

2. DACH ANCA VASKULITIS FORUM 2024

22. & 23. NOVEMBER 2024 | MÜNCHEN

CSL Vifor

Genetik ANCA-assoziiertes Vaskulitiden

Prof. Dr. Carsten Bergmann



Mainz



CSL Vifor
DACH ANCA-Forum
München
22./23.11.2024

Genetik ANCA-assoziiierter Vasculitiden

Carsten Bergmann
carsten.bergmann@medgen-mainz.de



Disclosures

Honoraria for lectures, presentations:

Astellas, Astra Zeneca, Alexion, Alnylam, Amicus, Bayer, B.Braun, Biogen, Chiesi, CSL Vifor, Janssen-Cilag, PTC, Novartis, Kyowa Kirin, Otsuka, Rhythm, Sanofi, Sobi, Travere

Advisory Boards:

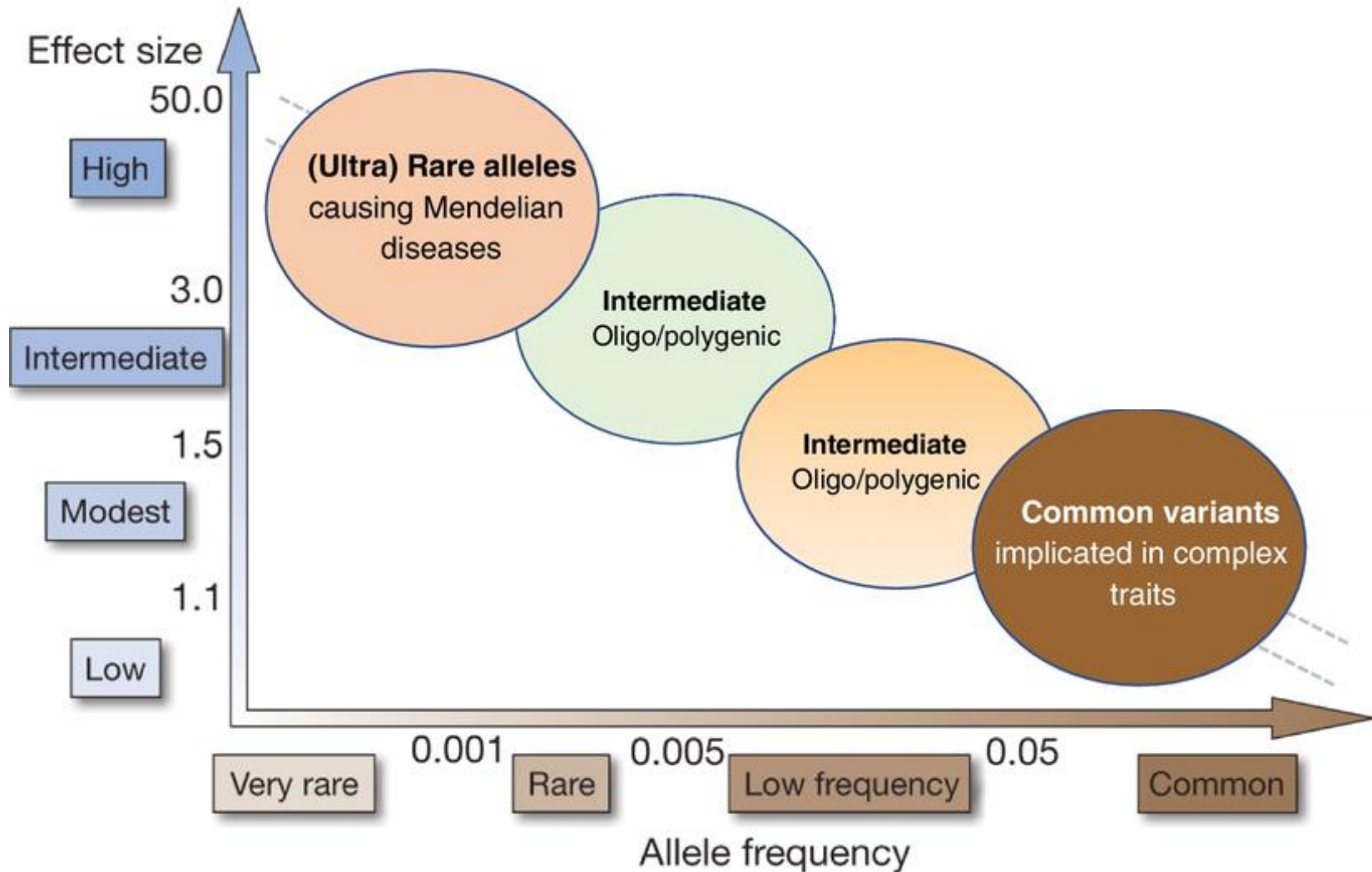
Alexion, PTC, Novartis, Boehringer Ingelheim, Pharming, Rhythm, Astra Zeneca, Sanofi

Other financial interests:

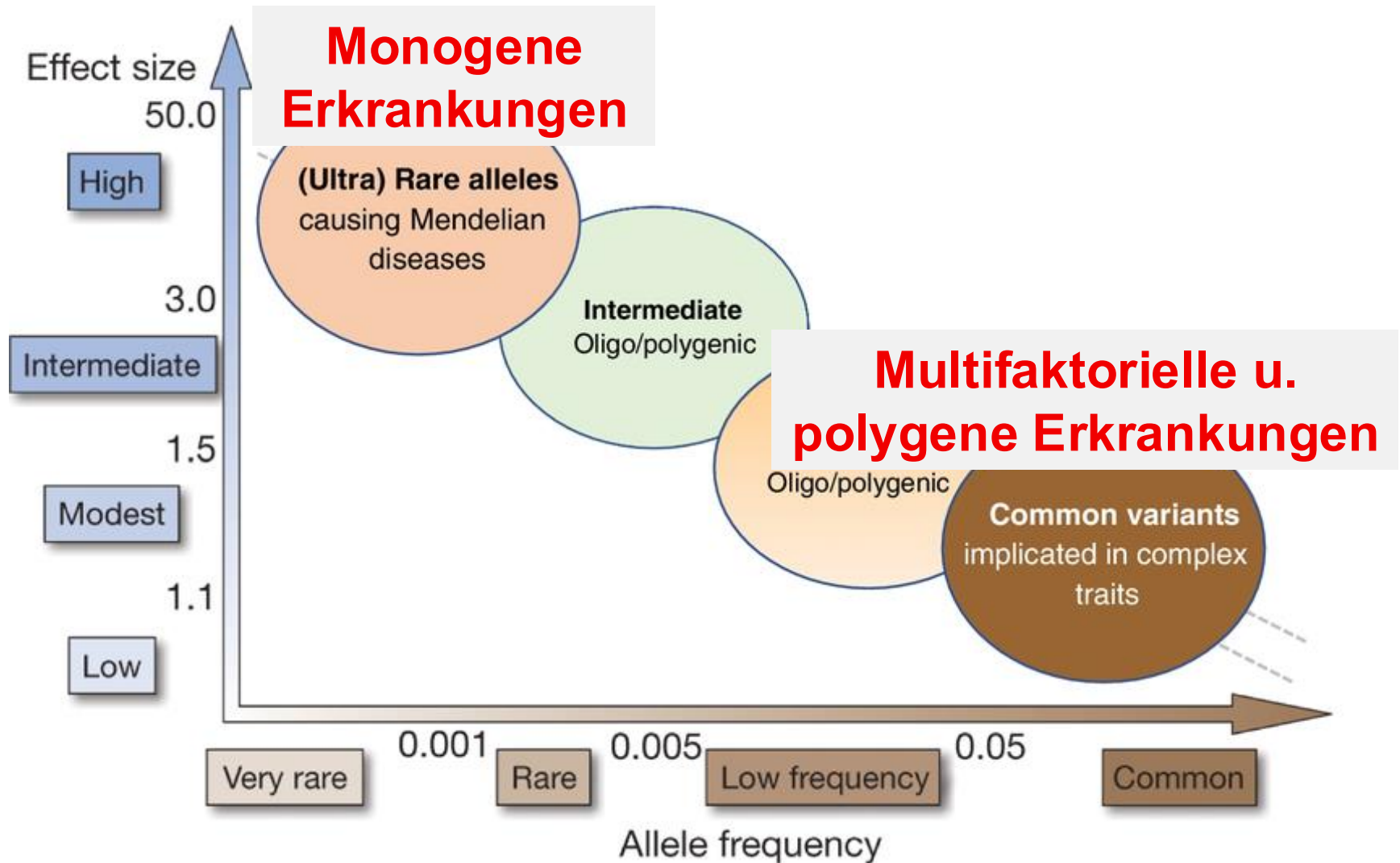
Medical and Managing Partner & Director
Medizinische Genetik Mainz and Limbach Genetics



Seltene und häufige genetische Varianten und ihr Effekt auf die Erkrankung



Seltene und häufige genetische Varianten und ihr Effekt auf die Erkrankung



Genetische Assoziationen bei AAV

REVIEWS

Check for updates

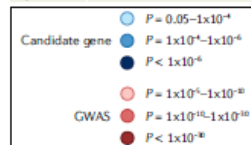
Genetics of ANCA-associated vasculitis: role in pathogenesis, classification and management

Giorgio Trivioli^{1,2}, Ana Marquez³, Davide Martorana^{4,5}, Michelangelo Tesi², Andreas Kronbichler^{6,7}, Paul A. Lyons^{6,8} and Augusto Vaglio^{1,2}✉

Abstract | Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) comprises granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), that share features of pauci-immune small-vessel vasculitis and the positivity of ANCA targeting proteinase-3 (PR3-ANCA) or myeloperoxidase (MPO-ANCA). AAV syndromes are rare, complex diseases and their aetio-pathogenesis is mainly driven by the interaction between environmental and genetic factors. In patients with GPA and MPA, the genetic associations are stronger with ANCA specificity (PR3- versus MPO-ANCA) than with the clinical diagnosis, which, in keeping with the known clinical and prognostic differences between PR3-ANCA-positive and MPO-ANCA-positive patients, supports an ANCA-based re-classification of these disorders. EGPA is also made up of genetically distinct subsets, which can be stratified on ANCA-status (MPO ANCA-positive versus ANCA-negative); these subsets differ in clinical phenotype and possibly in their response to treatment. Interestingly, MPO-ANCA-positive patients with either MPA or EGPA have overlapping genetic determinants, thus strengthening the concept that this EGPA subset is closely related to the other AAV syndromes. The genetics of AAV provides us with essential information to understand its varied phenotype. This Review discusses the main findings of genetic association studies in AAV, their pathogenic implications and their potential effect on classification, management and prognosis.

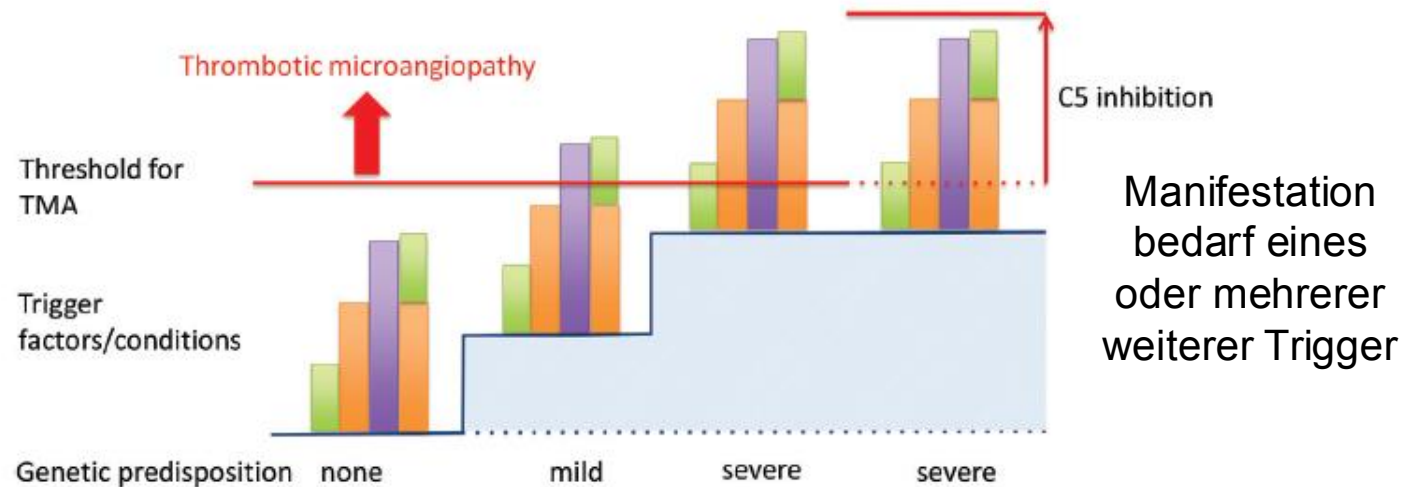
Nat Rev Rheumatol. 2022 Oct;18(10):559-574

CHR	Gene	GPA	MPA	PR3- or C-ANCA	MPO- or P-ANCA	EGPA	ANCA-EGPA	ANCA-EGPA	ref#
1p13.2	PTPN22 (rs2476601)	●	●	●	●				75,84,87
1p24.1	CPA33 (rs72689399)	●							75
1p31.3	LEPR (rs1805094, Lys656Asn)	●				●		●	76
1q23.3	FCGR3B CNVs	●	●			●			76,88
1q32.1	IL10 (Haplotype)							●	76
2q13	BCL2L11 (rs72946301)					●	●	●	75
2q33.2	CTLA4 (rs3087243)	●	●						76
3p21.2	TLR9 (3-SNP haplotype)	●	●	●	●				76
3q26.31	GHSR (Haplotype)	●							76
4q35.1	DCYD (rs4862110)	●							75
5q22.1	TSLP (rs1837253)					●	●	●	75
5q23.1	SEMA6A (rs26595)	●							75
5q31.1	IRF1/L5 (rs11745587)					●		●	75
	COL11A2 (rs3130233)	●							76
	HLA-DP (rs3117242)	●		●	●				76
	HLA-DPA1 (rs9277341)	●		●	●				75,76,87
	HLA-DPB1 (rs9277554)	●		●	●				75
	HLA-DPB1 (rs141530233)	●	●	●	●				75
	HLA-DPB1 (rs1042169)	●		●	●				75
	HLA-DPB1 (rs1042335)	●		●	●				75
	HLA-DPB1*0401	●		●	●				75
6q21.32	HLA-DQ (rs9274704)					●	●		75
	HLA-DQ (rs5000634)	●	●	●	●				75
	HLA-DQA1 (rs35242582)	●		●	●				75
	HLA-DQB1 (rs1049072)	●	●	●	●				75
	HLA-DQB1 (rs9274619)	●		●	●				75
	HLA-DQB1*0303		●						76
	HLA-DRB1*04					●			75
	HLA-DRB1*07					●			75
	HLA-DRB1*0101-DRB1*0303	●	●	●	●				76,84,87
	HLA-DRB1*13		●		●	●			76,85
	HLA-DRB3					●	●		75
	HLA-DRB4					●	●		75
6q15	BACH2 (rs78275221)				●				75
	BACH2 (rs6454802)					●		●	75
6q22.33	ARGAP18 (rs1705767)	●							75
7p12.1	COBL (rs1949829)	●							75
7q21.2	CDK6 (rs42041)					●		●	75
7q32.1	IRF5 (Haplotype)	●							76
10p14	GATA3 (rs34574566)					●		●	75
11q12.2	CCDC86 (rs595018)	●							75
11q24.3	ETS (rs1128334A)	●			●				76
14q32.13	SERPINA1 (rs7151526)	●			●				76
	SERPINA1 (rs28929474)	●		●	●				76,87
17p13.2	WSCD1 (rs7503953)	●							75
17q24.3	KIR2 (DS)		●						76
18q22.2	CD226 (rs763361)	●							75
19p13.3	PRTN3 (rs62132295)	●			●				76,77
19q13.42	LILRA2 (rs2741524)		●						75
Xp22.2	MOSPD2 (rs6628825)	●			●				76



Multiple-hit Hypothese & Schwellenwert-Modell (Kontinuum monogen-polygen)

Erkrankungsmanifestation ist Folge einer Kombination genetischer Prädisposition und anderer Trigger



Riedl et al.,
Semin Thromb Hemost
2014

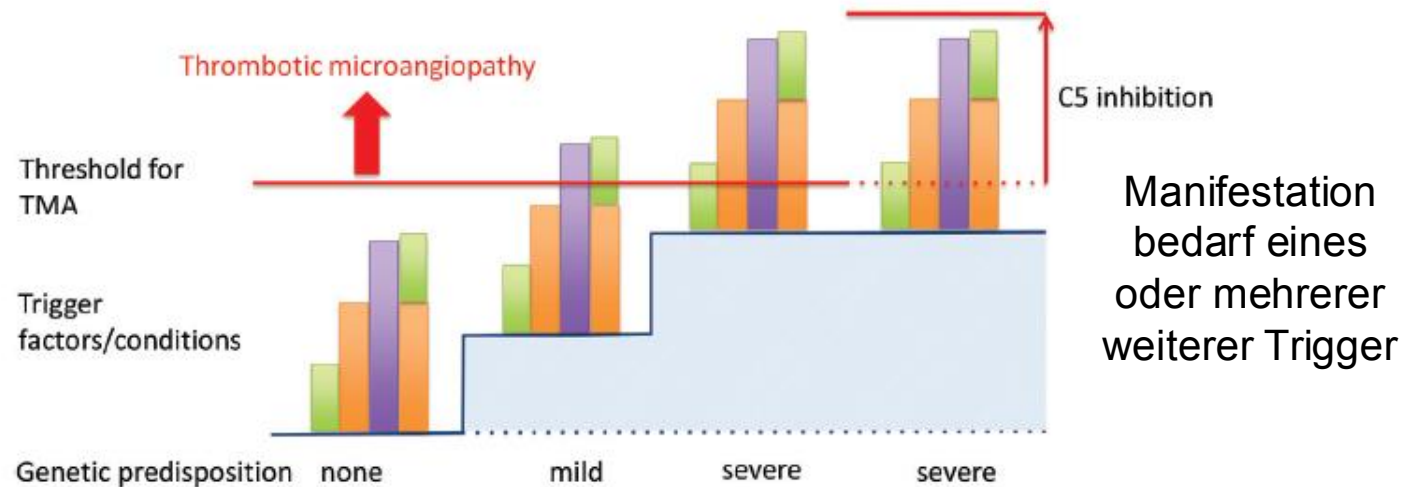
Häufige Trigger:

- Krebserkrankungen
- Infektionen (z. B. HIV, Covid)
- Transplantation
- Schwangerschaft
- Medikamente (z. B. Cisplatin, Cyclosporin A, Tacrolimus, orale Kontrazeptiva, Interferon, VEGF-Inhibitoren)

Kaufeld et al.,
Kidney Int Rep 2021

Multiple-hit Hypothese & Schwellenwert-Modell (Kontinuum monogen-polygen)

Erkrankungsmanifestation ist Folge einer Kombination genetischer Prädisposition und anderer Trigger



Mutationen können in einem oder mehreren Genen (polygen) auftreten, erreichen aber nie die Manifestationsschwelle alleine, dies bedarf immer eines oder mehrerer weiterer Trigger

- Schwangerschaft
- Medikamente (z. B. Cisplatin, Cyclosporin A, Tacrolimus, orale Kontrazeptiva, Interferon, VEGF-Inhibitoren)

Herausforderung: Klinische und genetische Heterogenität

Viele verschiedene Gene für einen Phänotyp

Verschiedene Formen können klinisch ähnlich oder identisch erscheinen, erfordern aber unterschiedliche Therapien
(„Was ähnlich aussieht, kann sehr unterschiedliche Ursachen haben“)



Clinical science

VEXAS syndrome as a mimicker of ANCA-associated vasculitis

Franco Murillo-Chavez ^{1,*} and Brendan Antiochos ²

Zhao et al. *Pediatric Rheumatology* (2024) 22:24
https://doi.org/10.1186/s12969-024-00955-7

Pediatric Rheumatology

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome caused by PIK3CD mutations: expanding the phenotype

Peiwei Zhao^{1†}, Juan Huang^{2†}, Huicong Fu^{3†}, Jiali Xu^{3†}, Tianhong Li^{1†}, Xiankai Zhang¹, Qingjie Meng⁴, Lei Zhang¹, Li Tan¹, Wen Zhang³, Hebin Chen³, Xiaoxia Lu^{3*}, Yan Ding^{3*} and Xuelian He^{1*}

Journal of Clinical Immunology
https://doi.org/10.1007/s10875-022-01287-5

ORIGINAL ARTICLE



DNASE1L3 deficiency, new phenotypes, and evidence for a transient type I IFN signaling

Maud Tusseau^{1,2} · Ema Lovšin³ · Charlotte Samaille⁴ · Rémi Pescarmona^{1,5} · Anne-Laure Mathieu¹ · Maria-Cristina Maggio⁶ · Velma Selmanović⁷ · Marusa Debeljak³ · Angélique Dachy⁴ · Gregor Novljan⁸ · Alexandre Janin^{9,10} · Louis Januel¹⁰ · Jean-Baptiste Gibier¹¹ · Emilie Chopin¹² · Isabelle Rouvet¹² · David Goncalves⁵ · Nicole Fabien⁵ · Gillian I Rice¹³ · Gaétan Lesca² · Audrey Labalme² · Paola Romagnani¹⁴ · Thierry Walzer¹ · Sebastien Viel^{1,5} · Magali Perret^{1,5} · Yanick J. Crow^{15,16} · Tadej Avčič³ · Rolando Cimaz^{17,18} · Alexandre Belot^{1,19,20}



Adult-Onset ANCA-Associated Vasculitis in SAVI: Extension of the Phenotypic Spectrum, Case Report and Review of the Literature

Frederik Staels^{1,2}, Albrecht Betrains³, Peter Doubel⁴, Mathijs Willemsen^{2,5}, Vincent Cleemput⁶, Steven Vanderschueren³, Anniek Corveleyn⁷, Isabelle Meyts⁸, Ben Sprangers⁹, Yanick J. Crow^{10,11}, Stephanie Humblet-Baron², Adrian Liston^{2,12} and Rik Schrijvers^{1,2*}

Received: 25 April 2023 | Revised: 13 September 2023 | Accepted: 13 October 2023

DOI: 10.1002/mgg3.2309

ORIGINAL ARTICLE

Molecular Genetics & Genomic Medicine

COPA syndrome caused by a novel p.Arg227Cys COPA gene variant

Yue Zheng¹ | Yue Du¹ | Yubin Wu¹ | Fuwei Li² | Weiyue Gu² | Chengguang Zhao¹

Home > Journal of Clinical Immunology > Article

A Case Report of SAVI Mimicking Early-Onset ANCA Vasculitis

Letter to Editor | Published: 05 June 2021

Volume 41, pages 1652–1655, (2021) [Cite this article](#)

Genetische Testung als diagnostisches Tool mit Potenzial der reversen Phänotypisierung



Verbesserung der Wirksamkeit und Qualität der Behandlung durch innovative Diagnostik, frühe u. gezielte Prävention und Einsatz maßgeschneiderter Therapien

20-25% der CKD-Patienten haben eine monogenetische Ursache

Large diagnostic heterogeneity, clinics is misleading

“Positive genetic findings provided a new diagnosis or reclassified a prior diagnosis in 48.8% of those patients (total study cohort 1628 patients). Physicians reported that genetic results altered management of 90.7% of patients with a positive genetic finding, including changes in treatment plan, which were reported in 32.9% of these patients.”

The Clinical Utility of Genetic Testing in the Diagnosis and Management of Adults with Chronic Kidney Disease

Neera K. Dahl¹, Michelle S. Bloom², Fouad T. Chebib³, Dinah Clark², Maggie Westemeyer², Sara Jandeska², Zhiji Zhang², Hila Milo-Rasouly⁴, Victoria Kolupaeva⁴, Maddalena Marasa⁴, Varshab Broumand⁵, Richard A. Fatica⁶, Dominic S. Raj⁷, Zachary P. Demko², Kyle Marshall², Sumit Punj², Hossein Tabriziani², Sangeeta Bhorade² and Ali G. Gharavi⁴

JASN 2023 Dec 1;
34(12):2039-2050

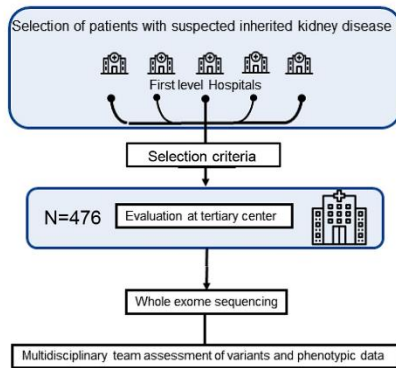
- Patienten oft fehlassifiziert
(diabetische/hypertensive Nephropathie, interstitielle Nephritis etc.)
- Oft negative (= unauffällige) Familienanamnese
- Genetische Diagnose häufig unerwartet, jedoch mit Implikationen u. klinischer Bedeutung

Reverse Phänotypisierung & Kosteneffizienz breiter und früher genetischer Diagnostik

METHODS

Step I: Define selection criteria (retrospective)

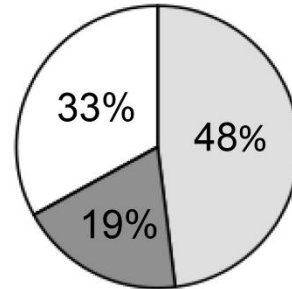
Step II: Set-up service delivery model for genetic diagnosis (prospective)



Step III: Modeled and real-life cost-analysis

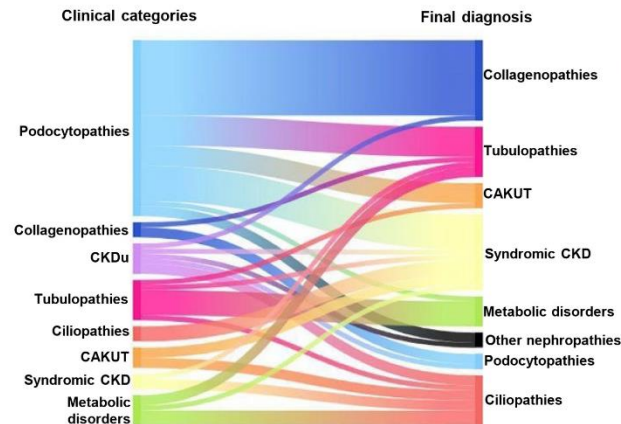
OUTCOMES

Total diagnostic rate 67%

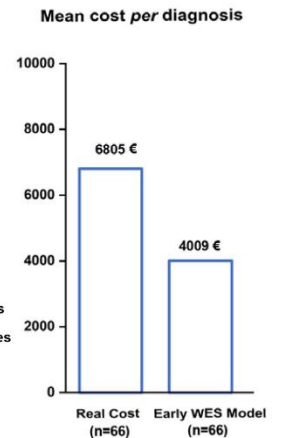


Confirmed
 Modified
 Negative

Modified diagnosis



Cost reduction



JASN 2023 Apr 1;34(4):706-720

Verbesserung der genetischen Diagnostik
(Kosten ↓, Qualität, Effizienz und Aussagekraft ↑, reverse Phänotypisierung)

Kontinuierliche Verbesserung der genetischen Diagnostik über die letzten Jahre

**Neue NGS-Ansätze schließen
diagnostische Lücken früherer Jahre**

NGS ermöglicht die parallele Untersuchung
(„massively parallel sequencing“)
aller zu diskutierender Gene (einschließlich Differenzialdiagnosen)

Mutationen in FSGS-Genen bei Patienten mit bioptisch gesicherter IgA-Nephropathie

Ergebnis

Folgende Variante wurde nachgewiesen (siehe Details der Beurteilung und Glossar nachfolgend):

Gen Transkript	OMIM (Erbgang)	Zygotie	Variante Position GRCh37/hg19	gnomAD MAF (%)	Klassifikation
<i>COL4A3</i> NM_000091.5	104200 (AD)	het	c.443G>T p.(Gly148Val) chr2:g.228112275G>T	0,001	pathogen

Beurteilung: *COL4A3*-bedingte Nephropathie molekulargenetisch nachgewiesen. Eine genetische Ursache für aHUS wurde nicht nachgewiesen.

Empfehlung: Retrospektive klinische Bewertung, gezielte Testung weiterer Familienmitglieder

Wiederholungsrisiko: 50 % Vererbungswahrscheinlichkeit an etwaige Nachkommen des Patienten

Ergebnis

Folgende Variante wurde nachgewiesen (siehe Details der Beurteilung und Glossar nachfolgend):

Gen Transkript	OMIM (Erbgang)	Zygotie	Variante Position GRCh37/hg19	gnomAD MAF (%)	Klassifikation
<i>PAX2</i> NM_003987.5	618002 (AD)	het	c.78dup p.(Val26Glyfs*28) chr10:g.102509528dup	0,003	pathogen

Beurteilung: *PAX2*-bedingte Nephropathie molekulargenetisch nachgewiesen

Ergebnis

Folgende Variante wurde untersucht (siehe Details der Beurteilung und Glossar nachfolgend):

Gen Transkript	OMIM (Erbgang)	Zygotie			Variante Position GRCh37/hg19	gnomAD MAF (%)	Klassifikation
		index	Vater	Mutter			
<i>INF2</i> NM_022489.4	614455 (AD) 613237 (AD)	het	WT	WT	c.137C>G p.(Ser48Cys) chr14:g.105167839C>G	0	wahrscheinlich pathogen

Beurteilung: *De novo*-Genese, Diagnose einer *INF2*-bedingten Erkrankung wahrscheinlich

Wiederholungsrisiko: 50 % Vererbungswahrscheinlichkeit an etwaige Nachkommen der Patientin

Ergebnis

Folgende Variante wurde nachgewiesen (siehe Details der Beurteilung und Glossar nachfolgend):

Gen Transkript	OMIM (Erbgang)	Zygotie	Variante Position GRCh37/hg19	gnomAD MAF (%)	Klassifikation
<i>SALL1</i> NM_002968.3	107480 (AD)	het	c.3856C>T p.(Gln1286*) chr16:g.51171142G>A	0	wahrscheinlich pathogen

Beurteilung: Genetische Diagnose einer *SALL1*-bedingten Erkrankung gut vorstellbar

Empfehlung: Retrospektive klinische Bewertung, gezielte Testung der Eltern und weiterer Familienmitglieder

Ausführliche Interpretation

Die Analyse (SNV/CNV) ergab die heterozygote Variante c.3856C>T p.(Gln1286*) im *SALL1*-Gen. Hieraus resultiert die Entstehung eines neuen Stoppcodons und somit entweder ein verfrühter Abbau der mRNA (*nonsense-mediated decay*) oder eine Trunkierung des Proteins. Diese Variante wurde unseres Wissens bislang weder in der Literatur beschrieben (HGMD 2021.2) noch in Datenbanken als Normvariante in der Allgemeinbevölkerung berichtet (gnomAD). **Insgesamt ist sie als wahrscheinlich pathogene Variante einzustufen.**

Ergebnis

Folgende Variante wurde nachgewiesen (siehe Details der Beurteilung und Glossar nachfolgend):

Gen Transkript	OMIM (Erbgang)	Zygotie	Variante Position GRCh37/hg19	gnomAD MAF (%)	Klassifikation
<i>COL4A5</i> NM_000495.5	301050 (X)	hem	c.982G>A p.(Gly328Ser) chrX:g.107826159G>A	0	pathogen

Beurteilung: *COL4A5*-bedingte Nephropathie molekulargenetisch bestätigt

Empfehlung: Gezielte Testung der Mutter

Wiederholungsrisiko: 100 % Vererbungswahrscheinlichkeit der Variante an alle etwaigen weiblichen Nachkommen des Patienten, kein erhöhtes Risiko für männliche Nachkommen

Ausführliche Interpretation

Die Analyse (SNV/CNV) ergab die hemizygoten Variante c.982G>A p.(Gly328Ser) im *COL4A5*-Gen, die zu einem Aminosäureaustausch führt. Die Gesamtbewertung bioinformatischer Prädiktionsprogramme sagt voraus, dass ein Einfluss der Variante auf die Proteinfunktion sehr wahrscheinlich ist (REVEL score: 0.989). Diese Veränderung wurde in der Literatur bereits bei einem Patienten mit Alport-Syndrom (AS) beschrieben (1). Es wurde außerdem bereits ein weiterer Austausch die gleiche Aminosäureposition betreffend [c.983G>A p.(Gly328Asp)] bei einem Patienten mit chronischer Nierenerkrankung berichtet (2). Darüber hinaus wurde die hier nachgewiesene Veränderung bislang nicht in Datenbanken als Normvariante in der Allgemeinbevölkerung berichtet (gnomAD). **Insgesamt ist sie als pathogene Variante einzustufen.**

Männlicher Patient, geb. 1967 (L23-02909): FSGS: CKD G2A3, nephrotisches Syndrom, NBx leichte globale und fokal-segmentale Glomerulosklerose mit TIP-Läsionen passend zu einer primären Podozytopathie, leichte Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose sowie mäßige Arteriosklerose mit mäßiger arteriolärer Hyalinose passend zu hypertensivem Organvorschaden; neg. FA
+ rheumatologische Auffälligkeiten und leicht erhöhte Infektanfälligkeit

Gen Transkript	OMIM (Erbgang)	Zygotie	Variante Position GRCh37/hg19	gnomAD MAF (%)	Klassifikation
<i>NFKB2</i> NM_001077494.3	615577 (AD)	het	c.2600C>T p.(Ala867Val) chr10:g.104162030C>T	0	wahrscheinlich pathogen

Beurteilung: Diagnose einer *NFKB2*-bedingten Erkrankung wahrscheinlich

Empfehlung: Gezielte Testung der Eltern

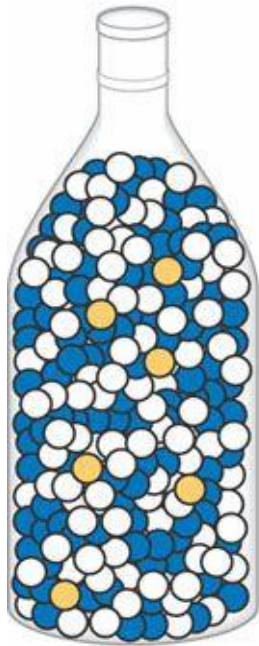
Wiederholungsrisiko: 50 % Vererbungswahrscheinlichkeit an etwaige Nachkommen des Patienten

Ausführliche Interpretation

Die Analyse (SNV/CNV) ergab die heterozygote Variante c.2600C>T p.(Ala867Val) im *NFKB2*-Gen, die zu einem Aminosäureaustausch in der C-terminalen Domäne des *NFKB2*-Proteins führt. Die Gesamtwertung bioinformatischer Prädiktionsprogramme sagt voraus, dass ein Einfluss der Variante auf die Proteinfunktion wahrscheinlich ist (REVEL score: 0.677). Diese Veränderung wurde in der Literatur bereits bei Patienten mit Immundefizienz beschrieben (1, 2). Darüber hinaus wurde diese Veränderung mehrfach in Datenbanken im Zusammenhang mit Immundefizienz gelistet (3) und bislang nicht als Normvariante in der Allgemeinbevölkerung berichtet (gnomAD). Insgesamt ist sie als wahrscheinlich pathogene Variante einzustufen.

Pathogene Veränderungen im *NFKB2*-Gen (OMIM: *164012) sind als ursächlich für die autosomal-dominant erbliche allgemeine variable Immundefizienz (*common variable immunodeficiency*, CVID) beschrieben. Die Erkrankung ist durch einen Mangel an Immunglobulinen des Typs IgA und IgG, behinderte Antikörperproduktion und erhöhte Infektneigung (speziell gegenüber sinopulmonaren Infektionen) charakterisiert (4, 5). Darüber hinaus wurden auch Fälle eines im Zusammenhang mit einer *NFKB2*-Veränderung aufgetretenen nephrotischen Syndroms beschrieben (5, 6). Zusammenfassend ist es wahrscheinlich, dass die nachgewiesene Variante im *NFKB2*-Gen für die klinischen Symptome des Patienten ursächlich ist.

Qualität in der genetischen Diagnostik



NGS

<http://slideplayer.com>



Varianten
Interpretation

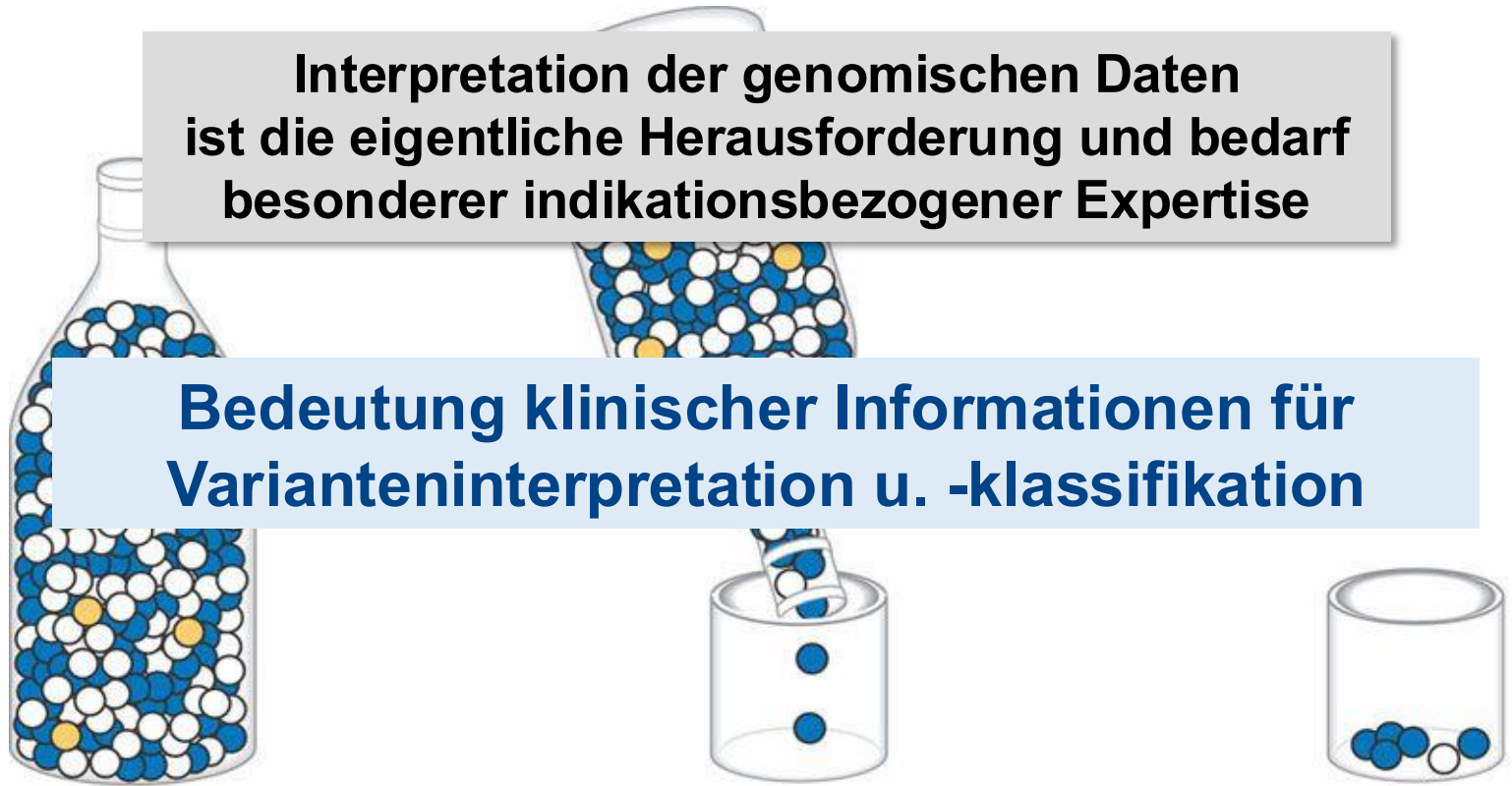


Genomische
Medizin

Qualität in der genetischen Diagnostik

**Interpretation der genomischen Daten
ist die eigentliche Herausforderung und bedarf
besonderer indikationsbezogener Expertise**

**Bedeutung klinischer Informationen für
Varianteninterpretation u. -klassifikation**



NGS




Varianten
Interpretation



Genomische
Medizin

<http://slideplayer.com>

High frequency of variants in genes associated with primary immunodeficiencies in patients with rheumatic diseases with secondary hypogammaglobulinaemia

Georgios Sogkas , Natalia Dubrowskaja, Ignatius Ryan Adriawan, Manfred Anim, Torsten Witte, Reinhold E Schmidt, Faranaz Atschekzei

ABSTRACT

Objectives Treatment of rheumatic diseases requires immunomodulatory agents which can compromise antibody production. However, even in case of agents directly targeting B cells, a minority of patients develop hypogammaglobulinaemia, suggesting a genetic predisposition, which has not been investigated so far. The phenotypic overlap between primary immunodeficiency disorders (PIDs) and rheumatic diseases suggests a shared genetic basis, especially in case of patients with rheumatic diseases with hypogammaglobulinaemia.

Methods 1008 patients with rheumatic diseases visiting the outpatient clinics of the Hannover University Hospital were screened for hypogammaglobulinaemia. Those with persistent hypogammaglobulinaemia and an equal number of patients without it underwent targeted next-generation sequencing, searching for variations in genes linked with hypogammaglobulinaemia in the context of PIDs.

Results We identified 33 predicted pathogenic variants in 30/64 (46.9%) patients with persistent secondary hypogammaglobulinaemia. All 33 variants were monoallelic and 10 of them in 10/64 (15.6%) patients were found in genes associated with autosomal dominant PIDs. 2/64 (3.1%) patients harboured variants which were previously reported to cause PIDs. In the group without hypogammaglobulinaemia we identified seven monoallelic variants in 7/64 (10.9%), including a variant in a gene associated with an autosomal dominant PID.

Conclusions Approximately half of patients with persistent secondary hypogammaglobulinaemia harboured at least a variant in a PID gene. Despite the fact that previous immunomodulatory treatment is an exclusion criterion in the diagnosis of PIDs, we identified genetic variants that can account for PID in patients with clear rheumatic phenotypes who developed hypogammaglobulinaemia after the introduction of immunomodulatory treatment. Our data suggest the

Key messages

What is already known about this subject?

- ▶ Immunomodulatory agents for the treatment of rheumatic diseases induce hypogammaglobulinaemia in a minority of treated, suggesting a likely genetic predisposition.

What does this study add?

- ▶ This is the first study evaluating the genetic background of secondary hypogammaglobulinaemia.
- ▶ Despite the fact that primary immunodeficiency is most often conceived as susceptibility to infections, identification of variants in primary immunodeficiency disorder (PID) genes in a cohort of patients with rheumatic diseases, most of whom had no history of severe or recurrent infections, suggests that rheumatic disease may be the dominant phenotypic aspect of PID.


How might this impact on clinical practice or future developments?

- ▶ This study questions the classification of hypogammaglobulinaemia into primary and secondary, especially in patients with rheumatic diseases, alerting treating physicians for considering PID in patients with rheumatic diseases with hypogammaglobulinaemia.
- ▶ The latter may lead to re-evaluation of treatment of hypogammaglobulinaemia in patients with rheumatic diseases and consideration of precision-directed therapies, which are employed to treat autoimmune manifestations of monogenic PIDs.

Wichtig unter Rheuma-Patienten jene mit zugrunde liegender Immundefizienz frühzeitig zu erkennen!



High frequency of variants in genes associated with primary immunodeficiencies in patients with rheumatic diseases with secondary hypogammaglobulinaemia

Georgios Sogkas , Natalia Dubrowskaja, Ignatius Ryan Adriawan, Manfred Anim, Torsten Witte, Reinhold E Schmidt, Faranaz Atschekzei

ABSTRACT

Objectives Treatment of rheumatic diseases requires immunomodulatory agents which can compromise antibody production. However, even in case of agents directly targeting B cells, a minority of patients develop hypogammaglobulinaemia, suggesting a genetic predisposition, which has not been investigated so far. The phenotypic overlap between primary immunodeficiency disorders (PIDs) and rheumatic diseases suggests a shared genetic basis, especially in case of patients with rheumatic diseases with hypogammaglobulinaemia.

Methods 1008 patients with rheumatic diseases visiting the outpatient clinics of the Hannover University Hospital were screened for hypogammaglobulinaemia. Those with persistent hypogammaglobulinaemia and an equal number of patients without it underwent targeted next-generation sequencing, searching for variations in genes linked with hypogammaglobulinaemia in the context of PIDs.

Results We identified 33 predicted pathogenic variants in 30/64 (46.9%) patients with persistent secondary hypogammaglobulinaemia. All 33 variants were monoallelic and 10 of them in 10/64 patients were found in genes associated v dominant PIDs. 2/64 (3.1%) patients harb which were previously reported to cause F group without hypogammaglobulinaemia seven monoallelic variants in 7/64 (10.9%) a variant in a gene associated with an aut dominant PID.

Conclusions Approximately half of patie persistent secondary hypogammaglobulin harboured at least a variant in a PID gene the fact that previous immunomodulatory is an exclusion criterion in the diagnosis o identified genetic variants that can accou patients with clear rheumatic phenotypes hypogammaglobulinaemia after the intro immunomodulatory treatment. Our data

Key messages

What is already known about this subject?

- ▶ Immunomodulatory agents for the treatment of rheumatic diseases induce hypogammaglobulinaemia in a minority of treated, suggesting a likely genetic predisposition.

What does this study add?

- ▶ This is the first study evaluating the genetic background of secondary hypogammaglobulinaemia.
- ▶ Despite the fact that primary immunodeficiency is most often conceived as susceptibility to infections, identification of variants in primary immunodeficiency disorder (PID) genes in a cohort of patients with rheumatic diseases, most of whom had no history of severe or recurrent infections, suggests that rheumatic disease may be the dominant phenotypic aspect of PID.

Wichtig unter Rheuma-Patienten jene mit zugrunde liegender Immundefizienz frühzeitig zu erkennen!

This study identified genetic variants in 46,9% of adult patients with clear rheumatic phenotypes who developed hypogammaglobulinemia after introduction of immunomodulatory treatment.

The link between rheumatic disorders and inborn errors of immunity

Georgios Sogkas^{a,b,*} and Torsten Witte^{a,b}

^aDepartment of Rheumatology and Immunology, Hannover Medical University, Hannover, Germany

^bHannover Medical School, Cluster of Excellence RESIST (EXC 2155), Hannover, Germany

Summary

Inborn errors of immunity (IEIs) are immunological disorders characterized by variable susceptibility to infections, immune dysregulation and/or malignancies, as a consequence of damaging germline variants in single genes. Though initially identified among patients with unusual, severe or recurrent infections, non-infectious manifestations and especially immune dysregulation in the form of autoimmunity or autoinflammation can be the first or dominant phenotypic aspect of IEIs. An increasing number of IEIs causing autoimmunity or autoinflammation, including rheumatic disease have been reported over the last decade. Despite their rarity, identification of those disorders provided insight into the pathomechanisms of immune dysregulation, which may be relevant for understanding the pathogenesis of systemic rheumatic disorders. In this review, we present novel IEIs primarily causing autoimmunity or autoinflammation along with their pathogenic mechanisms. In addition, we explore the likely pathophysiological and clinical relevance of IEIs in systemic rheumatic disorders.



eBioMedicine
2023;90: 104501
Published Online 2 March
2023
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104501>



Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases

Zoltán Szekanez¹, Iain B. McInnes², Georg Schett^{3,4}, Szilvia Szamosi¹, Szilvia Benkő⁵ and Gabriella Szűcs¹

Abstract | Most rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) can be placed along a spectrum of disorders, with autoinflammatory diseases (including monogenic systemic autoinflammatory diseases) and autoimmune diseases (such as systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome) representing the two ends of this spectrum. However, although most autoinflammatory diseases are characterized by the activation of innate immunity and inflammasomes and classical autoimmunity typically involves adaptive immune responses, there is some overlap in the features of autoimmunity and autoinflammation in RMDs. Indeed, some 'mixed-pattern' diseases such as spondyloarthritis and some forms of rheumatoid arthritis can also be delineated. A better understanding of the pathogenic pathways of autoinflammation and autoimmunity in RMDs, as well as the preferential cytokine patterns observed in these diseases, could help us to design targeted treatment strategies.

When discussing rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs), it is not always clear whether the disease is strictly an autoimmune disease or is an autoinflammatory disease with unchecked inflammation but without autoimmunity¹⁻⁴. Therefore, it is important to revisit the classification used to describe RMDs¹⁻⁴.

When considering whether a disease is an autoimmune disease versus an autoinflammatory disease, systemic lupus erythematosus (SLE) and monogenic systemic autoinflammatory diseases (SAIDs) can be considered as prototypes of autoimmune and autoinflammatory diseases, respectively^{3,4}. Autoimmune diseases are characterized by the loss of immune tolerance, the recognition of self-antigens and the activation of T cells and B cells, followed by the production of specific autoantibodies and the damage of multiple organs owing to a dysregulated adaptive immune response^{1,3,5}. Autoinflammatory diseases are not directed by specific antigens, and they harbour systemic chronic inflammation without a break in immune tolerance or the generation of specific autoantibodies^{6,7}. External environmental factors such as infections, temperature changes or mechanical stress can also lead to the development of inflammation and provoke flare in certain genetic backgrounds, expanding the definition of autoinflammation^{6,7}.

RMDs are distributed along a spectrum based on the involvement of autoimmunity and autoinflammation in them (FIG. 1). Monogenic SAIDs are at the

autoinflammatory end of the spectrum, and SLE and antiphospholipid syndrome (APS) are at the autoimmune end. Rare monogenic autoimmune diseases such as autoimmune polyendocrine syndrome 1, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked and autoimmune lymphoproliferative syndrome will not be discussed in this Review as they are not classical RMDs⁷. Diseases related to autoimmunity that are discussed here include SLE, rheumatoid arthritis (RA), polyarticular juvenile idiopathic arthritis (pJIA), systemic sclerosis (SSc), APS, primary Sjögren syndrome (pSS), idiopathic inflammatory myopathies (IIMs), mixed connective tissue disease and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)^{3,4,8-10} (FIG. 1). As discussed later, a mechanistic immunological classification of RA has been proposed based on the heterogeneity of disease subtypes^{8,9}. In addition to monogenic SAIDs, diseases related to autoinflammation and discussed in this Review include gout, spondyloarthritis (SpA), systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA), oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, adult-onset Still disease (AOSD), Behçet disease and Schnitzler syndrome^{3,4} (FIG. 1). As described previously, most of these autoimmune and autoinflammatory diseases can also be considered to be 'mixed-pattern' conditions⁴. Indeed, there is no strict divide between autoimmune and autoinflammatory diseases as some RMDs comprise elements of autoimmunity and autoinflammation. In such mixed-pattern RMDs,

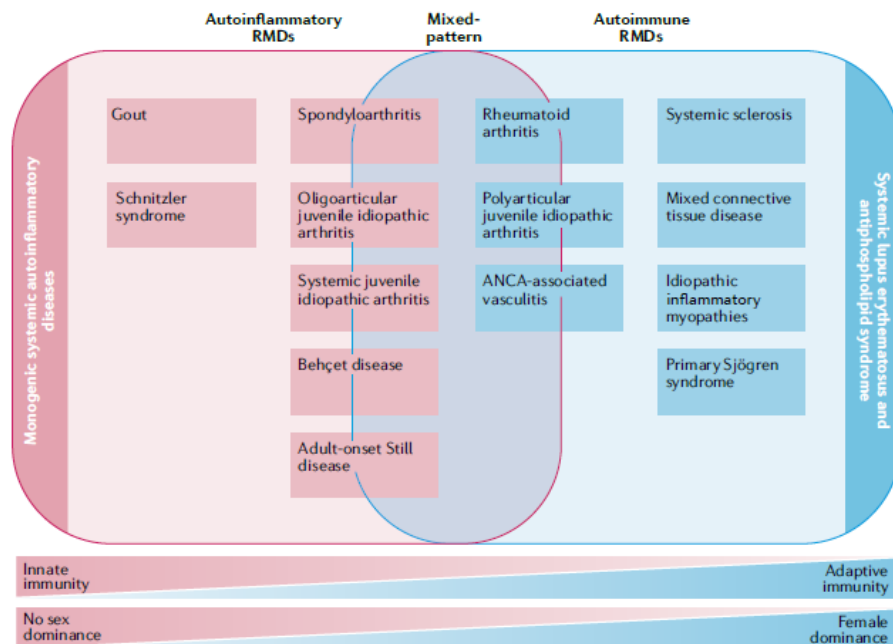


Fig. 1 | Spectrum of autoinflammatory, mixed-pattern and autoimmune diseases. Prototypes of a classical autoinflammatory disease are the group of monogenic systemic autoinflammatory diseases known as periodic fever syndromes (pink). Prototypes of classical autoimmune disease are systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome (blue). Diseases in the middle of the spectrum might be considered mixed-pattern rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs; mixed colour). Indicated by the spectra at the bottom of the figure, classical autoinflammatory conditions are characterized by a predominance of innate immunity and have no sex dominance. By contrast, classical autoimmune conditions are associated with more prominent adaptive immune responses and female dominance. ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody.



Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases

Zoltán Szekanecz¹, Iain B. McInnes², Georg Schett^{3,4}, Szilvia Szamosi¹, Szilvia Benkő⁵ and Gabriella Szűcs¹

Abstract | Most rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs) can be placed along a spectrum of disorders, with autoinflammatory diseases (including monogenic systemic autoinflammatory diseases) and autoimmune diseases (such as systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome) representing the two ends of this spectrum. However, although most autoinflammatory diseases are characterized by the activation of innate immunity and inflammasomes and classical autoimmunity typically involves a adaptive immune responses, there is some overlap in the features of autoimmunity and autoinflammation in RMDs. Indeed, some 'mixed-pattern' diseases such as spondyloarthritis and some forms of rheumatoid arthritis can also be delineated. A better understanding of the pathogenic pathways of autoinflammation and autoimmunity in RMDs, as well as the preferential cytokine patterns observed in these diseases, could help us to design targeted treatment strategies.

When discussing rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs), it is not always clear whether the disease is strictly an autoimmune disease or is an autoinflammatory disease with unchecked inflammation but without autoimmunity¹⁻⁴. Therefore, it is important to revisit the classification used to describe RMDs¹⁻⁴.

When considering whether a disease is an autoimmune disease versus an autoinflammatory disease, systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome are considered as prototypes of autoinflammatory diseases, respectively. Autoinflammatory diseases are characterized by unchecked inflammation, the recognition of self-antigens, the activation of T cells and B cells, the

production of specific autoantibodies and the damage of multiple organs owing to a dysregulated adaptive immune response^{1,3,5}. Autoinflammatory diseases are not directed by specific antigens, and they harbour systemic chronic inflammation without a break in immune tolerance or the generation of specific autoantibodies^{6,7}. External environmental factors such as infections, temperature changes or mechanical stress can also lead to the development of inflammation and provoke flare in certain genetic backgrounds, expanding the definition of autoinflammation^{6,7}.

RMDs are distributed along a spectrum based on the involvement of autoimmunity and autoinflammation in them (FIG. 1). Monogenic SAIDs are at the

autoinflammatory end of the spectrum, and SLE and antiphospholipid syndrome (APS) are at the autoimmune end. Rare monogenic autoimmune diseases such as autoimmune polyendocrine syndrome 1, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked and autoimmune lymphoproliferative syndrome will not be discussed in this Review as they are not classical RMDs⁷. Diseases related to autoimmunity that are

typical immunological classification of RA has been proposed based on the heterogeneity of disease subtypes^{8,9}. In addition to monogenic SAIDs, diseases related to autoinflammation and discussed in this Review include gout, spondyloarthritis (SpA), systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA), oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, adult-onset Still disease (AOSD), Behçet disease and Schnitzler syndrome¹⁰ (FIG. 1). As described previously, most of these autoimmune and autoinflammatory diseases can also be considered to be 'mixed-pattern' conditions⁴. Indeed, there is no strict divide between autoimmune and autoinflammatory diseases as some RMDs comprise elements of autoimmunity and autoinflammation. In such mixed-pattern RMDs,

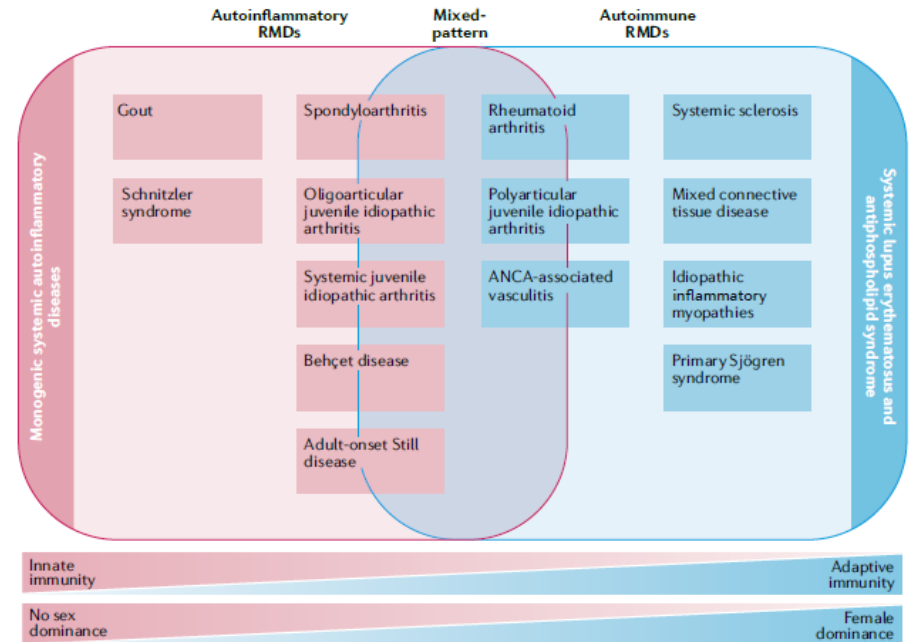


Fig. 1 | Spectrum of autoinflammatory, mixed-pattern and autoimmune diseases. Prototypes of a classical autoinflammatory disease known as periodic fever syndromes are systemic juvenile idiopathic arthritis and Schnitzler syndrome. Systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome are prototypes of autoimmune diseases. Mixed-pattern rheumatic and musculoskeletal diseases include Behçet disease, ANCA-associated vasculitis, adult-onset Still disease, oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. By contrast, classical autoimmune conditions include systemic sclerosis, idiopathic inflammatory myopathies, and primary Sjögren syndrome. ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody.

Autoimmunität, Autoinflammation u. Immundefizienz: Ausdruck einer Immundysregulation

Genetische Klassifizierung & Patientenstratifizierung im Rahmen klinischer und therapeutischer Überlegungen

- Prognose, klinisches Spektrum etc. unterscheiden sich
- Vermeidung von Fehldiagnosen und unnützer Therapie/ (invasiver) Diagnostik
- Erbgang und Wiederholungsrisiken relevant

Monogenetische Erkrankungen: Chance der personalisierten (Präzisions-) Medizin

Art des genetischen Defekts zunehmend wichtig
für klinische Betreuung und Therapiesteuerung

Breite genetische Testung als neues diagnostisches Tool mit Potenzial der reversen Phänotypisierung

Genetische Testung und Stratifizierung der Patienten
zunehmend wichtig im klinischen Alltag
(auch für Erkrankungen, die lange nicht adressierbar erschienen)
(Sammeltopf rheumatologischer Krankheiten, Vaskulitiden, bestimmte
Autoimmunerkrankungen, Immundefekte/-defizienzen etc.)

Monogene Ursache Vasculitis

Ergebnis

Folgende Variante wurde untersucht (siehe Details der Beurteilung und Glossar nachfolgend):

Gen Transkript	OMIM (Erbgang)	Zygotie				Variante Position GRCh37/hg19	gnomAD MAF (%)	Klassifikation
		Index	Vater	Onkel	Großv			
<i>SAMD9L</i> NM_152703.5	-- (AD)	het	het	WT	het	c.2635C>T p.(Gln879*) chr7:g.92762650G>A	0	wahrscheinlich pathogen

Beurteilung: Genetische Diagnose eines *SAMD9L*-assoziierten autoinflammatorischen Syndroms wahrscheinlich

Empfehlung: Retrospektive klinische Bewertung

Wiederholungsrisiko: 50 % Vererbungswahrscheinlichkeit an etwaige Nachkommen der Patientin

Ausführliche Interpretation

Die Segregationsanalyse ergab, dass der klinisch unauffällige Onkel die Veränderung nicht trägt.

Basierend auf der neuen Datenlage ist die zuvor als Variante mit unklarer Signifikanz eingestufte Veränderung nun als wahrscheinlich pathogen zu bewerten.

Pathogene Varianten im *SAMD9L*-Gen (OMIM: *611170) sind ursächlich für ein breites Spektrum dominant vererbter Erkrankungen, einschließlich der spinocerebellären Ataxie Typ 49 (OMIM: #159550), des Ataxie-Panzytopenie-Syndroms (OMIM: #619806) und des Monosomie 7-Syndroms (OMIM: #252270). In den letzten Jahren wurde zudem vom *SAMD9L*-assoziierten autoinflammatorischem Syndrom berichtet, das durch trunkierende (*frameshift*, *stop-gain*) heterozygote Varianten in einer bestimmten Region des *SAMD9L*-Gens verursacht wird (*P-loop-NTPase*, 1, 3, 4). Dieses autoinflammatorische Syndrom zeichnet sich besonders durch eine akute, frühkindliche neutrophile Entzündung der Haut (Pannikulitis) aus. Weitere Symptome umfassen eine interstitielle Lungenerkrankung, einen stark erhöhten CRP-Wert im Blut und eine fortschreitende Abnahme der zirkulierenden B-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen (1, 3). Die frühe Manifestation der Erkrankung und die Inflamationszeichen unterscheiden sie vom Ataxie-Panzytopenie- und Monosomie 7-Syndrom, für die vor allem *Missense*-Varianten ursächlich sind (5, 6). Auch trunkierende Varianten können jedoch eine Prädisposition für ein Monosomie 7-Syndrom darstellen, das zu einem frühmanifesten myelodysplastischem Syndrom (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) führen kann (6, 7). **Zusammenfassend ist es auch in Anbetracht der Segregationsdaten wahrscheinlich, dass die nachgewiesene Variante im *SAMD9L*-Gen für die klinischen Symptome der Patientin ursächlich ist.**

Monogene Ursache Vasculitis

Ergebnis

Folgende Variante wurde untersucht (siehe Details der Beurteilung und Glossar nachfolgend):

Gen Transkript	OMIM (Erbgang)	Zygotie				Variante Position GRCh37/hg19	gnomAD MAF (%)	Klassifikation
		Index	Vater	Onkel	Großv			
<i>SAMD9L</i> NM_152703.5	-- (AD)	het	het	WT	het	c.2635C>T p.(Gln879*) chr7:g.92762650G>A	0	wahrscheinlich pathogen

Beurteilung: Genetische Diagnose eines *SAMD9L*-assoziierten autoinflammatorischen Syndroms wahrscheinlich

Empfehlung:

Wiederholungsrisiko:

Erfolgreicher Therapiewechsel
auf JAK-Inhibitor

tientin

Ausführliche Interpretation

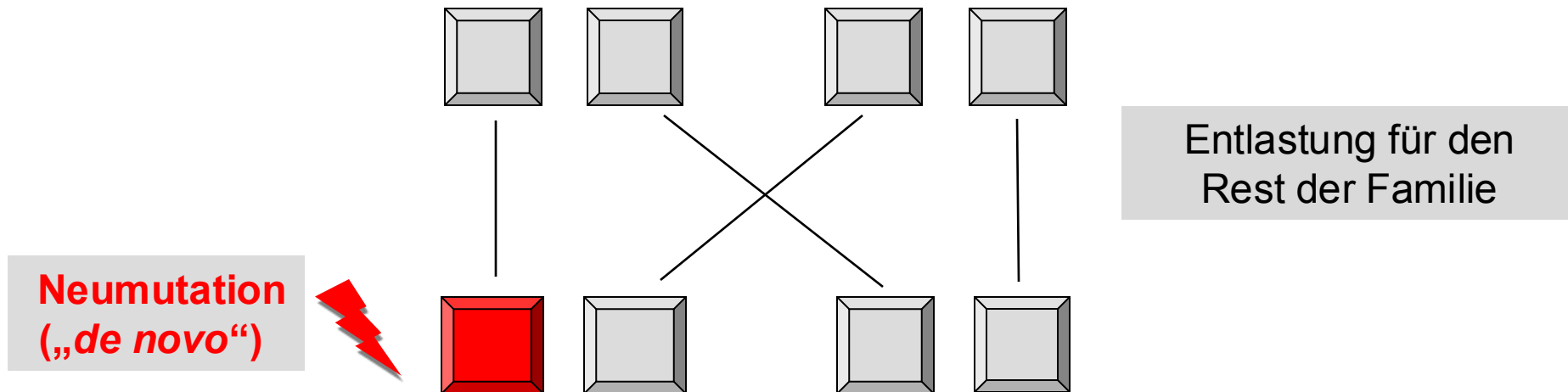
Die Segregationsanalyse ergab, dass der klinisch unauffällige Onkel die Veränderung nicht trägt.

Basierend auf der neuen Datenlage ist die zuvor als Variante mit unklarer Signifikanz eingestufte Veränderung nun als wahrscheinlich pathogen zu bewerten.

Pathogene Varianten im *SAMD9L*-Gen (OMIM: *611170) sind ursächlich für ein breites Spektrum dominant vererbter Erkrankungen, einschließlich der spinocerebellären Ataxie Typ 49 (OMIM: #159550), des Ataxie-Panzytopenie-Syndroms (OMIM: #619806) und des Monosomie 7-Syndroms (OMIM: #252270). In den letzten Jahren wurde zudem vom *SAMD9L*-assoziierten autoinflammatorischem Syndrom berichtet, das durch trunkierende (*frameshift*, *stop-gain*) heterozygote Varianten in einer bestimmten Region des *SAMD9L*-Gens verursacht wird (*P-loop-NTPase*, 1, 3, 4). Dieses autoinflammatorische Syndrom zeichnet sich besonders durch eine akute, frühkindliche neutrophile Entzündung der Haut (Pannikulitis) aus. Weitere Symptome umfassen eine interstitielle Lungenerkrankung, einen stark erhöhten CRP-Wert im Blut und eine fortschreitende Abnahme der zirkulierenden B-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen (1, 3). Die frühe Manifestation der Erkrankung und die Inflamationszeichen unterscheiden sie vom Ataxie-Panzytopenie- und Monosomie 7-Syndrom, für die vor allem *Missense*-Varianten ursächlich sind (5, 6). Auch trunkierende Varianten können jedoch eine Prädisposition für ein Monosomie 7-Syndrom darstellen, das zu einem frühmanifesten myelodysplastischem Syndrom (MDS) und akuter myeloischer Leukämie (AML) führen kann (6, 7). **Zusammenfassend ist es auch in Anbetracht der Segregationsdaten wahrscheinlich, dass die nachgewiesene Variante im *SAMD9L*-Gen für die klinischen Symptome der Patientin ursächlich ist.**

Patienten mit negativer Familienanamnese tragen oft eine dominante Neumutation

Beide Eltern gesund und Familienanamnese blande



- oft mit rezessiven Formen verwechselt (cave Wiederholungsrisiko gänzlich anders)
- Mosaik ggf. klinisch atypisch oder nur recht mild betroffen (als sporadisch & nicht-genetisch fehldiagnostiziert)

Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis



OPEN

Jürgen Floege¹, David R.W. Jayne², Jan-Stephan F. Sanders³, Vladimír Tesar⁴, Ethan M. Balk⁵, Craig E. Gordon⁶, Gaelen Adam⁵, Marcello A. Tonelli⁷, Michael Cheung⁸, Amy Earley⁸ and Brad H. Rovin⁹

¹Division of Nephrology, University Hospital, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen, Aachen, Germany; ²Division of Experimental Medicine & Immunotherapeutics, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK; ³Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁴Department of Nephrology, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic; ⁵Center for Evidence Synthesis in Health, Brown University School of Public Health, Providence, Rhode Island, USA; ⁶Division of Nephrology, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA; ⁷Department of Medicine, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ⁸KDIGO, Brussels, Belgium; and ⁹Department of Internal Medicine, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, USA

In 2021, the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline for the Management of Glomerular Diseases was published. KDIGO is committed to providing the nephrology community with periodic updates, based on new developments for each disease. For patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV), avacopan received regulatory approval in late 2021, leading to this KDIGO guideline update. In addition, the evidence supporting a lower-dose glucocorticoid induction regimen or even complete replacement of glucocorticoids has become stronger. Herein, an executive summary of the most important guideline changes from the AAV chapter is provided as a quick reference.

Kidney International (2024) 105, 447–449; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.009>

KEYWORDS: ANCA-associated vasculitis; glomerular diseases; glomerulonephritis; guideline; KDIGO; systematic review

Copyright © 2023, Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Published by Elsevier Inc. on behalf of the International Society of Nephrology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correspondence: Jürgen Floege, Division of Nephrology, RWTH Aachen University Hospital, Pauwelsstrasse 30, Aachen 52074, Germany. E-mail: jfloege@ukaachen.de

The complete KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis is published in *Kidney International*, volume 105, issue 3S, 2024, which is available online at www.kidney-international.org.

Received 11 September 2023; revised 20 October 2023; accepted 20 October 2023

In 2021, a major revision of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases was published.¹ Since publication, important data concerning anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) have become available, prompting this guideline update. Probably the most significant development has been the approval of the C5a receptor inhibitor avacopan by the United States Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) as add-on therapy to standard-of-care for the treatment of AAV.^{2,3} This development directly relates to the second major emerging novel approach to the treatment of AAV, namely, a reduction of systemic glucocorticoid exposure. Although the latter is obviously desirable, given the short- and long-term complications of glucocorticoids, it is less clear which patients need avacopan in order to allow for lower glucocorticoid dosages. At the same time, this new therapy adds significant cost to treatment, and long-term safety data are currently lacking.

This Executive Summary provides a brief snapshot of the updated guideline, but readers are encouraged to view the full chapter for detailed discussion and useful practice points (Supplementary Table S1; <https://kdigo.org/guidelines/gd/>).

No major changes have been made in sections related to diagnosis and assessment of prognosis of AAV (<https://kdigo.org/guidelines/gd/>). The most important update in the ANCA guideline relates to induction therapy. Recommendation 9.3.1.1, “We recommend that glucocorticoids in combination with cyclophosphamide or rituximab be used as initial treatment of new-onset AAV (1B),” did not change, but the discussion now places stronger emphasis on a more rapid reduction of glucocorticoid dose, based on the recent Low-Dose Glucocorticoid Vasculitis Induction Study (LoVAS), among others.⁴ The study randomized patients with AAV to receive reduced-dose prednisolone (0.5 mg/kg/d) or high-dose prednisolone (1 mg/kg/d) plus 4 doses of 375 mg/m²/wk rituximab. Reduced-dose glucocorticoids led to a similar remission rate, but the frequency of severe infections was

Executive summary of the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of ANCA-Associated Vasculitis



OPEN

Jürgen Floege¹, David R.W. Jayne², Jan-Stephan F. Sanders³, Vladimír Tesar⁴, Ethan M. Balk⁵, Craig E. Gordon⁶, Gaelen Adam⁵, Marcello A. Tonelli⁷, Michael Cheung⁸, Amy Earley⁸ and Brad H. Rovin⁹

¹Division of Nephrology, University Hospital, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule (RWTH) Aachen, Aachen, Germany; ²Division of Experimental Medicine & Immunotherapeutics, School of Clinical Medicine, University of Cambridge, Cambridge, UK; ³Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University of Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁴Department of Nephrology, 1st Faculty of Medicine and General University Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic; ⁵Center for Evidence Synthesis in Health, Brown University School of Public Health, Providence, Rhode Island, USA; ⁶Division of Nephrology, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts, USA; ⁷Department of Medicine, Cumming School of Medicine, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada; ⁸KDIGO, Brussels, Belgium; and ⁹Department of Internal Medicine, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio, USA

In 2021, the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Guideline for the Management of Glomerular Diseases was published. KDIGO is committed to providing AAV can and does relapse, and a remission should be consolidated with maintenance therapy. In patients with kidney failure, anti-MPO positivity, and no extrarenal symptoms, long-term maintenance may not be necessary. In this situation, the need for (and length of) maintenance treatment should be assessed at an individual level.

There is no new information to guide clinical approaches to AAV in patients with relapsing or refractory disease, or after kidney transplantation; thus, the content of the 2021 guideline did not change. Finally, research recommendations from this 2024 guideline still call for RCTs that incorporate patient-reported outcomes, more prolonged long-term outcome studies, studies aimed at defining the role of rituximab in severe AAV, and studies conducted in ethnically diverse populations. Another area in which there is a large unmet need is the identification of biomarkers to better guide treatment. Hopefully, these future trials, if successful, will lead to yet another update of the KDIGO AAV guideline in the near-term.

DISCLOSURE

The development and publication of this guideline were supported by Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). The opinions or views expressed in this summary are those of the authors and do not necessarily reflect the opinions or recommendations of the International Society of Nephrology or Elsevier. Dosages, indications, and methods of use for products that are referred to in the supplement by the authors may reflect their clinical experience or may be derived from the professional literature or other clinical sources. Because of the differences between *in vitro* and *in vivo* systems and between laboratory animal models and clinical data in humans, *in vitro* and animal data do not necessarily correlate with clinical results.

In 2021, a major revision of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases was published.¹

REFERENCES

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1–S276.
2. European Medicines Agency. First-in-class medicine recommended for treatment of rare blood vessel inflammation. Accessed September 11, 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-class-medicine-recommended-treatment-rare-blood-vessel-inflammation>
3. US Food and Drug Administration. FDA approves add-on drug for adults with rare form of blood vessel inflammation. Accessed September 11, 2023. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-add-drug-adults-rare-form-blood-vessel-inflammation>
4. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of reduced-dose vs high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325:2178–2187.
5. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382:622–631.
6. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384:599–609.
7. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, et al. Adjunctive treatment with avacopan, an oral C5a receptor inhibitor, in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *ACR Open Rheumatol.* 2020;2:662–671.
8. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, et al. Renal recovery for patients with ANCA-associated vasculitis and low eGFR in the ADVOCATE trial of avacopan. *Kidney Int Rep.* 2023;8:860–870.
9. Walsh M, Collister D, Zeng L, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022;376:e064604.
10. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018;77:1143–1149.
11. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, et al. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD003232.

PRTN3 variant correlates with increased autoantigen levels and relapse risk in PR3-ANCA versus MPO-ANCA disease

Dhruvi P. Chen,¹ Claudia P. Aiello,¹ DeMoris McCoy,¹ Taylor Stamey,¹ Jiajin Yang,¹ Susan L. Hogan,¹ Yichun Hu,¹ Vimal K. Derebail,¹ Eveline Y. Wu,² J. Charles Jennette,^{1,3} Ronald J. Falk,^{1,3} and Dominic J. Ciavatta^{1,4}

www.kidney-international.org

clinical investigation

Complement alternative pathway determines disease susceptibility and severity in antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis

Check for updates

OPEN

Laura Lucientes-Continente^{1,2,11}, Gema Fernández-Juárez^{3,11}, Bárbara Márquez-Tirado^{1,2}, Laura Jiménez-Villegas^{1,2}, Mercedes Acevedo⁴, Teresa Caveró⁵, Luís Sánchez Cámara⁶, Juliana Draibe^{7,8}, Paula Anton-Pampols^{7,8}, Fernando Caravaca-Fontán⁵, Manuel Praga^{5,9}, Javier Villacorta¹⁰ and Elena Goicoechea de Jorge^{1,2}

RMD
Open
Rheumatic &
Musculoskeletal
Diseases

ORIGINAL RESEARCH

Risk of relapse of ANCA-associated vasculitis among patients homozygous for the proteinase 3 gene Val119Ile polymorphism

Marta Casal Moura^{1,2}, Zuoming Deng,³ Stephen R Brooks,⁴ Wei Tew,⁵ Fernando C Fervenza,⁶ Cees G M Kallenberg,⁷ Carol A Langford,⁸ Peter A Merkel,⁹ Paul A Monach,¹⁰ Philip Seo,¹¹ Robert F Spiera,¹² E William St Clair^{1,13}, John H Stone,¹⁴ Marco Prunotto,¹⁵ Peter C Grayson,¹⁶ Ulrich Specks¹

To cite: Casal Moura M, Deng Z, Brooks SR, et al. Risk of relapse of ANCA-associated vasculitis among patients homozygous for the proteinase 3 gene Val119Ile polymorphism. *RMD Open* 2023;9:e002935. doi:10.1136/rmdopen-2022-002935

This work was presented at EULAR 2022, and it is published in abstract format (10.1136/annrheumdis-2022-eular.4977) at Annals of Rheumatic Diseases.

Received 15 December 2022
Accepted 15 February 2023

Check for updates

© Author(s) (or their employer(s)) 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Ulrich Specks;
specks.ulrich@mayo.edu

ABSTRACT

Background The frequency of proteinase 3 gene (PRTN3) polymorphisms in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) is not fully characterised. We hypothesise that the presence of a PRTN3 gene polymorphism (single nucleotide polymorphism (SNP) rs351111) is relevant for clinical outcomes.

Methods DNA variant calling for SNP rs351111 (chr.19:844020, c.355G>A) in PRTN3 gene assessed the allelic frequency in patients with PR3-AAV included in the Rituximab in ANCA-Associated Vasculitis trial. This was followed by RNA-seq variant calling to characterise the mRNA expression. We compared clinical outcomes between patients homozygous for PRTN3-Ile¹¹⁹ or PRTN3-Val¹¹⁹.

Results Whole blood samples for DNA calling were available in 188 patients. 75 patients with PR3-AAV had the allelic variant: 62 heterozygous PRTN3-Val¹¹⁹Ile and 13 homozygous for PRTN3-Ile¹¹⁹. RNA-seq was available for 89 patients and mRNA corresponding to the allelic variant was found in 32 patients with PR3-AAV: 25 heterozygous PRTN3-Val¹¹⁹Ile and 7 homozygous for PRTN3-Ile¹¹⁹. The agreement between the DNA calling results and mRNA expression of the 86 patients analysed by both methods was 100%. We compared the clinical outcomes of 64 patients with PR3-AAV: 51 homozygous for PRTN3-Val¹¹⁹Ile and 13 homozygous for PRTN3-Ile¹¹⁹. The frequency of severe flares at 18 months in homozygous PRTN3-Ile¹¹⁹ was significantly higher when compared with homozygous PRTN3-Val¹¹⁹Ile (46.2% vs 19.6%, p=0.048). Multivariate analysis identified homozygous PRTN3-Ile¹¹⁹ as main predictor of severe relapse (HR 4.67, 95%CI 1.16 to 18.86, p=0.030).

Conclusion In patients with PR3-AAV, homozygosity for PRTN3-Val¹¹⁹Ile polymorphism appears associated with higher frequency of severe relapse. Further studies are necessary to better understand the association of this observation with the risk of severe relapse.

INTRODUCTION

The genetic background of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) associated vasculitis (AAV) is recognised as relevant for

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

⇒ The implications of proteinase 3 gene (PRTN3) polymorphisms in exonic sequences of the gene have not been studied.

WHAT THIS STUDY ADDS

⇒ The PRTN3-Val¹¹⁹Ile polymorphism homozygosity was associated with higher frequency and risk of severe relapse in patients with PR3-antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV) but not in myeloperoxidase-AAV.
⇒ Our data suggest that conformational changes of the autoantigen may modulate its interactions with pathogenic PR3-ANCA promoting disease activity.

HOW THIS STUDY MIGHT AFFECT RESEARCH, PRACTICE OR POLICY

⇒ Homozygosity for PRTN3-Val¹¹⁹Ile polymorphism may represent an additional identifiable risk factor for relapse.
⇒ Therefore, relapse risk might be stratified allowing the tailoring of treatment and adequate monitoring of patients at higher risk of relapse.

the disease pathogenesis.¹ Evidence from genome-wide association studies (GWAS) has contributed decisively to question the original concept of clinical phenotypes in AAV.²⁻⁴ Patients are customarily classified according to shared clinical and histopathological features into granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.⁵ However, over the last decade, studies have shown that clinical outcomes separate more clearly when patients are classified according with ANCA specificity into antiproteinase 3 (PR3)-AAV and antimyeloperoxidase (MPO)-AAV.⁶⁻⁷

12. April 2022

Molekulargenetisches Gutachten

Pat. Name, Vorname	Geburtsdatum	Geschlecht	Auftrags-Nr.
	15.12.1971	männlich	L22-01223
Material	Entnahmedatum	Eingangsdatum	Externe Proben-Nr.
EDTA-Blut	08.03.2022	16.03.2022	
Indikation:	V. a. aHUS: PR3+-Vaskulitis, Listung zur NTx, bei initialer Diagnosestellung Überlappung mit aHUS (NBx mit TMA, Coombs-negative Hämolyse, Thrombozytopenie), FA: leer		
Analyse:	NGS-Genpanel für atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS)		

Ergebnis

Folgende Variante wurde nachgewiesen (siehe Details der Beurteilung und Glossar nachfolgend):

Gen Transkript	OMIM (Erbgang)	Zygotie	Variante Position GRCh37/hg19	gnomAD MAF (%)	Klassifikation
CFH NM_000186.4	235400 (AD, AR)	het	c.592T>C p.(Trp198Arg) chr1:g.198646770T>C	0	pathogen

Beurteilung: aHUS molekulargenetisch bestätigt

Empfehlung: Gezielte Testung der Eltern, obligate Testung potentieller Lebendnierenspende

Wiederholungsrisiko: 50 % Vererbungswahrscheinlichkeit an etwaige Nachkommen des Patienten

Ausführliche Interpretation

Die Analyse (SNV/CNV) ergab die heterozygote Variante c.592T>C p.(Trp198Arg) im CFH-Gen, die zu einem Aminosäureaustausch führt. Die Gesamtwertung bioinformatischer Prädiktionsprogramme sagt voraus, dass ein Einfluss der Variante auf die Proteinfunktion wahrscheinlich ist (REVEL score: 0.790). Diese Veränderung in der N-terminalen complement control protein 3-Domäne (CCP3) wurde bereits bei zwei Patienten mit atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) beschrieben (1, 2). Funktionelle Studien belegten eine qualitative Defizienz des resultierenden CFH^{WT198R}-Komplementregulatorproteins (2, 3). Darüber hinaus wurde diese Veränderung unseres Wissens bislang nicht in Datenbanken als Normvariante in der Allgemeinbevölkerung berichtet (gnomAD). Insgesamt ist sie als pathogen einzustufen.

10. Januar 2022

Molekulargenetisches Gutachten

Pat. Name, Vorname	Geburtsdatum	Geschlecht	Auftrags-Nr.
	10.11.2020	weiblich	L21-03995
Material	Entnahmedatum	Eingangsdatum	Externe Proben-Nr.
EDTA-Blut		25.11.2021	
Indikation:	V. a. Komplementdefekt: Z. n. Pannikulitis und Arthritis, Z. n. SIRS mit Polyserositis und vaskulitischen Hautveränderungen, C3 nicht nachweisbar, klassischer Komplementweg ohne Aktivitätsnachweis, alternativer Komplementweg deutlich vermindert, C4 im Normbereich		
Analyse:	Klinisches Exom (CES)		

Ergebnis

Folgende Variante wurde nachgewiesen (siehe Details der Beurteilung und Glossar nachfolgend):

Gen Transkript	OMIM (Erbgang)	Zygotie	Variante Position GRCh37/hg19	gnomAD MAF (%)	Klassifikation
C3 NM_000064.4	613779 (AR)	hom	c.790A>T p.(Lys264*) chr19:g.6713504T>A	0	pathogen

Beurteilung: Primärer C3-Mangel molekulargenetisch bestätigt

Wiederholungsrisiko: 100 % Vererbungswahrscheinlichkeit der Variante an alle etwaigen Nachkommen der Patientin; unter Annahme einer heterozygoten Anlageträgerschaft beider Eltern 25 % Wiederholungsrisiko für Geschwister der Patientin

Ausführliche Interpretation

Die Analyse (SNV/CNV) ergab die homozygote Variante c.790A>T p.(Lys264*) im C3-Gen. Hieraus resultiert die Entstehung eines neuen Stoppcodons und somit entweder ein verfrühter Abbau der mRNA (*nonsense-mediated decay*) oder eine extreme Trunkierung des Proteins. Diese Veränderung wurde unseres Wissens bislang weder in der Literatur beschrieben (HGMD 2021.3) noch in Datenbanken als Normvariante in der Allgemeinbevölkerung berichtet (gnomAD). Insgesamt ist sie als pathogen einzustufen.

Pathogene Veränderungen im C3-Gen (OMIM: *120700), die zu einem Funktionsverlust (*loss of function*) des Komplementfaktors C3 führen, sind ursächlich für autosomal-rezessiv erblichen C3-Mangel. Charakteristisch sind rezidivierende bakterielle Infektionen im Kindesalter. Einige Patienten entwickeln Immunkomplex-vermittelte Erkrankungen ähnlich dem systemischen Lupus erythematodes (OMIM: #152700) oder eine membranproliferative

Non-pauci-immun: Granulomatose mit Polyangiitis bei zugrundeliegendem Komplementdefekt

Anna Bertram¹, Arne Gäfgen¹, Jan Hinrich Braesen², Carsten Bergmann³, Jan Menne¹

¹ Klinik für Nephrologie, Angiologie und Rheumatologie, KRH Klinikum Siloah, Stadionbrücke 4, 30459 Hannover

² Nephropathologie, Institut für Pathologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Str. 1, 30625 Hannover

³ MVZ Medizinische Genetik Mainz, Haifa-Allee 38, 55128 Mainz

Eine 51-jährige Patientin wurde Anfang 2024 mit protrahiert verlaufender Symptomatik eines fieberhaften oberen und unteren Atemwegsinfekts ärztlich vorstellig. Bei massiv erhöhten Inflammationsparametern, einer Sinusitis und Parotitis bds., rasch ansteigenden Kreatinin-Werten mit nephritischem Sediment, einem kleinen pulmonalen Rundherd (13mm) sowie erhöhtem PR3-Antikörper konnte die Diagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis gestellt werden.

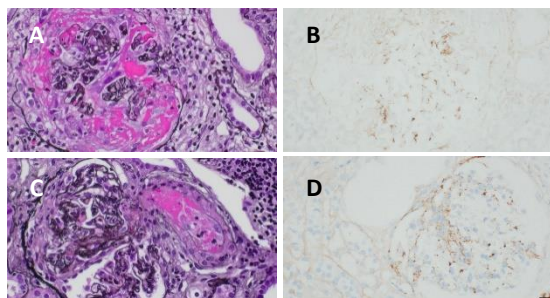


Abb. 1. Histopathologie. A Zellreiche Halbmondformation (in 17/20 Glomeruli), fibrinoide Schlingennekrosen, schwere interstielle Nephritis in der Biopsie von 02/24. B C3c-Positivität. C Fibrozelluläre Halbmondformation und thrombotischer Verschluss in der zuführenden Arteriole in der Biopsie von 03/24. D Fortbestehende kräftige C3c-Positivität in der Biopsie von 05/24.

Laborwerte	1. Biopsie (05.02.2024)	2. Biopsie (05.03.2024)	3. Biopsie (29.05.2024)
CRP (< 5 mg/L)	192 mg/L	16,9 mg/L	14,7 mg/L
PR3-Ak (< 5 U/ml)	235,6 U/ml (31.1.)		6,9 U/ml
Kreatinin	2,99 mg/dL	7,43 mg/dL (HD-Start)	4,08 mg/dL (HD)
Leukozyten (4-10 Tsd/ μ l)	18,65 Tsd/ μ l	10,77 Tsd/ μ l	11,71 Tsd/ μ l
Hämoglobin (11,2-15,7 g/dL)	8,5 g/dL	6,8 g/dL	13,2 g/dL
Thrombozyten (182-369 Tsd/ μ l)	407 Tsd/ μ l	179 Tsd/ μ l	248 Tsd/ μ l
LDH (135-214 U/L)	137 U/L (30.1.)	333 U/L (29.2.)	216 U/L
C3 (0,9-1,8 g/L)	1,22 g/L		1,24 g/L
C4 (0,1-0,4 g/L)	0,33 g/L		0,43 g/L

Biopsisch fand sich eine schwere extrakapillär proliferative und nekrotisierende Glomerulonephritis, die jedoch nicht pauci immun war, sondern eine deutliche Positivität für C3c zeigte. Ein thrombotischer Verschluss einer Arteriole wurde als Begleitphänomen bei der schweren Entzündung gewertet.

Unter einer intensiven Therapie mit Steroiden, Rituximab und Cyclophosphamid (Rituxvas-Protokoll) kam es zwar zu einer Verbesserung der systemischen Inflammation und der HNO- und Allgemeinsymptomatik, die Nierenfunktion blieb jedoch schlecht und eine Hämodialyse musste eingeleitet werden. Vier Wochen nach Therapiebeginn führten wir daher eine 2. Nierenbiopsie durch, in der sich eine Besserung des akuten Tubuluschadens bei noch nachweisbarer, aber geringerer Vaskulitisaktivität zeigte. Neben der fortbestehenden C3c-Positivität fand sich nun das Vollbild einer thrombotischen Mikroangiopathie.

Humangenetische Untersuchung:

Die Analyse (SNV/CNV) ergab die **heterozygote Variante c.1374G>A p.(Met458Ile) im CFB-Gen**, die zu einer Veränderung in der VWA-Domäne (C3b-Bindung) führt. Diese Veränderung wurde in der ClinVar-Datenbank einmal als pathogen in Zusammenhang mit aHUS annotiert (Accession No. VCV00082990.1). Darüber hinaus wurde sie in 0,0014% der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen (in 279138 Allelen 4x heterozygot; gnomAD). An der gleichen Nukleotidposition wurde zudem die Variante c.1374G>T p.(Met458Ile) [gleicher Aminosäureaustausch; alias p.Met433Ile] abzüglich des N-terminalen Signalpeptids von 25 Aminosäuren] bei einem Patienten mit aHUS in heterozygotem Zustand detektiert. Funktionelle Studien zeigen einen Funktionsgewinn (gain of function) des resultierenden CFB^{M43}-Proteins auf Ebene der C3/C5-Konvertase (Assemblierung), die eine Hyperaktivität des alternativen Komplementweges (AP) in der Flüssigphase und auf Zelloberflächen bedingt. **Insgesamt ist die hier nachgewiesene Veränderung als wahrscheinlich pathogen einzustufen.**

Die schon nach der 1. Biopsie in die Wege geleitete humangenetische Untersuchung ergab eine heterozygote Variante im CFB-Gen im Sinne einer gain of function-Mutation. Wir eskalierten die Therapie daher nach der 2. Biopsie um Avacopan sowie fünfmaligen Plasmaaustausch gegen Fremdplasma über den ohnehin notwendigen Dialysezugang. Leider kam es auch hierunter nicht zu einer Erholung der Nierenfunktion, eine 3. Nierenbiopsie zeigte eine fortgeschrittene Vernarbung. Von einer weiteren Therapieeskalation wurde daher in Nutzen-Risiko-Abwägung abgesehen. Im Verlauf der nächsten Monate wurde unter der fortgeführten Erhaltungstherapie (Rituximab, Avacopan) eine leichte Besserung der Nierenfunktion erreicht (Krea-Clearance 14 ml/min).

Auch bei eindeutiger Diagnose sollten dazu diskrepante Befunde weiterführend abgeklärt werden.

Bei fehlendem Ansprechen trotz intensiver Immunsuppression kann eine Re-Biopsie hilfreich sein, um zusätzliche Pathologien zu erkennen und die weitere Therapie festzulegen.

Molekulargenetisches Gutachten

Pat. Name, Vorname	Geburtsdatum	Geschlecht	Auftrags-Nr.
	01.04.1981	weiblich	L24-02080
Material	Entnahmedatum	Eingangsdatum	Externe Proben-Nr.
EDTA-Blut	11.03.2024	18.03.2024	
Indikation:	cANCA-Vaskulitis mit Belastungsdyspnoe, PR3-AK erhöht, CKD, Steatosis hepatis		
Analyse:	Exom-Sequenzierung (WES) inklusive bekannter Gene für Störungen der Immunität (IEI) und Nephropathien (NEPH)		

Ergebnis

Folgende Variante wurde nachgewiesen (siehe Details der Beurteilung und Glossar nachfolgend):

Gen Transkript	OMIM (Erbgang)	Zygotie	Variante Position GRCh37/hg19	gnomAD MAF (%)	Klassifikation
<i>SERPINA1</i> NM_000295.5	613490 (AR)	hom	c.1096G>A p.(Glu366Lys) chr14:g.94844947C>T	1,1233	Risikofaktor

Beurteilung:	Homozygoter Nachweis der Z-Variante im <i>SERPINA1</i> -Gen
Empfehlung:	Gezielte Testung der Eltern auf Wunsch möglich
Wiederholungsrisiko:	100 % Vererbungswahrscheinlichkeit der Variante an alle etwaigen Nachkommen der Patientin

Ausführliche Interpretation

Die Analyse (SNV/CNV) ergab die homozygote Variante c.1096G>A p.(Glu366Lys) im *SERPINA1*-Gen, die zu einem Aminosäureaustausch führt. Diese ist die häufigste in der Literatur beschriebene pathogene Veränderung bei Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (AATD). Sie wird auch als PI*Z oder Z-Allel bezeichnet und meist im homozygoten oder compound-heterozygotem Zustand bei Individuen mit deutlichem Alpha-1-Antitrypsin-Mangel festgestellt (1-3). Träger eines homozygotem Z-Allel (PI*ZZ) haben ein erhöhtes Risiko für Leber- und Lungenerkrankungen, besonders für COPD (*Chronic Obstructive Lung Disease*; 3, 4). Funktionelle Studien deuten darauf hin, dass die Variante zu Fehlfaltungen des Proteins führen könnte (5-7), und auch die Gesamtwertung bioinformatischer Prädiktionsprogramme sagt voraus, dass ein Einfluss der Variante auf die Proteinfunktion wahrscheinlich ist (REVEL score: 0.686) Darüber hinaus wurde die Veränderung in Datenbanken gelistet und in 1,1 % der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen (in 282742 Allelen 3124x heterozygot, 26x homozygot; gnomAD). Die variable Krankheitsausprägung bei Personen mit Genotyp PI*ZZ deutet auf andere, noch nicht identifizierte genetische Krankheitsmodifikatoren hin (3). **Insgesamt ist sie**

L24-02080 | 21. Juni 2024 | Seite 1 von 4

als pathogene Variante für Alpha-1-Antitrypsin-Mangel und Risikofaktor für *SERPINA1*-bedingte Erkrankungen einzustufen.

Pathogene Varianten im *SERPINA1*-Gen (OMIM: *107400) sind ursächlich für den autosomal-rezessiv vererbten Alpha-1-Antitrypsin-Mangel. Klinisch kann sich in Folge ein Lungenemphysem oder eine chronische Lebererkrankung im Kindes- oder Erwachsenenalter manifestieren (OMIM: #613490). Die Ausprägung der Erkrankung variiert jedoch stark zwischen Anlageträgern, viele bleiben gesund. Emphysem und chronische Bronchitis sind die häufigsten klinischen Manifestationen des AATD. Nikotinabusus ist ein wichtiger exogener Faktor, der COPD bei Anlageträgern bedingt. Typischerweise treten die Atemwegserkrankungen nach dem 30. Lebensjahr auf. Die Häufigkeit von Lebererkrankungen nimmt bei Anlageträgern mit dem Alter zu. Bei Erwachsenen manifestieren sich diese meist als Zirrhose und Fibrose. Das Risiko für ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) ist bei Personen mit AATD erhöht. Auch ein erhöhtes Risiko für Pannikulitis und cANCA positive Vaskulitis sind beschrieben (3). Durch den Mangel des PR3-Inhibitors Alpha-1-Antitrypsin ist es gut vorstellbar, dass sich PR3 im Gewebe anreichert und auf diese Weise Entzündungen auslöst (8). **Zusammenfassend ist es gut vorstellbar, dass die nachgewiesene Variante im *SERPINA1*-Gen einen Einfluss auf die klinischen Symptome der Patientin hat.**

Medizinische Genetik Mainz
 Prof. Dr. med. Carsten Bergmann
 Haifa-Allee 38
 55128 Mainz

Prof. Dr. med. Carsten Bergmann
 Ärztliche Leitung
 Facharzt für Humangenetik
 Haifa-Allee 38 | 55128 Mainz
 Tel.: +49 631 22661-0
 Fax: +49 631 22661-11
 info@medgen-mainz.de
 www.medgen-mainz.de

23. März 2024

Molekulargenetisches Gutachten

Pat. Name, Vorname	Geburtsdatum	Geschlecht	Auftrags-Nr.
	14.07.1953	weiblich	L24-00734
Material	Entnahmedatum	Eingangsdatum	Externe Proben-Nr.
EDTA-Blut		31.01.2024	

Indikation: ANCA-Vaskulitis, NBx: C3-Glomerulonephritis

Analyse: Exom-Sequenzierung (WES)

Ergebnis

Folgende Variante wurde nachgewiesen (siehe Details der Beurteilung und Glossar nachfolgend):

Gen Transkript	OMIM (Erbgang)	Zygotie	Variante Position GRCh37/hg19	gnomAD MAF (%)	Klassifikation
COL4A3 NM_000091.5	104200 (AD)	het	c.3902G>A p.(Gly1301Asp) chr2:g.228167773G>A	0,0008	wahrscheinlich pathogen

Beurteilung: Genetische Diagnose einer COL4A3-bedingten Nephropathie wahrscheinlich

Wiederholungsrisiko: 50 % Vererbungswahrscheinlichkeit an etwaige Nachkommen der Patientin

Ausführliche Interpretation

Die Analyse (SNV/CNV) einschließlich bekannter Gene für C3-Glomerulopathie (C3G) ergab die heterozygote Variante c.3902G>A p.(Gly1301Asp) im COL4A3-Gen, die zu einem Aminosäureaustausch führt. Die Gesamtwertung bioinformatischer Prädiktionsprogramme sagt voraus, dass ein Einfluss der Variante auf die Proteinfunktion sehr wahrscheinlich ist (REVEL score: 0.99). Diese Veränderung wurde unseres Wissens bislang nicht in der Literatur beschrieben (HGMD 2023.4), jedoch in Datenbanken gelistet und in 0,0008 % der Allgemeinbevölkerung nachgewiesen (in 249542 Allelen 2x heterozygot; gnomAD). Insgesamt ist sie als wahrscheinlich pathogen einzustufen.

Die C3-Glomerulopathien (C3G) mit der Dense-Deposit-Krankheit (DDD) und C3-Glomerulonephritis (C3GN) sind durch eine Fehlfunktion des alternativen Komplementweges (AP) bedingt und durch dominante glomeruläre C3-Ablagerungen in der Nierenbiopsie gekennzeichnet (1). Die Betroffenen weisen in der Regel eine Hämaturie und/oder Proteinurie, ein akutes nephritisches Syndrom oder nephrotisches Syndrom und niedriges Serum-C3 auf; ein terminales Nierenversagen entwickelt sich in ca. 50 % der Fälle. Ursächlich können erworbene Autoantikörper (primär

C3NeF) und pathogene Veränderungen in den Genen des AP sein (1). Oftmals bestehen fließende Übergänge zu anderen sklerotischen Krankheitsbildern. Pathogene Veränderungen im COL4A3-Gen (OMIM: *120070) sind ursächlich für primär autosomal-dominant erbliche Erkrankungen der glomerulären Basalmembran (GBM). Dazu gehören das Syndrom der dünnen Basalmembran (*thin basement membrane nephropathy*, TBMN), die fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS) sowie das Alport-Syndrom (2-4). Ein Großteil der beschriebenen pathogenen COL4A3-Veränderungen sind dabei Missense-Varianten an den hoch konservierten Glycin-Positionen der Triple-Helix-Domäne (5). Zusammenfassend ist es wahrscheinlich, dass die nachgewiesene Variante im COL43-Gen zum Krankheitsbild der Patientin beiträgt.

Wiederholungsrisiko

Es besteht eine 50%-ige Vererbungswahrscheinlichkeit der COL4A3-Variante an etwaige Nachkommen. Weiteren Familienangehörigen eine gezielte molekulargenetische Analyse angeboten werden.

Die Patientin wurde von uns nicht über diesen Befund informiert. Die Ergebnisse humangenetischer Untersuchungen sollen gemäß §10 Gendiagnostikgesetz im Rahmen einer genetischen Beratung mitgeteilt werden. Bitte kontaktieren Sie uns bei Rückfragen.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bergmann
 Facharzt für Humangenetik



Dr. rer. nat. Timo Wagner



Dr. rer. nat. Maik Grohmann

Literatur

- (1) Martin, B. & Smith, R. J. C3 Glomerulopathy. in *GeneReviews*® (eds. Adam, M. P. et al.) (University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 1993).
- (2) Kashtan, C. E. Alport Syndrome. in *GeneReviews*® (eds. Adam, M. P. et al.) (University of Washington, Seattle, Seattle (WA), 1993).
- (3) Kruegel, J., Rubel, D. & Gross, O. Alport syndrome—insights from basic and clinical research. *Nat Rev Nephrol* 9, 170–178 (2013).
- (4) Gast, C. et al. Collagen (COL4A) mutations are the most frequent mutations underlying adult focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 31, 961–970 (2016).
- (5) Rana, K. et al. Nine novel COL4A3 and COL4A4 mutations and polymorphisms identified in inherited membrane diseases. *Pediatr Nephrol* 22, 652–657 (2007).

Methodik

Mittels NGS (Next-Generation Sequencing) wurden anhand der genomischen DNA die kodierenden Exons der bekannten Gene des menschlichen Genoms analysiert. Hierbei wurden die entsprechenden Zielregionen mit den entsprechenden Exon-Intron-Übergängen mit Twist Bioscience-Technologie angereichert (Twist Exome RefSeq). Die Sequenzierung (Paired-End-Lauf) erfolgte mittels Illumina-Technologie auf einem NextSeq500/2000-Gerät.

Die Qualität der durchgeführten NGS-Diagnostik ist entsprechend den ESHG-Richtlinien [Mathijs, G. et al. Guidelines for diagnostic next-generation sequencing. *Eur. J. Hum. Genet.* 24, 1515 (2016); PMID: 27028594] angegeben. Typ A: Das Labor garantiert > 99 % Abdeckung der Zielsequenzen, ggf. vorhandene Lücken werden mittels Sanger-Sequenzierung vollständig aufgefüllt. Typ B: Das Labor beschreibt, welche Regionen zu > 99 % abgedeckt sind, füllt ggf. vorhandene Lücken teilweise mittels Sanger-Sequenzierung auf und gibt nicht abgedeckte Bereiche an. Typ C: Dieser Test basiert allein auf der Qualität der NGS-Sequenzierung, eine zusätzliche Sanger-Sequenzierung wird nicht angeboten.

Die Analyse der NGS-Daten wurde mit der bioinformatischen Auswertungssoftware varis®, Version 1.25 (Limbus Medical Technologies GmbH, Rostock) durchgeführt. Identifizierte Varianten und Indels wurden gegen verschiedene externe und interne Datenbanken abgeglichen und aufgrund ihrer Allel-Frequenz gefiltert, wobei nur seltene Varianten mit einer MAF von unter 1 % (ausgenommen klar als pathogen beschriebene Varianten mit höherer MAF) für die weitere Analyse in Betracht gezogen wurden. Die erhaltenen Varianten wurden gegen die uns bekannten klinischen Daten der Patientin abgeglichen.

Die Klassifikation von Varianten erfolgte nach den Richtlinien von ACMG/AMP [Richards, S. et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet. Med.* 17, 405–424 (2015); PMID: 25741898], ACGS [Eltard, S. et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020.] und ClinGen [Riggs, E. R. et al. Technical Standards for the Interpretation and Reporting of Constitutional Copy-Number Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen). *Genet. Med.* 22(2):245-257 (2020); PMID: 31690835] unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur- und Datenbanklage (interne/externe Mutations- und Allelfrequenzdatenbanken, publizierte klinische und funktionelle Studien, Familienanamnesen/Segregationsdaten) sowie klinischer Daten/Laborparameter und bioinformatischer Vorhersageprogramme.

Für die Befundung werden primär pathogene und wahrscheinlich pathogene Varianten berücksichtigt. Varianten mit unklarer Signifikanz (VUS) können abhängig von klinischen Symptomen bei überzeugender Datenlage ebenfalls berichtet werden. Wir behalten uns vor, auch (wahrscheinlich) pathogene heterozygote Varianten in eindeutig autosomal-rezessiven Genen, die allein den Phänotyp nicht erklären, nicht mitzuteilen. Varianten, die als (wahrscheinlich) Normvarianten ohne klinische Relevanz (wahrscheinlich benign) klassifiziert wurden, werden nicht berichtet. Eine Änderung der Klassifikation von Varianten zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund geänderter Datenlage kann nicht ausgeschlossen werden.

Berichtete Abweichungen von der humanen spezifischen Referenzsequenz (nach *Genome Reference Consortium Human Build 37*, GRCh37/hg19) wurden mit Hilfe eines internen Qualitätssystems bewertet. Hauptfindlich berichtete Varianten, die den Schwellenwert der Qualitätsbeurteilung nicht bestehen, wurden durch Sanger-Sequenzierung validiert. Eine Validierung von nebenbefundlich gelisteten Varianten erfolgte im Regelfall nicht. Die Probenidentität wurde mittels interner Qualitätsmanagement-Verfahren sichergestellt.

Anhand der NGS-Daten ist prinzipiell der Nachweis von CNVs (copy number variations) möglich. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass der Nachweis struktureller Veränderungen (z. B. Deletionen, Duplikationen) in bestimmten Zielregionen oder von Einzellexon-Deletionen-Duplikationen nicht eindeutig erfolgt. In bekannten komplexen genomischen Regionen erfolgt in der Regel und zur Validierung positiver Ergebnisse gegebenenfalls der Abgleich mittels MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) oder alternativer Verfahren.

Genetische Diagnostik: Was? Wie? Wo?



<https://stock.adobe.com/de/images/fragezeichen-kreisenum-kopf/68250821>

Krankenkasse bzw. Kostenträger		
Name, Vorname des Versicherten		geb. am
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status
Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum

Kostenträger

- Überweisungsschein Labor Muster 10 anbei
 Überweisungsschein folgt

 Rechnung an Einsender/Klinik
 Privat, Rechnung an Patient/in
 Kostenvorschlag bereits an Patient/in verschickt.
 Warten auf Rückmeldung.

Untersuchungsmaterial

- EDTA-Blut DNA
 nat. Chorionzotten nat. Fruchtwasser
 Sonstiges: _____

Medizinische Genetik Mainz

Haifa-Allee 38 | 55128 Mainz
 Tel.: +49 6131 27661-0 | Fax: +49 6131 27661-11
 info@medgen-mainz.de | www.medgen-mainz.de

Einsender/Arzt/Adresse/Stempel

Barcode (für interne Zwecke)



EDTA-Blut

Molekulargenetische Diagnostik

Angaben zum Patienten/zur Patientin

Indikation/Verdachtsdiagnose: _____ ICD-10 Code: _____

Geschlecht: männlich weiblich divers unbestimmt (fetale Probe)

Ethnische Herkunft: _____

Patient/Patientin erkrankt: Ja Nein

Elterliche Blutsverwandschaft: Ja Nein

Familienangehörige erkrankt: Ja Nein wer: _____

Klinische Informationen/Stammbaum (bitte auch Arztbrief/Befundkopie beifügen):

Anforderung

Wir bieten ein allumfassendes molekulargenetisches Analysen-Spektrum an. Entsprechend Ihrer klinischen und anamnestischen Informationen wählen wir gezielt die sinnvollste Analyse bzw. Genzusammenstellung oder starten alternativ die individuell von Ihnen angeforderte Genanalyse. Bitte kontaktieren Sie uns bei Rückfragen: +49 6131 27661-0 oder info@medgen-mainz.de.

Multi-Gen Panel entsprechend der klinischen Daten der Verdachtsdiagnose

Individuelles Panel mit folgenden Genen:

Exom-Analyse (Solo) Exom-Analyse (Trio)

Einzelgen-Analyse Gen: _____

Sequenzierung Einzelne Variante: _____

Kopienzahl-Analyse Repeat-Analyse

Bitte denken Sie an die obligatorische Einverständniserklärung (Rückseite), ohne die wir die Analyse nicht starten dürfen!

Genetische Diagnostik: Was? Wie? Wo?



<https://stock.adobe.com/de/images/fragezeichen-kreisenum-kopf/68250821>

Krankenkasse bzw. Kostenträger		
Name, Vorname des Versicherten		geb. am
Kassen-Nr.	Versicherten-Nr.	Status
Betriebsstätten-Nr.	Arzt-Nr.	Datum

Kostenträger

- Überweisungsschein Labor Muster 10 anbei
 Überweisungsschein folgt

 Rechnung an Einsender/Klinik
 Privat, Rechnung an Patient/in
 Kostenvorschlag bereits an Patient/in verschickt.
 Warten auf Rückmeldung.

Untersuchungsmaterial

- EDTA-Blut DNA
 nat. Chorionzotten nat. Fruchtwasser
 Sonstiges: _____

Medizinische Genetik Mainz

Haifa-Allee 38 | 55128 Mainz
 Tel.: +49 6131 27661-0 | Fax: +49 6131 27661-11
 info@medgen-mainz.de | www.medgen-mainz.de

Einsender/Arzt/Adresse/Stempel

Barcode (für interne Zwecke)



EDTA-Blut

Molekulargenetische Diagnostik

Angaben zum Patienten/zur Patientin

Indikation/Verdachtsdiagnose: _____ ICD-10 Code: _____

Geschlecht: männlich weiblich divers unbestimmt (fetale Probe)

Ethnische Herkunft: _____

Patient/Patientin erkrankt: Ja Nein

Elterliche Blutsverwandtschaft: Ja Nein

Familienangehörige erkrankt: Ja Nein wer: _____

Klinische Informationen/Stammbaum (bitte auch Arztbrief/Befundkopie beifügen):

- Jeder Arzt darf genetische Analysen veranlassen (spezielle Qualifikation nicht erforderlich)
- Genetische Analysen sind Leistungen der gesetzlichen Krankenkassen (belasten nicht das Laborbudget oder den Wirtschaftlichkeitsbonus)

Humangenetik = Klinisches Querschnittsfach

Interdisziplinäre Zusammenarbeit
und enger Austausch



Genetische Sprechstunde (auch möglich per Video mittels Clickdoc (zertifiziert))



Videosprechstunde Humangenetik

Die fachärztliche genetische Beratung nimmt eine zentrale Rolle in der verantwortungsvollen Übermittlung genetischen Wissens ein und unterstützt Ratsuchende bei der Klärung vielfältiger Fragestellungen.

Handelt es sich bei der vorliegenden Erkrankung um eine genetisch bedingte Erkrankung? Welche Konsequenzen hat dies für die Betroffenen und wie hoch sind die Risiken der Nachkommen und direkten Verwandten? Welcher Krankheitsverlauf ist zu erwarten und welche Therapiemöglichkeiten stehen zur Verfügung?

Wir bieten die Möglichkeit, die Genetische Sprechstunde bzw. Genetische Beratung auch online, im Rahmen einer Videosprechstunde, wahrzunehmen.

Diese Sprechstunde ist mit einem Computer, Smartphone, Tablet oder Notebook mit Kamerafunktion, Mikrophon, Lautsprecher sowie Internetverbindung möglich.

Unser **Patientenflyer Videosprechstunde** erläutert das Vorgehen und die Organisation einer Humangenetischen Videosprechstunde.

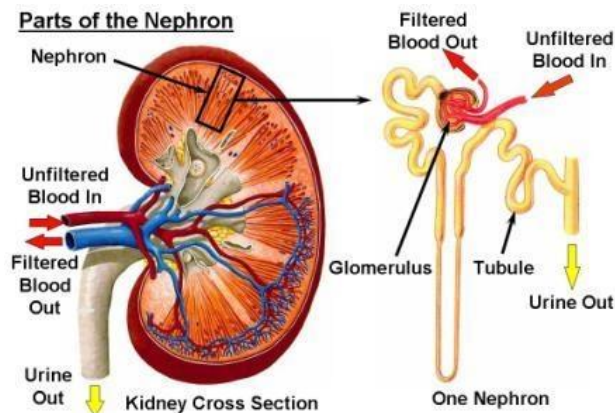
Sollten Sie oder Ihre Patienten sich für die Videosprechstunde interessieren, bitten wir um Kontakt mit unserer Geschäftsstelle unter 49-6321-37661-40

Die fachärztliche genetische Beratung unterstützt Ratsuchende bei der Klärung vielfältiger Fragestellungen.

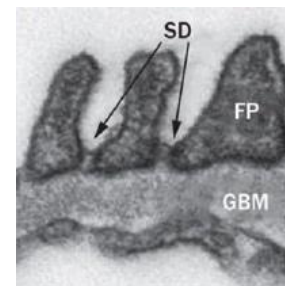
<https://www.medgen-mainz.de/>

Warum ist der Genotyp wichtig?

- Prognose und klinisches Spektrum sehr unterschiedlich je nach Gen/Diagnose
- Differentialdiagnostische Überlegungen (immunvermittelte Fälle, z. B. Autoimmun-GN)
- Vermeidung Fehldiagnosen
- Keine nutzlose Therapie mit Steroiden/Immunsuppressiva
- Prognose für NTx bei genetischen Fällen in der Regel gut (kein Rezidiv im Transplantat im Gegensatz zu immunologischen Fällen)
- Erbgang relevant für Auswahl potenzieller Lebendspender (Cave: keine heterozygoten Träger bei dominanten Entitäten als Lebendspender!)



<http://pixshark.com/kidney-diagram-glomerulus.htm>



SD: Slit diaphragm
FP: Podocyte foot process
GBM: Glomerular basement membrane

Grahammer et al., *Nat Rev Nephrol* 2013

49-jährige Patientin genetische Reevaluation vor NTx

Indikation: V. a. aHUS: dialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz bei MPGN1 (ED 1991) mit nephrotischem Syndrom, Z. n. NTx 03/2011, Z. n. Präeklampsie mit unvollständigem HELLP-Syndrom 11/2016 mit TMA des Transplantats, DD Reaktivierung der Grunderkrankung bei V. a. C3G; erneute NTx geplant

Analyse: NGS-Genpanel für atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS) und hereditäre Nephropathien (NEPH)

Ergebnis

Folgende Varianten wurden nachgewiesen (siehe Details der Beurteilung und Glossar nachfolgend):

Gen Transkript	OMIM (Erbgang)	Zygotie	Variante Position GRCh37/hg19	gnomAD MAF (%)	Klassifikation
CR2 NM_001008658.3	614699 (AR)	het	c.2298G>A p.(Trp766*) chr1:g.207647643G>A	0,07	pathogen
		het	c.590G>C p.(Cys197Ser) chr1:g.207642016G>C	0	wahrscheinlich pathogen

Pathogene Veränderungen im *CR2*-Gen (OMIM: *120650; kodiert für den Komplementrezeptor 2, CR2/CD21) wurden als ursächlich für allgemeine variable Immundefizienz Typ 7 (CVID7) berichtet, die durch Hypogammaglobulinämie, fehlende Antikörperbildung und wiederkehrende bakterielle Infektionen charakterisiert ist (7-9). Die Vererbung erfolgt autosomal-rezessiv. *CR2* wurde zudem mit Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematoses (SLE) in Zusammenhang gebracht (10-12). Zusammenfassend ist es unter Annahme einer Compound-Heterozygotie der nachgewiesenen Varianten im *CR2*-Gen sehr wahrscheinlich, dass diese zusammen für eine CVID7 ursächlich sind; ein Einfluss auf die bestehende klinische Symptomatik bei der Patientin - möglicherweise in Kombination mit weiteren genetischen und/oder exogenen Faktoren (Multi-Hit-Hypothese) - erscheint vorstellbar.

SLE: Monogene Formen

Monogenic Lupus: A Developing Paradigm of Disease

Jessie M. Alperin¹, Lourdes Ortiz-Fernández¹ and Amr H. Sawalha^{1,2*}

¹ Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI, United States, ² Center for Computational Medicine and Bioinformatics, University of Michigan, Ann Arbor, MI, United States

Monogenic lupus is a form of systemic lupus erythematosus (SLE) that occurs in patients with a single gene defect. This rare variant of lupus generally presents with early onset severe disease, especially affecting the kidneys and central nervous system. To date, a significant number of genes have been implicated in monogenic lupus, providing valuable insights into a very complex disease process. Throughout this review, we will summarize the genes reported to be associated with monogenic lupus or lupus-like diseases, and the pathogenic mechanisms affected by the mutations involved upon inducing autoimmunity.

Keywords: lupus, monogenic, familial, genetic, mendelian

TABLE 1 | List of genes identified to cause monogenic lupus or lupus-like diseases.

Locus	Gene name	Gene Location	Protein	Inheritance	Pathway	Phenotype	References
ACPS	Acid phosphatase 5, tartrate resistant	10p13.2	TRAP	AR	Nucleic acid sensing and degradation	SPINCO SLE	(1)
ADAR1	Adenosine deaminase, RNA specific	1q21.3	Adenosine deaminase, RNA specific	AR/AD	Type I IFN	AGS SLE	(7, 8)
C1QA	Complement C1q A chain	1p36.12	C1q	AR	Complement	Complement deficiencies SLE	(9)
C1QB	Complement C1q B chain	1p36.12	C1q	AR	Complement	Complement deficiencies SLE	(9)
C1QC	Complement C1q C chain	1p36.12	C1q	AR	Complement	Complement deficiencies SLE	(9)
C1R	Complement C1r	12p13.31	C1r	AR	Complement	Complement deficiencies SLE	(10)
C1S	Complement C1s	12p13.31	C1s	AR	Complement	Complement deficiencies SLE	(11)
C2	Complement C2	6q21.33	C2	AR	Complement	Complement deficiencies SLE	(12)
C4A	complement C4A	6p21.33	C4	AR	Complement	Complement deficiencies SLE	(13)
C4B	complement C4B	6p21.33	C4	AR	Complement	Complement deficiencies SLE	(13)
CYBB	Cytochrome b-245 beta chain	Xp21.1-p11.4	NADPH oxidase 2	X-linked	Phagocytosis	Chronic granulomatous disease	(14)
DNASE1	Deoxyribonuclease 1	10p13.3	DNASE1	AD	Nucleic acid sensing and degradation	SLE	(15)
DNASE1L3	Deoxyribonuclease 1 like 3	3p14.3	DNASE1L3	AR	Nucleic acid sensing and degradation	SLE	(16)
FAS or TNFRSF6	Fas cell surface death receptor	10q25.31	FAS	AD	Apoptosis	ALPS	(17)
FASL	Fas ligand	1p24.3	FASL	AD	Apoptosis	ALPS	(18)
IFN1	Interferon induced with helixes C domain 1	2p24.2	IFN1	AD	Type I IFN	AGS SLE	(19)
ISG15	ISG15 ubiquitin-like modifier	1p36.33	ISG15	AR	Type I IFN	AGS	(20)
KRAS	KRAS proto-oncogene, GTPase	12p12.1	KRAS	AD	RAS/MAPK signaling	Neonan syndrome	(21)
LAMM1 or AMAD2	Mannosidase alpha class 2B member 1	10p13.13	Lysosomal Alpha-mannosidase	AR	Metabolism of carbohydrates	Alpha-mannosidosis	(22)
PFPO	Peptidase D	19q13.11	PFPO	AR	Aminopeptidase activity	Protease deficiency	(23)
PRKCD	Protein kinase C delta	3p21.1	PRKCD	AR	Self-tolerance	SLE	(24)
PSMA3	Proteasome subunit alpha 3	14q23.1	PSMA3	AD	Proteasome	CANDLE	(25)
PSMB4	Proteasome subunit beta 4	1p21.3	PSMB4	AD	Proteasome	CANDLE	(26)
PSMB8	Proteasome subunit beta 8	6p21.32	PSMB8	AD	Proteasome	CANDLE	(26)
PTRN1	Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 11	12p14.13	PTRN1	AD	RAS/MAPK signaling	Neonan syndrome	(27)
RAG2	Recombination activating 2	11p12	RAG2	AR/AD	Self-tolerance	SLE	(27)
RNA5H2A	Ribonuclease H2 subunit A	10p13.13	RNA5H2 Complex	AR	Nucleic acid sensing and degradation	AGS	(28)
RNA5H2B	Ribonuclease H2 subunit B	13q14.3	RNA5H2 Complex	AR	Nucleic acid sensing and degradation	AGS	(28)

(Continued)

TABLE 1 | Continued

Locus	Gene name	Gene Location	Protein	Inheritance	Pathway	Phenotype	References
RNA5H2C	Ribonuclease H2 subunit C	11q13.1	RNA5H2 Complex	AR	Nucleic acid sensing and degradation	AGS	(28)
SANBD1	SAM and HD domain containing deoxynucleoside triphosphate triphosphatase	20q11.23	SANBD1	AR	Type I IFN	AGS SLE FCL	(29, 30)
SHOX2	SHOX2, luciferin rich repeat scaffold protein	10q25.2	SHOX2	AD	RAS/MAPK signaling	Neonan syndrome	(31)
SLC7A7	Solute carrier family 7 member 7	14q11.2	SLC7A7	AR	Amino acid transporter	Lupus-like protein intolerance	(32)
TMEM73	Transmembrane protein 73	5p21.2	STING	AD	Type I IFN	SAVI	(33)
TREX1	three prime repair	3p21.31	TREX1	AD	Nucleic acid sensing and	AGS	(34)

Zusammenfassung

- Verbesserung der Wirksamkeit und Qualität der Behandlung durch innovative Diagnostik, frühe und gezielte Prävention & Einsatz maßgeschneiderter Therapien
- Genetische Testung und Stratifizierung der Patienten zunehmend wichtig im klinischen Alltag (auch für Erkrankungen, die lange nicht adressierbar erschienen) (z.B. Sammeltopf rheumatologischer Krankheiten)
- Zeitgemäße Genetik kann bei einigen Patienten ein zunehmend wertvolles diagnostisches Hilfsmittel in Klinik & Praxis darstellen
- Patienten wünschen klare Benennung der Erkrankung
- Differenzierung der Patienten (bzgl. Prognose, klinischer Implikationen, Therapie)
- Ziel: Frühzeitige Diagnose mit verbessertem Outcome & klinisch-therapeutischer Stratifizierung der Patienten

Genetische Diagnostik ist Teamarbeit





Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

carsten.bergmann@medgen-mainz.de



<https://www.medgen-mainz.de>

carsten.bergmann@medgen-mainz.de



<https://www.medgen-mainz.de>

Liste der Referenzen

- Alberici, Federico et al. "Treatment goals in ANCA-associated vasculitis: defining success in a new era." *Frontiers in immunology* vol. 15 1409129. 13 Jun. 2024, doi:10.3389/fimmu.2024.1409129
- Assmann, Gerd et al. "Effects of ezetimibe, simvastatin, atorvastatin, and ezetimibe-statin therapies on non-cholesterol sterols in patients with primary hypercholesterolemia." *Current medical research and opinion* vol. 24,1 (2008): 249-59. doi:10.1185/030079908x253663
- Basu N, et al. Fatigue: a principal contributor to impaired quality of life in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul;49(7):1383-90. doi: 10.1093/rheumatology/keq098.
- Basu, Neil et al. Markers for work disability in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis, *Rheumatology*, Volume 53, Issue 5, May 2014, Pages 953–956, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket483>
- Bate, Sebastian et al. "The Improved Kidney Risk Score in ANCA-Associated Vasculitis for Clinical Practice and Trials." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 35,3 (2024): 335-346. doi:10.1681/ASN.0000000000000274
- Benichou, Nicolas et al. "Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis." *Kidney international* vol. 103,6 (2023): 1144-1155. doi:10.1016/j.kint.2023.02.029
- Berden, Annelies E et al. "Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 21,10 (2010): 1628-36. doi:10.1681/ASN.2010050477
- Brar, Sandeep et al. "Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With Outcomes After Acute Kidney Injury." *JAMA internal medicine* vol. 178,12 (2018): 1681-1690. doi:10.1001/jamainternmed.2018.4749
- rix SR. The Challenge of Assessing Remission and Relapse in ANCA Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2024 Apr 1;35(4):395-397. doi: 10.1681/ASN.0000000000000331.
- Caravaca-Fontán, Fernando et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in primary and secondary glomerulonephritis, *Nephrology Dialysis Transplantation*, Volume 39, Issue 2, February 2024, Pages 328–340, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad175>
- Cartin-Ceba, Rodrigo et al. "Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes." *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* vol. 68,6 (2016): 1467-76. doi:10.1002/art.39562
- Chalkia, Aglaia et al. "Avacopan for ANCA-associated vasculitis with hypoxic pulmonary haemorrhage." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 39,9 (2024): 1473-1482. doi:10.1093/ndt/gfae020
- Chapman, Lara et al. Management of foot health in people with inflammatory arthritis: British Society for Rheumatology guideline scope, *Rheumatology*, Volume 61, Issue 10, October 2022, Pages 3907–3911, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac340>
- Clifford, Alison H, and Jan Willem Cohen Tervaert. "Cardiovascular events and the role of accelerated atherosclerosis in systemic vasculitis." *Atherosclerosis* vol. 325 (2021): 8-15. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.032

Liste der Referenzen

- Cortazar, Frank B et al. "Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan." *Kidney international reports* vol. 8,4 860-870. 3 Feb. 2023, doi:10.1016/j.ekir.2023.01.039
- Davidson, Michael H et al. "Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 40,12 (2002): 2125-34. doi:10.1016/s0735-1097(02)02610-4
- Dirikgil E, van Leeuwen JR, Bredewold OW, Ray A, Jonker JT, Soonawala D, Remmelts HHF, van Dam B, Bos WJ, van Kooten C, Rotmans J, Rabelink T, Teng YKO. Exploring Durable Remission with Rituximab in ANCA-associated vasculitis (ENDURANCE trial): protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2022 Sep 21;12(9):e061339. doi: 10.1136/bmjopen-2022-061339.
- Engesser, Jonas et al. "Immune profiling-based targeting of pathogenic T cells with ustekinumab in ANCA-associated glomerulonephritis." *Nature communications* vol. 15,1 8220. 19 Sep. 2024, doi:10.1038/s41467-024-52525-w
- Falde, Sam D et al. "Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Diffuse Alveolar Hemorrhage With Avacopan." *ACR open rheumatology* vol. 6,10 (2024): 707-716. doi:10.1002/acr2.11726
- Falde, Sam D et al. "Treatment of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Diffuse Alveolar Hemorrhage With Avacopan." *ACR open rheumatology* vol. 6,10 (2024): 707-716. doi:10.1002/acr2.11726
- Fauci, A S et al. "Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years." *Annals of internal medicine* vol. 98,1 (1983): 76-85. doi:10.7326/0003-4819-98-1-76
- Ference, Brian A et al. "Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel." *European heart journal* vol. 38,32 (2017): 2459-2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144
- Floege, Jürgen. "A new alternative: inhibiting complement activation in patients with IgA nephropathy." *Kidney international* vol. 105,1 (2024): 28-30. doi:10.1016/j.kint.2023.10.012
- Flossmann, Oliver et al. "Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 70,3 (2011): 488-94. doi:10.1136/ard.2010.137778
- Floyd, Lauren et al. "A systematic review of patient-reported outcome measures in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis." *Rheumatology (Oxford, England)* vol. 63,10 (2024): 2624-2637. doi:10.1093/rheumatology/keae069
- Furuta, Shunsuke et al. "Reduced-dose versus high-dose glucocorticoids added to rituximab on remission induction in ANCA-associated vasculitis: predefined 2-year follow-up study." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 83,1 96-102. 2 Jan. 2024, doi:10.1136/ard-2023-224343
- Fussner, Lynn A et al. "Alveolar Hemorrhage in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Results of an International Randomized Controlled Trial (PEXIVAS)." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 209,9 (2024): 1141-1151. doi:10.1164/rccm.202308-1426OC
- Gisslander K, et al. Data-driven subclassification of ANCA-associated vasculitis: model-based clustering of a federated international cohort. *Lancet Rheumatol*. 2024 Nov;6(11):e762-e770. doi: 10.1016/S2665-9913(24)00187-5.

Liste der Referenzen

- Gopaluni, Seerapani et al. "Effect of Disease Activity at Three and Six Months After Diagnosis on Long-Term Outcomes in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis." *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) vol. 71,5 (2019): 784-791. doi:10.1002/art.40776
- Grahammer, Florian et al. "The podocyte slit diaphragm--from a thin grey line to a complex signalling hub." *Nature reviews. Nephrology* vol. 9,10 (2013): 587-98. doi:10.1038/nrneph.2013.169
- Hakroush, Samy et al. "Bowman's capsule rupture links glomerular damage to tubulointerstitial inflammation in ANCA-associated glomerulonephritis." *Clinical and experimental rheumatology* vol. 39 Suppl 129,2 (2021): 27-31. doi:10.55563/clinexprheumatol/7eol6d
- Harper, Lorraine et al. "Treatment of fatigue with physical activity and behavioural change support in vasculitis: study protocol for an open-label randomised controlled feasibility study." *BMJ open* vol. 8,10 e023769. 30 Oct. 2018, doi:10.1136/bmjopen-2018-023769
- Harper, Lorraine et al. Management of fatigue with physical activity and behavioural change support in vasculitis: a feasibility study, *Rheumatology*, Volume 60, Issue 9, September 2021, Pages 4130–4140, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa890>
- Hayek, Salim S et al. "Soluble Urokinase Receptor and Acute Kidney Injury." *The New England journal of medicine* vol. 382,5 (2020): 416-426. doi:10.1056/NEJMoa1911481
- Heijl, Caroline et al. "Long-term patient survival in a Swedish population-based cohort of patients with ANCA-associated vasculitis." *RMD open* vol. 3,1 e000435. 13 Jul. 2017, doi:10.1136/rmdopen-2017-000435
- Hellmich, Bernhard et al. "EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 83,1 30-47. 2 Jan. 2024, doi:10.1136/ard-2022-223764
- Heron, Vanessa et al. "The impact of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis on employment and work disability in an Australian population." *International journal of rheumatic diseases* vol. 24,7 (2021): 904-911. doi:10.1111/1756-185X.14131
- Hiepe, Falk, and Andreas Radbruch. "Plasma cells as an innovative target in autoimmune disease with renal manifestations." *Nature reviews. Nephrology* vol. 12,4 (2016): 232-40. doi:10.1038/nrneph.2016.20
- Hoffman, G S et al. "Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients." *Annals of internal medicine* vol. 116,6 (1992): 488-98. doi:10.7326/0003-4819-116-6-488
- Hollander, D, and R T Manning. "The use of alkylating agents in the treatment of Wegener's granulomatosis." *Annals of internal medicine* vol. 67,2 (1967): 393-8. doi:10.7326/0003-4819-67-2-393
- Holle et al. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V. (DGRh). Diagnostik und Therapie der ANCA-assoziierten Vaskulitiden, Version: 1.1; Stand: 12.08.2024
- Hruskova, Zdenka et al. "Characteristics and Outcomes of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener) and Microscopic Polyangiitis Requiring Renal Replacement Therapy: Results From the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Registry." *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* vol. 66,4 (2015): 613-20. doi:10.1053/j.ajkd.2015.03.025
- Iudici, Michele et al. "Granulomatosis with polyangiitis: Study of 795 patients from the French Vasculitis Study Group registry." *Seminars in arthritis and rheumatism* vol. 51,2 (2021): 339-346. doi:10.1016/j.semarthrit.2021.02.002
- Becherucci, Francesca et al. "A Clinical Workflow for Cost-Saving High-Rate Diagnosis of Genetic Kidney Diseases." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 34,4 (2023): 706-720. doi:10.1681/ASN.0000000000000076

Liste der Referenzen

- Jayne, David R W et al. "Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis." *The New England journal of medicine* vol. 384,7 (2021): 599-609. doi:10.1056/NEJMoa2023386
- Jayne, David R W et al. "Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 28,9 (2017): 2756-2767. doi:10.1681/ASN.2016111179
- Jayne, David R W et al. "Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis." *The New England journal of medicine* vol. 384,7 (2021): 599-609. doi:10.1056/NEJMoa2023386
- Jayne, David R W et al. "Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 18,7 (2007): 2180-8. doi:10.1681/ASN.2007010090
- Jayne, David R W et al. "Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis." *The New England journal of medicine* vol. 384,7 (2021): 599-609. doi:10.1056/NEJMoa2023386
- June, Carl H et al. "CAR T cell immunotherapy for human cancer." *Science (New York, N.Y.)* vol. 359,6382 (2018): 1361-1365. doi:10.1126/science.aar6711
- June, Mats L et al. "Risk of Relapse of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis in a Randomized Controlled Trial of Plasma Exchange and Glucocorticoids." *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* vol. 76,9 (2024): 1431-1438. doi:10.1002/art.42843
- Kaufeld, Jessica et al. "Atypical Hemolytic and Uremic Syndrome Triggered by Infection With SARS-CoV2." *Kidney international reports* vol. 6,10 (2021): 2709-2712. doi:10.1016/j.ekir.2021.07.004
- Klapa, Sebastian et al. "Low Concentrations of C5a Complement Receptor Antibodies Are Linked to Disease Activity and Relapse in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis." *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* vol. 75,5 (2023): 760-767. doi:10.1002/art.42410
- Kochi, Masako et al. "Chronic kidney disease, inflammation, and cardiovascular disease risk in rheumatoid arthritis." *Journal of cardiology* vol. 71,3 (2018): 277-283. doi:10.1016/j.jcc.2017.08.008
- Krasselt, Marco et al. "48-jährige Patientin mit krustenartigen Veränderungen an den Füßen" [48-year-old woman with crusty alterations on the feet]. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* vol. 148,18 (2023): 1155-1156. doi:10.1055/a-2061-5060
- Krasselt, Marco L, and Julia U Holle. "ANCA-assoziierte Vaskulitis" [ANCA-associated vasculitis]. *Innere Medizin (Heidelberg, Germany)* vol. 63,9 (2022): 947-960. doi:10.1007/s00108-022-01386-w
- Kronbichler, Andreas et al. "Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis." *Lancet (London, England)* vol. 403,10427 (2024): 683-698. doi:10.1016/S0140-6736(23)01736-1
- Kronbichler, Andreas et al. "Plasma exchange in ANCA-associated vasculitis: the pro position." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 36,2 (2021): 227-231. doi:10.1093/ndt/gfaa311
- Kronbichler, Andreas et al. "Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis." *Lancet (London, England)* vol. 403,10427 (2024): 683-698. doi:10.1016/S0140-6736(23)01736-1

Liste der Referenzen

- L'Imperio, Vincenzo et al. "Bowman's capsule rupture on renal biopsy improves the outcome prediction of ANCA-associated glomerulonephritis classifications." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 81,6 (2022): e95. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217979
- Lejeune, Margaux et al. "Bispecific, T-Cell-Recruiting Antibodies in B-Cell Malignancies." *Frontiers in immunology* vol. 11 762. 7 May. 2020, doi:10.3389/fimmu.2020.00762
- Little, Mark A et al. "Early mortality in systemic vasculitis: relative contribution of adverse events and active vasculitis." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 69,6 (2010): 1036-43. doi:10.1136/ard.2009.109389
- Mach, François et al. "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk." *European heart journal* vol. 41,1 (2020): 111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
- Manolio, Teri A et al. "Finding the missing heritability of complex diseases." *Nature* vol. 461,7265 (2009): 747-53. doi:10.1038/nature08494
- Maunz, Annika et al. "Association of the AAV-PRO questionnaire with established outcome measures in AAV." *Rheumatology (Oxford, England)* vol. 63,1 (2024): 174-180. doi:10.1093/rheumatology/kead199
- McAadoo, Stephen P et al. "Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 34,1 (2019): 63-73. doi:10.1093/ndt/gfx378
- McGregor, JulieAnne G et al. "Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 30 Suppl 1, Suppl 1 (2015): i171-81. doi:10.1093/ndt/gfv045
- Monti, Sara et al. "Factors influencing patient-reported outcomes in ANCA-associated vasculitis: correlates of the Patient Global Assessment." *Seminars in arthritis and rheumatism* vol. 56 (2022): 152048. doi:10.1016/j.semarthrit.2022.152048
- Moran, Sarah M et al. "The Clinical Application of Urine Soluble CD163 in ANCA-Associated Vasculitis." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 32,11 (2021): 2920-2932. doi:10.1681/ASN.2021030382
- Casal Moura, Marta et al. "Management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 guidelines/recommendations." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 38,11 (2023): 2637-2651. doi:10.1093/ndt/gfad090
- Casal Moura, Marta et al. "Maintenance of Remission and Risk of Relapse in Myeloperoxidase-Positive ANCA-Associated Vasculitis with Kidney Involvement." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 18,1 (2023): 47-59. doi:10.2215/CJN.06460622
- Casal Moura, Marta et al. "Maintenance of Remission and Risk of Relapse in Myeloperoxidase-Positive ANCA-Associated Vasculitis with Kidney Involvement." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 18,1 (2023): 47-59. doi:10.2215/CJN.06460622
- Nicholls, Stephen J et al. "Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial." *JAMA* vol. 316,22 (2016): 2373-2384. doi:10.1001/jama.2016.16951
- O'Malley, Lucy et al. "The Longitudinal Course of Fatigue in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis." *The Journal of rheumatology* vol. 47,4 (2020): 572-579. doi:10.3899/jrheum.190113

Liste der Referenzen

- Hildreth, Andrew D et al. "Single-cell sequencing of human white adipose tissue identifies new cell states in health and obesity." *Nature immunology* vol. 22,5 (2021): 639-653. doi:10.1038/s41590-021-00922-4
- O'Sullivan, Kim M, and Stephen R Holdsworth. "Neutrophil Extracellular Traps: A Potential Therapeutic Target in MPO-ANCA Associated Vasculitis?." *Frontiers in immunology* vol. 12 635188. 15 Mar. 2021, doi:10.3389/fimmu.2021.635188
- Odler, Balazs et al. "Risk factors for serious infections in ANCA-associated vasculitis." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 82,5 (2023): 681-687. doi:10.1136/ard-2022-223401
- Odler, Balazs et al. "Challenges of defining renal response in ANCA-associated vasculitis: call to action?." *Clinical kidney journal* vol. 16,6 965-975. 11 Jan. 2023, doi:10.1093/ckj/sfad009
- Orestrell, J et al. "Relapse rate and renal prognosis in ANCA-associated vasculitis according to long-term ANCA patterns." *Clinical and experimental immunology* vol. 203,2 (2021): 209-218. doi:10.1111/cei.13530
- Ostendorf, Lennard et al. "Daratumumab for the treatment of refractory ANCA-associated vasculitis." *RMD open* vol. 9,1 (2023): e002742. doi:10.1136/rmdopen-2022-002742
- Perkovic, Vlado et al. "Alternative Complement Pathway Inhibition with Iptacopan in IgA Nephropathy." *The New England journal of medicine*, 10.1056/NEJMoa2410316. 25 Oct. 2024, doi:10.1056/NEJMoa2410316
- Perna, Alessandro et al. "Kidney transplantation in patients with ANCA-associated vasculitis is associated with a high incidence of post-transplant cancer." *Journal of nephrology* vol. 37,6 (2024): 1611-1619. doi:10.1007/s40620-024-01951-6
- Pittam, Bradley et al. "The prevalence and impact of depression in primary systemic vasculitis: a systematic review and meta-analysis." *Rheumatology international* vol. 40,8 (2020): 1215-1221. doi:10.1007/s00296-020-04611-7
- Prskalo, Luka et al. "Urinary CD4 + T Cells Predict Renal Relapse in ANCA-Associated Vasculitis." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 35,4 (2024): 483-494. doi:10.1681/ASN.0000000000000311
- Quartuccio, Luca et al. "Unmet needs in ANCA-associated vasculitis: Physicians' and patients' perspectives." *Frontiers in immunology* vol. 14 1112899. 23 Feb. 2023, doi:10.3389/fimmu.2023.1112899
- Quartuccio, Luca et al. "Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitis: Long-term outcome and mortality predictors." *Journal of autoimmunity* vol. 108 (2020): 102397. doi:10.1016/j.jaut.2019.102397
- Quinn, Kaitlin A et al. "An international Delphi exercise to identify items of importance for measuring response to treatment in ANCA-associated vasculitis." *Seminars in arthritis and rheumatism* vol. 55 (2022): 152021. doi:10.1016/j.semarthrit.2022.152021
- Ridker, Paul M et al. "Inhibition of Interleukin-1 β by Canakinumab and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 71,21 (2018): 2405-2414. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.490
- Ridker, Paul M et al. "Inhibition of Interleukin-1 β by Canakinumab and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 71,21 (2018): 2405-2414. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.490
- Robson, Joanna et al. "Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 74,1 (2015): 177-84. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203927

Liste der Referenzen

Sagmeister, Michael S et al. "Kidney transplantation in ANCA-associated vasculitis." *Journal of nephrology* vol. 32,6 (2019): 919-926. doi:10.1007/s40620-019-00642-x

Salmela, Anna et al. "Prognostic Factors for Survival and Relapse in ANCA-Associated Vasculitis with Renal Involvement: A Clinical Long-Term Follow-Up Study." *International journal of nephrology* vol. 2018 6369814. 16 Oct. 2018, doi:10.1155/2018/6369814

Sachez-Alamo, Beatriz et al. "Long-term outcome of kidney function in patients with ANCA-associated vasculitis." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 39,9 (2024): 1483-1493. doi:10.1093/ndt/gfae018

Sachez-Alamo, Beatriz et al. "Long-term outcome of kidney function in patients with ANCA-associated vasculitis." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 39,9 (2024): 1483-1493. doi:10.1093/ndt/gfae018

Sánchez Álamo, Beatriz et al. "Long-term outcomes and prognostic factors for survival of patients with ANCA-associated vasculitis." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 38,7 (2023): 1655-1665. doi:10.1093/ndt/gfac320

Sayer, Matthew et al. "Cardiovascular Disease in Anti-neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitis." *Current rheumatology reports* vol. 26,1 (2024): 12-23. doi:10.1007/s11926-023-01123-8

Schäfer, Ann-Kathrin et al. "Case Report: High-dose immunoglobulins prior to plasma exchange in severe pulmonary renal syndrome." *Frontiers in immunology* vol. 14 1210321. 9 Jun. 2023, doi:10.3389/fimmu.2023.1210321

Scherbacher, Paul J et al. "Prospective study of complications and sequelae of glucocorticoid therapy in ANCA-associated vasculitis." *RMD open* vol. 10,1 e003956. 29 Feb. 2024, doi:10.1136/rmdopen-2023-003956

Schunk, Stefan J et al. "Measurement of urinary Dickkopf-3 uncovered silent progressive kidney injury in patients with chronic obstructive pulmonary disease." *Kidney international* vol. 100,5 (2021): 1081-1091. doi:10.1016/j.kint.2021.06.029

Schunk, Stefan J et al. "Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study." *Lancet (London, England)* vol. 394,10197 (2019): 488-496. doi:10.1016/S0140-6736(19)30769-X

Speer, Thimoteus et al. "Urinary DKK3 as a biomarker for short-term kidney function decline in children with chronic kidney disease: an observational cohort study." *The Lancet. Child & adolescent health* vol. 7,6 (2023): 405-414. doi:10.1016/S2352-4642(23)00049-4

Schunk, Stefan J et al. "WNT- β -catenin signalling - a versatile player in kidney injury and repair." *Nature reviews. Nephrology* vol. 17,3 (2021): 172-184. doi:10.1038/s41581-020-00343-w

Schupp, Jonas Christian et al. "Usefulness of Cyclophosphamide Pulse Therapy in Interstitial Lung Diseases." *Respiration; international review of thoracic diseases* vol. 91,4 (2016): 296-301. doi:10.1159/000445031

Shochet, Lani et al. "Animal Models of ANCA Associated Vasculitis." *Frontiers in immunology* vol. 11 525. 9 Apr. 2020, doi:10.3389/fimmu.2020.00525

Silva, Rita M et al. "Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Single-Center 10-Year Experience." *Transplantation proceedings* vol. 55,6 (2023): 1396-1399. doi:10.1016/j.transproceed.2023.04.018

Liste der Referenzen

- Simms-Williams, Nikita et al. "Effect of combination treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on incidence of cardiovascular and serious renal events: population based cohort study." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 385 e078242. 25 Apr. 2024, doi:10.1136/bmj-2023-078242
- Slot, Marjan C et al. "Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement." *Kidney international* vol. 63,2 (2003): 670-7. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00769.x
- Smith, Rona M et al. "Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial." *Annals of the rheumatic diseases* vol. 82,7 (2023): 937-944. doi:10.1136/ard-2022-223559
- Sonnemann, Janis et al. "Urinary T Cells Identify Renal Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis and Predict Prognosis: A Proof of Concept Study." *Kidney international reports* vol. 8,4 871-883. 18 Jan. 2023, doi:10.1016/j.ekir.2023.01.013
- Specks, Ulrich et al. "Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis." *The New England journal of medicine* vol. 369,5 (2013): 417-27. doi:10.1056/NEJMoa1213277
- Stone, John H et al. "Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis." *The New England journal of medicine* vol. 363,3 (2010): 221-32. doi:10.1056/NEJMoa0909905
- Specks, Ulrich et al. "Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis." *The New England journal of medicine* vol. 369,5 (2013): 417-27. doi:10.1056/NEJMoa1213277
- Strand, Vibeke et al. "The impact of treatment with avacopan on health-related quality of life in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial." *The Lancet Rheumatology* vol. 5,8 (2023): e451-e460. doi:10.1016/S2665-9913(23)00092-9
- Tampe, Désirée et al. "Different Patterns of Kidney Fibrosis Are Indicative of Injury to Distinct Renal Compartments." *Cells* vol. 10,8 2014. 6 Aug. 2021, doi:10.3390/cells10082014
- SPRINT Research Group et al. "A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control." *The New England journal of medicine* vol. 373,22 (2015): 2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939
- Trivioli, Giorgio et al. "Slowly progressive anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated renal vasculitis: clinico-pathological characterization and outcome." *Clinical kidney journal* vol. 14,1 332-340. 6 Sep. 2020, doi:10.1093/ckj/sfaa139
- Trivioli, Giorgio et al. "Genetics of ANCA-associated vasculitis: role in pathogenesis, classification and management." *Nature reviews. Rheumatology* vol. 18,10 (2022): 559-574. doi:10.1038/s41584-022-00819-y
- van Eeden, Charmaine et al. "Fatigue in ANCA-associated vasculitis (AAV) and systemic sclerosis (SSc): similarities with Myalgic encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). A critical review of the literature." *Expert review of clinical immunology* vol. 18,10 (2022): 1049-1070. doi:10.1080/1744666X.2022.2116002
- van Eeden, Charmaine et al. "Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) and fibromyalgia: PR3-versus MPO-ANCA-associated vasculitis, an exploratory cross-sectional study." *Lancet regional health. Americas* vol. 20 100460. 27 Feb. 2023, doi:10.1016/j.lana.2023.100460
- Visseren, Frank L J et al. "2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice." *European heart journal* vol. 42,34 (2021): 3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484

Liste der Referenzen

- Wallace, Zachary S et al. "Disease Activity, Antineutrophil Cytoplasmic Antibody Type, and Lipid Levels in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis." *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, N.J.) vol. 71,11 (2019): 1879-1887. doi:10.1002/art.41006
- Walsh, C L et al. "Imaging intact human organs with local resolution of cellular structures using hierarchical phase-contrast tomography." *Nature methods* vol. 18,12 (2021): 1532-1541. doi:10.1038/s41592-021-01317-x
- Walsh, Michael et al. "Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis." *The New England journal of medicine* vol. 382,7 (2020): 622-631. doi:10.1056/NEJMoa1803537
- Walsh, Michael et al. "The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis." *BMJ (Clinical research ed.)* vol. 376 e064604. 25 Feb. 2022, doi:10.1136/bmj-2021-064604
- WALTON, E W. "Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis)." *British medical journal* vol. 2,5091 (1958): 265-70. doi:10.1136/bmj.2.5091.265
- Weiner, Maria et al. "Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* vol. 10,7 (2015): 1128-35. doi:10.2215/CJN.00480115
- Weppner, Gesche et al. "In situ detection of PR3-ANCA+ B cells and alterations in the variable region of immunoglobulin genes support a role of inflamed tissue in the emergence of auto-reactivity in granulomatosis with polyangiitis." *Journal of autoimmunity* vol. 93 (2018): 89-103. doi:10.1016/j.jaut.2018.07.004
- Windpessl, Martin et al. "Preventing infections in immunocompromised patients with kidney diseases: vaccines and antimicrobial prophylaxis." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 38,Supplement_2 (2023): ii40-ii49. doi:10.1093/ndt/gfad080
- Windpessl, Martin et al. "Preventing infections in immunocompromised patients with kidney diseases: vaccines and antimicrobial prophylaxis." *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* vol. 38,Supplement_2 (2023): ii40-ii49. doi:10.1093/ndt/gfad080
- Xiao, Hong et al. "C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN." *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* vol. 25,2 (2014): 225-31. doi:10.1681/ASN.2013020143
- Zimmermann, Jonas et al. "Avacopan in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies-Associated Vasculitis in a Real-World Setting." *Kidney international reports* vol. 9,9 2803-2808. 6 Jul. 2024, doi:10.1016/j.ekir.2024.07.007
- Zimmermann J, Sonnemann J, Jabs WJ, et al. Avacopan in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies-Associated Vasculitis in a Real-World Setting. *Kidney Int Rep.* 2024;9(9):2803-2808. Published 2024 Jul 6. doi:10.1016/j.ekir.2024.07.007
- Zonozi, Reza et al. "Real-World Experience With Avacopan in Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis." *Kidney international reports* vol. 9,6 1783-1791. 26 Mar. 2024, doi:10.1016/j.ekir.2024.03.022

Gekürzte Verschreibungsinformationen

Schweiz:

Tavneos®, **Z**: Avacopan. **I**: Tavneos, als ergänzende Therapie zu einer immunsuppressiven Standardbehandlung auf Basis von Rituximab oder Cyclophosphamid mit Glukokortikoiden, ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver ANCA Vaskulitis (GPA/MPA) indiziert. **D**: Orale Einnahme morgens und abends 2x täglich 30 mg (3 Kapseln zu je 10 mg) mit Nahrung. **KI**: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe. **VM**: Hepatotoxizität; Angioödem; Überwachung des Blutbildes (weisse Blutkörperchen); Schwere Infektionen; Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus; Herzbeschwerden; Bösartige Tumore; Macroglycerinhydroxystearat. **S/S**: Eine Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, ist nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Avacopan in die Muttermilch ausgeschieden wird. Der Nutzen des Stillens für das Kind sollte gegen den Nutzen der Behandlung für die Patientin abgewogen werden. **UW**: Sehr häufig: Infektion der oberen Atemwege, Nasopharyngitis; Kopfschmerzen; Erbrechen, Durchfall, Übelkeit; erhöhter Lebertest; verminderte Anzahl weisser Blutkörperchen. Häufig: Lungenentzündung, Infektion der unteren Atemwege, Influenza, Bronchitis, Zellulitis, Infektion der Harnwege, Herpes zoster, Sinusitis, orale Candidose, Herpes im Mundbereich, Otitis media, Rhinitis, Gastroenteritis; Neutropenie; Oberbauchschmerzen; Anstieg der Kreatinphosphokinase im Blut. Gelegentlich: Angioödem. **IA**: Avacopan ist ein Substrat von CYP3A4. Die gleichzeitige Verabreichung von Induktoren oder Inhibitoren dieses Enzyms kann die Pharmakokinetik von Avacopan beeinflussen. Siehe Fachinformation. **P**: Tavneos 10 mg: 30 und 180 Hartkapseln. **Liste B**. Detaillierte Informationen: www.swissmedicinfo.ch. Stand der Information: Januar 2024. **Zulassungsinhaber**: Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd., St. Gallen. **Vertrieb**: Vifor Pharma Switzerland AG, CH-1752 Villars-sur-Glâne |

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation TAVNEOS® auf www.swissmedicinfo.ch.

Gekürzte Verschreibungsinformationen

Österreich:

Tavneos® Fachkurzinformation
Tavneos®10mg Hartkapsel

Zusammensetzung: Jede Hartkapsel enthält 10 mg Avacopan. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 245 mg Macrogolglycerolhydroxystearat (Ph.Eur). **Anwendungsgebiete:** Tavneos® ist in Kombination mit einem Rituximab- oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) oder mikroskopischer Polyangiitis (MPA). **Gege nanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Pharmakotherapeutische Gruppe: Komplement-Inhibitoren **ATC- Code:** L04AJ05 **Inhaber der Zulassung:** Vifor France, 100-101 Terrasse Boieldieu Tour Franklin La Defense 8 92042 Paris La Defense Cedex, Frankreich. Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information: Mai 2023

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Sicherheitsdaten. Angehörige der Gesundheitsberufe werden gebeten, alle Verdachtsfälle von unerwünschten Wirkungen zu melden.