den Calcineurininhibitoren, Ciclosporin oder Tacrolimus in Kombination mit den Proliferationshemmern Mycophenolat oder Azathioprin sowie einem Glukokortikoid.

### 2.3 Laboranalysen

Die Bestimmung der laborchemischen Parameter erfolgte im Rahmen ohnehin durchgeführter Routineblutuntersuchungen während des ambulanten oder stationären Aufenthaltes der Patienten. Die Analytik erfolgte auf einem Architect System gemäß den Herstellerangaben der Firma Abbott Diagnostics. Die Validierung der Messmethode erfolgte im Rahmen der Routinebestimmung. Eine gesonderte Validierung von Messmethoden wurde nicht vorgenommen.

Für die Erhebung des Lipidstatus wurden das Gesamtcholesterin, das *low density lipoprotein* (LDL-C), das *high density lipoprotein* (HDL-C) und das Lp(a) im Serum bestimmt. Eine Lp(a)-Erhöhung wurde wiederum in zwei Stufen eingeteilt.

1. Lp(a)-Erhöhung oberhalb von 0,3 g/l. Ab diesem Wert ist von einem Anstieg der kardiovaskulär bedingten Mortalität auszugehen (Stubbs et al. 1998).

2. Lp(a) oberhalb von 0,6 g/l. Hierbei handelt es sich um den Schwellenwert zum Einsatz der Lipidapharese bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen (Schwartz et al. 2013).

Weiterhin wurden folgende Laborparameter bestimmt:

- Entzündungsaktivität: Blutsenkungsgeschwindigkeit, 1./2. Stunde (BSG)  
C-reaktives Protein (CRP)
- Blutbild: Blutbild, Differential-Blutbild

Zudem wurden als spezifische Marker für die vaskulitische Grunderkrankung die c-ANCA- und p-ANCA- Immunfluoreszenz sowie die Proteinase-3 und die Myeloperoxidase bestimmt.

*Tabelle 2:a: Einteilung der Nierenfunktion nach der eGFR (G1 - G5) sowie b: nach der Höhe der Proteinurie (A1 - A3). Einteilung adaptiert nach den KDIGO-Leitlinien 2013(a).*

<b>Stadium</b>	<b>eGFR</b> (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
<b>G1</b>	≥ 90
<b>G2</b>	60 - 89
<b>G3a</b>	45 - 59
<b>G3b</b>	30 - 44
<b>G4</b>	15 - 29
<b>G5</b>	< 15

<b>Stadium</b>	<b>Proteinurie</b> (mg/g Kreatinin)
<b>A1</b>	< 150
<b>A2</b>	150 - 500
<b>A3</b>	> 500

Die Nierenfunktion wurde über das Kreatinin und die daraus errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) und die Proteinurie definiert. Hierbei erfolgte die eGFR Berechnung nach der CKD-Epi-Formel („Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“). Anhand dieser Parameter erfolgte die Einteilung der Nierenfunktion in die chronischen Niereninsuffizienzstadien (CNI-Stadium/ KDIGO 2013(a), Tabelle 2a/2b). Bei fehlenden Angaben zur Albuminurie in den



meisten Akten zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfolgte eine modifizierte Einteilung der Stadien A1 bis A3 mit einer Adaption auf die Proteinurie in mg pro g Kreatinin (A1: < 150 mg/g Krea.; A2: 150-500 mg/g Krea.; A3: > 500 mg/g Krea.) (Tabelle 2b).

#### **2.4 BVAS – Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score**

Für die Bestimmung der Krankheitsaktivität der AAV wurde der Birmingham Vaskulitis-Aktivitäts Score (BVAS) erhoben.

Hierbei handelt es sich um einen klinischen Index bei dem die Allgemeinsymptome des Patienten mit AAV sowie die Krankheitsmanifestation an den folgenden Organen bzw. Systemen während der vorangegangenen vier Wochen beurteilt werden: Haut, Schleimhäute, Augen, Hals, Nase, Ohren, Lunge, kardiovaskuläres System, Abdomen, Nieren und Nervensystem (Tabelle 3).

Anhand eines Punktescores mit minimal 0 und maximal 63 Punkten kann hiermit die Krankheitsaktivität bestimmt werden. Ein hoher Punktescore ist mit einer erhöhten Krankheitsaktivität korreliert. Im klinischen Alltag wird dieser Score genutzt, um bestehende Therapieschemata in ihrer Wirksamkeit zu überprüfen und gegebenenfalls zu optimieren. Die minimale Punktzahl beträgt 0 und ist gleichbedeutend mit einer Remission der Vaskulitis. Die maximale Punktzahl des BVAS beträgt 63 und stellt eine maximale Aktivität mit Beteiligung aller oben aufgeführten Organsysteme dar. Der komplette BVAS-Score ist nachfolgend in der Tabelle 3 aufgeführt (Luqmani et al. 1994).

Tabelle 3: Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score (BVAS) (Luqmani et al. 1994). Modifizierte Darstellung. Die höchste Krankheitsaktivität liegt bei der maximalen Punktzahl von 63 vor.

<b>Organsystem</b>	<b>Symptome (max. Punkte)</b>	<b>Max. Punktzahl Organsystem</b>
<b>Allgemeinsymptome</b>	Übelkeit (1), Myalgie (1), Arthralgien/Arthritis (1), Fieber (3), Gewichtsverlust (3)	<b>3</b>
<b>Haut</b>	Infarkt (2), Purpura (2), andere Hautvaskulitis (2), Ulkus (4), Gangrän (6)	<b>6</b>
<b>Schleimhäute, Augen</b>	Ulzera Mundschleimhaut (1), Genitale Ulzera (1), Konjunktivitis (1), Epi-/Skleritis (2), Uveitis (6), Retinale Exsudation (6), Retinale Hämorrhagien (6)	<b>6</b>
<b>Hals, Nasen, Ohren</b>	Nasenausfluss, Obstruktion (2), Sinusitis (2), Epistaxis (4), Borken (4), Ohrenausfluss (4), Otitis media (4), neue Taubheit (6), Heiserkeit/Laryngitis (2), Subglottische Beteiligung (6)	<b>6</b>
<b>Lunge</b>	Dyspnoe, Giemen (2), Knoten, Fibrose (2), Pleuraerguss/Pleuritis (4), Infiltrate (6), Hämorrhagien/ Hämoptysen (6)	<b>6</b>
<b>Kardiovaskuläres System</b>	Hämatome (2), neuer Pulsverlust (4), Aorteninsuffizienz (4), Perikarditis (4), neuer Myokardinfarkt (6), Herzinsuffizienz/Kardiomyopathie (6)	<b>6</b>
<b>Abdomen</b>	Bauchschmerzen (3), blutige Diarrhoen (6), Gallenblasenperforation (9), Darminfarkt (9), Pankreatitis (9)	<b>9</b>
<b>Nieren</b>	Hypertonie mit diastolischen RR-Werten > 90 mmHg (4), Proteinurie (4), Hämaturie (8), Kreatininhöhe (12), Kreatininanstieg (12)	<b>12</b>
<b>Nervensystem</b>	Organisch bedingte Verwirrtheit/Demenz (3), Krampfanfälle (9), Schlaganfall (9),	<b>9</b>

	Rückenmarksläsion (9), Periphere Neuropathie (6), Mononeuritis multiplex (9)	
--	--	--

## 2.5 Kardiovaskuläre Risikostratifizierung

Die Abschätzung des kardiovaskulären Risikos unserer Patienten mit AAV erfolgte nach dem Score der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Atherosklerose Gesellschaft (EAS) (Piepoli et al. 2016).

Dabei wird das Risiko abgeschätzt in den nächsten 10 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. In die Beurteilung des Risikos gehen unter anderem der arterielle Blutdruck sowie das Gesamtcholesterin ein. Die genaue Klassifizierung ist in der Tabelle 4 aufgelistet.

Den Empfehlungen der ESC/EAS folgend, wurde sich in der Auswertung auf 3 therapierelevante Risikogruppen konzentriert: 1. Sehr hohes Risiko über 10,0 %, 2. Hohes Risiko zwischen 5,0 % und 10,0 % und 3. Moderates Risiko zwischen 1,0 % und 5,0 % (siehe auch Kapitel 2.6). In dieser 3. Gruppe wurden Patienten mit moderatem und moderat bis hohem Risiko zusammengefasst.

Eine arterielle Hypertonie lag definitionsgemäß vor, wenn die Diagnose im Arztbrief dokumentiert war, erhöhte Blutdruckwerte > 140/90 mmHg zum Zeitpunkt der Datenerhebung gemessen wurden oder eine bestehende Hypertonie medikamentös behandelt wurde.

Tabelle 4: Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos (entsprechend den Leitlinien der ESC/EAS (Piepoli et al. 2016)).

	<b>Blutdruck: hochnormal</b>	<b>Hypertonie</b>		
		<b>Grad 1</b>	<b>Grad 2</b>	<b>Grad 3</b>
<b>Keine weiteren Risikofaktoren</b>		Niedrig	Moderat	Hoch
<b>1 bis 2 Risikofaktoren</b>	Niedrig	Moderat	Moderat bis hoch	Hoch
<b>≥ 3 Risikofaktoren</b>	Niedrig bis moderat	Moderat bis hoch	Hoch	Hoch
<b>Endorganschäden, CNI Stadium 3 oder Diabetes mellitus</b>	Moderat bis hoch	Hoch	Hoch	Hoch bis sehr hoch
<b>Symptomatische KV-Erkrankungen, CNI Stadium ≥ 4 oder Diabetes mellitus mit Endorganschäden</b>	Sehr hoch	Sehr hoch	Sehr hoch	Sehr hoch

Blutdruckeinteilung: Hochnormal: 130 - 139/85-89; Grad 1: 140 - 159/90 - 99; Grad 2: 160 - 179/100-109; Grad 3: ≥ 180/≥ 110. CNI, Chronische Niereninsuffizienz.

## 2.6 Therapieziele

**Hyperlipidämie:** Die ESC/EAS empfiehlt die Einstellung des LDL-Cholesterins entsprechend des ermittelten kardiovaskulären Risikos (Tabelle 5). Je höher das kardiovaskuläre Risiko, desto niedrigere LDL-Zielwerte sollten angestrebt werden.

Tabelle 5: Empfehlung der ESC/EAS zur Senkung des LDL-Cholesterins.

Patienten	Empfehlungen zur LDL-Cholesterin Absenkung
Sehr hohes KV Risiko	< 70 mg/dl
Hohes KV Risiko	< 100 mg/dl
Moderates KV Risiko	< 115 mg/dl

Entsprechend den **KDIGO-Leitlinien** wird bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz der Einsatz von Statinen oder Ezetimib empfohlen (Tabelle 6). Ausschlaggebend ist bei der Beurteilung die eGFR, vorhandene kardiovaskulärer Risikofaktoren, eine bereits erfolgte Nierentransplantation oder die Notwendigkeit einer Dialyse.

Tabelle 6: KDIGO-Leitlinien zur Behandlung mit Statinen und/oder Ezetimib bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (KDIGO 2013b).

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz	Empfehlungen
Alter $\geq$ 50 Jahre und eGFR < 60 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> ), keine Dialyse oder NTX	Statin und/oder Ezetimib
Alter $\geq$ 50 Jahre und eGFR $\geq$ 60 ml/Min.	Statin
Alter 18-49 Jahren ohne Dialyse oder NTX aber mit KHK, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder sehr hohem KV Risiko	Statin
NTX	Statin

In den KDIGO-Leitlinien sind keine Ziel-Cholesterinwerte hinterlegt.

**Hypertonie:** Sowohl die Leitlinien der ESC/EAS als auch der KDIGO empfehlen Blutdruckwerte < 140/90 mmHg. Bei Patienten mit einer Mikroalbuminurie liegen die Ziele bei Werten < 130/80 mmHg (Tabelle 7) (Piepoli et al. 2016, KDIGO 2013a).

Tabelle 7: Blutdruckziele gemäß den KDIGO-Leitlinien.

Patienten	Blutdruckziele
Alle Patienten	$\leq 140 / 90$ mmHg
Patienten mit einer Mikroalbuminurie von 30–300 mg/Tag	$\leq 130 / 80$ mmHg

## 2.7 Statistik

Für alle erhobenen Daten wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt. Kategorisierbare Werte wurden als absolute Werte und Prozente angegeben. Fortlaufende Werte wurden als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (SA) beschrieben. Um zwischen den Gruppen zu vergleichen wurde entweder der  $\chi^2$  oder ein Fishers Exact Test bei kategorisierbaren Werten und ein Mann Whitney U Test für fortlaufende Werte verwendet. Ein lineares gemischtes Modell wurde zur Analyse eines möglichen Effekts des Alters auf die Parameter stattgehabter Schlaganfall, stattgehabter Myokardinfarkt und alle anderen kardiovaskulären Risikofaktoren genutzt. Zur Überprüfung von Korrelationen wurde der Pearson oder Spearman Korrelationstest verwendet. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p < 0,05$  festgelegt. Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung von SPSS Statistics 23.0 (IBM Inc.) durchgeführt. Die statistische Auswertung wurde durch das Institut für Medizinische Statistik des Universitätsklinikums Göttingen sowie Frau Dr. Cornelia Deutsch vom Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin (IPPMED) begleitet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

##### 3.1.1 Epidemiologische Daten

Insgesamt wurden 155 Patienten in die Studie eingeschlossen. Innerhalb dieses Patientenkollektivs wiesen 53 Patienten die Diagnose einer ANCA-assoziierten Vaskulitis auf. Dabei hatten 30 Patienten eine Granulomatosis mit Polyangiitis, 21 Patienten eine mikroskopische Polyangiitis und 2 Patienten eine eosinophile Granulomatosis mit Polyangiitis.

In die Referenzgruppe „Hypertonie“ wurden 52 Patienten eingeschlossen, in die „Nierentransplantationsgruppe“ 50 Patienten (Abbildung 3).

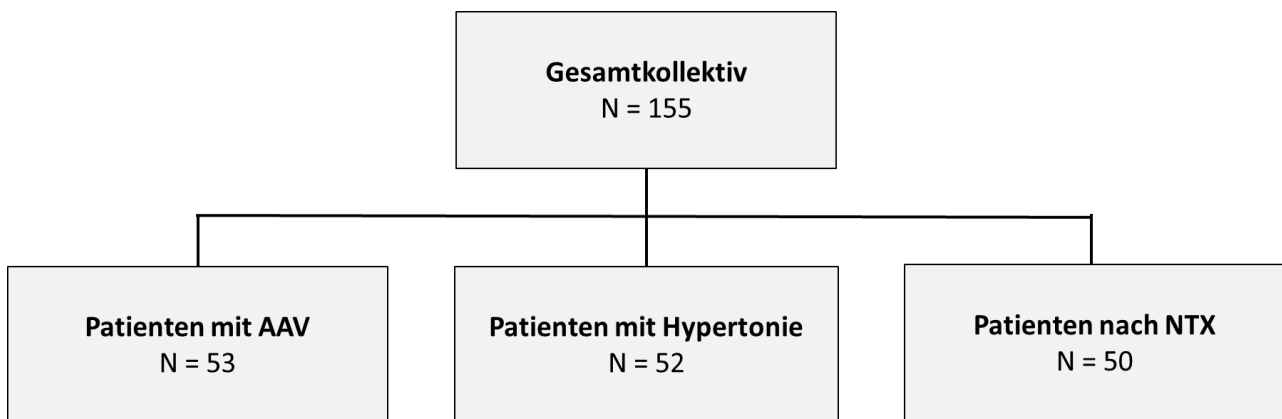


Abbildung 3: Übersicht über die Vergleichsgruppen im Gesamtkollektiv.

Die epidemiologischen Daten der Gruppen waren mit wenigen Ausnahmen vergleichbar (Tabelle 8). Ein signifikanter Unterschied bestand hinsichtlich des Alters und lag bei den Patienten mit AAV im Mittel höher (61,3 Jahre, 26-90 Jahre) als in der Hypertoniegruppe (52,6 Jahre; 18 - 84 Jahre;  $p = 0,009$ ) und in der Nierentransplantationsgruppe (56,5 Jahre; 39 - 78 Jahre;  $p = 0,062$ ). Eine entsprechende Korrektur (ANOVA) bei der Auswertung kardiovaskulärer Ereignisse wurde vorgenommen (s. u.). Insgesamt wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 90 Jahren in die Auswertung mit einbezogen.

Im Studienkollektiv waren in allen Studiengruppen geringfügig mehr männliche als weibliche Patienten vertreten (Tabelle 8). Verglichen mit der Vaskulitisgruppe

(52,8 %) war dieser Unterschied jedoch weder für die Hypertoniegruppe (51,9 %;  $p = 0,936$ ) noch für die Nierentransplantationsgruppe (58,0 %;  $p = 0,598$ ) signifikant unterschiedlich. Vergleichbar geringe Unterschiede zur Vaskulitisgruppe zeigten sich für die Größe der Patienten (vs. Hypertonie:  $p = 0,550$ ; vs. NTX:  $p = 0,243$ ), das Gewicht (vs. Hypertonie:  $p = 0,012$ ; vs. NTX:  $p = 0,265$ ) und für den BMI (vs. Hypertonie:  $p = 0,065$ ; vs. NTX:  $0,625$ ). Die Mittelwerte (MW) mit der Standardabweichung (SA) sind in der Tabelle 8 aufgeführt.

Tabelle 8: Epidemiologische Daten.

	<b>Vaskulitiden (N = 53)</b> MW $\pm$ SA oder n (%)	<b>Hypertonie (N = 52)</b> MW $\pm$ SA oder n (%)	<b>NTX (N = 50)</b> MW $\pm$ SA oder n (%)
<b>Alter</b> (Jahre)	61,3 $\pm$ 15,5	52,6 $\pm$ 18,0**	56,5 $\pm$ 10,2
<b>Geschlecht</b> (weiblich)	25 (47,2)	25 (48,1)	21 (42,0)
<b>Größe</b> (cm)	172,2 $\pm$ 9,0	176,6 $\pm$ 11,8	170,3 $\pm$ 9,6
<b>Gewicht</b> (kg)	80,1 $\pm$ 17,7	91,0 $\pm$ 23,9*	76,5 $\pm$ 14,5
<b>BMI</b> (kg/m <sup>2</sup> )	26,8 $\pm$ 5,2	29,0 $\pm$ 6,1	26,3 $\pm$ 4,3

Legende: Die  $p$ -Werte beziehen sich auf den Vergleich zur Vaskulitisgruppe: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung.

### 3.1.2 Krankheitsaktivität

Zur Charakterisierung der Patienten mit AAV wurde die Krankheitsaktivität mittels des **Birmingham-Vaskulitis-Aktivitäts-Score (BVAS)** bestimmt. Gemessen an diesem Score bestand in unserer Gruppe eine niedrige bis mittlere Krankheitsaktivität (Punktwert im Mittel:  $15,9 \pm 11,9$ , Tabelle 9). Hierbei umfasste die Studie AAV-Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität (maximaler BVAS-Score: 51) sowie 3 Patienten mit einem Score von 0, die sich somit formal in kompletter Remission befanden.



Zur zusätzlichen Einordnung wurden die **Autoimmundiagnostik** einschließlich der ANCA-Immunfluoreszenz und den Zielantigenen Proteinase-3 und Myeloperoxidase bei den Patienten mit AAV herangezogen. Während die Mittelwerte nur eine geringe Aussagekraft haben, können erhöhte Werte eine Aktivität der Vasculitis anzeigen. Eine erhöhte c- oder p-ANCA-IF zeigte sich bei 33 Patienten von 47 vorliegenden Werten (70,2 %). PR-3 - typischerweise bei der Granulomatosis mit Polyangiitis erhöht - war bei 9 von 20 Patienten erhöht ( $> 19$  IU/ml; 45,0 %). Erhöhte MPO-Werte lagen bei 7 von 20 Patienten mit Mikroskopischer Polyangiitis vor ( $> 19$  IU/ml; 35,0 %; Tabelle 9).

Leider konnten diese Daten nicht für alle AAV-Patienten erhoben werden, so dass zusätzlich das C-reaktive Protein sowie die Blutsenkungsgeschwindigkeit dokumentiert wurden. Diese Werte der **systemischen Entzündungsaktivität** werden ebenfalls häufig zur Beurteilung der AAV-Krankheitsaktivität herangezogen und ermöglichen zudem einen Vergleich zu der systemischen Entzündungsaktivität der Hypertonie- und NTX-Gruppe. Wie zu erwarten, zeigten sich in der Hypertoniegruppe die niedrigsten systemischen Entzündungswerte. Die Werte entsprechen im Mittel den Normalwerten. Vergleicht man das CRP sowie die BSG von Patienten mit AAV mit denen aus der Hypertoniegruppe, zeigen sich ein signifikant erhöhtes CRP ( $p = 0,001$ ) sowie eine ebenfalls signifikant erhöhte BSG 1h. ( $p < 0,001$ ). Vergleicht man die Entzündungsaktivität zwischen den Patienten mit AAV und solchen nach Nierentransplantation, ergibt sich kein signifikanter Unterschied (CRP:  $p = 0,052$ ; BSG 1.h:  $p = 0,384$ ; BSG 2.h:  $p = 0,585$ ) (Tabelle 9).

Tabelle 9: Krankheitsaktivität, dargestellt am BVAS, den AAV-spezifischen Parametern und der systemischen Entzündungsaktivität.

	<b>Vaskulitiden (N = 53)</b> MW ± SA	<b>Hypertonie (N = 52)</b> MW ± SA	<b>NTX (N = 50)</b> MW ± SA
<b>BVAS</b>	15,9 ± 11,9	n. a.	n. a.
<b>c-ANCA IF</b>	90,6 ± 259,6	n. a.	n. a.
<b>p-ANCA IF</b>	36,0 ± 79,7	n. a.	n. a.
<b>Proteinase-3 (IU/ml)</b>	18,6 ± 45,7	n. a.	n. a.
<b>Myeloperoxidase (IU/ml)</b>	19,1 ± 45,6	n. a.	n. a.
<b>CRP (mg/dl)</b>	22,4 ± 45,1	0,5 ± 0,7**	9,1 ± 14,0
<b>BSG 1h (mm)</b>	25,8 ± 25,2	7,0 ± 7,4***	21,7 ± 16,9
<b>BSG 2h (mm)</b>	48,6 ± 34,3	15,4 ± 12,2***	44,3 ± 30,1

Die p-Werte beziehen sich auf den Vergleich zur Vaskulitisgruppe: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . n. a. = nicht anwendbar.

In der Zusammenfassung werden in dieser Arbeit damit AAV-Patienten mit geringer bis mittlerer Krankheitsaktivität untersucht. Damit erscheint das Kollektiv ideal für die weiteren Untersuchungen. Die Frühphase, in der die akute Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund steht, ist abgeschlossen und die gute Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie die Vermeidung von kardiovaskulären Ereignissen rücken in den Vordergrund.

### 3.1.3 Organbeteiligung

Die ANCA-assoziierte Vaskulitis manifestiert sich an den verschiedensten Organ-systemen. Zur genauen Einordnung wurden daher die wesentlichen Organmanifestationen bei den Patienten mit AAV erfasst. Insgesamt hatten von unseren Patienten mit AAV 81,1 % eine Nierenbeteiligung, 67,9 % eine Beteiligung des HNO-Traktes und 35,8 % eine Lungenmanifestation. Des Weiteren gaben 45,3 % der Patienten Allgemeinsymptome wie Arthralgien, Myalgien, Übelkeit,

Gewichtsverlust und Fieber an (Abbildung 4). Bei den Patienten mit Hypertonie waren Begleiterkrankungen ein Ausschlusskriterium, so dass eine solche Auflistung entfällt. Ebenso wurden keine weiteren Organerkrankungen bei der NTX-Gruppe erhoben.

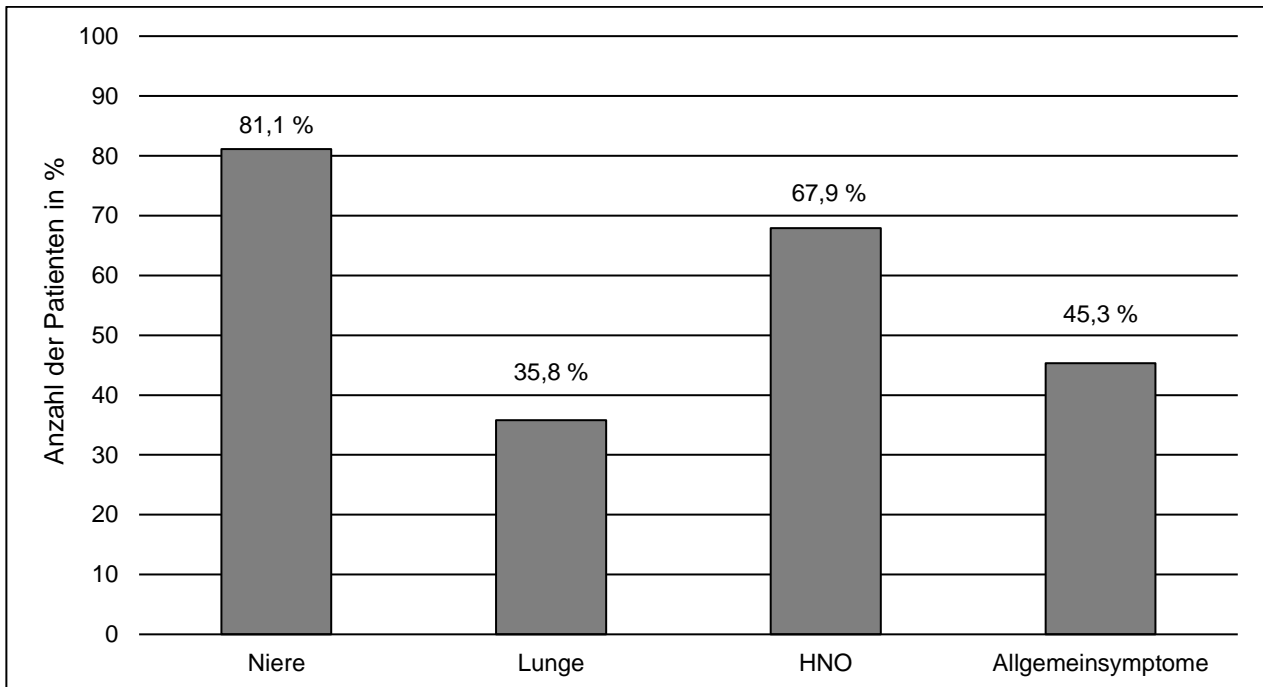


Abbildung 4: Organbeteiligung bei Patienten mit AAV. Allgemeinsymptome beinhalteten Arthralgien, Myalgien, Übelkeit, Gewichtsverlust und Fieber.

### Nierenfunktion in der Vaskulitisgruppe

Aufgrund des hohen Anteils der Patienten mit einer Nierenbeteiligung und deren Bedeutung für die Prognose der AAV sowie für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen wurde die Nierenfunktion näher beschrieben.

Bei 48 von unseren 53 Patienten mit AAV bestand eine Niereninsuffizienz (81,1 %). Der Anteil an Patienten mit Niereninsuffizienz ist damit vergleichbar zu den Daten aus der Literatur (81,0 %) (Holle et al. 2011) und damit repräsentativ.

Teilt man die Niereninsuffizienz in der Vaskulitisgruppe nach dem Grad der Einschränkung auf (KDIGO 2012), besteht eine relativ gleichmäßige Verteilung der Niereninsuffizienz über die verschiedenen Stadien. Dabei lag bei 16,3 % (8 von 49) der Patienten eine hochgradige, terminale Niereninsuffizienz vor, von denen

8,2 % (n = 4) dialysepflichtig waren (Tabelle 10). Bei fehlenden Angaben zur Albuminurie erfolgte eine modifizierte Einteilung der Stadien A1 bis A3 mit einer Adaption auf die Proteinurie in mg pro g Kreatinin (A1: < 150 mg/g Kreatinin; A2: 150 - 500 mg/g Kreatinin; A3: > 500 mg/g Kreatinin). Hierbei hatten 55,1 % (n = 27) keine wesentliche Proteinurie, wie zu erwarten bei AAV-Patienten mit renaler Beteiligung (Tabelle 10).

Tabelle 10: Einteilung der Nierenfunktion bei Patienten mit AAV (G1 - 5; A1 - 3).

	<b>A1</b> n (%)	<b>A2</b> n (%)	<b>A3</b> n (%)	<b>Gesamt</b>
<b>G1</b>	5 (10,2)	1 (2,0)	0 (0,0)	<b>6 (12,2)</b>
<b>G2</b>	9 (18,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	<b>9 (18,4)</b>
<b>G3a</b>	3 (6,1)	4 (8,2)	1 (2,0)	<b>8 (16,3)</b>
<b>G3b</b>	4 (8,2)	4 (8,2)	2 (4,1)	<b>10 (20,4)</b>
<b>G4</b>	3 (6,1)	1 (2,0)	4 (8,2)	<b>8 (16,3)</b>
<b>G5</b>	3 (6,1)	2 (4,1)	3 (6,1)	<b>8 (16,3)</b>
<b>Gesamt</b>	<b>27 (55,1)</b>	<b>12 (24,5)</b>	<b>10 (20,4)</b>	<b>49 (100)</b>

Einteilung der Nierenfunktion nach KDIGO 2012 dargestellt. Die Einteilung der Stadien G1 bis G5 erfolgte nach der errechneten GFR (CKD-Epi-Formel). Bei vier Patienten mit AAV war aufgrund fehlender Daten keine genaue Einteilung möglich. Rundungsbedingt ergab sich bei der Gesamtanzahl der G1 - G5 Klassifikation eine Prozentzahl von 99,9 %.

### **Nierenfunktion der Vaskulitisgruppe im Vergleich zur Hypertonie- und NTX-Gruppe**

In der Hypertoniegruppe war eine Niereninsuffizienz ein Ausschlusskriterium. Erwartungsgemäß besteht damit eine signifikant schlechtere Nierenfunktion in der Vaskulitisgruppe verglichen mit der Hypertoniegruppe. Dies zeigt sich am gemessenen Kreatinin (2,3 vs. 0,7 mg/dl;  $p < 0,001$ ), der daraus errechneten GFR (48,2 vs. 103,3 ml/min;  $p < 0,001$ , Tabelle 11) sowie der Proteinurie (655,7 vs. 87,7 mg/g Kreatinin,  $p = 0,254$ ) (Tabelle 11).

Die Anzahl an NTX-Patienten mit Niereninsuffizienz war mit 98,0 % (49 von 50) hoch. Hierbei war die Nierenfunktion im Mittel vergleichbar mit der aus der Vasculitisgruppe, gemessen am Kreatinin (2,3 vs. 1,7 mg/dl;  $p = 0,190$ ), der eGFR (48,2 vs. 43,1 ml/min;  $p = 0,328$ ) und der Proteinurie (655,7 vs. 811,1 mg/g Krea.,  $p = 0,633$ ) (Tabelle 11).

*Tabelle 11: Nierenfunktion in den Untersuchungsgruppen (Kreatinin, eGFR und Proteinurie).*

	<b>Vaskulitiden</b> MW $\pm$ SA (N)	<b>Hypertension</b> MW $\pm$ SA (N)	<b>NTX</b> MW $\pm$ SA (N)
<b>Kreatinin</b> (mg/dl)	2,3 $\pm$ 2,1 (49)	0,7 $\pm$ 0,1 (37) <sup>***</sup>	1,8 $\pm$ 0,8 (46)
<b>eGFR</b> (ml/Min.)	48,2 $\pm$ 30,9 (49)	103,3 $\pm$ 17,7 (37) <sup>***</sup>	43,1 $\pm$ 19,2 (46)
<b>Proteinurie</b> (mg/g Krea)	655,7 $\pm$ 1379,9 (41)	87,7 $\pm$ 24,8 (8)	811,1 $\pm$ 1537,6 (36)

*Statistischer Vergleich der Nierenfunktion, gemessen am Kreatinin, der eGFR und der Proteinurie. Errechnung der eGFR nach der CKD-Epi-Formel. Signifikanzen wurden jeweils im Vergleich zur Vasculitisgruppe wie folgt angegeben: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . Nicht bei allen Patienten lagen Kreatinin-, eGFR- und Proteinuriewerte vor.*

### 3.1.4 Immunsuppression

Die immunsuppressive Therapie hat eine entscheidende Bedeutung in der Behandlung von Patienten mit AAV. Neben dem therapeutischen Effekt sind jedoch auch die Nebenwirkungen zu betrachten, wobei je nach Immunsuppressivum ein Einfluss auf die Blutfettwerte, den Blutdruck oder die Nierenfunktion vorliegt. Dieser Einfluss hat zur Hinzunahme der NTX-Gruppe geführt (Tabelle 12). Hierdurch soll die Analyse des kardiovaskulären Status um einen Vergleich mit einer weiteren immunsuppressiv behandelten Gruppe ergänzt werden. Patienten in der Hypertoniegruppe erhielten keine immunsuppressive Therapie.

Sowohl in der Vaskulitisgruppe (29/53 = 54,7 %) als auch in der Nierentransplantationsgruppe (34/50 = 63,0 %) wurde ein Großteil der Patienten mit mehr als einem Immunsuppressivum behandelt. Hierbei nahmen in beiden Gruppen ca. 50,0 % der Patienten eine Prednisolondosis oder deren glukokortikoides Dosisäquivalent  $\leq 7,5$  mg ein (Tabelle 12). Ebenso war der Anteil an Patienten vergleichbar, die mit Antimetaboliten behandelt wurden, wobei der Schwerpunkt in der Vaskulitisgruppe auf der Einnahme von Azathioprin lag (17/53 = 32,1 % vs. 1/20 = 2,0 %), während in der Nierentransplantationsgruppe mehr Mycophenolsäure eingenommen wurde (22/50 = 44,0 % vs. 10/53 = 18,9 %). Viele der weiteren Immunsuppressiva wurden nur von wenigen Patienten eingenommen. Ausnahme waren jedoch die Calcineurininhibitoren, die mit 64,0 % ausschließlich von den transplantierten Patienten eingenommen wurden (Tabelle 12).

Tabelle 12: Anzahl und Art der Immunsuppression in der Vaskulitis- und NTX-Gruppe.

	<b>Vaskulitiden</b> <b>(N = 53)</b> MW ± SA oder n (%)	<b>NTX</b> <b>(N = 50)</b> MW ± SA oder n (%)
Anzahl Immunsuppressiva gesamt	1,5 ± 0,7	1,9 ± 0,75
Prednisolon ≤ 7,5 mg/Tag	26 (49,1)	25 (50,0)
Prednisolon 7,6 - 50 mg/Tag	11 (20,8)	2 (4,0)
Prednisolon > 50 mg/Tag	6 (11,3)	0 (0,0)
Cyclophosphamid	2 (3,8)	0 (0,0)
Antimetabolite	27 (50,9)	23 (46,0)
Calcineurininhibitoren	0 (0,0)	32 (64,0)
mTOR Inhibitoren	0 (0,0)	5 (10,0)
Weitere Immunsuppressiva	4 (7,6)	1 (2,0)

### 3.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen

Die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen war in der Gruppe der Patienten mit AAV sehr hoch. 24,5 % zeigten anamnestisch einen stattgehabten Myokardinfarkt, einen Apoplex, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), eine koronare Herzkrankheit (KHK), Vorhofflimmern, Herzklappenerkrankungen oder anderweitige kardiovaskuläre Erkrankungen wie eine Herzinsuffizienz, das Vorliegen eines Defibrillators oder eines Schrittmachers. Damit liegen in der Vaskulitisgruppe signifikant mehr kardiovaskuläre Erkrankungen vor als in der Hypertoniegruppe bei vergleichbarer Anzahl in der Nierentransplantationsgruppe (Tabelle 13).

Teilt man die kardiovaskulären Erkrankungen in ihre wesentlichen Untergruppen auf, zeigen sich zunächst keine signifikanten Unterschiede, was möglicherweise der kleinen Gesamtanzahl an Patienten geschuldet ist. Dieses ändert sich aber, sobald man den signifikanten Altersunterschied zwischen der Vaskulitis- und Hypertoniegruppe ( $61,3 \pm 15,5$  vs.  $52,6 \pm 18,0$ ) herausrechnet. Um den Einflussfaktor des Alters auszuschließen, wurde dieses in einem linearen gemischten

Modell vom ANOVA-Typ als Einflussfaktor ausgeschlossen ( $p < 0,01$ ). Diese Analyse zeigte, dass unter Ausschluss des Alters als Einflussfaktor, in der Vasculitisgruppe signifikant häufiger Schlaganfälle auftraten als in der Hypertoniegruppe.

Tabelle 13: Kardiovaskuläre Erkrankungen in den Untersuchungsgruppen.

	<b>Vaskulitiden</b> <b>(N = 53)</b> n (%)	<b>Hypertonie</b> <b>(N = 52)</b> n (%)	<b>NTX</b> <b>(N = 50)</b> n (%)
<b>KV - Erkrankungen - gesamt</b>	13 (24,5)	2 (3,8) **	10 (20,0)
<b>KHK</b>	6 (11,3)	7 (14,0)	2 (3,9)
<b>Myokardinfarkt</b>	4 (7,5)	1 (1,9)	0 (0,9)
<b>Apoplex</b>	5 (9,4)	0 (0,0) #	2 (4,0)
<b>pAVK</b>	2 (3,8)	0 (0,0)	1 (1,9)

Statistischer Vergleich mit der Vasculitisgruppe: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ . Die KV-Erkrankungen umschließen alle kardiovaskulären Erkrankungen inklusive einer KHK, stattgehabter Myokardinfarkte oder Schlaganfälle, pAVK, Vorhofflimmern, Herzklappenfehlern und anderer kardiovaskulären Erkrankungen. #Signifikanter Unterschied zur Vasculitis nach Herausrechnung des Altersunterschiedes ( $p < 0,001$ , siehe Text).

Bei nur geringen Unterschieden hinsichtlich der kardiovaskulären Ereignisse, wurde im Folgenden das kardiovaskuläre Risiko gemäß den Leitlinien der ESC/EAS vorgenommen. Dabei zeigten 32,1 % der Patienten mit einer AAV ein erhöhtes 10-Jahres-Risiko für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen. Damit stellen Patienten mit AAV ein kardiovaskuläres Hochrisikokollektiv, gemessen an den herkömmlichen Risikofaktoren, auch unabhängig von der AAV-Grunderkrankung dar.

### 3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren: Hyperlipidämie

Die Prävalenz einer Hyperlipidämie war im gesamten Studienkollektiv sehr hoch (65,5 %; 91 von 139 Patienten). Dabei war eine Hyperlipidämie definiert als die



Angabe einer Hyperlipidämie in der Anamnese, einem Gesamtcholesterin  $> 200$  mg/dl, einem LDL-Cholesterin  $> 160$  mg/dl oder einer Therapie mit einem Lipidsenker (Tabelle 14).

Betrachtet man die Prävalenz in den einzelnen Untersuchungsgruppen, hatten 71,1 % der Patienten mit einer AAV eine Hyperlipidämie, verglichen mit 80,0 % der Patienten nach einer Nierentransplantation und mit 46,2 % in der Hypertoniegruppe. Die Hyperlipidämie lag damit in der Vaskulitisgruppe signifikant häufiger vor als in der Hypertoniegruppe ( $p < 0,008$ ).

Im Vergleich der Mittelwerte aller drei Gruppen zeigten sich die höchsten Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte sowie die niedrigsten HDL-Cholesterinwerte bei den Patienten mit AAV (Tabelle 14).

Bei dem Vergleich der Cholesterin-Mittelwerte zwischen der Vaskulitisgruppe und der Hypertoniegruppe ergaben sich signifikante Unterschiede für das Gesamtcholesterin ( $p = 0,001$ ), jedoch nicht für das LDL- oder HDL-Cholesterin ( $p = 0,467$  und  $0,160$ ). Vergleicht man die Werte der Vaskulitisgruppe mit der NTX-Gruppe, lag hier ein signifikant höheres LDL-C vor ( $p = 0,010$ ), während das Signifikanzniveau für das Gesamtcholesterin knapp verfehlt wurde ( $p = 0,052$ ) und für das HDL-C nicht vorhanden war ( $p = 0,852$ ) (Tabelle 14). Einschränkend muss gesagt werden, dass die Werte z. T. unter einer laufenden lipidsenkenden Therapie erhoben wurden.

Tabelle 14: Cholesterin- und Lp(a)-Werte in den Untersuchungsgruppen.

	<b>Vaskulitiden (N = 53)</b> MW $\pm$ SA oder n/N (%)	<b>Hypertonie (N = 52)</b> MW $\pm$ SA oder n/N (%)	<b>NTX (N = 50)</b> MW $\pm$ SA oder n/N (%)
<b>Gesamt-C</b> (mg/dl)	225,0 $\pm$ 59,9	190,1 $\pm$ 36,9**	201,7 $\pm$ 57,4
<b>Gesamt-C &gt; 200 mg/dl</b>	32/50 (64,0)	17/43 (39,5)*	26/49 (53,1)
<b>LDL-C</b> (mg/dl)	137,9 $\pm$ 39,1	131,9 $\pm$ 43,4	118,2 $\pm$ 34,9*
<b>LDL-C &gt; 160 mg/dl</b>	13/50 (26,0)	8/51 (15,7)	3 / 48 (6,3) **
<b>HDL-C</b> (mg/dl)	54,2 $\pm$ 27,7	61,0 $\pm$ 15,6	55,2 $\pm$ 24,4**

<b>HDL-C &lt; 40 mg/dl</b>	40/51 (78,4)	41/43 (95,3) *	37/48 (77,1)
<b>Lp(a) (g/l)</b>	0,22 ± 0,22	0,28 ± 0,35	0,25 ± 0,29

Statistischer Vergleich mit der Vaskulitisgruppe: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

Die Prävalenz der **Lipoprotein (a)**-Erhöhung über 0,3 g/l war in allen Gruppen erstaunlich hoch und lag im Gesamtkollektiv bei 29,0 % (45 von 155 Patienten). Zwischen den Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, auch wenn die Anzahl der Patienten mit Lp(a)-Erhöhung in der Vaskulitisgruppe leicht geringer war als in der Hypertoniegruppe. Dies zeigte sich bei den Lp(a)-Werten  $> 0,3$  g/l (24,5 % (13/53) vs. 32,7 % (17/52),  $p = 0,355$ ) als auch bei den Patienten mit einem Lp(a)  $> 0,6$  g/l (9,4 % (5/53) vs. 17,3 % (9/52),  $p = 0,083$ ). Somit hatten 9,4 % der Patienten aus der Vaskulitisgruppe und 17,3 % der Patienten aus der Hypertoniegruppe den Schwellenwert für den Einsatz einer Lipidapherese erreicht. In der NTX-Gruppe hatten 30,0 % (15/50) einen Lp(a)-Wert über 0,3 g/l und 8,0 % (4/50) einen Wert  $> 0,6$  g/l (Abbildung 5).

Aufgrund des Altersunterschieds der Patienten in Testgruppe und Kontrollgruppe, war in der weiteren Auswertung der Einfluss des Alters auf die Lp(a)-Werte von besonderem Interesse. Das Alter als Einflussfaktor zeigte nur eine schwache negative Korrelation ohne Signifikanz ( $r = 0,1894$ ;  $p = 0,053$ ). Durch eine ANOVA-Analyse wurde das Alter als Einflussfaktor auf das Lp(a) zwischen der Vaskulitisgruppe und der Hypertoniegruppe ausgeschlossen. Durch eine mehrdimensionale Regression konnte - unter Berücksichtigung von Nikotinanamnese, Diabetes mellitus und Patientenalter als unabhängige Variable - kein statistischer Einfluss des Alters auf die Lp(a)-Werte festgestellt werden ( $p = 0,179$ ).

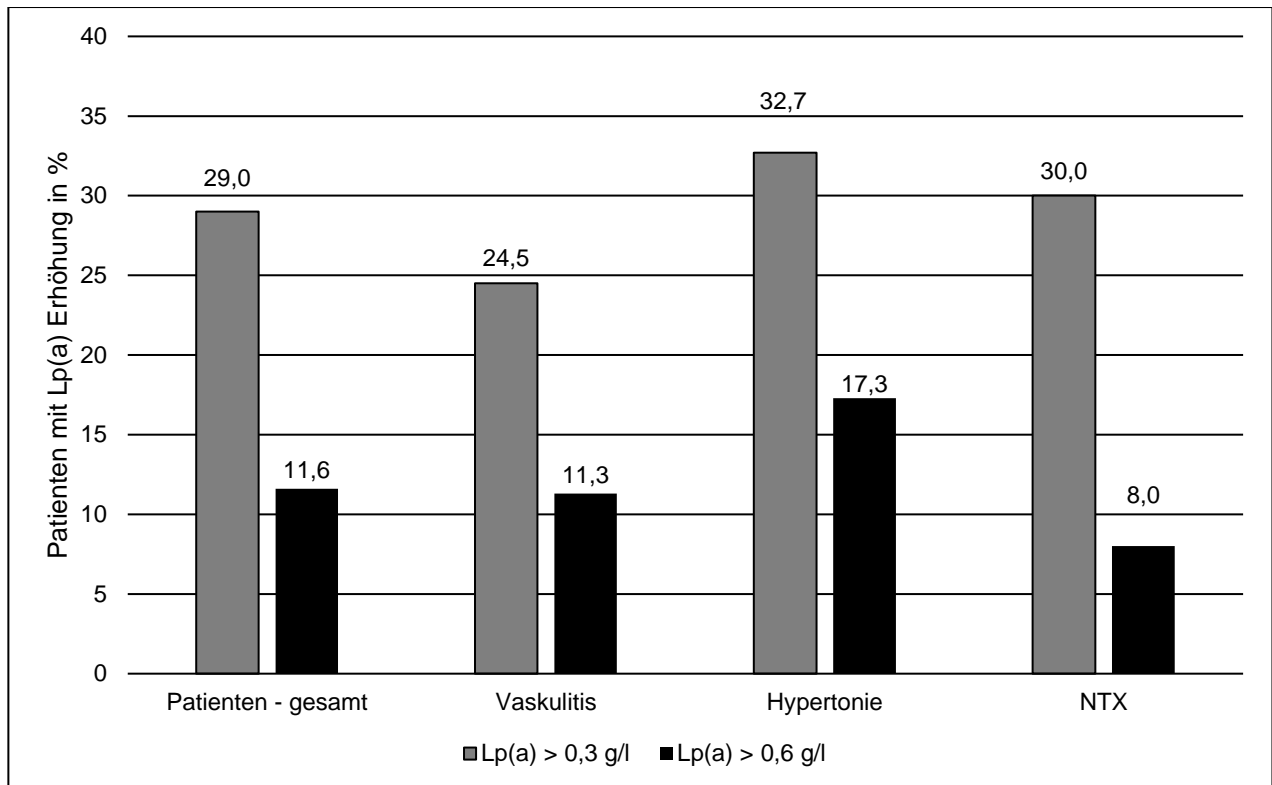


Abbildung 5: Anzahl der Patienten mit einem Lp(a) > 0,3 g/l und > 0,6 g/l. Aufgeführt ist die gesamte Gruppe sowie die einzelnen Untersuchungsgruppen.

### 3.3.1 Korrelation zwischen Lipidstatus und möglichen Einflussfaktoren

Zahlreiche Faktoren können die Höhe der Blutfettwerte beeinflussen. Dieses ist besonders für die Immunsuppressiva bekannt. In der folgenden Analyse wurde daher eine Korrelation zwischen diesen möglichen Einflussfaktoren und den Blutfettwerten in der Vaskulitisgruppe durchgeführt.

Wie zu erwarten, konnte bei der Medikation mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (Statinen) und Azetidonen (Ezetimib) eine negative, wenn auch nicht signifikante Korrelation mit dem LDL-C ( $r = 0,253$ ;  $p = 0,076$ ) nachgewiesen werden. Eine Korrelation mit Lp(a) zeigte sich nicht ( $r = -0,142$ ;  $p = 0,312$ ).

Keine signifikante Korrelation konnte zwischen dem Gesamtcholesterin, dem LDL-Cholesterin oder dem Lp(a) und den Immunsuppressiva, Beta-Blockern und Diuretika festgestellt werden (Tabelle 15). Angenommen werden kann eine zu kleine Anzahl an Patienten zur Herausarbeitung dieser Zusammenhänge.

Tabelle 15: Mögliche Einflussfaktoren auf Gesamt- und LDL-Cholesterin sowie Lp(a) in der Vaskulitisgruppe (N = 53).

	Gesamt-C (mg/dl)		LDL-C (mg/dl)		Lp(a) (g/dl)	
	r	p-Wert	r	p-Wert	r	p-Wert
<b>CRP</b>	-0,153	0,305	-0,183	0,217	0,006	0,967
<b>Immunsuppressiva</b>	0,076	0,599	-0,002	0,987	-0,259	0,061
<b>Glukokortikoide</b>	0,081	0,576	0,009	0,953	-0,159	0,256
<b>Statinie/ Etezemib</b>	-0,187	0,193	-0,253	0,076	-0,142	0,312
<b>Beta-Blocker</b>	-0,167	0,247	-0,260	0,069	0,087	0,536
<b>Diuretika</b>	0,094	0,518	0,105	0,467	-0,056	0,691

Lp(a), Lipoprotein(a); LDL-C, Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; Gesamt-C, Gesamtcholesterin. In der Analyse wurden alle Patienten mit Immunsuppressiva unabhängig von der Art und Dosis eingeschlossen.

### 3.3.2 Therapie der Hyperlipidämie

Von allen Patienten (N = 155) erhielten 37 (23,9 %) eine lipidsenkende Therapie mittels eines Statins und/oder mittels Ezetimib (5,2 %). Dabei war die Behandlung in den Gruppen sehr unterschiedlich. In der NTX-Gruppe erhielten 50,0 % (25/50) eine Therapie mit einem Statin und 12,0 % (6/50) eine mit Ezetimib, während in der Hypertoniegruppe gerade einmal 2 der 52 Patienten (3,8 %) Statine erhielten und keiner eine Therapie mit Ezetimib. Die Gabe bei den AAV-Patienten war moderat, wobei 10 der 53 Patienten eine Statintherapie und 2 eine mit Ezetimib erhielten (Abbildung 6).

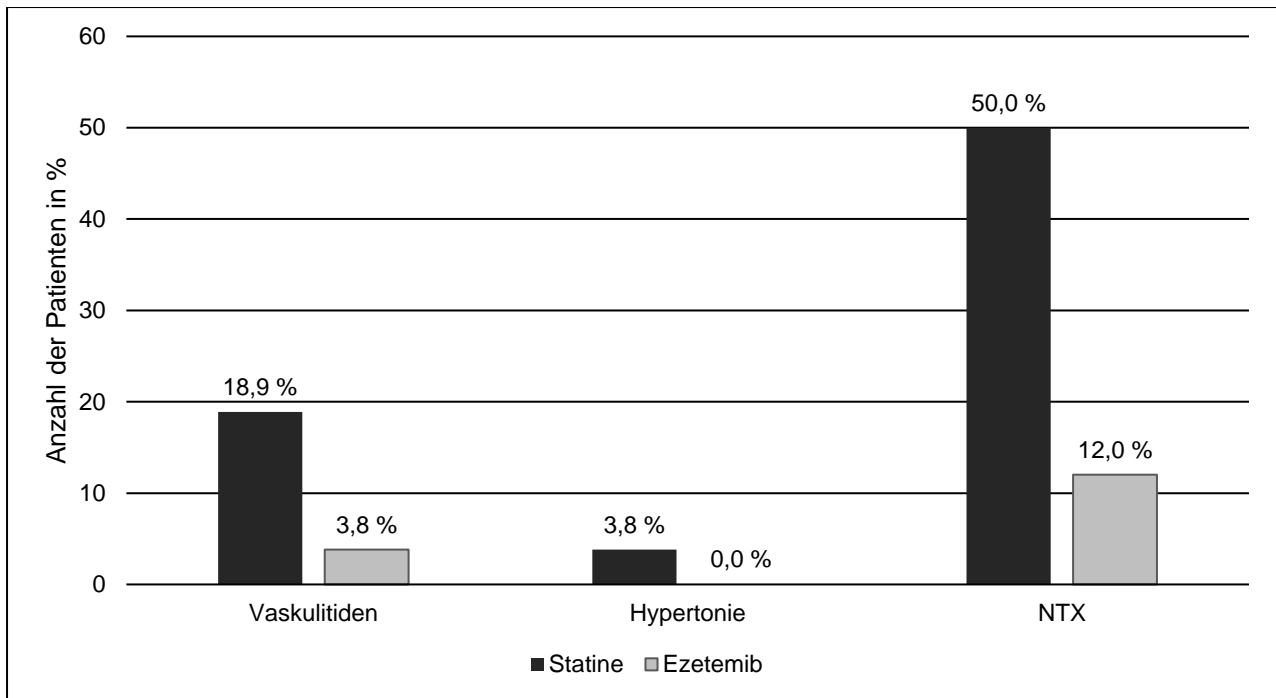


Abbildung 6: Anzahl der Patienten in den Behandlungsgruppen mit einer Statin- oder Ezetimibtherapie. Unter den Statinen sind alle Subgruppen zusammengefasst. Kombinationspräparate aus Statinen und Ezetimib wurden getrennt aufgeführt. Vaskulitiden: N = 53; Hypertonie: N = 52; NTX: N = 50.

### 3.4 Kardiovaskulärer Risikofaktor: Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist ein wesentlicher kardiovaskulärer Risikofaktor und insbesondere bei einer Niereninsuffizienz häufig erhöht.

Eine arterielle Hypertonie wurde angenommen, wenn diese im Arztbrief dokumentiert war, die Blutdruckmessung einen Wert > 140/90 mmHg anzeigte oder die Patienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung Antihypertensiva einnahmen.

Während in der Hypertoniegruppe die Prävalenz aufgrund des Einschlusskriteriums bei 100,0 % lag, zeigte sich auch in der Vaskulitisgruppe mit 83,0 % und der Nierentransplantationsgruppe mit 98,0 % eine hohe Anzahl an Patienten mit Hypertonie.

Unter der Therapie wurden zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein mittlerer Blutdruck von  $131,8 \pm 16,3/78,6 \pm 8,8$  mmHg in der Vaskulitisgruppe, von  $137,9 \pm 16,8/82,9 \pm 11,3$  mmHg in der Hypertoniegruppe und von  $125,6 \pm 8,6/77,2 \pm 6,3$  mmHg in der Nierentransplantationsgruppe gemessen (Abbildung 7).

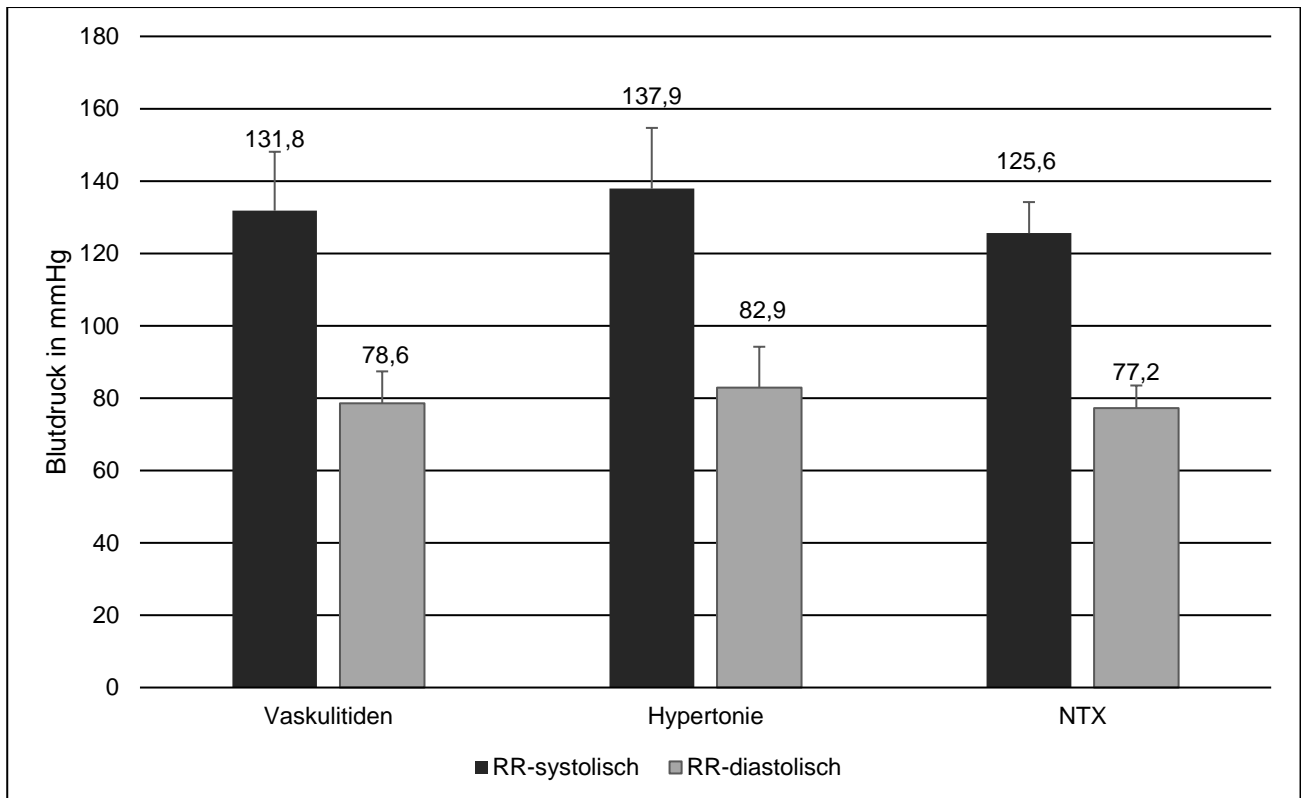


Abbildung 7: Systolischer und diastolischer Blutdruck in den Untersuchungsgruppen zum Zeitpunkt der Datenerhebung. Vaskulitiden:  $N = 53$ ; Hypertonie:  $N = 52$ ; NTX:  $N = 50$ .

Eine antihypertensive Medikation nahmen 83,0 % (44/53) aller Vaskulitispatienten zum Zeitpunkt der Datenerhebung ein. Von diesen Patienten nahmen 18,9 % (10/53) mehr als drei verschiedene Antihypertensiva (Abbildung 8). Unterteilt man die Medikation, so nahmen 33 Patienten (62,3 %) ACE-Hemmer oder AT-1-Rezeptorantagonisten ein, 17 (32,1 %) einen Kalziumantagonisten, 29 (54,7 %) einen Beta-Blocker und 26 (49,1 %) ein Diuretikum. In der Hypertoniegruppe erhielten 90,4 % und in der Nierentransplantationsgruppe 98,0 % antihypertensive Medikamente (Abbildung 8).

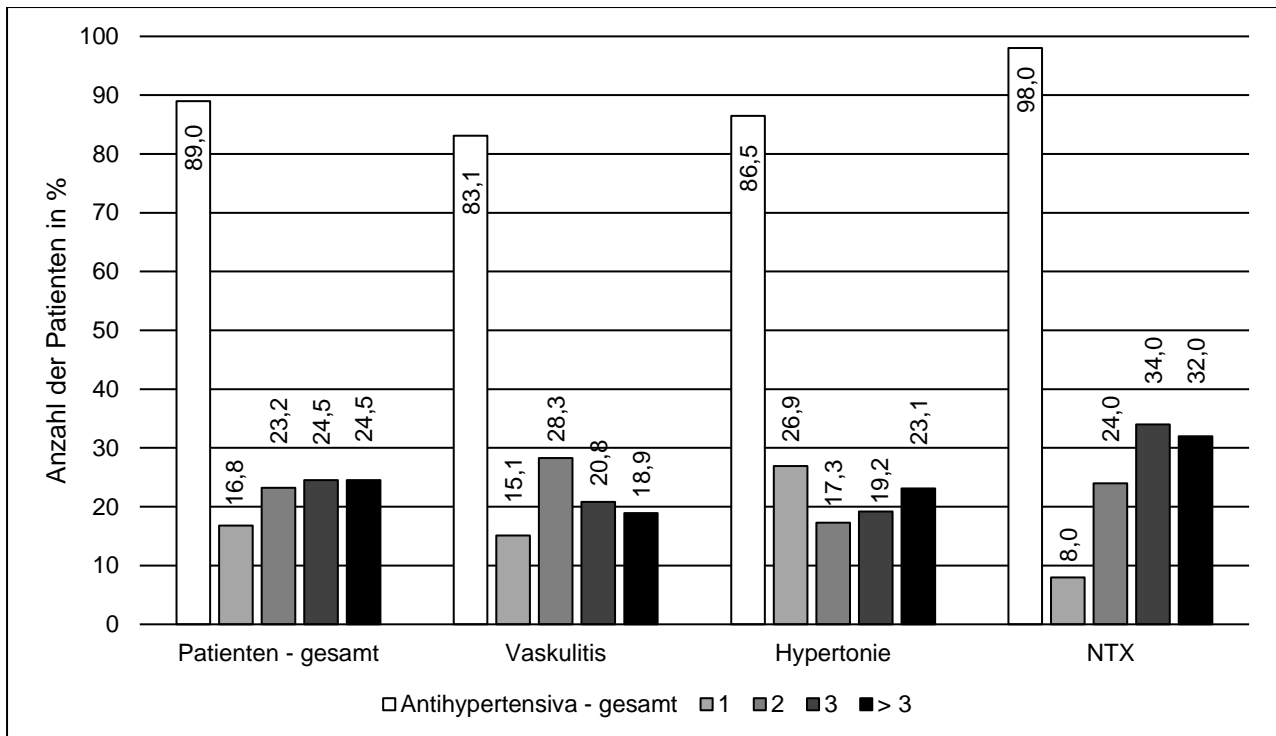


Abbildung 8: Anzahl der Patienten mit Antihypertensiva in den einzelnen Behandlungsgruppen. Vaskulitiden: N = 53; Hypertonie: N = 52; NTX: N = 50

### 3.5 Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren

An weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wurde das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 sowie der Nikotinabusus zum Zeitpunkt der Vorstellung dokumentiert. Die Diagnose eines Diabetes mellitus lag bei 9 Patienten der Vaskulitisgruppe und bei 7 Patienten nach Nierentransplantation vor. In der Hypertoniegruppe war das Vorliegen eines Diabetes mellitus ein Ausschlusskriterium (Tabelle 16).

Aktive Raucher befanden sich gleichermaßen in der Vaskulitis- und NTX-Gruppe (17,0 % vs. 14,0 %;  $p = 0,676$ ), während in der Hypertoniegruppe nur ein Patient als Raucher dokumentiert wurde (1,9 % vs. 17,0 %;  $p < 0,001$ ). Kritisch muss jedoch die Vollständigkeit der Dokumentation des Nikotinabusus bei dem retrospektiven Design gesehen werden (Tabelle 16).

Tabelle 16: Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren im Studienkollektiv.

	<b>Vaskulitiden (N = 53)</b> MW ± SA oder n (%)	<b>Hypertonie (N = 52)</b> MW ± SA oder n (%)	<b>NTX (N = 50)</b> MW ± SA oder n (%)
<b>Diabetes mellitus (Typ 1 &amp; 2)</b>	9 (16,9)	n. a.	7 (14,0)
<b>Diabetes mellitus Typ 1</b>	1 (1,9)	n. a.	0 (0,0)
<b>Diabetes mellitus Typ 2</b>	8 (15,1)	n. a.	7 (14,0)
<b>Nikotinabusus</b>	9 (17,0)	1 (1,9)	7 (14,0)
<b>Ex Raucher</b>	11 (20,8)	3 (5,8)	23 (46,0)
<b>Packyears</b>	7,9 ± 13,0	0,65 ± 1,8	6,2 ± 9,2

*Diabetes mellitus war in der Vergleichsgruppe Hypertonie ein Ausschlusskriterium. Daher steht unter dieser Gruppe n. a. (= nicht anwendbar). Die Zuverlässigkeit der Angabe „Nikotinabusus“ ist bei dieser retrospektiven Datenerhebung von Seiten des Arztes und des Patienten kritisch zu sehen.*

### 3.6 Leitliniengerechte Therapie der Patienten mit AAV: Lipide

Die immunsuppressive Therapie der Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden steht insbesondere am Beginn der Erkrankung klar im Vordergrund. Die Leitlinien empfehlen aber insbesondere im weiteren Verlauf der Erkrankung eine gute Einstellung auch der traditionellen Risikofaktoren. Hierbei wird in den rheumatologischen Leitlinien (European League against Rheumatism / EULAR) auf die Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Atherosklerose Gesellschaft (EAS) verwiesen.

In den Leitlinien der ESC/EAS hängt der Zielwert für das LDL-Cholesterin vom zugrundeliegenden kardiovaskulären Risiko, gemessen am Score der ESC/EAS, ab (Catapano et al. 2016). Von den 53 Patienten mit AAV hatten 32,1 % (n = 17) ein besonders hohes kardiovaskuläres Risiko, 17,0 % (n = 9) ein hohes 10-Jahres-Risiko und 26,4 % (n = 14) ein moderates Risiko.

Von den Patienten mit sehr hohem Risikoprofil hatte keiner ein LDL-C Level von < 70 mg/dl, wie von den Leitlinien empfohlen (Catapano et al. 2016). Lediglich



3,8 % (n = 2) der Patienten mit hohem Risikoprofil erreichten einen LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl und ebenfalls 3,8 % (n = 2) bei moderatem Risikoprofil einen Zielwert < 115 mg/dl. Damit erreichten lediglich 7,5 % (4/53) aller Patienten die auf ihr Risikoprofil zugeschnittenen LDL-Cholesterinwerte, wie in den Leitlinien der ESC/EAS empfohlen.

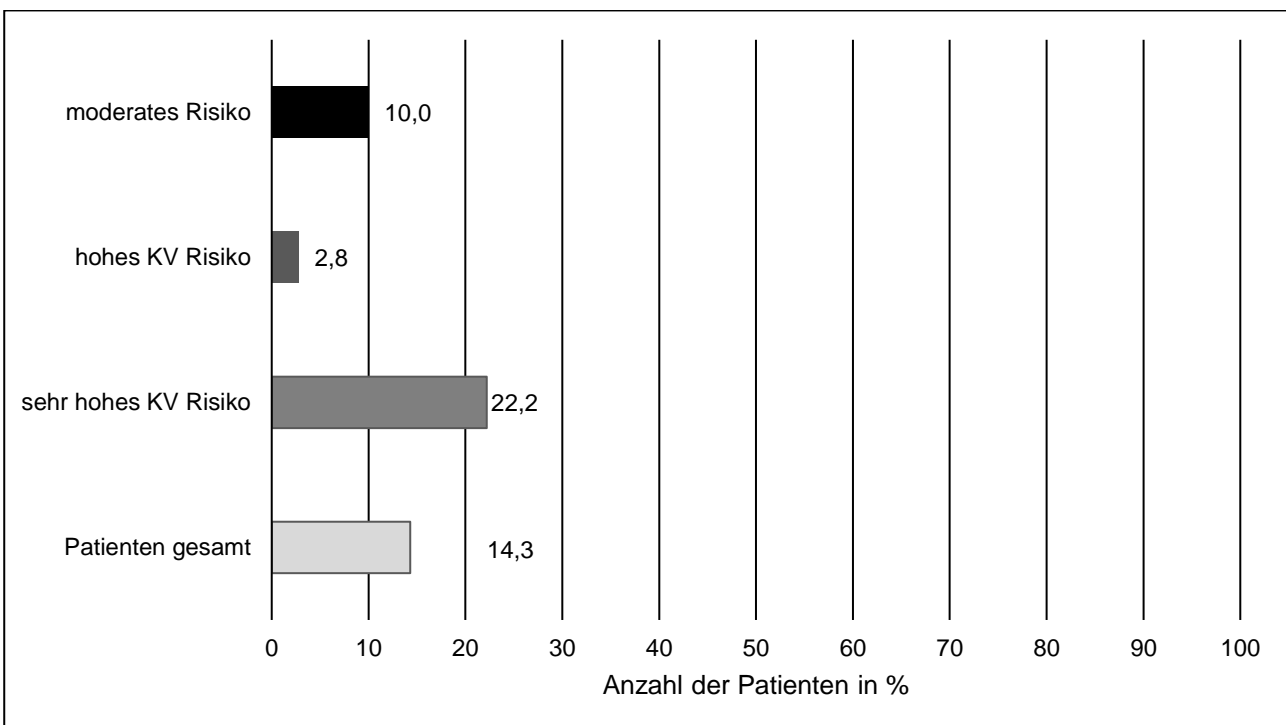
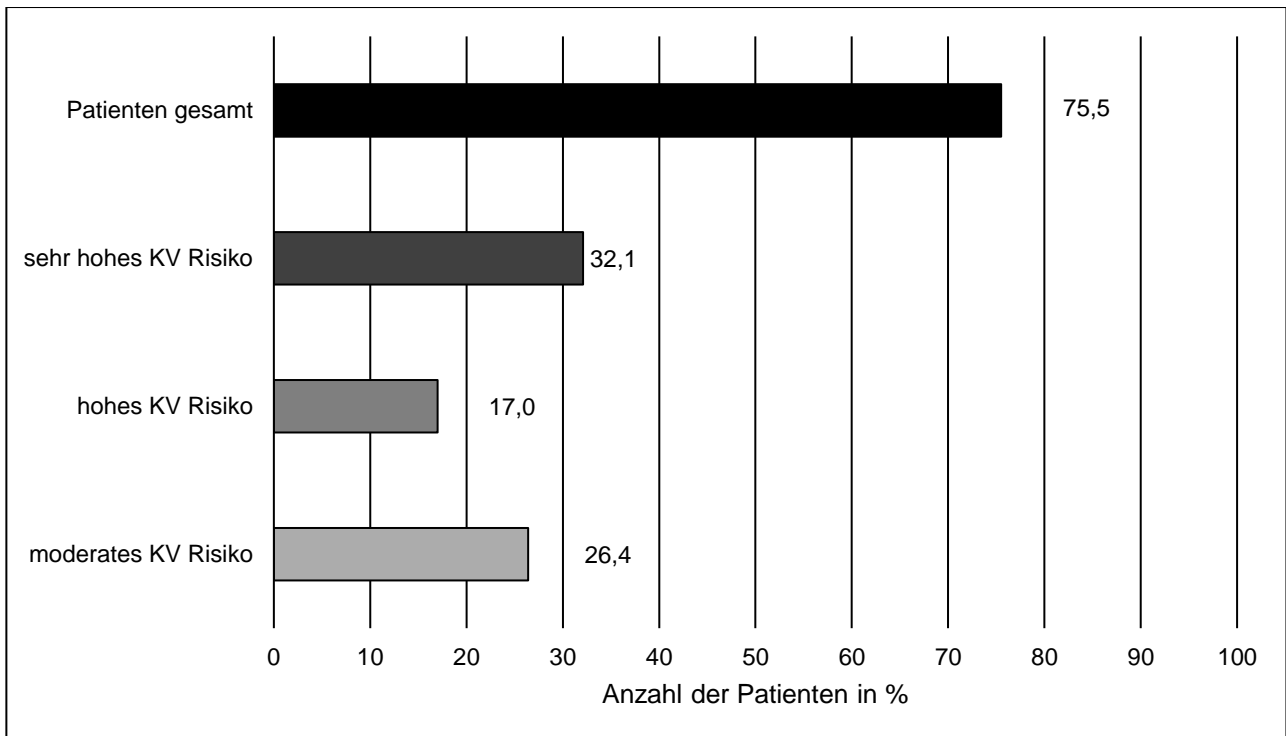


Abbildung 9: a: Patienten mit AAV, eingeteilt nach der Höhe des kardiovaskulären Risikos (ESC/EAS) und der daraus resultierenden Empfehlung zur Cholesterinsenkung, gemäß den Leitlinien liegt das Ziel-LDL-Cholesterin bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko bei < 70 mg/dl, bei hohem KV Risiko < 100 mg/dl und bei moderatem Risiko bei < 115 mg/dl. b: Anzahl der Patienten mit AAV, bei denen die Empfehlung zur Cholesterinabsenkung (siehe Abb. 9.a) tatsächlich durchgeführt wurde. Anzahl der Patienten mit der Empfehlung nach Abbildung 9a = 100,0 %.

In den KIDGO-Leitlinien werden Empfehlung für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz aufgeführt (KDIGO 2013b). In diesen Leitlinien richtet sich die Empfehlung ob ein Statin und/oder Ezetimib verabreicht werden soll nach dem Alter sowie dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung. Dabei gibt es keine klaren Zielvorgaben für die Gesamt- und LDL-Cholesterinwerte. Für Patienten über 50 Jahre und einer eingeschränkten eGFR von  $< 60$  ml/min ( $n = 17$ ; 52,9 %) wird die Therapie mit Statinen bzw. die kombinierte Therapie mit Statinen und Ezetimib empfohlen. Nur 11,8 % ( $n = 6$ ) der Vaskulitispatienten erhielten eine den Leitlinien entsprechende Therapie. Auch bei Patienten die über 50 Jahre alt sind und eine eGFR von über 60 ml/min aufweisen wird eine Therapie mit Statinen empfohlen ( $n = 8$ ; 15,7 %), was bei 37,5 % ( $n = 3$ ) der Patienten, die diese Kriterien erfüllten, durchgeführt wurde. Auch bei jüngeren Patienten im Alter von 18 bis 49 Jahren wird eine Therapie mit Statinen empfohlen, wenn diese eine chronische Nierenerkrankung und zusätzlich entweder eine chronische Hypertonie, einen bereits erlittenen ischämischen Schlaganfall, einen Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 oder ein wahrscheinliches 10-Jahres-Risiko von kardiovaskulären Ereignissen von  $> 10$  % aufweisen. Von den 3,9 % ( $n = 2$ ) Patienten, die diese Kriterien erfüllten, wurde keiner mit Statinen therapiert. Auch wenn nach diesen Kriterien eine höhere Rate an Patienten leitliniengerecht behandelt wird, liegt auch diese nur bei 17,6 % (9 von 37 Patienten).

### 3. Ergebnisse

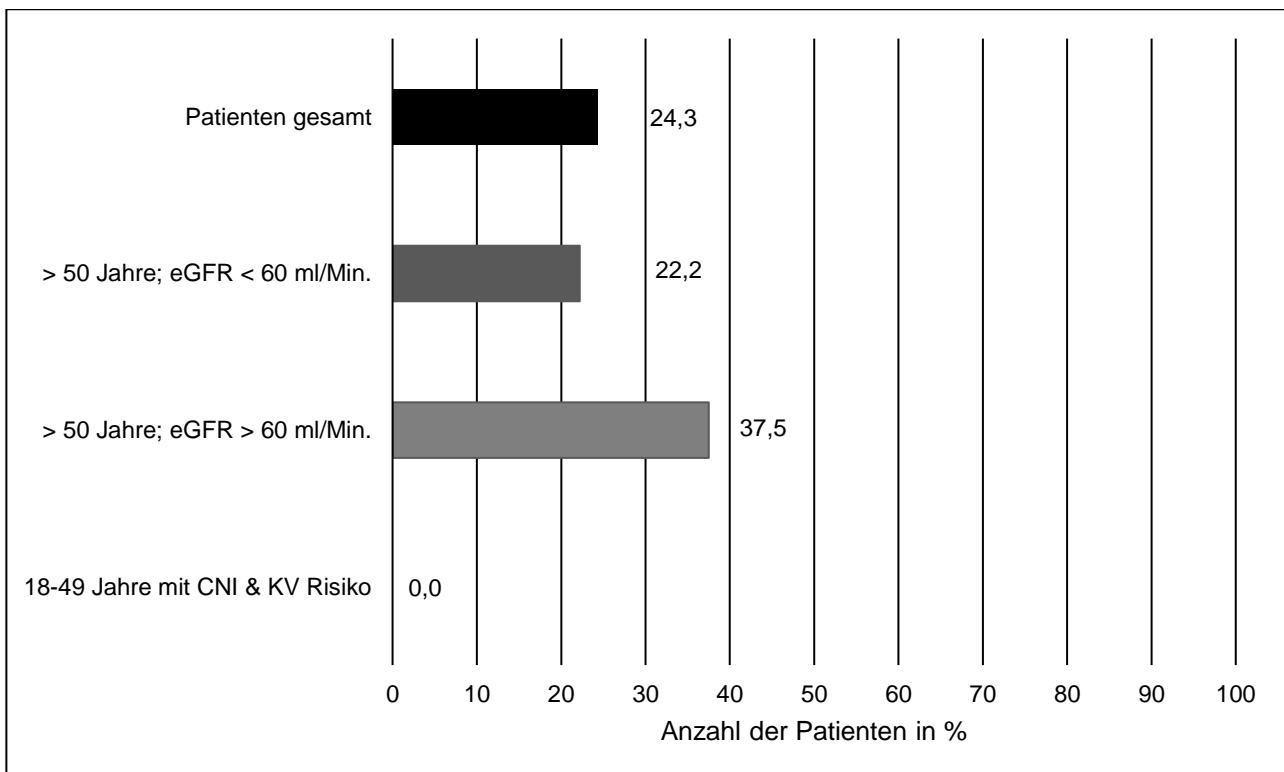
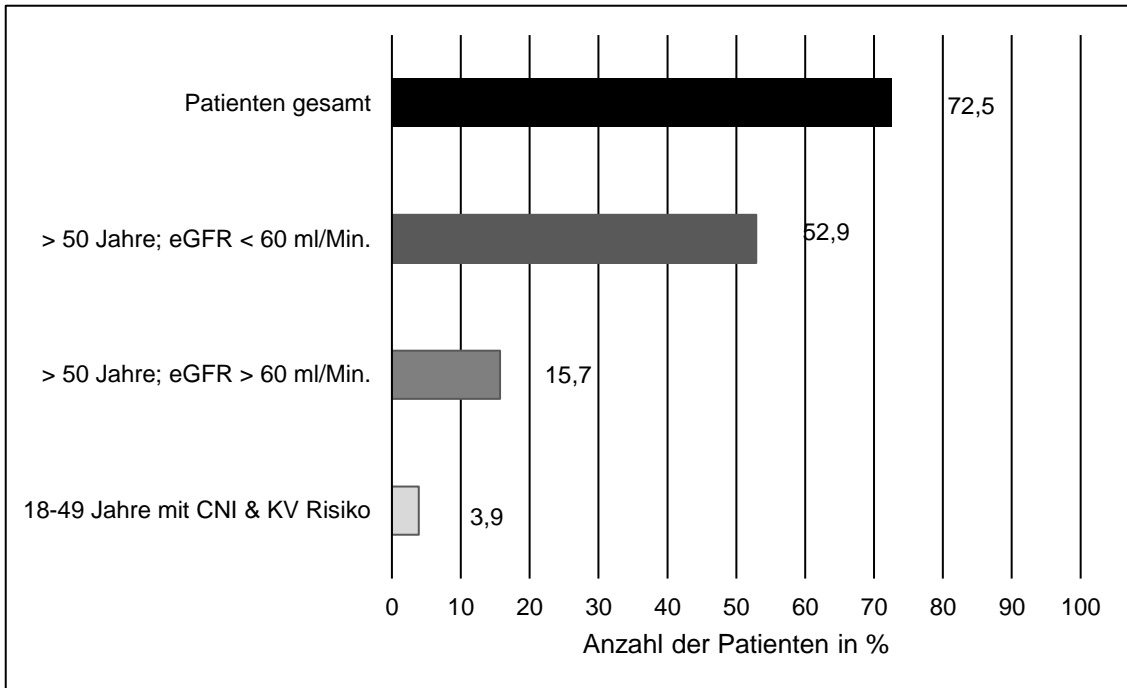


Abbildung 10: a: Patienten mit AAV, eingeteilt nach der Empfehlung gemäß der KDIGO-Leitlinien und der daraus resultierenden Empfehlung zur Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib. b: Patienten mit AAV, bei denen die Empfehlung zur Therapie mit Statinen und/oder Etezimib bestand und tatsächlich durchgeführt wurde. Anzahl der Patienten mit der Empfehlung nach Abbildung 10a = 100,0 %.

Insgesamt 11,3 % (6/53) der Patienten mit AAV hatten Lp(a)-Werte  $> 0,6$  g/l, so dass hier nach Einstellung aller weiterer Risikofaktoren eine Lipoprotein(a)-Apherese indiziert gewesen wäre. Von diesen Patienten erhielt lediglich ein Patient eine solche Therapie.

### **3.7 Leitliniengerechte Therapie der Patienten mit AAV: Hypertonie**

Bezüglich der Einstellung der arteriellen Hypertonie empfehlen die Leitlinien der ESC/EAS und die der KDIGO einen Blutdruck  $< 140/90$  mmHg. 78,6 % ( $n = 11$ ) der Patienten mit dieser Zielvorgabe erreichten das vorgegebene Ziel.

Für Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen und einer Albuminurie über 30 mg/d sollte der Zielblutwert unter 130/80 mmHg liegen. Leider lag uns bei dem retrospektiven Design die Albuminurie nur bei wenigen Patienten vor, so dass eine adaptierte Einteilung bezüglich der Proteinurie vorgenommen wurde (siehe Kapitel 3.7). 35,0 % ( $n = 7$ ) der 20 Vaskulitispatienten, die eine Proteinurie  $\geq 150$  mg/g Kreatinin aufwiesen, hatten tatsächlich einen Blutdruck  $< 130/80$  mmHg.

Insgesamt zeigte sich hier eine bessere Einstellung verglichen zu den Blutfettwerten. Immerhin 52,9 % ( $n = 8$ ) der Patienten mit AAV erreichten diese Zielwerte.

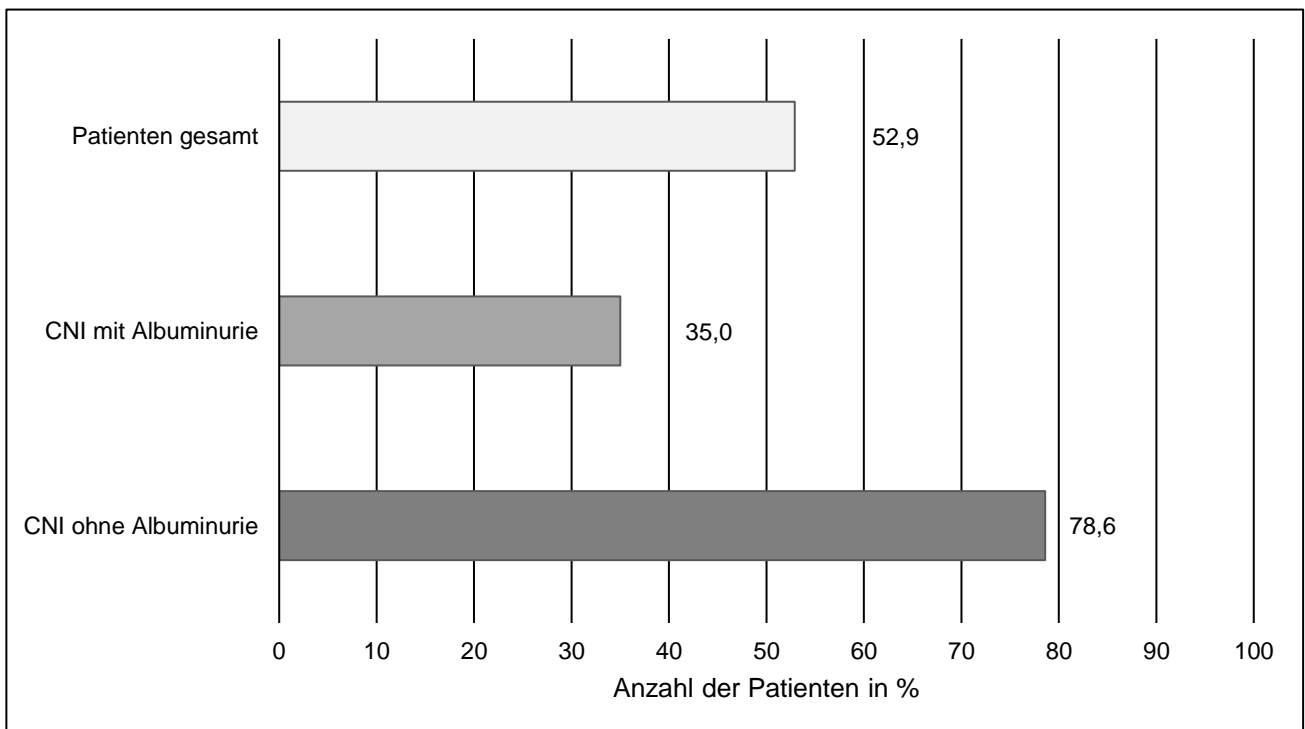
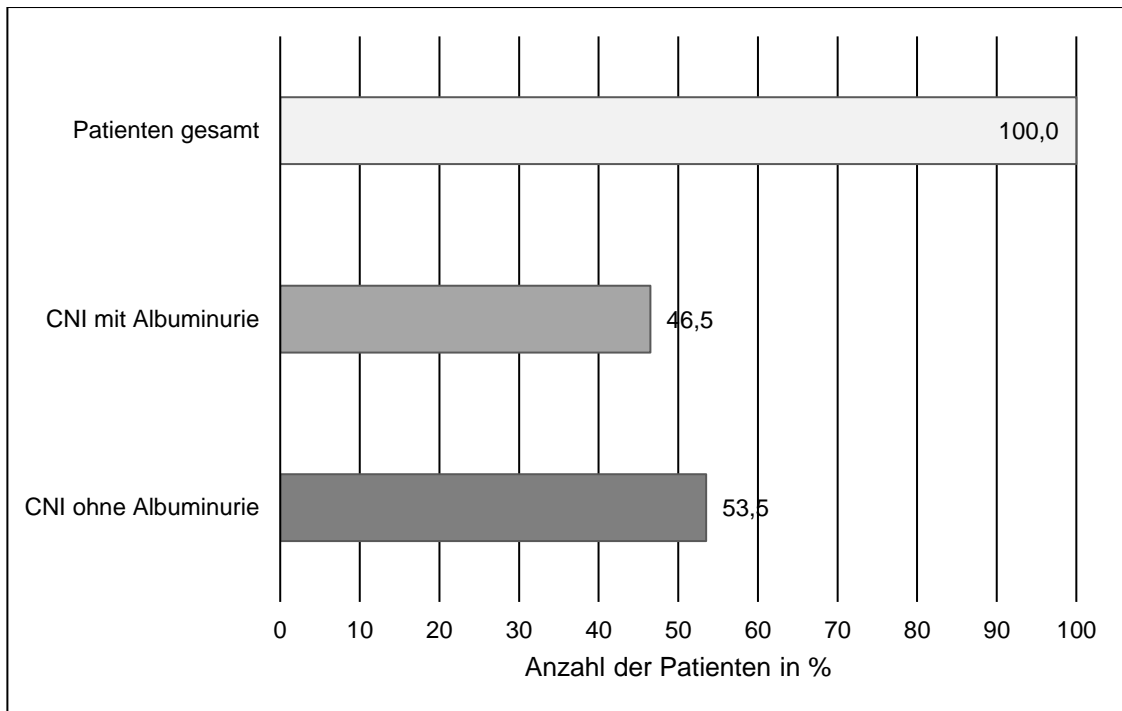


Abbildung 11: a: Einteilung zur Festlegung der Ziel-Blutdruckwerte bei Patienten mit AAV gemäß den KDIGO-Leitlinien. Ziel-Blutdruck war bei allen Patienten  $< 140/90$  mmHg. Bei den Patienten mit einer Albuminurie  $> 30$  mg/dl ist eine strengere Blutdruckeinstellung mit Werten  $< 130/80$  mmHg gefordert.

Abbildung 11b: Patienten mit AAV, bei denen die Ziel-Blutdruckwerte gemäß den Empfehlungen der KDIGO-Leitlinien erreicht wurden. Anzahl der Patienten mit der Empfehlung nach Abb. 11a = 100,0 %.

#### **4. Diskussion**

In der vorliegenden Arbeit konnte an einem repräsentativen Studienkollektiv das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit AAV bestätigt werden. Zudem konnte in dieser Patientengruppe eine hohe Prävalenz einer arteriellen Hypertonie sowie einer Hyperlipidämie aufgezeigt werden. Bei 29,0 % aller Patienten zeigte sich eine Lp(a)-Erhöhung, die vermutlich mit ursächlich für das erhöhte kardiovaskuläre Risiko ist. In allen drei Zentren der Datenerhebung fand die Behandlung der arteriellen Hypertonie und der Hyperlipidämie inklusive des Lp(a) zu wenig Beachtung, so dass insgesamt nur eine Minderheit der untersuchten Patienten leitliniengerecht behandelt wurde.

Die Anzahl der untersuchten Patienten in dieser Studie erscheint zunächst gering. Hierbei muss jedoch die extrem geringe Inzidenz und Prävalenz der AAV beachtet werden. Neue Daten aus dem Jahr 2017 beschreiben eine Inzidenz der GPA von 11,8 pro 1 Millionen Personenjahre (Pearce et al. 2017). Zur Steigerung der Patientenanzahl wurde die Studie daher an drei verschiedenen nephrologischen Zentren durchgeführt. Dieses hatte den positiven Nebeneffekt, dass auch die leitliniengerechte Behandlung der Patienten an drei verschiedenen Einrichtungen untersucht werden konnte, einschließlich einer Universitätsklinik, eines städtischen Krankenhauses sowie einer Praxis für Nierenheilkunde.

Die Studie erfolgte an einem repräsentativen Kollektiv von Patienten mit AAV, vornehmlich im chronischen Stadium der Erkrankung. Dies wird auch durch die eingesetzten Therapeutika deutlich, die bei der Mehrzahl der Patienten in der Gabe von Azathioprin und geringen Dosen von Prednisolon oder deren Äquivalenten bestanden. Cyclophosphamid, welches in den ersten Wochen der Erkrankungen verabreicht wird, wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung nur bei wenigen Patienten verabreicht. Gemessen am BVAS sowie den systemischen Entzündungsparameter CRP und BSG lag hierbei im Mittel eine geringe bis mäßig hohe Krankheitsaktivität vor. Mit erfasst wurden aber auch Patienten mit akuter Krankheitsaktivität und solche, die sich in Remission befanden. Auch die Nierenbeteiligung von 81,1 % war vergleichbar mit den Angaben aus der Literatur (Holle et al. 2011). Hierbei waren alle Stadien der Niereninsuffizienz gleichermaßen vertreten.

Für die Untersuchung der kardiovaskulären Erkrankungen und deren Risikofaktoren erscheint dieses Kollektiv ideal. Während in den ersten Wochen bis Monaten die Therapie der vaskulitischen Grunderkrankung im Vordergrund steht, rückt erst im Verlauf die Behandlung der Begleiterkrankungen inklusive der kardiovaskulären Risikofaktoren in den Vordergrund.

Die Wahl der Referenzgruppen erscheint retrospektiv als schwierig. Der zum Teil multiple Organbefall, der sehr unterschiedliche Krankheitsverlauf sowie die umfangreiche Therapie erschweren die Schaffung klarer und vergleichbarer Referenzgruppen. Am aussagekräftigsten erschien uns daher der Vergleich mit Patienten mit arterieller Hypertonie, aber ohne wesentliche weitere Begleiterkrankungen, wenn auch hier bereits ein gering erhöhtes kardiovaskuläres Risiko vorliegt. Die Referenzgruppe „Nierentransplantation“ wurde aufgrund der ebenfalls vorliegenden immunsuppressiven Therapie geschaffen, um herauszufinden, ob die immunsuppressive Therapie alleine ohne vorliegende AAV zu einer Veränderung insbesondere der Hyperlipidämie und des Lp(a) führt. Hierbei lagen in der AAV- und NTX-Gruppe eine vergleichbare Nierenfunktion und systemische Entzündungsaktivität vor, so dass die Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen gegeben war.

Wesentlich in der Aussage bei Patienten mit AAV ist jedoch die hohe Prävalenz von kardiovaskulären Erkrankungen und Risikofaktoren sowie das daraus errechnete erhöhte kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko, ebenso wie das Lipoprotein (a), welches auch für sich alleine genommen eindrücklich und gut zu interpretierende Zahlen ergibt.

#### **4.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit AAV**

Patienten mit AAV hatten in den Untersuchungen eine erhöhte Prävalenz stattgehabter kardiovaskulärer Ereignisse (24,5 %), verglichen mit der Hypertoniegruppe (2,8 %). Kein wesentlicher Unterschied bestand diesbezüglich zu der Gruppe der Nierentransplantierten (20,0 %). Die erhöhte Prävalenz in der Vaskulitisgruppe bleibt auch dann bestehen, wenn das Alter als Risikofaktor für das kardiovaskuläre Risiko herausgerechnet wird. Der statistische Ausschluss des



Alters als möglicher Einflussfaktor erscheint umso wichtiger, da das Durchschnittsalter in der Hypertoniegruppe fast 10 Jahre unter dem der Vaskulitisgruppe lag.

Der Unterschied zwischen den Gruppen zeigte sich besonders für die Prävalenz der Schlaganfälle. Fast 10,0 % der untersuchten Vaskulitispatienten hatten zum Zeitpunkt der Datenerhebung bereits einen Apoplex erlitten, während dies auf keinen der Patienten in der Hypertoniegruppe zutraf. Diese Daten stehen im Einklang mit denen aus der Literatur. Hier liegt die Prävalenz eines Apoplex bei Patienten mit AAV über der anderer kardiovaskulärer Ereignisse (Cohen Tervaert 2013). Die Ätiologie der zerebrovaskulären Ereignisse bleibt hierbei zu diskutieren. Neben einer Atherosklerose kann es ebenfalls zu vergleichbaren Ereignissen im Rahmen der vaskulitischen Grunderkrankung kommen. Anzunehmen ist eine Schädigung der kleinen Gefäße im Gehirn, die dann zu einem vermehrten Anstieg an hämorrhagischen Schlaganfällen führen kann. Wahrscheinlicher ist noch eine ischämische Schädigung durch die Inflammation der zerebralen Gefäße, die sich in der MRT perlschnurartig darstellen (Ito et al. 2006, Murphy et al. 1999). Leider lagen in den einsehbaren Unterlagen keine bildgebenden Befunde vor, so dass wir keine ausreichende Aussage zur Ätiologie des einzelnen Schlaganfalls machen können.

Der Vergleich des kardiovaskulären Schädigungsprofils erscheint durch die begleitenden Faktoren bei der Vaskulitis erschwert. Hierzu gehört insbesondere die häufige Nierenbeteiligung sowie die begleitende Therapie bei der Erkrankung. Neben dem Gruppenvergleich wurde daher das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen in der Vaskulitisgruppe berechnet. Hierbei haben wir uns an den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Atherosklerose Gesellschaft orientiert (Catapano et al. 2016). In die Berechnung des Risikos gehen - neben dem Alter und dem Geschlecht - der Nikotinabusus, der arterielle Blutdruck sowie das Gesamtcholesterin ein. In unseren Ergebnissen wies die Gruppe der Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden zu 71,1 % und die Gruppe der nierentransplantierten Patienten zu 80,0 % entweder erhöhte Fettwerte oder eine Medikation zur Therapie erhöhter Fettwerte auf. In der Hypertoniegruppe traf dies nur für 46,2 % der Patienten zu. In der

Auswertung bestand ein sehr hohes 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei 32,1 % der AAV Patienten. Anzunehmen ist, dass das reale Risiko bei den Patienten mit AAV noch oberhalb dieses Wertes liegt. Insbesondere die entzündungsbedingte Störung des Endothels bei der AAV führt für sich alleine bereits zu einer arteriosklerotischen Veränderung und einem konsekutiven Anstieg des kardiovaskulären Risikos. Dies konnte eindrücklich 2003 durch die Untersuchungen bei Patienten mit AAV und solchen mit Polyarteriitis nodosa beschrieben werden (Faurischou et al. 2009, Filler et al. 2003). Auch sehen die ESC/EAS Leitlinien eine Multiplikation um den Faktor 1,5 bei rheumatischen Erkrankungen in Abhängigkeit der bestehenden Krankheitsaktivität vor (Piepoli et al. 2016). Die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse muss somit in einer effektiven Behandlung der autoimmunen Grunderkrankung und der Behandlung begleitender Risikofaktoren erfolgen.

#### **4.2 Niereninsuffizienz bei Patienten mit AAV**

Bei 81,0 % der Patienten mit AAV liegt eine Nierenbeteiligung vor, was insbesondere für die Prognose der Erkrankung entscheidend ist (Moosig et al. 2009). In unserer Arbeit konnte diese hohe Prävalenz mit 81,1 % bestätigt werden. Ursächlich für die renale Schädigung ist im Wesentlichen die vaskulitische Grunderkrankung, aber auch eine nephrotoxische Wirkung der zum Einsatz kommenden Medikamente (Mittal und Rathi 2014).

Eine Niereninsuffizienz erhöht das kardiovaskuläre Risiko. Neben den traditionellen Risikofaktoren, die häufig mit einer Niereninsuffizienz vergesellschaftet sind, resultiert das erhöhte Risiko vornehmlich aus dem sekundären Hyperparathyreodismus. Dieser tritt ab dem Stadium 3 einer Niereninsuffizienz auf. Es kommt hierbei zu einem langsamen Anstieg des Phosphates, welches sich in den Gefäßen ablagert und konsekutiv zu einer Atherosklerose und einem Anstieg des kardiovaskulären Risikos führt (KDIGO 2013a). Die Steigerung des kardiovaskulären Risikos durch eine Niereninsuffizienz bleibt auch bei der AAV signifikant und erhöht das ohnehin hohe kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten. In einer Studie von Morgan und Mitarbeitern wurde bei Patienten mit AAV die Niereninsuffizienz als ein wesentlicher Risikofaktor im Auftreten eines kardiovaskulären

Ereignisses identifiziert (Morgan et al. 2009). Folglich resultieren die arteriosklerotischen Veränderungen aus einer kombinierten Schädigung durch die AAV selber, den erhöhten kardiovaskulären Risikofaktoren sowie der bestehenden Niereninsuffizienz. Hieraus lässt sich schlussfolgern, dass zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse sowohl einer effektiven Therapie der Vaskulitis als auch einem optimalen Management einer Niereninsuffizienz mit ihren renalen Begleiterkrankungen wie dem sekundären Hyperparathyreodismus eine tragende Rolle zukommt (Fox et al. 2015, Campese 2014, Mancina et al. 2013).

### **4.3 Traditionelle Risikofaktoren: Hyperlipidämie**

Der negative Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko durch die AAV selber addiert sich mit der Schädigung durch die Hyperlipidämie und der arteriellen Hypertonie, die den Schwerpunkt dieser Promotion darstellen. Hierbei wurden das Gesamt-, LDL- und HDL-Cholesterin näher untersucht. Zusätzlich wurde die Bedeutung des Lp(a) bei Patienten mit AAV beleuchtet, dessen Bedeutung in diesem Patientenkollektiv bisher völlig unbekannt ist.

Die Gesamtcholesterinwerte als auch die LDL-Cholesterinwerte lagen in der Vaskulitisgruppe höher als in der Hypertoniegruppe, wobei nur das Gesamtcholesterin eine Signifikanz erzielte. Die Werte lagen zudem durchschnittlich weit über den Zielwerten der einzelnen Leitlinien (s.u.). Einschränkend muss gesagt werden, dass die Ergebnisse unter der laufenden Therapie, beispielsweise mit Statinen und/oder Ezetimib, erhoben wurden. Dies wird insbesondere durch die deutlich niedrigeren Werte in der Nierentransplantationsgruppe deutlich, bei der die Patienten zu 50,0 % eine Therapie mit Statinen erhielten, während die Behandlungsraten bei den Patienten mit AAV und Hypertonie niedriger lag. Diese Daten spiegeln daher vor allem das weiter unten diskutierte fehlende Erreichen der leitliniengerechten Therapie wieder. Keine Korrelation konnte zwischen den Blutfettwerten und der immunsuppressiven Therapie dargestellt werden, welches möglicherweise an der zu geringen Fallzahl liegt.

Die Notwendigkeit einer guten Einstellung der Hyperlipidämie zur Vermeidung kardiovaskulärer Erkrankungen ist unbestritten. Exemplarisch soll eine Studie

von Reiner und Mitarbeitern genannt werden, die eine positive Korrelation zwischen erhöhten Blutfettwerten und dem beschleunigten Voranschreiten arteriosklerotischer Gefäßveränderungen beschreibt (ESC/EAS 2011). Weniger bekannt ist die Bedeutung des Lp(a). Strukturchemisch besteht eine Ähnlichkeit zwischen dem LDL-C und Lp(a), so dass in einigen Studien untersucht wurde, ob bei Patienten mit pathologisch erhöhten Lp(a) ebenfalls ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse besteht (Nordestgaard et al. 2010, Danesh et al. 2000). In einer Studie von Stubbs und Mitarbeitern hatten Patienten mit Lp(a)-Werten von mehr als 0,3 g/l ein signifikant erhöhtes Risiko und bei Auftreten eines akuten Koronarsyndroms, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufgrund eines plötzlichen Herztodes (29,8 % vs. 18,6 %;  $p = 0,04$ ) (Stubbs et al. 1998). Weitere Studien belegen ebenfalls den Zusammenhang erhöhter Lp(a)-Werte und einer erhöhten Inzidenz arteriosklerotisch bedingter Erkrankungen wie Myokardinfarkten und ischämischen Herzerkrankungen in der Allgemeinbevölkerung (Kamstrup et al. 2008). Dies konnte insbesondere durch den therapeutischen Einsatz der Lipidapherese zur Senkung erhöhter Lp(a)-Werte gezeigt werden, da es hier ebenfalls zu einer Senkung kardiovaskulärer Ereignisse kam. Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Lp(a)-Werten und einer hierdurch erhöhten Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse ist somit nachgewiesen und sollte bei der Prävention arteriosklerotisch bedingter Erkrankungen berücksichtigt werden (Heigl et al. 2015). Im Vergleich zu älteren Empfehlungen berücksichtigen die aktuellen europäischen Leitlinien Lp(a) als kardiovaskulären Risikofaktor (Piepoli et al. 2016, ESC/EAS 2011).

Da insbesondere Patienten mit AAV einem erhöhten Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse ausgesetzt sind, stellte sich die Frage ob eine Erhöhung von Lp(a) bei diesen Patienten als zusätzlicher Risikofaktor in Betracht gezogen werden muss. Bisher gibt es keine Untersuchungen zwischen dem Zusammenhang von Lp(a) und Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden.

In Rahmen unserer Studie konnte gezeigt werden, dass bei ca. einem Viertel aller Vaskulitispatienten eine Erhöhung der Lp(a) Konzentration von  $> 0,3$  g/l bestand. Bei 10,0 % bestand eine Lp(a) Konzentration von über 0,6 g/l und

damit eine Indikation für die Lipidapherese soweit eine progrediente kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt und alle weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren gut eingestellt sind (Schwartz et al. 2013). Die Häufigkeit der Lp(a)-Erhöhung unterschied sich jedoch nicht zwischen der Vaskulitisgruppe und den beiden Referenzgruppen. Ob ein Unterschied zur Normalbevölkerung vorliegt, kann in dieser Studie nicht beantwortet werden. Ähnlich hohe Prävalenzen wurden bei Collegestudenten beschrieben (Antal et al. 2006), wobei andere Studien erniedrigte Lp(a)-Serumspiegel in der Normalpopulation gegenüber solchen mit erhöhten Blutdruckwerten beschrieben (Catalano et al. 1998). Die Lp(a) Erhöhung von über 25,0 % in der Vaskulitisgruppe macht jedoch ein Screening auf eine solche Erhöhung in dem Hochrisikokollektiv unbedingt notwendig.

In der aktuellen Studie konnte kein wesentlicher Einfluss von Begleiterkrankungen oder einer medikamentösen Therapie auf die Höhe des Lp(a)-Spiegels gesehen werden. Im Detail bestand keine Korrelation mit der systemischen Entzündungsaktivität sowie der Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib. Ebenfalls wurde kein Einfluss der immunsuppressiven Therapie auf die Lp(a)-Spiegel gesehen. Damit hat sich keines der vermuteten Einflussfaktoren auf das Lp(a) bestätigt. Insbesondere liegt, anders als bei der RA und den Kollagenosen, kein darstellbarer Zusammenhang mit der autoimmunen Grunderkrankung zugrunde.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz konnten vermehrt erhöhte Lp(a)-Werte diagnostiziert werden. Der Ursache dieser Hyperlipoproteinämie könnten zwei Pathomechanismen zu Grunde liegen, die aktuell diskutiert werden. Zum einen ist aufgrund der reduzierten Clearance bei eingeschränkter Nierenfunktion die Elimination von Lp(a) eingeschränkt. Zum anderen ist eine erhöhte hepatische Produktion von Lp(a) als Folge einer gesteigerten Proteinurie anzunehmen. Hierbei erscheint die erste Hypothese am wahrscheinlichsten (Fischmann et al. 2017, Uhlig et al. 2015, Rosas et al. 2008, Kronberg et al. 1997, Bostom et al. 1996).

Bei den Patienten in unserer Studie konnte im Vergleich von Vaskulitisgruppe und Hypertoniegruppe kein Unterschied der Lp(a)-Werte festgestellt werden, so

dass der Zusammenhang von GFR, Kreatininclearance und erhöhten Lp(a)-Serumspiegeln in unserem Kollektiv nicht bestätigt werden konnte.

#### **4.4 Traditionelle Risikofaktoren: Hypertonie**

83,0 % der von uns untersuchten AAV Patienten hatten eine Hypertonie. Eine erhöhte Prävalenz einer Hypertonie infolge von Gefäßwandschädigung bei Patienten mit AAV ist ebenfalls in der Literatur beschrieben (Cohen Tervaert 2013). Durch die systemische sowie die lokale vaskuläre Entzündungsreaktion wird die Entstehung von Atherosklerose initiiert und beschleunigt, was die Entstehung von Bluthochdruck begünstigt (Daiber et al. 2017). Auch die Induktion einer Hypertonie durch eine vorhandene Niereninsuffizienz - wie sie bei 81,1 % der Vaskulitispatienten in unserer Arbeit vorlag - ist als Ursache in Betracht zu ziehen (Mittal und Rathi 2014, Sinico et al. 2013).

In Hinblick auf das erhöhte kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit AAV kommt somit der Einstellung der Grunderkrankung als auch eine strenge Einstellung der arteriellen Hypertonie eine besondere Bedeutung zu.

#### **4.5 Leitliniengerechte Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren bei der AAV: Hyperlipidämie**

Zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos verweisen die rheumatologischen Leitlinien (EULAR) auf die Einstellung entsprechend der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Gesellschaft für Atherosklerose. Je nach errechnetem 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis liegen die Zielbereiche des LDL-Cholesterins unterschiedlich niedrig mit einem Ziel < 70 mg/dl für Patienten mit einem sehr hohen kardiovaskulären Risikoprofil, < 100 mg/dl bei Patienten mit hohem Risikoprofil und < 115 mg/dl bei Patienten mit moderatem Risikoprofil (Piepoli et al. 2016).

Nur wenige der Patienten in unserer Studie erreichten die empfohlenen Zielbereiche der ESC/EAS. Besonders alarmierend war die Tatsache, dass keiner der Patienten mit sehr hohem Risikoprofil in dem LDL-C-Zielbereich < 70 mg/dl lag.

Damit sollten die aktuellen LDL-C Spiegel bei Patienten mit AAV in Hinblick auf eine therapeutische Optimierung überprüft werden.

Ein ähnliches Bild ergibt sich, wenn man die KDIGO Leitlinien zugrunde legt, die speziell für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verfasst wurden (Stevens und Levin 2013).

Bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen wird hier der Einsatz von Statinen – gegebenenfalls in Kombination mit Ezetimib - zur Reduktion erhöhter LDL-C-Werte empfohlen. Im Rahmen der von uns durchgeführten Studie erfüllten 37 der 53 Vaskulitispatienten die Kriterien für den Einsatz einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie. Von diesen 37 Patienten bestand bei 24,3 % tatsächlich eine entsprechende Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib. Hier sollte eine Überprüfung und, falls erforderlich, eine Optimierung der aktuellen medikamentösen Therapie erfolgen. Auch nach den KDIGO-Leitlinien ist somit eine weitere Therapieoptimierung bei den meisten der AAV-Patienten notwendig. Bezüglich des Managements von Lp(a) als bekannte kardiovaskuläre Risikofaktoren sollten Erhöhungen von Lp(a) ab Werten von  $> 0,3$  g/l Bestandteil von Therapiekonzepten sein. Ziel ist hierbei die Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse (Tselmin et al. 2015). Eine medikamentöse Therapie des erhöhten Lp(a) ist bisher nicht möglich. Eine gewisse Absenkung scheint durch den Einsatz der Proprotein-Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9-Inhibitor (PCSK-9) - wie Evolocumab und Alirocumab möglich zu sein, wobei hier keine Zulassung zur klinischen Anwendung besteht (Robinson et al. 2015, Sabatine et al. 2015). Als einzige Therapie bleibt daher ab einem Lp(a)-Serumspiegel von über 0,6 g/l der Einsatz der Lipidapherese, soweit eine progrediente kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt und alle weiteren Risikofaktoren optimal eingestellt sind (Thompson 2008).

Welchen Anteil das Lp(a) an der Erhöhung des kardiovaskulären Risikos hat, bleibt fraglich, da sowohl die Hyperlipidämie, die arterielle Hypertonie, die Niereninsuffizienz sowie die systemische Entzündungsaktivität für die Atherosklerose ursächlich sein können. Zur weiteren Behandlung sollten nach den aktuell vorliegenden Untersuchungen jedoch alle oben genannten Risikofaktoren einge-

stellt werden und auch eine Lipidapherese in Erwägung gezogen werden. Hierdurch können auch zusätzlich entzündungsfördernde Bestandteile entfernt und die Mikrozirkulation verbessert werden (Rossenbach et al. 2011, Koziolk und Müller 2009, Dihazi et al. 2008).

#### **4.6 Leitliniengerechte Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren bei der AAV: Hypertonie**

Folgt man den Leitlinien der ESC/EAS sowie denen der KDIGO, besteht eine bessere leitliniengerechtere Behandlung der arteriellen Hypertonie verglichen mit der Hyperlipidämie. Insbesondere den Schwellenwert von unter 140/90 mmHg haben immerhin 78,6 % unserer Patienten mit AAV erreicht. Weniger gut eingestellt waren Patienten mit AAV und zusätzlicher Albuminurie. Hier hatten nur 35,0 % einen Blutdruckwert < 130/80 mmHg. Hierbei benötigte die Mehrzahl der Patienten mehrere Antihypertensiva, wobei ein Großteil (62,3 %) der Patienten eine RAAS-Blockade mit einem ACE-Hemmer oder AT-1-Rezeptorantagonisten erhielt, gefolgt von einer Medikation mit einem Beta-Blocker, einem Diuretikum und einem Kalziumantagonisten.

Auch wenn die Blutdruckeinstellung weiter verbessert werden kann, wird diese konsequenter durchgeführt als die Einstellung der Blutfettwerte. Woran diese Diskrepanz liegt, bleibt unklar. Zu diskutieren sind länger bekannte und verinnerlichte sowie relativ einheitliche und anerkannte Blutdruck-Zielwerte (< 140/90 mmHg), die zu jeder klinischen Untersuchung gehören. Hier sind die Zielwerte der Blutfettwerte unübersichtlicher und unterscheiden sich zwischen den Leitlinien der verschiedenen Fachgesellschaften. Als weiterer Diskussionspunkt kann auch die Dominanz der vaskulitischen Grunderkrankung in der Behandlung aufgeführt werden. Angesichts der lebensbedrohlichen Grunderkrankung rückt die Behandlung der kardiovaskulären Begleiterkrankungen in den Hintergrund.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass das optimale Krankheitsmanagement bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden zum einen in der Therapie der Grunderkrankung sowie einer möglicherweise bestehenden Hyperlipidämie und einer Hypertonie besteht. Besonders sollte auch eine Lp(a)-Erhöhung



untersucht werden, die bei immerhin einem Viertel aller Patienten mit AAV vorlag.

## 5. Zusammenfassung

Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden haben ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, wobei sich ein besonders hohes Risiko für einen Apoplex in unserer Arbeit darstellte.

Ursächlich für das erhöhte Risiko ist neben der autoimmunen Grunderkrankung eine hohe Prävalenz traditioneller kardiovaskulärer Risikofaktoren, welche sich in einem sehr erhöhten 10-Jahres-Risiko bei über 30,0 % der Patienten mit AAV, widerspiegelt. Als zusätzlicher neuer Aspekt zeigte sich bei einem Viertel aller Patienten ein erhöhtes Lipoprotein (a). Bei 10,0 % wurde der Lp(a)-Grenzwert von 0,6 g/l überschritten, so dass die Indikation für eine Lipidapherese zu prüfen war. Auch wenn die Prävalenz der Lp(a)-Erhöhung zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich war, ist eine Überprüfung in unserem kardiovaskulären Hochrisikokollektiv der AAV-Patienten unbedingt zu empfehlen.

Trotz des erhöhten kardiovaskulären Risikos und der Empfehlungen in den Leitlinien der entsprechenden Fachgesellschaften, war die Einstellung der Risikofaktoren unzureichend. Legt man die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft zugrunde, erreichten lediglich 10,0 % aller Patienten die empfohlenen LDL-Cholesterinwerte. Auch nach den Empfehlungen der KDIGO lag der Prozentsatz der leitliniengerechten Behandlung der Hyperlipidämie mit 24,3 % niedrig. Etwas besser war die Einstellung der arteriellen Hypertonie, die jedoch ebenfalls weit hinter dem Ziel zurücklag. Hier erreichten 52,9 % der Patienten mit AAV die empfohlenen Zielwerte.

Als Schlussfolgerung der Daten aus der vorliegenden Promotion kann damit eine bessere Beachtung der kardiovaskulären Risikofaktoren sowie des Lp(a) bei Patienten mit AAV empfohlen werden. Hierbei sollten sich die behandelnden Ärzte der bisher unzureichenden Einstellung der kardiovaskulären Risikofaktoren bewusst werden und eine Verbesserung bei der Behandlung von Patienten mit AAV herbeiführen.

## 6. Literaturverzeichnis

- Antal M, Nagy K, Regoly-Merei A, Biro L, Szabo C, Rabin B (2006): Assessment of cardiovascular risk factors among Hungarian university students in Budapest. *Ann Nutr Metab*, 50, 103-7.
- Appel LJ, Wright Jr. JT, Greene T, Kusek JW, Lewis JB, Wang X, Lipkowitz MS, Norris KC, Bakris GL, Rahman M et al. African American Study of Kidney & Hypertension Collaborative Research (2008): Long-term effects of renin-angiotensin system-blocking therapy and a low blood pressure goal on progression of hypertensive chronic kidney disease in African Americans. *Arch Intern Med*, 168, 832-9.
- Asanuma Y, Kawai S, Aoshima H, Kaburaki J, Mizushima Y (1999): Serum lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 42, 443-7.
- Avina-Zubieta JA, Mai A, Amiri N, Dehghan N, Ann Tan J, Sayre EC, Choi HK (2016): Risk of Myocardial Infarction and Stroke in Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): A Population-Based Study. *Arthritis Rheumatol*, 68, 2752-2759.
- Bamgbola O (2016): Metabolic consequences of modern immunosuppressive agents in solid organ transplantation. *Ther Adv Endocrinol Metab*, 7, 110-27
- Bartoloni E, Alunno A, Gerli R (2018): Hypertension as a cardiovascular risk factor in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Cardiol*, 15, 33-44.
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K, Neumann I, Noel LH, Pusey CD, Waldherr R et al. (2010): Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*, 21, 1628-36.
- Boomsma MM., Stegeman CA, van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG, Limburg PC, Tervaert JW (2000) Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum*, 43, 2025-33.

- Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, Ordovas JM, Seman LJ, Wilson PW, E. J. Schaefer EJ, Castelli WP (1996): Elevated plasma lipoprotein(a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA*, 276, 544-8.
- Braun L, Sood V, Hogue S, Lieberman B, Copley-Merriman C (2012): High burden and unmet patient needs in chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 5, 151-63.
- Campese VM (2014): Dyslipidemia and progression of kidney disease: role of lipid-lowering drugs. *Clin Exp Nephrol*, 18, 291-5.
- Castano M, Gonzalez-Santos JM, Lopez J, Garcia B, Centeno JE, Aparicio B, Bueno MJ, Diez R, Sagredo V, Rodriguez JM et al. (2015): Effect of preoperative oral pravastatin reload in systemic inflammatory response and myocardial damage after coronary artery bypass grafting. A pilot double-blind placebo-controlled study. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 56, 617-29.
- Catalano M, Perilli E, Carzaniga G, Colombo F, Carotta M, Andreoni S (1998): Lp(a) in hypertensive patients. *J Hum Hypertens*, 12, 83-9.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, et al. [Authors/Task Force Members] (2016): 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*, 253, 281-344
- Clore JN, Thurby-Hay L (2009): Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract*, 15, 469-74.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley Jr. TH, Hobbs HH (2006): Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*, 354, 1264-72.

- Cohen Tervaert, JW (2013): Cardiovascular disease due to accelerated atherosclerosis in systemic vasculitides. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 27, 33-44.
- Coresh J, Wei GL, McQuillan G, Brancati FL, Levey AS, Jones C, Klag MJ (2001): Prevalence of high blood pressure and elevated serum creatinine level in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*, 161, 1207-16.
- Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, Li H, Lamas S, Munzel T (2017): Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol*, 174, 1591-1619
- Dihazi H, Koziolok MJ, Sollner T, Kahler E, Klingel R, Neuhoff R, Strutz F, & Mueller GA (2008): Protein adsorption during LDL-apheresis: proteomic analysis. *Nephrol Dial Transplant*, 23, 2925-35.
- Eder L, Haddad A, Rosen CF, Lee KA, Chandran V, Cook R, Gladman DD (2016): The Incidence and Risk Factors for Psoriatic Arthritis in Patients With Psoriasis: A Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*, 68, 915-23.
- Emerging Risk Factors, Collaboration, Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, Di Angelantonio E, Thompson A, White IR, Marcovina SM, Collins R, Thompson SG, Danesh J (2009): Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*, 302, 412-23.
- Enas EA, Chacko V, Senthilkumar A, Puthumana N, Mohan V (2006): Elevated lipoprotein(a)--a genetic risk factor for premature vascular disease in people with and without standard risk factors: a review. *Dis Mon*, 52, 5-50.
- European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P et al. (2011): ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology

(ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*, 32, 1769-818.

Faurschou M, Mellemkjaer L, Sorensen IJ, Svalgaard Thomsen B, Dreyer L, Baslund B (2009): Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*, 60, 1187-92.

Filer AD, J. Gardner-Medwin JM, Thambyrajah J, Raza K, Carruthers DM, Stevens RJ, Liu L, Lowe SE, Jownend JN, Bacon PA (2003): Diffuse endothelial dysfunction is common to ANCA associated systemic vasculitis and polyarteritis nodosa. *Ann Rheum Dis*, 62, 162-7.

Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, de Boer IH, Deedwania P, Eckel RH, Ershow AG, Fradkin J et al. American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council of Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association (2015): Update on Prevention of Cardiovascular Disease in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus in Light of Recent Evidence: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation*, 132, 691-718.

Frischmann ME, Kronenberg F, Trenkwalder E, Schaefer JR, Schweer H, Dieplinger B, Koenig P, Ikewaki K, Dieplinger H (2007): In vivo turnover study demonstrates diminished clearance of lipoprotein(a) in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 71, 1036-43.

Garcia-Gomez C, Martin-Martinez MA, Castaneda S, Sanchez-Alonso F, Uriarte-Ecenarro M, Gonzalez-Juanatey C, Romera-Baures M, Santos-Rey J, Pinto-Tasende JA, Quesada-Masachs E et al. (2017): Lipoprotein(a) concentrations in rheumatoid arthritis on biologic therapy: Results from the CARdiovascular in rheuMATology study project. *J Clin Lipidol*, 11, 749-756 e3.

Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, Cohen P, Lhote F, Casassus P, Jarrousse B, French Vasculitis Study Group (2001): Long-term followup of

polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum*, 44, 666-75.

Giannelou M, Mavragani CP (2017): Cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus: A comprehensive update. *J Autoimmun*, 82, 1-12.

Goldberg A, Alagona Jr. P, Jr., Capuzzi DM, Guyton J, Morgan JM, Rodgers J, Sachson R, Samuel P (2000): Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form of niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol*, 85, 1100-5.

Gonzalez-Suarez I, Rios-Blanco JJ, Arpa J (2017): Accelerated atherosclerosis in ANCA-associated vasculitis. *Acta Neurol Scand*, 136, 688-693.

Heigl F, Hettich R, Lotz N, Reeg H, Pflederer T, Osterkorn D, Osterkorn K, Klingel R (2015): Clinical benefit of long-term lipoprotein apheresis in patients with severe hypercholesterolemia or Lp(a)-hyperlipoproteinemia with progressive cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol Suppl*, 10, 8-13.

Hilhorst M, Winckers K, Wilde B, van Oerle R, ten Cate H, Tervaert JW (2013): Patients with antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis in remission are hypercoagulable. *J Rheumatol*, 40, 2042-6.

Holle JU, Moosig F, Gross WL, European League Against Rheumatism (EULAR), European Vasculitis Study Group (2011): [Therapy of vasculitides: according to recommendations of the European League Against Rheumatism (EULAR) and European Vasculitis Study Group (EUVAS)]. *Internist (Berl)*, 52, 671-81.

Hürlimann D, Enseleit F, Ruschitzka F (2004): [Rheumatoide Arthritis, Inflammation und Atherosklerose]. *Herz*, 29, 760-8.

Ito Y, Suzuki K, Yamazaki T, Yoshizawa T, Ohkoshi N, Matsumura A (2006): ANCA-associated vasculitis (AAV) causing bilateral cerebral infarction and subsequent intracerebral hemorrhage without renal and respiratory dysfunction. *J Neurol Sci*, 240, 99-101.

- John EG, Domingo LT (2014): Hypertension and obesity after pediatric kidney transplantation: management based on pathophysiology: a mini review. *Int J Prev Med*, 5, S25-38.
- Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG (2008): Extreme lipoprotein(a) levels and risk of myocardial infarction in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*, 117, 176-84.
- Kaysen GA (2007): Hyperlipidemia in chronic kidney disease. *Int J Artif Organs*, 30, 987-92.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Group (2012): KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2, 337-414.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group (2013a): KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 3, 1-150.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group (2013b): KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease: *Kidney Int. Suppl.* 3; 259-305.
- Koziol MJ, Mueller GA (2009): Impact of LDL-apheresis on inflammation and microcirculation. *Atheroscler Suppl*, 10, 56-8.
- Kronenberg F, Trenkwalder E, Lingenhel A, Friedrich G, Lhotta K, Schober M, Moes N, König P, Utermann G, Dieplinger H (1997): Renovascular arteriovenous differences in Lp[a] plasma concentrations suggest removal of Lp[a] from the renal circulation. *J Lipid Res*, 38, 1755-63.
- Leebmann J, Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, Heutling D, Breitenberger P, Maerz W, Lehmacher W, Heibges A, Klingel R, ProLiFe Study G (2013): Lipoprotein apheresis in patients with maximally tolerated lipid-lowering therapy, lipoprotein(a)-hyperlipoproteinemia, and progressive cardiovascular disease: prospective observational multicenter study. *Circulation*, 128, 2567-76.



- Lithell H, Andersson PE (1997): Metabolic effects of carvedilol in hypertensive patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 52, 13-7
- Luc G, Bard JM, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, Fruchart JC, Ducimetiere P, PRIME Study Group (2002): Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis*, 163, 377-84.
- Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D (1994): Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*, 87, 671-8.
- Mackey, R. H., L. H. Kuller & L. W. Moreland (2017) Cardiovascular Disease Risk in Patients with Rheumatic Diseases. *Clin Geriatr Med*, 33, 105-117.
- Maeda S, Okuno M, Abe A, Noma A (1989): Lack of effect of probucol on serum lipoprotein(a) levels. *Atherosclerosis*, 79, 267-9.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M et al. (2013): ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 31, 1281-357.
- Mayr M, Kiechl S, Tsimikas S, Miller E, Sheldon J, Willeit J, Witztum JL, Xu Q (2006): Oxidized low-density lipoprotein autoantibodies, chronic infections, and carotid atherosclerosis in a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 47, 2436-43.
- Mellwig KP, Horstkotte D, van Buuren F (2017): Lipoprotein (a) and coronary heart disease - is there an efficient secondary prevention? *Clin Res Cardiol Suppl*, 12, 18-21.
- Mikolasevic I, Zutelija M, Mavrinac V, Orlic L (2017): Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 10, 35-45.

- Missala I, Kassner U, Steinhagen-Thiessen E (2012): A Systematic Literature Review of the Association of Lipoprotein(a) and Autoimmune Diseases and Atherosclerosis. *Int J Rheumatol*, 2012, 480784.
- Mittal T, Rathi M (2014): Rheumatological diseases and kidneys: a nephrologist's perspective. *Int J Rheum Dis*, 17, 834-44.
- Morgan MD, Turnbull J, Selamet U, Kaur-Hayer M, Nightingale P, Ferro CJ, Savage CO, Harper L (2009): Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study. *Arthritis Rheum*, 60, 3493-500.
- Moosig F, Holle JU, Gross WL, European League Against Rheumatism (EULAR) (2009): [Autoimmune vasculitides. Standards and guidelines of EULAR and EUVAS]. *Internist (Berl)*, 50, 298-309.
- Moutzouri E, Liberopoulos EN, Tellis CC, Milionis HJ, Tselepis AD, Elisaf MS (2013): Comparison of the effect of simvastatin versus simvastatin/ezetimibe versus rosuvastatin on markers of inflammation and oxidative stress in subjects with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 231, 8-14.
- Murphy JM, Gomez-Anson B, Gillard JH, Antoun NM, Cross J, Elliott JD, Lockwood M (1999): Wegener granulomatosis: MR imaging findings in brain and meninges. *Radiology*, 213, 794-9.
- Nashel DJ (1986) Is atherosclerosis a complication of long-term corticosteroid treatment? *Am J Med*, 80, 925-9.
- Nadhazi Z, Deysi CA (2016): The Results of ACES (Antihypertensive Combinations' Long Term Efficacy Comparing Study): Analysis of Metabolic Effects of Antihypertensive Combination Therapies. *Clin Drug Investig*, 36, 819-27.
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS et al. (2010): Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*, 31, 2844-53.

- Ohsawa M, Tamura K, Wakui H, Kanaoka T, Azushima K, Uneda K, Haku S, Kobayashi R, Ohki K, Haruhara K et al. (2015): Effects of pitavastatin add-on therapy on chronic kidney disease with albuminuria and dyslipidemia. *Lipids Health Dis*, 14, 161.
- Pagnoux C, Groh M (2016): Optimal therapy and prospects for new medicines in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Expert Rev Clin Immunol*, 12, 1059-67
- Pearce FA, Grainge MJ, Lanyon PC, Watts RA, Hubbard RB (2017): The incidence, prevalence and mortality of granulomatosis with polyangiitis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatology (Oxford)*, 56, 589-596.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corra U, Cosyns B, Deaton C, et al. [Authors/Task Force Members] (2016): 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*, 252, 207-74.
- Perrot N, Verbeek R, Sandhu M, Boekholdt SM, Hovingh GK, Wareham NJ, Khaw KT, Arsenault BJ (2017): Ideal cardiovascular health influences cardiovascular disease risk associated with high lipoprotein(a) levels and genotype: The EPIC-Norfolk prospective population study. *Atherosclerosis*, 256, 47-52.
- Radner H, Lesperance T, Accortt NA, Solomon DH (2017): Incidence and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors Among Patients With Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, or Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 69, 1510-1518.
- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Aversa M, Stroes ES, Langslet G, Raal FJ, El Shahawy M et al. (2015): Efficacy and safety of

alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 372, 1489-99.

Roeseler E, Julius U, Heigl F, Spitthoever R, Heutling D, Breitenberger P, Leebmann J, Lehmacher W, Kamstrup PR, Nordestgaard BG et al. (2016): Lipoprotein Apheresis for Lipoprotein(a)-Associated Cardiovascular Disease: Prospective 5 Years of Follow-Up and Apolipoprotein(a) Characterization. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 36, 2019-27.

Rosas S, Joffe M, Wolfe M, Brayman K, Rader DJ (2008): Effects of renal replacement therapy on plasma lipoprotein(a) levels. *Am J Nephrol*, 28, 361-5.

Rossenbach J, Mueller GA, Lange K, Armstrong VW, Schmitto JD, Hintze E, Helfmann J, Konstantinides S, Koziolok MJ (2011): Lipid-apheresis improves microcirculation of the upper limbs. *J Clin Apher*, 26, 167-73.

Rueda-Gotor J, Corrales A, Blanco R, Fuentevilla P, Portilla V, Exposito R, Mata C, Pina T, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J et al. (2015): Atherosclerotic disease in axial spondyloarthritis: increased frequency of carotid plaques. *Clin Exp Rheumatol*, 33, 315-20.

Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, Raal FJ, Blom DJ, Robinson J, Ballantyne CM, Somaratne R, Legg J, Wasserman SM et al. (2015): Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 372, 1500-9.

Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, Balogun RA, Delaney M, Linenberger ML, Szczepiorkowski ZM, Williams ME, Wu Y, Shaz BH (2013): Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice-evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the sixth special issue. *J Clin Apher*, 28, 145-284.

Seman LJ, DeLuca C, Jenner JL, Cupples LA, McNamara JR, Wilson PW, Castelli WP, Ordovas JM, Schaefer EJ (1999): Lipoprotein(a)-cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *Clin Chem*, 45, 1039-46.

- Sharrett AR, Ballantyne CM, Coady SA, Heiss G, Sorlie PD, Catellier D, Patsch W, Atherosclerosis Risk in Communities Study Group (2001): Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*, 104, 1108-13.
- Sinico RA, Di Toma L, A Radice (2013): Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev*, 12, 477-82.
- Solomon DH, Goodson NJ, Katz JN, Weinblatt ME, Avorn J, Setoguchi S, Canning C, Schneeweiss S (2006): Patterns of cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*, 65, 1608-12.
- Solomon DH, Reed GW, Kremer JM, Curtis JR, Farkouh ME, Harrold LR, Hochberg MC, Tsao P, Greenberg JD (2015): Disease activity in rheumatoid arthritis and the risk of cardiovascular events. *Arthritis Rheumatol*, 67, 1449-55.
- Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group (2013): Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*, 158, 825-30.
- Stubbs P, Seed M, Lane D, Collinson P, Kendall F, Noble M (1998): Lipoprotein(a) as a risk predictor for cardiac mortality in patients with acute coronary syndromes. *Eur Heart J*, 19, 1355-64.
- Suppiah R, Judge A, Batra R, Flossmann O, Harper L, Hoggund P, Javaid MK, Jayne D, Mukhtyar C, Westman K et al. (2011): A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63, 588-96.
- Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA (2017): Mortality in ANCA-associated vasculitis: ameta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis*, 76, 1566-1574

- Tervaert JW (2009): Translational mini-review series on immunology of vascular disease: accelerated atherosclerosis in vasculitis. *Clin Exp Immunol*, 156, 377-85.
- Thompson GR, Heart-UK-LDL Working Group (2008): Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis*, 198, 247-55.
- Tselmin S, Muller G, Gelgaft E, Fischer S, Julius U (2015): An elevated lipoprotein(a) plasma level as a cardiovascular risk factor. *Atheroscler Suppl*, 18, 257-62.
- Uhlig K, Wang SR, Beck GJ, Kusek JW, Marcovina SM, Greene T, Levey AS, Sarnak MJ (2005): Factors associated with lipoprotein(a) in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 45, 28-38.
- Verhoeven F, Prati C, Maguin-Gate K, Wendling D, Demougeot C (2016): Glucocorticoids and endothelial function in inflammatory diseases: focus on rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*, 18, 258
- von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G (2001): Lipoprotein(a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 37, 434-9.
- Wang J, Hu B, Kong L, Cai H, Zhang C (2008): Native, oxidized lipoprotein(a) and lipoprotein(a) immune complex in patients with active and inactive rheumatoid arthritis: plasma concentrations and relationship to inflammation. *Clin Chim Acta*, 390, 67-71.
- Xiao H, Hu P, R. J. Falk RJ, Jennette JC (2016): Overview of the Pathogenesis of ANCA-Associated Vasculitis. *Kidney Dis (Basel)*, 1, 205-15.
- Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA et al. (2016): EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*, 75, 1583-94.
- Zou K, Xiao FK, Li HX, Zhou Q, Ban L, Yang M, Kuo CF, Zhang W (2017): Risk of cardiovascular disease in Chinese patients with rheumatoid arthritis: A

cross-sectional study based on hospital medical records in 10 years. *PLoS One*, 12, e0180376

## **7. Danksagung**

Ich danke allen Mitarbeitern der Abteilung für Nephrologie und Rheumatologie unter Direktor Herrn Professor Dr. G. A. Müller für die großartige Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Herrn PD Dr. S. Lüders danke ich für die intensive Unterstützung bei der Datenerhebung. Ebenso möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. O. Groß, Frau PD Dr. S. Patschan, der Studienschwester Frauke Weber sowie allen Mitarbeitern der Transplantationsambulanz bedanken, dass Sie mich bei der Datenerhebung so großartig unterstützt haben und mir bei Fragen mit viel Engagement zur Seite standen. Insbesondere danke ich auch Herrn Professor Dr. M. Koziolk für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung und Unterstützung bei der Datenerhebung.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. C. Bramlage für die Vergabe des spannenden Promotionsthemas und die hervorragende wissenschaftliche Betreuung bei der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit.



## **8. Lebenslauf**

Aus Gründen des Datenschutzes wurde der Lebenslauf aus der digitalen Version der Arbeit entfernt.

## 9. Anhang

**PD Dr. med. Carsten Bramlage**  
**Studienleiter**

Praxis für Nierenheilkunde und Dialyse  
Diepholz  
Amelogenstraße 16 – 17  
49356 Diepholz  
Tel.: 05441 – 927-221  
E-Mail: [bramlage@dialyse-diepholz.de](mailto:bramlage@dialyse-diepholz.de)

**Prof. Dr. med. Michael Koziolk**  
**Stellvertretender Studienleiter**

Universitätsmedizin Göttingen  
Abteilung Nephrologie & Rheumatologie  
Robert-Koch-Straße 40  
37075 Göttingen  
Tel.: 0551 – 39-8508  
E-Mail: [mkoziolk@med.uni-goettingen.de](mailto:mkoziolk@med.uni-goettingen.de)

### **Patientenaufklärung zur Studie**

*„Analyse von Lipoprotein (a) bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden“*

#### **Studienzentrum:**

- Praxis für Nierenheilkunde und Dialyse Diepholz  
PD Dr. med. C. Bramlage
- Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie  
Prof. Dr. med. M. Koziolk
- St. Josef-Hospital Cloppenburg, Abteilung für Nephrologie  
Prof. Dr. med. J. Schrader

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Eine Entzündung der kleinen Gefäße (Granulomatose mit Polyangiitis, Mikroskopische Polyangiitis oder Churg Strauss Syndrom) kann zu einer Gefäßverkalkung führen, die das Risiko für einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt erhöht. Eine gute Behandlung der Grunderkrankung scheint das Entstehen der Gefäßverkalkung auf das Normalmaß zu senken. Der genaue Mechanismus, warum Ihre Erkrankung zu einer Gefäßverkalkung führen kann ist bisher unklar. Von anderen, vergleichbaren Erkrankungen weiß man, dass ein erhöhtes Lipoprotein (a) möglicherweise an der Entstehung beteiligt ist. Lipoprotein (a) gehört zu den Blutfettwerten und ist verwandt mit dem LDL-Cholesterin. Eine Erhöhung von Lipoprotein (a) führt zu einer Gefäßverkalkung ist aber therapierbar.

In der aktuellen Studie, sollen die Lipoprotein (a)-Spiegel bei Patienten mit Gefäßentzündungen bestimmt werden. Ziel der Untersuchung ist dabei ob a) die Lipoprotein (a)-Spiegel bei diesen Erkrankungen erhöht sind, b) diese Erhöhungen im Zusammenhang mit

dem gesteigerten Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen steht, c) die Höhe durch die Krankheitsaktivität beeinflusst wird und d) die Therapie der Erkrankungen einen Einfluss auf die Lipoprotein (a)-Spiegel haben. Zudem soll die Bestimmung in einer Vergleichsgruppe mit anderweitigen Autoimmunerkrankungen sowie nach Nierentransplantation erfolgen.

Der Studienablauf sieht die Bestimmung von Lipoprotein (a) im Rahmen einer ohnehin vorgesehenen Routine-Blutuntersuchung vor. Eine gesonderte Blutentnahme oder ein gesondertes Blutröhrchen wird nicht benötigt. Die Auswertung erfolgt im Zusammenhang mit a) allgemeinen Daten zur Person: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Begleiterkrankungen, b) klinischen und laborchemischen Aktivitätsparametern Ihrer Erkrankung, c) Routine-Blutparametern (Blutfettwerten, Nierenfunktion) und d) Ihrer aktuellen Medikation. Sollten bei Ihnen erhöhte Spiegel an Lipoprotein (a) vorhanden sein, wird Ihnen eine entsprechende Therapie zur Senkung dieses Proteins angeboten.

Risiken oder Nachteile ergeben sich aus dieser Studie nicht. Es erfolgt weder eine gesonderte Blutentnahme, noch wird Ihre Medikation oder Ihre Behandlung aufgrund der Studie verändert. Eine Änderung der Behandlung / Medikation erfolgt nur dann, wenn erhöhte Lipoprotein (a)-Werte bei Ihnen festgestellt werden. Durch die damit erreichte Senkung des Risikos für Herz-Kreislaufkrankungen stellt dieses aber einen Nutzen und nicht ein Risiko für Sie dar.

„Die Auswertung der Daten erfolgt in pseudonymisierter Form. Das bedeutet, dass jeder Patient zum Zeitpunkt der Einwilligung zur Studie eine Verschlüsselung mit Buchstaben und Zahlen erhält (Patienten-Identifikationsnummer). Die Daten werden dann ohne Namensnennung ausgewertet. Eine Zuordnung der mit der Patienten-Identifikationsnummer versehenen Daten zu einer Person ist nur durch den Studienleiter oder seinen Stellvertreter möglich. Dieses ist notwendig, wenn Sie Ihre Einverständniserklärung zur Studie zurücknehmen und die Daten damit gelöscht werden sollen. Die personenbezogenen Daten werden unter besonderen Schutzvorkehrungen getrennt von den Daten aufbewahrt. Dritte erhalten keinen Einblick in die Originalunterlagen. Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie können Ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen zurückziehen, ohne dass für Sie ein Nachteil für ihre weitere Behandlung entsteht. Die erhobenen Daten werden dann aus dem Studienregister komplett gelöscht. Ansonsten werden die Daten gemäß den gesetzlichen Vorgaben für 10 Jahre gespeichert.“

Für weitere Fragen stehe ich Ihnen selbstverständlich zur Verfügung.

PD Dr. med. C. Bramlage

Leiter der Studie

Prof. Dr. med. M. Koziolk

Stellvertretende Studienleitung

**Patienteneinverständniserklärung zur Studie**

*„Analyse von Lipoprotein (a) bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden“*

**Studienzentrum:**

- Praxis für Nierenheilkunde und Dialyse Diepholz  
PD Dr. med. C. Bramlage
- Universitätsmedizin Göttingen, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie  
Prof. Dr. med. M. Koziolk
- St. Josef-Hospital Cloppenburg, Abteilung für Nephrologie  
Prof. Dr. med. J. Schrader

**Patientendaten** (alternativ Patientenaufkleber):

Name: \_\_\_\_\_ Vorname: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

Adresse: \_\_\_\_\_

**Patienten-Identifikationsnummer:**

*(Patienten-ID: Diepholz: A, Göttingen: B, Cloppenburg: C, Pat. 1, 2, z.B. 1. Patient Diepholz: A1, ...)*

Ich wurde von meinem Arzt über die Studie „Analyse von Lipoprotein (a) bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden“ ausreichend aufgeklärt und über das Wesen, die Tragweite und die Risiken der Studie informiert. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen und habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme freiwillig ist. **Mir ist bekannt, dass im Rahmen dieses Forschungsvorhabens personenbezogenen Daten erhoben und in pseudonymisierter (verschlüsselter) Form aufgezeichnet und gespeichert werden. Die Datenspeicherzeit beträgt 10 Jahre. Die personenbezogenen Daten werden nicht an Dritte weitergegeben. Ich weiß, dass ich mein Einverständnis zur Speicherung der personenbezogenen Daten jederzeit widerrufen kann. Im Falle des Widerrufs werden alle personenbezogenen Daten gelöscht.**

Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie.

\_\_\_\_\_  
Ort und Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Patienten

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Arztes