

# KLINISCHE UND PATHOPHYSIOLOGISCHE ASPEKTE ENTZÜNDLICHER NIERENGEFÄSSERKRANKUNGEN

Eike Wrenger, Ute Bank, Klaus Hinrich Neumann

Die primären Entzündungen der Blutgefäße (primäre systemische Vaskulitiden) gehören zu den Autoimmunerkrankungen. Hierunter werden Erkrankungen verstanden, bei denen Strukturen des eigenen Organismus durch immunkompetente Zellen oder Autoantikörper angegriffen werden. Innerhalb dieser komplexen Gruppe verschiedener Erkrankungen sind die Entzündungen der kleinen Gefäße, zu denen auch die Kapillarschlingen in den Glomeruli (Nierenkörperchen) gehören, für die Nierenfunktion von erheblicher Bedeutung, da die Wände der glomerulären Kapillaren die Filtrationsbarriere in der Niere darstellen. Vaskulitiden, welche die kleinen Gefäße der Niere betreffen, können daher zu einem raschen Nierenfunktionsverlust mit der Konsequenz einer Dialysepflichtigkeit führen. Darüber hinaus können Beteiligungen anderer Organsysteme, vor allem der Lunge, mit einem akut lebensbedrohlichen Krankheitsbild einhergehen. Die schnelle Diagnosestellung dieser Erkrankungen ist für die Prognose der betroffenen Patienten entscheidend, um durch eine frühzeitige Therapieeinleitung einerseits lebensbedrohliche Folgen und andererseits ein dialysepflichtiges Nierenversagen zu verhindern. Die vorliegende Arbeit soll verschiedene Formen der Vaskulitiden mit Nierenbeteiligung beschreiben, die aktuelle Diagnostik und Therapie aufzeigen und Teilaspekte zur Pathophysiologie, mit denen sich unsere Arbeitsgruppe in den letzten Jahren beschäftigt hat, diskutieren.

## EINTEILUNG DER VASKULITIDEN

Unsicherheiten in der Nomenklatur der autoimmunbedingten Gefäßentzündungen, der so genannten systemischen Vaskulitiden wurden 1994 in einer Konsensuskonferenz durch die heute allgemein akzeptierte Definition der autoimmunen primären Gefäßentzündungen beseitigt. Primäre Gefäßentzündungen werden von sekundären Gefäßentzündungen unterschieden, bei denen eine andere Erkrankung oder eine andere fassbare Ursache wie Medikamente oder chemische Substanzen als Ursache für die Gefäßentzündung identifiziert werden können.

Die primären systemischen Vaskulitiden werden gemäß der „Chapel Hill Consensus Conference“ in drei große Gruppen eingeteilt. Diese Einteilung basiert auf dem Gefäßkaliber der beteiligten Gefäße, wobei die jeweils kleinsten beteiligten Gefäße die Gruppe definieren (Tabelle 1). Das schließt nicht aus, dass zusätzlich durchaus auch Gefäße größeren Kalibers betroffen sein können, nie aber kleinere. In der Gruppe der Vaskulitiden der kleinen Gefäße (Arteriolen, Kapillaren wie z. B. Glomerulus, Venolen) finden sich auch die drei so genannten ANCA-assoziierten systemischen Vaskulitiden (ASV): die Wegenersche Granulomatose, die mikroskopische Polyangiitis und das Churg-Strauss Syndrom. Bei diesen Erkrankungen sind im Serum der betroffenen Patienten Antikörper gegen Proteine im Zytoplasma von bestimmten weißen Blutkörperchen, den neutrophilen Granulozyten, so genannte antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (ANCA) nachweisbar

### Vaskulitis der kleinen Gefäße (Kapillaren, Venolen, Arteriolen)

- ANCA-assoziiert
  - Wegenersche Granulomatose
  - Churg-Strauss Syndrom
  - Mikroskopische Polyangiitis
- Purpura Henoch-Schönlein
- Kutane leukozytoklastische Angiitis
- Essentielle kryoglobulinämische Vaskulitis

### Vaskulitis der mittleren Gefäße

- Polyarteriitis nodosa (Mikroaneurysmen der Nierenarterien)
- Morbus Kawasaki

### Vaskulitis der großen Gefäße

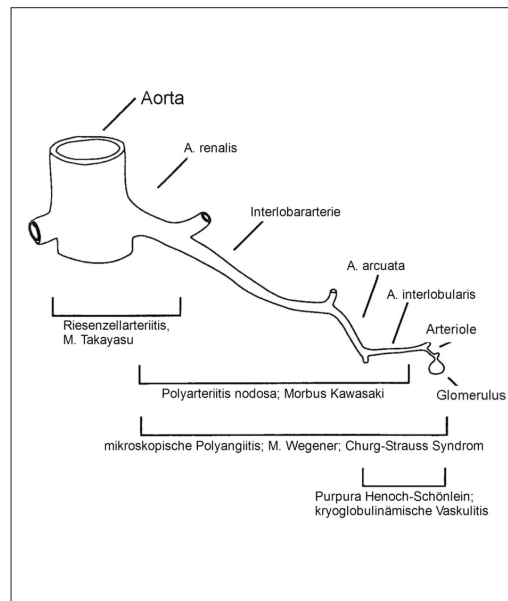
- Riesenzellarteriitis
- Takayasu Arteriitis

(s. u.). Die ASV sind dadurch charakterisiert, dass Immunkomplexablagerungen in den Gefäßwänden nicht dargestellt werden können. Auf sie soll hier eingegangen werden, während Kleingefäßvaskulitiden mit Ablagerungen von Immunkomplexen (z. B. Henoch-Schönlein Purpura, Kryoglobulinämie, rheumatische Vaskulitis, Lupusvaskulitis und Serumkrankheit) hier nicht diskutiert werden sollen. Auch die kutane leukozytoklastische Vaskulitis (Gefäßentzündung der Haut), die zusammen mit den anderen Erkrankungsformen oder auch isoliert auftreten kann, wird hier subsummiert. Auf Erkrankungen größerer Gefäße soll hier nicht eingegangen werden.

Tabelle 1  
Einteilung verschiedener primärer generalisierter autoimmunbedingter Gefäßentzündungen (Vaskulitiden) nach der Größe der jeweils kleinsten betroffenen Gefäßabschnitte („Chapel Hill Consensus Conference“).

In der Abbildung 1 sind die Gefäßabschnitte der Nieren gezeigt, die bei den verschiedenen Vaskulitiden betroffen sein können. Eine Glomerulonephritis, d. h. eine entzündliche Erkrankung der glomerulären Kapillarschlingen, bedeutet immer, dass die Diagnose einer Kleingefäßvaskulitis gestellt werden muss. Allerdings können bei den Vaskulitiden der kleinen Gefäße wie der Wegenerschen Granulomatose oder der mikroskopischen Polyangiitis, die in der Regel mit einer Glomerulonephritis einhergehen, auch größere Gefäße betroffen sein mit der Folge des Auftretens von kleinen Gefäßausackungen (so genannte Mikroaneurysmen) oder von Gewebsuntergängen.

Abbildung 1  
Die Einteilung der Vaskulitiden in die verschiedenen Erkrankungsgruppen erfolgt seit der „Chapel Hill Consensus Conference“ nach der Größe der betroffenen Gefäßareale. Hier werden die verschiedenen großen Gefäßareale der Nieren schematisch dargestellt. Die Vaskulitiden der kleinen Gefäße, zu denen die ASV mikroskopische Polyangiitis, Morbus Wegener und Churg-Strauss Syndrom gehören, sind vor allem durch das Auftreten einer Entzündung des Glomerulus (Glomerulonephritis) gekennzeichnet.



In der „Chapel Hill Consensus Conference“ wurde eine rein pathologisch-anatomische Definition vereinbart, welche die drei ANCA-assoziierten systemischen Vaskulitiden charakterisiert:

Die **Wegenersche Granulomatose** (Morbus Wegener) ist eine granulomatöse (knötchenförmige) Entzündung des Respirationstraktes, verbunden mit einer nekrotisierenden Vaskulitis, die die kleinen bis mittelgroßen Gefäße (Kapillaren, Venolen, Arteriolen, Arterien) betrifft. Eine nekrotisierende Glomerulonephritis ist häufig.

Das **Churg-Strauss Syndrom** ist charakterisiert durch eine granulomatöse Entzündung mit Beteiligung des Respirationstraktes sowie durch eine nekrotisierende Vaskulitis, die die kleinen bis mittelgroßen Gefäße betrifft (manchmal auch der Nieren). Diese Erkrankung ist assoziiert mit einem Asthma bronchiale und dem Auftreten von eosinophilen Zellen, die typischerweise bei allergischen Reaktionen auftreten.

Die **mikroskopische Polyangiitis** ist eine nekrotisierende Entzündung (Nekrose = Gewebsuntergang) ohne oder mit nur sehr geringen Immunablagerungen, welche ebenfalls die kleinen Gefäße betrifft. Eine nekrotisierende Arteriitis kleiner bis mittelgroßer Arterien kann auftreten, eine nekrotisierende Glomerulonephritis und ei-

ne Beteiligung der Lungenkapillaren kommen häufig vor. Granulome (Entzündungsknötchen) findet man bei dieser Erkrankungsform nicht. In diese Gruppe gehört auch die auf die Niere beschränkte Erkrankung ohne Nachweis von weiteren Organmanifestationen.

Diese drei Definitionen zeigen an, dass eine klinische Differenzierung manchmal sehr schwierig sein kann. Daher kann die serologische ANCA-Diagnostik ein wertvolles Hilfsmittel bei der Diagnosestellung sein (s. u.). Da die Einteilung der Erkrankungen aber nach pathologischen Gesichtspunkten vorgenommen wurde, ist die Bestimmung der ANCA's für die Einteilung der Vaskulitiden aber nicht essentiell. Die Neuerkrankungsrate der primären systemischen Vaskulitiden in Mitteleuropa beträgt etwa 42 Fälle pro Million Einwohner pro Jahr. Etwa 50 % davon sind ASV. Männer sind von der Erkrankung etwas häufiger betroffen als Frauen.

**KLINIK UND ERSCHEINUNGSBILD**

Die ASV können sich in zahlreichen Organsystemen manifestieren. Dazu gehören neben der Niere die Lunge, der Hals-Nasen-Ohren-Trakt, die Haut, die Schleimhäute, das zentrale und periphere Nervensystem, das Auge, die Muskulatur, der Gastrointestinaltrakt und das Herz. Für die Beschreibung der Krankheitsaktivität wurden verschiedene standardisierte Bewertungssysteme entwickelt, zu deren gebräuchlichsten der „Birmingham Vasculitis Activity Score“ (BVAS) und der „Disease Extent Index“ (DEI) gehören. Nur unter Verwendung solcher klinischer Bewertungssysteme sind multizentrische Untersuchungen zu verschiedenen Therapieformen möglich, da nur so Resultate des klinischen Verlaufes miteinander verglichen werden können. Ein sehr wichtiger aber unspezifischer Laborparameter für die Beurteilung der Krankheitsaktivität ist das erhöhte C-reaktive Protein (CRP). Dieser Entzündungsindikator ist bei den aktiven ASV im Gegensatz beispielsweise zu einer anderen Automimmunmkrankheit wie dem systemischen Lupus erythematodes immer erhöht. Bei Nierenbeteiligung findet man in der Urinanalyse eine erhöhte Eiweißausscheidung und eine Ausscheidung von roten Blutkörperchen glomerulären Ursprungs (dysmorphe Erythrozyurie und nicht selten auch Erythrozytenzylinder). Diese Befunde belegen das Vorliegen einer Entzündung der glomerulären Kapillare (Glomerulonephritis). Zur Diagnosesicherung ist eine Nierenbiopsie indiziert. Die Nierenbeteiligung bei allen drei Erkrankungsformen der ASV resultiert in dem gleichen histologischen Bild. Es tritt eine Zerstörung der Kapillaren und Proliferation von Bindegewebszellen mit wenigen oder keinen Immunglobulinablagerungen auf. Im frühen Stadium sieht man im Mikroskop eine segmentale fibrinoide Nekrose mit Kerntümmern und einer Ruptur der glomerulären Basalmembran (Abbildung 2a). Die späteren Stadien zeigen dann die typischen zellulären Halbmonde mit einem Kollaps des verbleibenden glomerulären Gefäßstiels, mit seg-

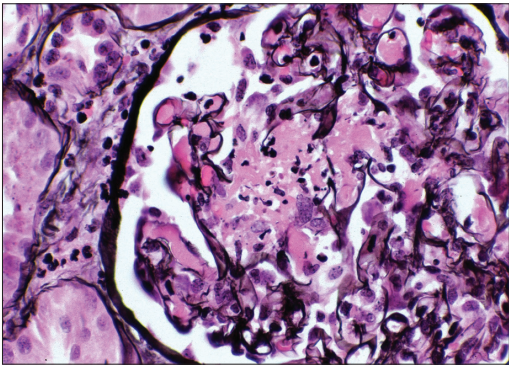


Abbildung 2a  
„Pauci-immune“ nekrotisierende Glomerulonephritis in einem frühen Stadium. Dargestellt ist ein Nierenkörperchen (Glomerulus) mit einer segmentalen fibrinoiden Nekrose mit eingeschlossenen Kernresten und einer glomerulären Basalmembranruptur.  
Jones Silberfärbung. Vergrößerung 400fach

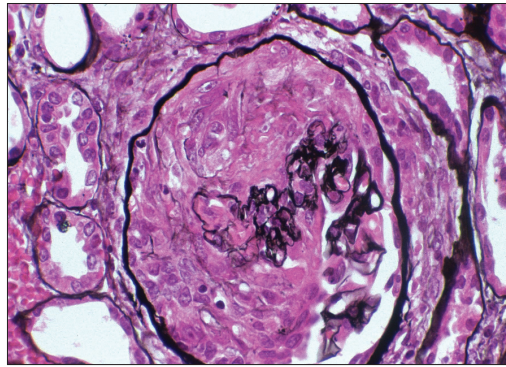


Abbildung 2b  
„Pauci-immune“ nekrotisierende Glomerulonephritis in einem späten Stadium. Dargestellt ist ein Nierenkörperchen (Glomerulus) mit Ausbildung eines so genannten zellulären Halbmondes (extrakapilläre Proliferation). Es ist zu einem Kollaps der verbleibenden glomerulären Kapillarschlinge und zu einer segmentalen fibrinoiden Nekrose gekommen. Gleichzeitig findet sich extrakapillär Fibrin und nekrotisches Material.  
Jones Silberfärbung. Vergrößerung 400fach.

mentaler fibrinoider Nekrose und extrakapillärem Fibrin und nekrotischem Material (Abbildung 2b). In den Nieren fehlt in der Regel eine typische granulomatöse Entzündung, die man bei der Wegenerschen Granulomatose beispielsweise in der Lunge oder im Hals-Nasen-Ohren-Bereich finden kann. Das dargestellte unterschiedliche Ausmaß des unter dem Mikroskop im Biopsiematerial nachweisbaren Schadens macht deutlich, dass eine frühzeitige Diagnose und damit auch eine frühzeitige Therapieeinleitung für die Prognose der Nierenbeteiligung entscheidend ist. Ein Aufhalten des Krankheitsprozesses in einem frühen Stadium kann zur Erhaltung bzw. sogar zur deutlichen Besserung der Nierenfunktion führen. Wenn allerdings schon zahlreiche Nierenkörperchen abgestorben und bindegewebig durchsetzt sind, kann auch ein Aufhalten des Autoimmunprozesses nicht wieder zu einer wesentlichen Besserung der Nierenfunktion führen.

#### ANTINEUTROPHILE ZYTOPLASMATISCHE ANTIKÖRPER

Erstmals 1985 wurde beschrieben, dass bei Patienten mit Wegenerscher Granulomatose im Blut zirkulierende Antikörper gegen weiße Blutkörperchen, den neutrophilen Granulozyten und den Monozyten im peripheren Blut nachweisbar waren. Es zeigte sich, dass diese Marker sehr hilfreich in der Diagnostik der Vaskulitiden der kleinen Gefäße sind, die daraufhin schließlich auch als ANCA-assoziierte Vaskulitiden bezeichnet wurden (ASV). Die Testmethoden für den Nachweis von ANCA sind noch nicht standardisiert, so dass verschiedene Labore in einigen Fällen unterschiedliche Resultate liefern können. Das trifft vor allem für die indirekte Immunfluoreszenzmikroskopie zu. In dieser Untersuchungsmethode können zwei verschiedene Färbeverhalten unterschieden werden. Wenn alko-

holfixierte neutrophile Granulozyten nach Patientenserumkontakt in der indirekten Immunfluoreszenzmikroskopie ein zytoplasmatisches Färbeverhalten mit zentraler Akzentuierung zeigen, wird dieses Serum als positiv für c-ANCA bezeichnet. Das Antigen für diese c-ANCA ist in den meisten Fällen die Proteinase 3 (PR3), ein Enzym, das in den azurophilen Granula der neutrophilen Granulozyten vorkommt. Diese ANCA können dann auch als PR3-ANCA im ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) quantitativ gemessen werden. Wenn die Färbung in der indirekten Immunfluoreszenzmikroskopie von alkoholfixierten neutrophilen Granulozyten eine perinukleäre Verteilung zeigt, wird das Serum als positiv für p-ANCA bezeichnet. Bei der indirekten Immunfluoreszenzmikroskopie zum Nachweis von ANCA ist die Alkoholfixierung der neutrophilen Granulozyten von besonderer Bedeutung. Nach Formalinfixierung beispielsweise werden keine Unterschiede gefunden. Das Antigen der p-ANCA ist in den meisten Fällen Myeloperoxidase (MPO-ANCA im ELISA). Dieses Enzym kommt physiologisch ebenfalls in den azurophilen Granula der neutrophilen Granulozyten (weiße Blutzellen) vor. Allerdings wurden für p-ANCA mehr als für c-ANCA auch zahlreiche andere Antigenspezifitäten beschrieben, welche bei anderen Autoimmunerkrankungen vorkommen können (z. B. bei entzündlichen Darmerkrankungen u. a.). Die Wegenersche Granulomatose ist meist mit dem Nachweis von c-ANCA und PR3-ANCA assoziiert, die mikroskopische Polyangiitis und das Churg-Strauss Syndrom dagegen mit p-ANCA und MPO-ANCA. Bei Kombination der beiden Testmethoden liegt die diagnostische Spezifität (Genauigkeit) bei jeweils 99 % für die Wegenersche Granulomatose bei positivem c-ANCA und positivem PR3-ANCA und für die mikroskopische Po-

**Abkürzungen**

- ANCA*  
anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper
- ASV*  
ANCA-assoziierte systemische Vaskulitiden
- c-ANCA*  
zytoplasmatische ANCA
- CD3*  
Teil des T-Zell-Rezeptor-Komplexes
- CD4*  
Oberflächenmarker von T-Helfer-Lymphozyten
- CD8*  
Oberflächenmarker von zytotoxischen T-Zellen
- ELISA*  
Enzyme linked immunosorbent assay
- ICAM-1*  
Intercellular Adhesion Molecule-1 (CD2)
- IFN-γ*  
Interferon-γ (produziert vor allem von TH1-Zellen)
- IIF*  
indirekte Immunfluoreszenz

lyangiitis bei positivem p-ANCA und positivem MPO-ANCA. Die Sensitivität für die positive Kombination beträgt für die Wegenersche Granulomatose 73 % und für die mikroskopische Polyangiitis 67 %. Dies zeigt, dass die Wertigkeit des ANCA-Nachweises in der indirekten Immunfluoreszenzmikroskopie (IIF) durch den zusätzlichen ELISA deutlich erhöht werden kann. Es zeigt aber auch, dass bei einem Teil der Patienten mit Kleingefäßvaskulitiden die ANCA-Tests negativ bleiben können. Der Frage, welchen Test (IIF oder ELISA) man bei Krankheitsverdacht zuerst einsetzen sollte, wurde erst kürzlich nachgegangen. Die höchste Sensitivität wurde erreicht für die initiale Kombination der ELISA für PR3-ANCA und MPO-ANCA (72,1 %). Die höchste Spezifität von 99,6 % zeigte der c-ANCA in der IIF. Eine optimale Trefferquote bei minimalem Zeitaufwand kann daher erreicht werden, wenn als Screeningverfahren bei klinischem Verdacht auf ASV zunächst die ELISA-Tests für PR3- und MPO-ANCA eingesetzt werden. Eine spätere Bestätigung kann dann durch einen IIF (c-ANCA oder p-ANCA) erfolgen.

Nach erfolgreicher Therapie kommt es in der Remission (Krankheitsstillstand) bei vielen Patienten zu einem Verschwinden der ANCA. Allerdings bekommen bis zu 80 % der Patienten im weiteren Verlauf Rückfälle der Erkrankung. Dieses Rezidivrisiko ist höher bei Patienten, die initial PR3-ANCA positiv waren. Sind allerdings auch in der Phase des Krankheitsstillstandes weiterhin PR3-ANCA nachweisbar, besteht das höchste Rezidivrisiko.

Eine direkte Beziehung zwischen der Höhe der ANCA-Titer und der unmittelbaren Krankheitsaktivität besteht offensichtlich nicht. Wir konnten 30 Patienten mit ASV über vier Jahre prospektiv beobachten und analysierten durch monatliches Monitoring 471 Seren. Dabei zeigte sich keine Korrelation zwischen den ANCA (c-ANCA, PR3-ANCA und p-ANCA, MPO-ANCA) und der mit dem BVAS gemessenen klinischen Krankheitsaktivität. Auch bestand zwischen aktiver und inaktiver Erkrankung kein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe der ANCA. Andere Untersucher kamen zu einem ähnlichen Ergebnis. Die Problematik ist aber noch strittig. In manchen Studien wurde gefunden, dass es nach einem signifikanten Anstieg der ANCA in häufig (mehr als 50 %) im weiteren Verlauf zu einem Rezidiv kam. Daher wird eine regelmäßige Bestimmung von ANCA weiterhin empfohlen. Bei Anstieg der Werte sollten die Patienten zumindest engmaschig überwacht werden. Bei den einzelnen Patienten gibt es erhebliche individuelle Unterschiede. Bei einigen Patienten kommt es nach einem ANCA-Anstieg zu einem Rezidiv, andere Patienten können trotz persistierend erhöhter ANCA-Werte in einer stabilen Remission bleiben. Eine generelle Indikation zur Verstärkung der immunsuppressiven Therapie allein auf der Basis von ANCA-Titern kann daher nicht allgemein empfohlen werden.

**IMMUNSUPPRESSIVE THERAPIE**

Die Prognose von Patienten mit ASV hat sich unter der immunsuppressiven Pharmakotherapie dramatisch verbessert. Eine Therapie auf der Basis von Kortikosteroiden und der alkylierenden und in die Zellteilung eingreifenden Substanz Cyclophosphamid hat das Einjahresüberleben dieser Patienten von weniger als 20 % auf 80 bis 90 % erhöht. Das Behandlungskonzept der aggressiven ASV mit schwerem Verlauf (insbesondere einer Nierenbeteiligung) ist gleichartig und umfasst drei Phasen:

- 1) Induktion einer Remission (Initialtherapie),
- 2) Erhaltung der Remission und
- 3) Behandlung von Rezidiven.

Wegen der langen Erfahrung und der längsten Nachbeobachtungszeit wird die tägliche orale Cyclophosphamid-Kortikosteroid-Kombinationstherapie vielfach als Initialtherapie angewendet. Bei der Verlaufsanalyse von 158 Patienten mit einer Wegenerschen Granulomatose nach einer mittleren Beobachtungszeit von acht Jahren (von sechs Monaten bis zu 24 Jahren) zeigten sich folgende Ergebnisse: Die Überlebensrate der Patienten betrug 80 %, die meisten Todesfälle waren bedingt durch die Grunderkrankung oder durch Nebenwirkungen der Therapie oder durch beides. Eine deutliche klinische Besserung wurde bei über 90 % der behandelten Patienten gesehen, wobei 75 % der Patienten eine komplette Remission (Krankheitsstillstand) erreichten. Von 98 Patienten, die länger als fünf Jahre nachbeobachtet wurden, erreichte etwa die Hälfte stabile Remissionen. Die relativ langen Behandlungszeiten und die unter der oralen Therapie sehr hohen kumulativen Dosen von Cyclophosphamid sollen für eine Reihe von unerwünschten Wirkungen verantwortlich sein. Die orale Cyclophosphamidtherapie führte bei 57 % der weiblichen Patienten zu einem Ausbleiben des Eisprungs und der Regelblutung, was länger als ein Jahr anhält. Die Gonadenfunktion bei Männern ist ebenfalls beeinflusst (Abnahme der Spermienproduktion). Unter Cyclophosphamid wurden folgende Komplikationen berichtet: Blasenentzündung (50 %), Blasenkarzinom (5,6 %), Myelodysplasie (2 %), Lymphome (0,7 %). Der erhebliche gleichzeitige Kortikosteroideinsatz führte zu Infektionen, zur Linsentrübung (21 %), zum Diabetes mellitus (8 %), zu Skelettfrakturen (11 %) und zu aseptischen Knochennekrosen (3 %). Um die kumulative Dosis von Cyclophosphamid zu reduzieren, wurde eine intermittierende monatliche intravenöse Pulstherapie als mögliche Alternative etabliert. Nach wie vor wird diese Art der Therapie, die ursprünglich für die Therapie der Lupusnephritis etabliert wurde, kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse von drei prospektiven Vergleichsstudien mit insgesamt 143 Patienten zeigte, dass bei vergleichbaren Patienten die intravenöse Pulstherapie und die orale Dauertherapie eine gleiche Effektivität bezüglich der Induktion einer Remission aufweisen. Die intravenöse Therapie mit der geringeren Kumulativdosis von Cyclophosphamid zeigte eine geringere Toxizität

vor allem im Auftreten schwererer Infektionen als die orale Therapie, allerdings mit einem leichten Trend zu einer etwas höheren Rezidivrate unter der Pulstherapie. Über Langzeitkomplikationen wie Induktion von malignen Erkrankungen (Blasenkarzinome, Lymphome) konnten wegen der geringen Nachbeobachtungszeit keine Aussagen gemacht werden. Wir favorisieren bei unseren Patienten die intermittierende intravenöse monatliche Cyclophosphamidpulstherapie in Kombination mit Kortikosteroiden. In einer retrospektiven Analyse von 52 Patienten mit ASV oder systemischem Lupus erythematodes, die in unserer Einrichtung mit Cyclophosphamidpulstherapie zwischen 1994 und 2000 behandelt wurden, zeigten sich unter dieser Therapie nur bei neun Patienten in dem langen Beobachtungszeitraum schwerere Infektionen, die eine stationäre Behandlung mit Gabe von Antibiotika, Antimykotika oder antiviralen Medikamenten erforderlich machten. Ein Patient, der aber gleichzeitig ein schweres Rezidiv hatte, verstarb mit einer Pilzpneumonie. Eine Cytomegalievirusinfektion (CMV) ist eine typische infektiologische Komplikation unter einer immunsuppressiven Therapie. Zwischen Juni 1998 und März 2002 wurden 30 Patienten mit neu aufgetretener ASV in eine prospektive Studie unter Immunsuppression aufgenommen. Bei diesen Patienten erfolgten engmaschige serologische Untersuchungen bezüglich der Serokonversion (Auftreten von Antikörpern gegen CMV) und des Auftretens einer klinisch bedeutsamen Infektion. Wir fanden bei 480 Kontrolluntersuchungen keinen Hinweis auf eine klinisch relevante neu aufgetretene oder Reaktivierung einer CMV-Infektion. In der Literatur sind dagegen unter oraler Therapie tödlich verlaufende Infektionen beschrieben. Dies verdeutlicht zusätzlich die bezüglich der Nebenwirkungen recht gut verträgliche intravenöse Cyclophosphamidpulstherapie. Bei den seit 1998 eingeschlossenen Patienten wurde ein neu aufgetretenes und möglicherweise mit Cyclophosphamid assoziiertes Krebsleiden bisher nicht gefunden.

Die Cyclophosphamidtherapie kann daher selbst zu einer signifikanten Morbidität mit möglicher erhöhter Inzidenz von Malignomen und mit potenziell lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen. Um die Gesamtoxizität zu minimieren bei gleichzeitiger weiterer Immunsuppression zur Risikoreduktion für das Auftreten von Rezidiven (Erkrankungsrückfällen), wurden verschiedene Erhaltungstherapien ohne Cyclophosphamid erprobt. Unabhängig von der Art der Erhaltungstherapie muss die gesamte Dauer der medikamentösen immunsuppressiven Therapie empirisch ermittelt werden, da Studien zu dieser Problematik bisher nicht vorliegen. Die regelmäßige Messung der antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper (ANCA) kann in dieser Entscheidung hilfreich sein (s. o.). Für die Erhaltung der Remission können verschiedene immunsuppressiv wirkende Medikamente eingesetzt werden, die auch in der Transplantationsmedizin als Langzeitmedikamente dienen. Zwei effektive Substanzen schei-

nen Mycophenolatmofetil und Azathioprin zu sein. Alternativ kann in der Remission das Dosierungsintervall der Cyclophosphamidpulstherapie verlängert werden. Der Effekt einer frühen Umstellung zur Remissionserhaltung mit dem weniger toxischen Azathioprin wurde jetzt in einer großen Studie untersucht. Nach Eintritt einer Remission wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip in zwei verschiedene Gruppen aufgeteilt und in einer Gruppe mit oraler täglicher Cyclophosphamidgabe weiterbehandelt. In der anderen Gruppe wurde die Therapie nach Eintritt der Remission auf orales tägliches Azathioprin umgestellt. In beiden Gruppen wurden niedrig dosiert Kortikosteroide weitergegeben. Die Patienten wurden für mindestens 18 Monate beobachtet. Das Ergebnis war, dass ein Absetzen von Cyclophosphamid nach Erreichen einer Remission und ein Ersatz durch das Immunsuppressivum Azathioprin nicht zu einem Anstieg der Rückfallrate führte. Daher kann die Dauer der Cyclophosphamidtherapie möglicherweise reduziert werden. Innerhalb der kurzen Beobachtungszeit dieser Studie gibt es zwar keine Unterschiede bezüglich der akuten Nebenwirkungen, bezüglich der Langzeittoxizität (Krebserkrankungen, Unfruchtbarkeit) kann eine Reduktion der kumulativen Cyclophosphamiddosis aber vielleicht von Nutzen sein.

Nach dem endgültigen Versagen der Nieren, können dialysepflichtige Patienten mit ASV in der Remission nierentransplantiert werden. Diese Patienten weisen kein höheres Risiko für die Transplantation auf als andere Patienten auf der Warteliste. Die Rezidivrate nach Transplantation scheint bei diesen Patienten, die ja nach der Transplantation eine Dauerimmunsuppression erhalten, geringer zu sein als vor der Transplantation.

### MÖGLICHE BEDEUTUNG DER PROTEINASE-3 IN DER IMMUNREGULATION

Die Proteinase-3 (PR3) ist ein Enzym, welches in den azurophilen Granula der neutrophilen Granulozyten (weiße Blutzellen) vorkommt. Dort sind auch noch andere Enzyme gespeichert, beispielsweise Neutrophilenelelastase, Cathepsin G und Azurocidin. PR3 kommt auch in anderen Blutzellen, wie den Monozyten vor und wird bei myeloischen Leukämien überexprimiert. Granulaproteine, darunter auch PR3, werden nach starker Stimulation aus den Granula der Zellen freigesetzt. Es handelt sich bei der PR3 um eine Endopeptidase, die mit bestimmter Spezifität innerhalb von Peptidmolekülen spalten kann. Einige natürliche Substrate sind inzwischen identifiziert. Im Plasma und Gewebe kommen natürliche Hemmstoffe für das Enzym vor, deren bekanntester Vertreter das Alpha-1-Antitrypsin ist. Die Proteinase-3 ist nicht nur am Gewebsabbau, sondern auch an der Modulation von Zytokinen und ihren Rezeptoren beteiligt. Das Enzym Myeloperoxidase (MPO) kommt ebenfalls in den azurophilen Granula der Neutrophilen vor und katalysiert die Bildung von Hypochlorsäure. Wir wol-

### Abkürzungen

<i>IL-12</i>	Interleukin-12 (TH1-Zytokin)
<i>IL-18</i>	Interleukin-18 = Interferon- $\gamma$ inducing factor
<i>IL-1<math>\beta</math></i>	Interleukin-1-beta
<i>IL-2</i>	Interleukin-2
<i>IL-4</i>	Interleukin-4 (aus TH2-Zellen)
<i>IL-8</i>	Interleukin-8
<i>MCP-1</i>	Monocyte Chemoattractant Protein-1
<i>MPO</i>	Myeloperoxidase
<i>NE</i>	Neutrophilenelelastase
<i>p-ANCA</i>	perinukleäre ANCA
<i>PR3</i>	Proteinase-3
<i>sIL-2R</i>	löslicher Interleukin-2- Rezeptor
<i>TCR</i>	T-Zell-Rezeptor
<i>TNF-<math>\alpha</math></i>	Tumor-Nekrose-Faktor-alpha
<i>VCAM-1</i>	Vascular Cell Adhesion Mole- cule-1 (CD106)

len im Folgenden vor allem auf die Modellvorstellung der Bedeutung der PR3 in der Immunregulation bei ASV eingehen.

Wir fanden bei Patienten mit aktiver ASV eine gegenüber gesunden Kontrollpersonen erheblich vermehrte Anzahl von im Blut zirkulierenden neutrophilen Granulozyten mit sehr hoher PR3-Membranexpression. Interessant war, dass auch nach Eintritt einer Remission unter einer Cyclophosphamidtherapie diese Anzahl erhöht blieb. Dies könnte eine Erklärung dafür sein, warum bei den ASV die Rezidivrate hoch ist (über 50 % innerhalb von fünf Jahren vor allem bei den PR3-ANCA-positiven Fällen). Auch von anderen Arbeitsgruppen wurde beschrieben, dass eine stabil-hohe Expressionsrate von PR3 auf neutrophilen Granulozyten das Risiko für eine Vaskulitisentstehung erhöht. Dagegen exprimieren nicht-aktivierte neutrophile Granulozyten nur sehr kleine Mengen PR3 auf ihrer Oberfläche.

**INTERAKTION ZWISCHEN ANCA UND NEUTROPHILEN**

Die Theorie über die Bedeutung von Autoantigenen und ANCA's für die Entstehung einer Vasculitis wird in Abbildung 3 schematisch vorgestellt (die roten Kleinbuchstaben beziehen sich auf Erklärungen im Text). Die initialen Prozesse, die die Autoimmunantwort mit Verlust der Toleranz gegenüber den Enzymen aus den neutrophilen Granulozyten und der begleitenden Entwicklung von ANCA gegen das Zielantigen PR3 (oder

MPO) induzieren, sind noch unbekannt. Diskutiert werden bakterielle Infektionen (z. B. Staphylococcus aureus), verschiedene Medikamente und auch Umweltfaktoren (z. B. Quarzsand). Dabei scheinen molekulare Ähnlichkeiten bestimmter Fremdantigene zu Vaskulitis-typischen Autoantigenen letztlich zu einer Autoimmunreaktion gegen die Granulaproteine der neutrophilen Granulozyten zu führen.

Die primäre Immunreaktion ist mit der Produktion einer Reihe von entzündungsfördernden Zytokinen wie TNF- $\alpha$ , IL-1- $\beta$  und IL-8 durch Monozyten/Makrophagen verbunden (a), die zu einer Aktivierung neutrophiler Granulozyten, T-Zellen und B-Lymphozyten (b) führen. Die aktivierten neutrophilen Granulozyten setzen große Mengen von Proteinen aus den Speichergranula frei, wobei einige Enzyme wie die PR3 nach der Freisetzung bevorzugt an der Membranoberfläche der Zellen binden (c). Gleichzeitig werden von den neutrophilen Granulozyten und anderen Zelltypen weitere entzündungsfördernde Zytokine und auch Chemokine (Zell-Lockstoffe) wie IL-8 freigesetzt, was zu einer deutlichen Verstärkung dieser Prozesse beiträgt (d, e). Vermutlich wird durch die bereits erwähnten molekularen Ähnlichkeiten zwischen ursprünglich entzündungsauslösendem Fremdantigenen und den körpereigenen Antigenen (Autoantigenen) wie PR3 nun ein verhängnisvoller und sich verstärkender Prozess ausgelöst, der einem *circulus vitiosus* gleicht: Die Antikörper als Produkte der primären spezifischen Im-

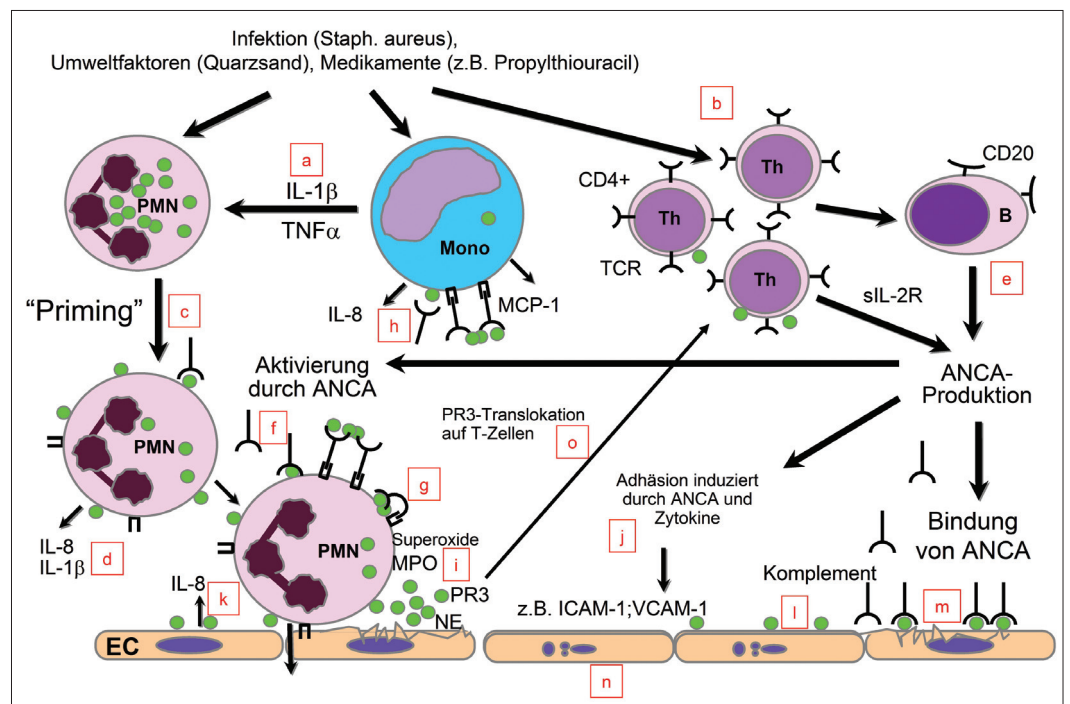


Abbildung 3 Schematische Darstellung der Theorie über die Entstehung einer Vasculitis bei einer Interaktion zwischen ANCA und PR3. Die roten Kleinbuchstaben beziehen sich auf Angaben im Text.

Abkürzungen:

PMN: Neutrophile Granulozyten; Mono: Monozyten; Th: T-Helferzellen; B: B-Zellen; EC: Endothelzellen.

Die weiteren Abkürzungen sind in einer Liste auf den Seiten 38 und 39 zusammengefasst.

munreaktion, die ursprünglich in Reaktion auf ein Fremdantigen gebildet wurden, erkennen und binden nun an die auf den Neutrophilenmembranen gebundenen oder zirkulierenden körpereigenen Proteine (f). Bei Bindung der Autoantigen-ANCA-Komplexe an antikörperspezifische Rezeptoren wird eine weitere Aktivierung verschiedener Immunzelltypen induziert (g). Diese Aktivierung mündet wiederum in eine verstärkte Freisetzung von Autoantigenen und immunstimulierenden Zytokinen, welche erneut die Autoantikörperproduktion (e) und Aktivierung verschiedener Immunzellen stimulieren. Nicht nur neutrophile Granulozyten, auch andere Zellen können Ziele von ANCA sein. Monozyten (die im Blut zirkulierenden Vorläufer der Gewebsfresszellen = Makrophagen) exprimieren PR3 und MPO, eine ANCA-induzierte Monozytenaktivierung führt zur erhöhten Produktion von Chemokinen wie IL-8 und MCP-1 (h).

Das Immunsystem verfügt über Regulationsmechanismen, welche die Stärke und Dauer einer Immunreaktion kontrollieren und somit auch den oben beschriebenen Prozess der sich verstärkenden Immunaktivierung begrenzen können. Diese Regulationsmechanismen scheinen generell bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen nicht ausreichend wirksam zu sein. Die wichtigsten Regulatoren sind spezielle T-Lymphozyten, so genannte regulatorische T-Zellen (Treg). Während viele T-Helferzellen übermäßig aktiviert sind und den Entzündungsprozess und die Autoantikörperproduktion antreiben (e), scheinen Treg-Zellen bei Autoimmunerkrankungen ihre immunsupprimierende Funktion zu verlieren. In diesem Zusammenhang ist von Interesse, dass der Rezeptor für den T-Zellwachstumsfaktor IL-2, der ein wichtiges Erkennungsmerkmal regulatorischer T-Lymphozyten ist, bei Vaskulitispatienten in erhöhten Konzentrationen im Blutplasma zirkuliert.

#### MECHANISMEN DER BLUTGEFÄSSCHÄDIGUNG

Die beschriebenen Prozesse führen zu einer Aktivierung der neutrophilen Granulozyten und zur Freisetzung zahlreicher potenziell zytotoxischer Substanzen, die das Gefäßendothel (Zellschicht, die das Gefäßlumen auskleidet) zerstören können: Sauerstoffradikale (Superoxide), proteolytische Enzyme wie PR3, MPO und Elastase (NE), Zytokine, Chemokine und Stickoxid (NO) (i). Damit neutrophile Granulozyten eine signifikante Schädigung des Endothels („eigentliche Gefäßentzündung = Vaskulitis“) vermitteln können, müssen sie mit den Endothelzellen Kontakt aufnehmen können, was eine Adhäsion an die Gefäßwand voraussetzt (j). In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass PR3- bzw. MPO-spezifische ANCA die Adhäsion der Neutrophilen an Gefäßendothelzellen begünstigen. Zudem wurde ein endothelialer Membranrezeptor für die PR3 identifiziert, welcher die Bindung von PR3 auf den Endothelzellen vermittelt, mit der Folge

einer vermehrten Sekretion des Zytokins IL-8 (k) und auch einer vermehrten Expression von Adhäsionsmolekülen (z. B. ICAM-1 und VCAM-1) (l). Die Folge einer ANCA-Bindung auf den Endothelzellen kann neben einer Auflösung der Endothelzellen (m) auch eine Endothelzellapoptose (programmierter Zelltod) sein (n).

Nach Aktivierung der neutrophilen Granulozyten durch ANCA wird eine beschleunigte Apoptose induziert. Diese neutrophilen Granulozyten weisen zwar die morphologischen Befunde der Apoptose auf, allerdings fehlen einige Oberflächenveränderungen, die normalerweise die Apoptose begleiten (Phosphatidylserinexpression). Phosphatidylserin ist wichtig für die Erkennung apoptotischer Zellen durch Fresszellen, die diese Zellen ohne Freisetzung von entzündungsinduzierendem Zellinhalt beseitigen. Nach ANCA-Kontakt sind diese Fresszellen inhibiert. Das kann dazu führen, dass absterbende Neutrophile doch noch vermehrt zytotoxische Substanzen freisetzen.

#### BEDEUTUNG VON T-LYMPHOZYTEN

Das Fortschreiten der vaskulitischen Läsionen ist unter anderem begleitet durch Rekrutierung von T-Lymphozyten. Einigen Arbeitsgruppen ist der Nachweis von autoreaktiven T-Zell-Klonen bei Patienten mit ASV gelungen. In vaskulitischen Gewebläsionen akkumulieren sowohl Helferzellen (CD4 positiv) wie auch Suppressorzellen (CD8 positiv). T-Lymphozyten tragen wahrscheinlich zur rezidivierenden Verlaufsform der ASV bei.

Auffallenderweise fanden wir bei Patienten mit ASV eine Bindung von PR3 an die Oberflächenmembranen von T-Lymphozyten *in-vivo*. *In-vitro*-Experimente zeigten, dass PR3 konzentrationsabhängig an Lymphozyten bindet. Durch Kokultivierungsexperimente *in-vitro* konnte gezeigt werden, dass offensichtlich eine Translokation von PR3 aus aktivierten neutrophilen Granulozyten auf T-Zellen durch engen Zell-Zell-Kontakt stattfinden kann (o). Weiter konnte in unseren Experimenten nachgewiesen werden, dass die Proliferation der T-Zellen durch aktivierte neutrophile Granulozyten und durch aktive PR3 reduziert werden kann. Es kommt zu einer veränderten Oberflächenexpression kostimulatorischer Moleküle auf T-Zellen nach Inkubation mit PR3. Schließlich konnte nachgewiesen werden, dass PR3-Moleküle die Apoptose von CD4-positiven T-Helferzellen auslösen. Das könnte die häufig bei Vaskulitispatienten beobachtete niedrige Zahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie) und das ungewöhnliche inverse CD4/CD8-Verhältnis verursachen.

Der Nachweis einer zellvermittelten Immunität mit T-Zellen, Makrophagen und Fibrin in der Abwesenheit von Immunglobulinen in der vaskulitischen Gewebläsion legt das Vorhandensein einer T-Helferzell-Typ 1 (TH1)-artigen Zytokinantwort nahe, vermittelt durch Interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) und IL-2. Weitere Hinweise für eine TH1-Ausrichtung (viel IFN- $\gamma$ , wenig IL-4)

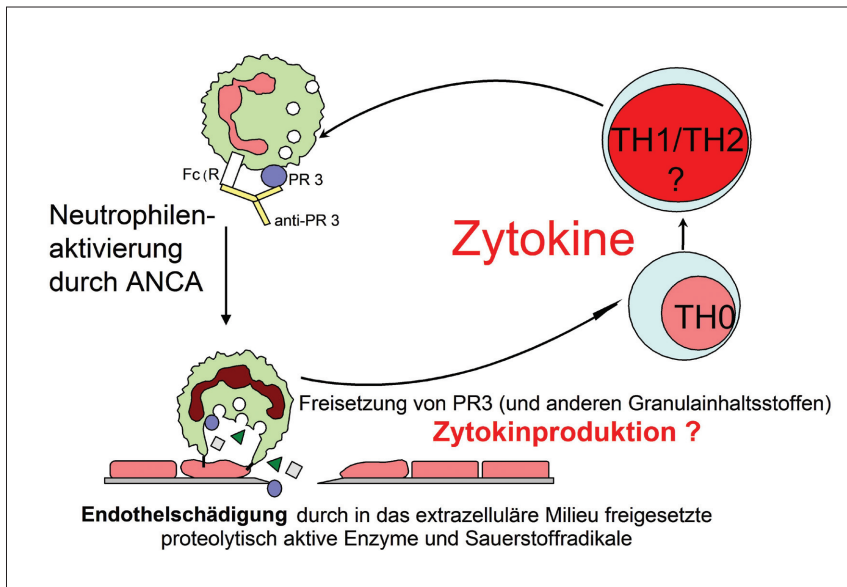


Abbildung 4  
Schematische Darstellung der möglichen Regulatorfunktion der neutrophilen Granulozyten. Über eine eigene Zytokinproduktion können Neutrophile möglicherweise an der Polarisierung der Immunantwort der T-Helferzellen mitwirken.

wurden durch die Analyse von Zytokinen aus polyklonalen T-Zellen, T-Zell-Linien, oder -Klonen, isoliert aus peripherem Blut, aus der Nasenschleimhaut oder der Spülflüssigkeit der Bronchien von Patienten mit Wegenerscher Granulomatose gewonnen. Die Zytokinanalyse nach unspezifischer Stimulation mit anti-CD3 und Mitosestimulatoren zeigt vor allem erhöhte IFN- $\gamma$  Produktion. Interleukin-18 ist ein vielseitig wirksames Zytokin, welches in der chronischen Entzündung an der Initiierung und an der Expansion möglicher autoreaktiver T-Helferzell-Typ 1 (TH1)-Immunantworten beteiligt ist. Wir konnten nachweisen, dass die Höhe des Interleukin-18-Spiegels *in-vivo* mit der Krankheitsaktivität bei Patienten mit aktiven ASV korreliert. Dies unterstreicht die wahrscheinliche Ausrichtung in Richtung einer TH1-Immunreaktion.

**NEUTROPHILE GRANULOZYTEN  
IN DER IMMUNREGULATION**

Es konnte gezeigt werden, dass neutrophile Granulozyten Zytokine produzieren können und damit nicht nur ausschließlich Effektorzellen der angeborenen Immunantwort sind. Wir fanden bei Erkrankungen, die mit neutrophilen Granulozyten assoziiert sind, wie den ASV und auch der

schweren bakteriellen Infektion im Vergleich zu Kontrollen deutlich erhöhte Spiegel von IL-18 und IL-12 (TH1-Zytokine) *in-vivo*. In isolierten neutrophilen Granulozyten (stimuliert und unstimuliert) gesunder Spender konnte unsere Arbeitsgruppe *in-vitro* messenger-RNA sowohl von IL-18 wie auch von IL-12 nachweisen. Dies weist darauf hin, dass neutrophile Granulozyten selbst IL-18 und IL-12 bilden können. In den Kulturüberständen von isolierten neutrophilen Granulozyten waren nur nach Stimulation die Konzentrationen von IL-18 und IL-12 erhöht. In einem Bioassay konnten wir nachweisen, dass die Überstände stimulierter neutrophiler Granulozyten tatsächlich die Interferon- $\gamma$ -Produktion in isolierten T-Zellen steigern konnten. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass neutrophile Granulozyten nicht nur Effektorzellen der Gewebezerstörung sind, sondern auch regulativ wirken, indem sie möglicherweise durch eigene IL-18-Produktion zur Polarisierung in Richtung auf eine TH1-Immunreaktion beitragen können (Abbildung 4).

**AUSBLICK**

Die geschilderten experimentellen Konzepte zur Pathophysiologie der ASV und die Entwicklung von neuen biologisch wirksamen Medikamenten (so genannte „Biologicals“) haben zu neueren Therapieformen geführt, die in Erprobung sind und noch nicht abschließend beurteilt werden können. Es wurde die Bedeutung von Tumor-Nekrose-Faktor-alpha (TNF- $\alpha$ ) für die Aktivierung der neutrophilen Granulozyten dargestellt. Eine Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie mit einem löslichem TNF- $\alpha$ -Rezeptor oder einem TNF- $\alpha$ -Antikörper führte zu ersten Erfolgen. Es wurde gezeigt, dass eine T-Zell-Verminderung mittels polyklonaler oder monoklonaler Antikörper zu Erfolgen bei sonst therapierefraktären Fällen führte, allerdings mit erheblichen Nebenwirkungen. Oben wurde dargestellt, dass ANCA durchaus eine pathogenetische Bedeutung haben. Aktuell wird daher untersucht, ob eine Verminderung der B-Zellen durch einen anti-CD20-Antikörper über eine verminderte ANCA-Produktion effektiv bei der Therapie der ASV sein kann.



## Literaturhinweise

- /1/ Jennette, J.C., R.J. Falk, K. Andrassy, P.A. Bacon, J. Churg, W.L. Gross, E.C. Hagen, G.S. Hoffman, G.G. Hunder, and C.G. Kallenberg. 1994. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 37:187-192.
- /2/ Jennette, J.C., and R.J. Falk. 1997. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337:1512-1523.
- /3/ Gross, W.L., A. Trabandt, and E. Reinhold-Keller. 2000. Diagnosis and evaluation of vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 39:245-252.
- /4/ Luqmani, R.A. 2002. Assessing disease activity in the systemic vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 14:23-28.
- /5/ van der Woude, F.J., N. Rasmussen, S. Lobatto, A. Wiik, H. Permin, L.A. van Es, M. van der Giessen, G.K. van der Hem, and T.H. The. 1985. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1:425-429.
- /6/ Niles, J.L., R.T. McCluskey, M.F. Ahmad, and M.A. Arnaout. 1989. Wegener's granulomatosis autoantigen is a novel neutrophil serine proteinase. *Blood* 74:1888-1893.
- /7/ Falk, R.J., and J.C. Jennette. 1988. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 318:1651-1657.
- /8/ Hagen, E.C., M.R. Daha, J. Hermans, K. Andrassy, E. Csernok, G. Gaskin, P. Lesavre, J. Ludemann, N. Rasmussen, R.A. Sinico, A. Wiik, and F.J. van der Woude. 1998. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int* 53: 743- 753.
- /9/ Russell, K.A., E. Wiegert, D.R. Schroeder, H.A. Homburger, and U. Specks. 2002. Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies under actual clinical testing conditions. *Clin Immunol* 103:196-203.
- /10/ Stegeman, C.A. 2002. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) levels directed against proteinase-3 and myeloperoxidase are helpful in predicting disease relapse in ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 17:2077-2080.
- /11/ Cohen Tervaert, J.W. 2003. ANCA testing in monitoring the activity of the disease. *Kidney Blood Press Res* 26:226-230.
- /12/ Hoffnagel, G.S., G.S. Kerr, R.X. Leavitt, C.W. Hallahan, R.S. Lebovics, W.D. Travis, M. Rottem, and A.S. Fauci. 1992. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 116:488-498.
- /13/ de Groot, K., D. Adu, and C.O. Savage. 2001. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 16:2018-2027.
- /14/ Partsch, K.H. 2002. Intravenöse Cyclophosphamid-Bolustherapie bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden und bei systemischem Lupus erythematoses mit Nierenbeteiligung. In Dissertation. Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg, p. 94.
- /15/ Jayne, D., N. Rasmussen, K. Andrassy, P. Bacon, J.W. Cohen Tervaert, J. Dadoniene, A. Ekstrand, G. Gaskin, G. Gregorini, K. de Groot, W. Gross, E.C. Hagen, E. Mirapeix, E. Pettersson, C. Siegert, A. Sinico, V. Tesar, K. Westman, and C. Pusey. 2003. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 349:36-44.
- /16/ Wrenger, E., J.D. Pirsch, C.B. Cangro, A.M. D'Alessandro, S.J. Knechtle, M. Kalayoglu, and H.W. Sollinger. 1997. Single-center experience with renal transplantation in patients with Wegener's granulomatosis. *Transpl Int* 10: 152-156.
- /17/ Bank, U., and S. Ansoerge. 2001. More than destructive: neutrophil-derived serine proteases in cytokine bioactivity control. *J Leukoc Biol* 69:197-206.
- /18/ Savage, C.O., L. Harper, and M. Holland. 2002. New findings in pathogenesis of antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 14:15-22.
- /19/ Russell, K.A., and U. Specks. 2001. Are antineutrophil cytoplasmic antibodies pathogenic? Experimental approaches to understand the antineutrophil cytoplasmic antibody phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am* 27:815-832, vii.
- /20/ Stone, J.H., M.L. Uhlfelder, D.B. Hellmann, S. Crook, N.M. Bedocs, and G.S. Hoffman. 2001. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 44:1149-1154.
- /21/ Lockwood, C.M., S. Thiru, S. Stewart, G. Hale, J. Isaacs, P. Wraight, J. Elliott, and H. Waldmann. 1996. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *Qjm* 89:903-912.
- /22/ Specks, U., F.C. Fervenza, T.J. McDonald, and M.C. Hogan. 2001. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum* 44:2836-2840.



**Dr. med. Eike Wrenger,**

geboren 1962 in Bad Salzuflen, 1982-1989 Studium der Humanmedizin an der Medizinischen Hochschule Hannover, 1989 Promotion „Effekte einer Captopriltherapie auf die Natrium- und Wasserausscheidung bei Patienten mit Leberzirrhose und Aszites“, 1989-1995 Facharztausbildung für Innere Medizin mit Schwerpunkt Nephrologie an der Medizinischen Hochschule Hannover, 1996 „Clinical Fellowship“ Transplantationsmedizin an der University of Wisconsin, Madison, USA, 1997 Facharzt für Innere Medizin, 1998 Schwerpunkt Nephrologie, seit 1998 Oberarzt der Klinik für Nephrologie im Zentrum Innere Medizin der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 1998-2000 Projektleitung (zusammen mit Ute Bank und Klaus Hinrich Neumann) im Teilgebiet A6 „Einfluss von Proteinase 3 und Elastase auf T-Zell-vermittelte Prozesse bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden“ des SFB 387 „Zelluläre Proteasen. Bedeutung für Immunmechanismen und entzündliche Erkrankungen“, seit 1999 Mitglied der Expertengruppe „Qualitätssicherung Nierenersatztherapie in Deutschland (QuaSi Niere)“



**Dr. rer. nat. Ute Bank,**

geboren 1966 in Kleinmachnow bei Potsdam, nach dem Abitur an einer mathematisch-naturwissenschaftlichen Spezialschule, 1980 Studium der Biochemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, ab 1990 Doktorandin am Institut für Experimentelle Innere Medizin der Otto-von-Guericke-Universität, 1996 Promotion „Wechselwirkungen von Interleukin-6 und Transforming Growth Factor- $\beta$  und lysosomalen Proteasen aus neutrophilen Granulozyten bei entzündlichen Prozessen“ ausgezeichnet mit dem Fakultätspreis, 1997 wissenschaftliche Assistentin am Institut für Immunologie der Otto-von-Guericke-Universität, 1998-2000 Projektleitung (zusammen mit Eike Wrenger und Klaus Hinrich Neumann) im Teilgebiet A6 des SFB 387, 2002 HEXAL-Förderpreis für Arbeiten zur Rolle von PR3 und Zytokinen bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden, weitere klinisch-immunologisch orientierte BMBF-geförderte Projekte in Kooperation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie sowie der Klinik für Neurochirurgie, seit 2002 Leiterin der Abteilung Immunopharm des Instituts für Medizintechnologie Magdeburg (IMTM GmbH) im Zenit-Technologie-Park, Hauptarbeitsgebiet: Entwicklung von Strategien und Substanzen zur Therapie immunologisch bedingter Erkrankungen auf der Basis von im SFB 387 generierten Grundlagenforschungsergebnissen



**Prof. Dr. med. Klaus Hinrich Neumann,**

geboren 1944 in Hahnenklee/Harz, 1963-69 Medizinstudium in Freiburg, Hamburg und München, 1970-71 Medizinalassistent, 1971-74 wissenschaftlicher Assistent am Physiologischen Institut der Medizinischen Hochschule Hannover, 1974-75 Research Fellow (National Kidney Foundation) am Cardiovascular Research Institute, University of California, San Francisco, USA, 1975-79 wissenschaftlicher Assistent an der Medizinischen Poliklinik, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, 1980-93 wissenschaftlicher Assistent und Oberarzt im Zentrum Innere Medizin der Medizinischen Hochschule Hannover, 1985 Habilitation: „Untersuchungen zur hydraulischen Leitfähigkeit der glomerulären Kapillarwand der Ratte“, seit 1993 Direktor der Klinik für Nephrologie, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, 1998-2000 Projektleitung (zusammen mit Ute Bank und Eike Wrenger) im Teilgebiet A6 des SFB 387