

1. DACH ANCA VASKULITIS FORUM 2023  
12. & 13. MAI 2023

# EULAR Empfehlungen 2022 für die Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitis

Prof. Dr. Bernhard Hellmich  
 Kirchheim

AT-AVA-2300037\_v2.0  
DE-AVA-2300049\_v2.0



1. DACH ANCA VASKULITIS FORUM 2023  
12. & 13. MAI 2023 | WIEN, HOTEL SAVOYEN

B. Hellmich

# EULAR Empfehlungen 2023 für die Behandlung der ANCA-assoziierten Vaskulitiden

1. DACH AAV-FORUM 2023, Wien, 12. & 13. MAI 2023

Bernhard Hellmich

Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie und Immunologie

**medius KLINIKEN**, Kirchheim-Teck

Akad. Lehrkrankenhaus der Univ. Tübingen

Landes-Rheumazentrum (GBA)

Vasculitis-Reference-Center (ERN-RITA)



**European  
Reference  
Network**

for rare or low prevalence  
complex diseases

**Network**

Immunodeficiency,  
Autoinflammatory and  
Autoimmune Diseases  
(ERN RITA)

**Member**

Medius Kliniken gGmbH  
– Deutschland



# Interessenskonflikte

- Beratung: Astra Zeneca, Boehringer, GSK, InflaRx, Novartis, Roche, Vifor
- Referententätigkeit: Abbvie, BMS, Chugai, GSK, MSD, Novartis, Pfizer, Vifor, Werfen, Roche
- Koordination von / Mitarbeit bei Leitlinien (nicht vergütet): EULAR, DGRh/AWMF



# EULAR Recommendations for the management of AAV: 2022 Update

- **Hintergrund**
- Methode
- Ergebnisse
- Zusammenfassung

## Hintergrund

- Die EULAR-Empfehlungen aus den Jahren 2008 und 2016 für die Behandlung von ANCA-assoziierten Vaskulitiden (AAV)<sup>1,2</sup> sind Leitlinien für die klinische Praxis
  - seit 2016 Publikation mehrerer randomisierter kontrollierter Studien zur AAV
- Aktualisierung erforderlich



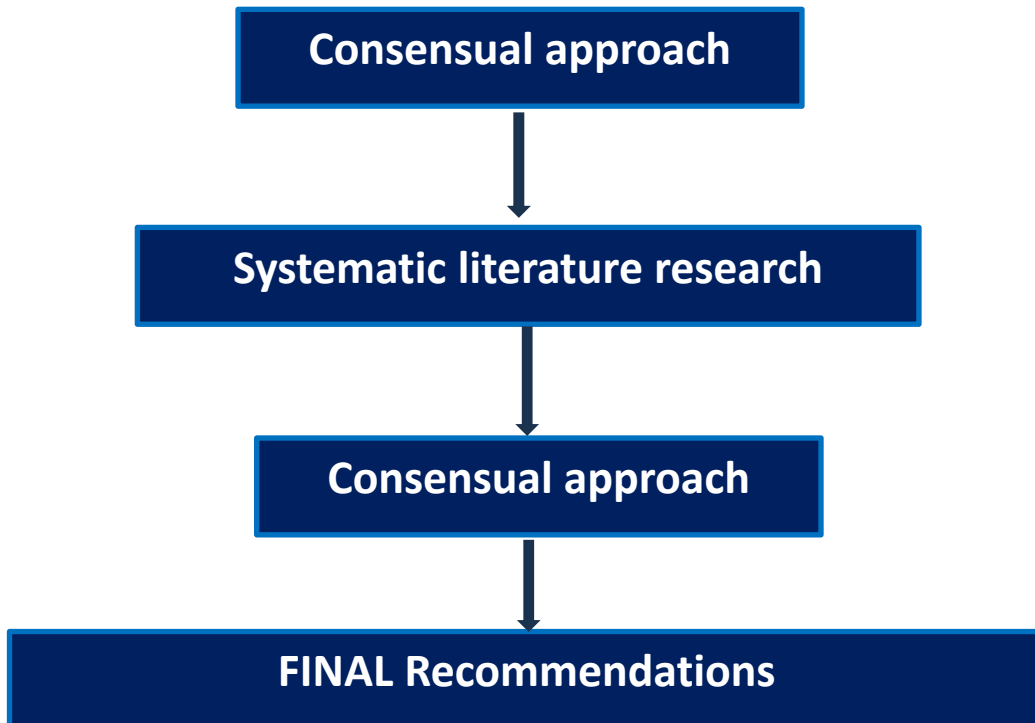
# EULAR Recommendations for the management of AAV: 2022 Update

- Hintergrund
- **Methode**
- Ergebnisse
- Zusammenfassung



## Methoden

- Gemäß EULAR Standardized Operating Procedures\*



Research Fellows: Jan Schirmer, Beatriz Sanchez-Alamo



# EULAR Recommendations for the management of AAV: 2022 Update

- Hintergrund
- Methode
- **Ergebnisse**
- Zusammenfassung



# EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

Bernhard Hellmich ,<sup>1</sup> Beatriz Sanchez-Alamo,<sup>2</sup> Jan H Schirmer,<sup>3</sup> Alvisè Berti ,<sup>4,5</sup>  
Daniel Blockmans,<sup>6</sup> Maria C Cid ,<sup>7</sup> Julia U Holle,<sup>8</sup> Nicole Hollinger,<sup>1</sup> Omer Karadag,<sup>9</sup>  
Andreas Kronbichler,<sup>10,11</sup> Mark A Little,<sup>12</sup> Raashid A Luqmani,<sup>13</sup> Alfred Mahr,<sup>14</sup>  
Peter A Merkel ,<sup>15</sup> Aladdin J Mohammad ,<sup>11,16</sup> Sara Monti ,<sup>17,18</sup>  
Chetan B Mukhtyar ,<sup>19</sup> Jacek Musial,<sup>20</sup> Fiona Price-Kuehne,<sup>11</sup> Mårten Segelmark,<sup>21</sup>  
Y K Onno Teng ,<sup>22</sup> Benjamin Terrier ,<sup>23</sup> Gunnar Tomasson ,<sup>24,25</sup>  
Augusto Vaglio ,<sup>26</sup> Dimitrios Vassilopoulos ,<sup>27</sup> Peter Verhoeven,<sup>28</sup>  
David Jayne <sup>11</sup>

# **Ergebnisse**

## **4 Overarching Principles und 17 Evidenz-basierte Empfehlungen zu**

- Allgemeinen Grundlagen der Versorgung und Therapie
- Diagnose incl. Histologie und ANCA
- Therapie
- Prophylaxe von Komplikationen
- Follow-Up

 **# 3: Remissionsinduktion GPA/MPA (I)**

Zur Induktion einer Remission bei Patienten mit neu aufgetretener oder rezidivierender GPA/MPA *mit organ- oder lebensbedrohlicher Erkrankung* empfehlen wir die Behandlung mit einer Kombination aus **Glukokortikoiden und entweder Rituximab oder Cyclophosphamid.\***

Rituximab wird bei rezidivierender Erkrankung bevorzugt. §

Levels of Evidence: \*1a, § 2b

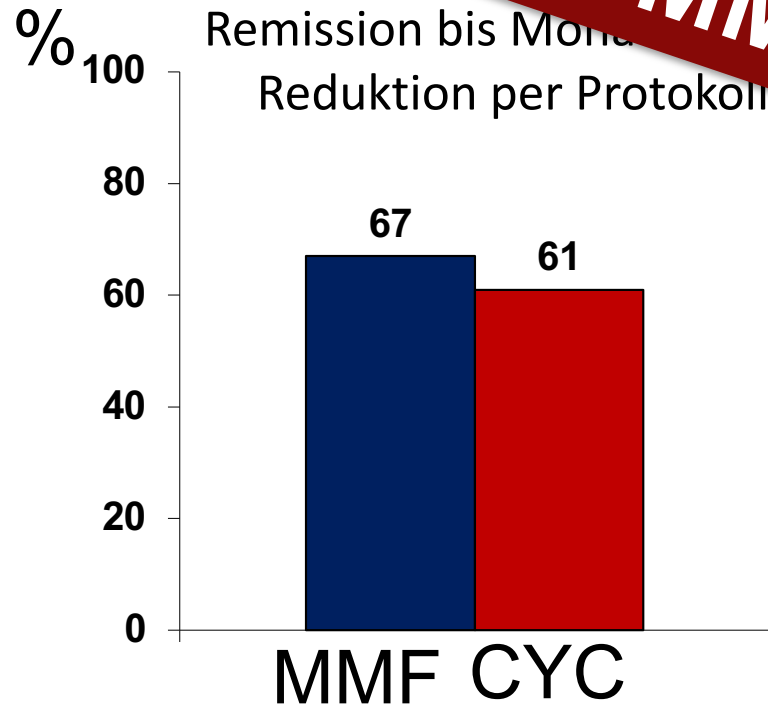
Level of Agreement (LOA):  $9.6 \pm 0.8$

Grades of Recommendation: \*A, § B

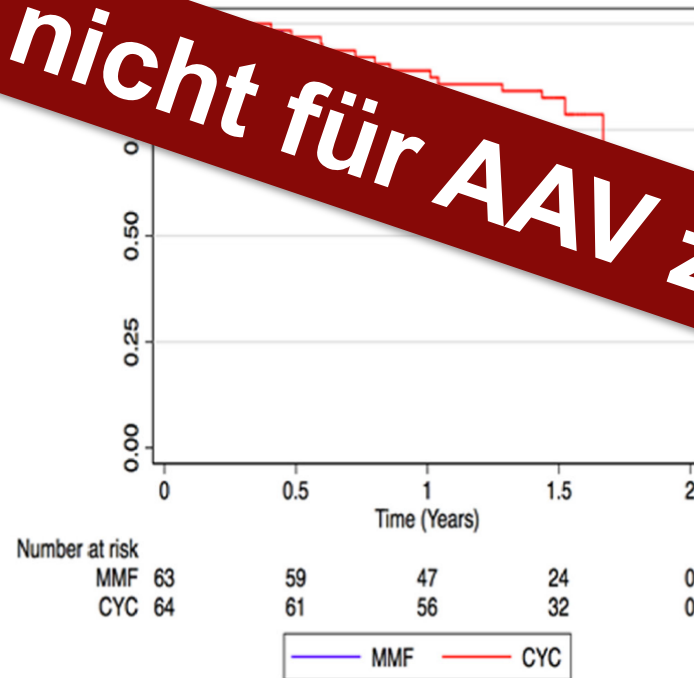
# Mycophenolat-Mofetil zur Remissionsinduktion bei AAV (MYCYC-Studie)

## MMF vs CYC

Remissions-Induktion



mehr Rezidive nach Induktion mit MMF



Kein Sicherheitsvorteil für MMF

AEs (% der Pat.)	MMF	CYC
SAEs	67	61
Schwere	26	17
Dialyse	3	3
Malignome	1	1
Tod	7	7

**CAVE: MMF nicht für AAV zugelassen**

 **# 5: Glukokortikoide (GPA/MPA)**

Als Teil der Therapie zur Induktion einer Remission bei GPA/MPA empfehlen wir eine Behandlung mit oralen Glukokortikoiden in einer **Anfangsdosis von 50-75 mg Prednisolon/Tag**, abhängig vom Körpergewicht. Wir empfehlen eine schrittweise Reduzierung der Glukokortikoide (siehe Abbildung) und das Erreichen einer Dosis von **5 mg Prednisolon/Tag nach 4-5 Monaten**.

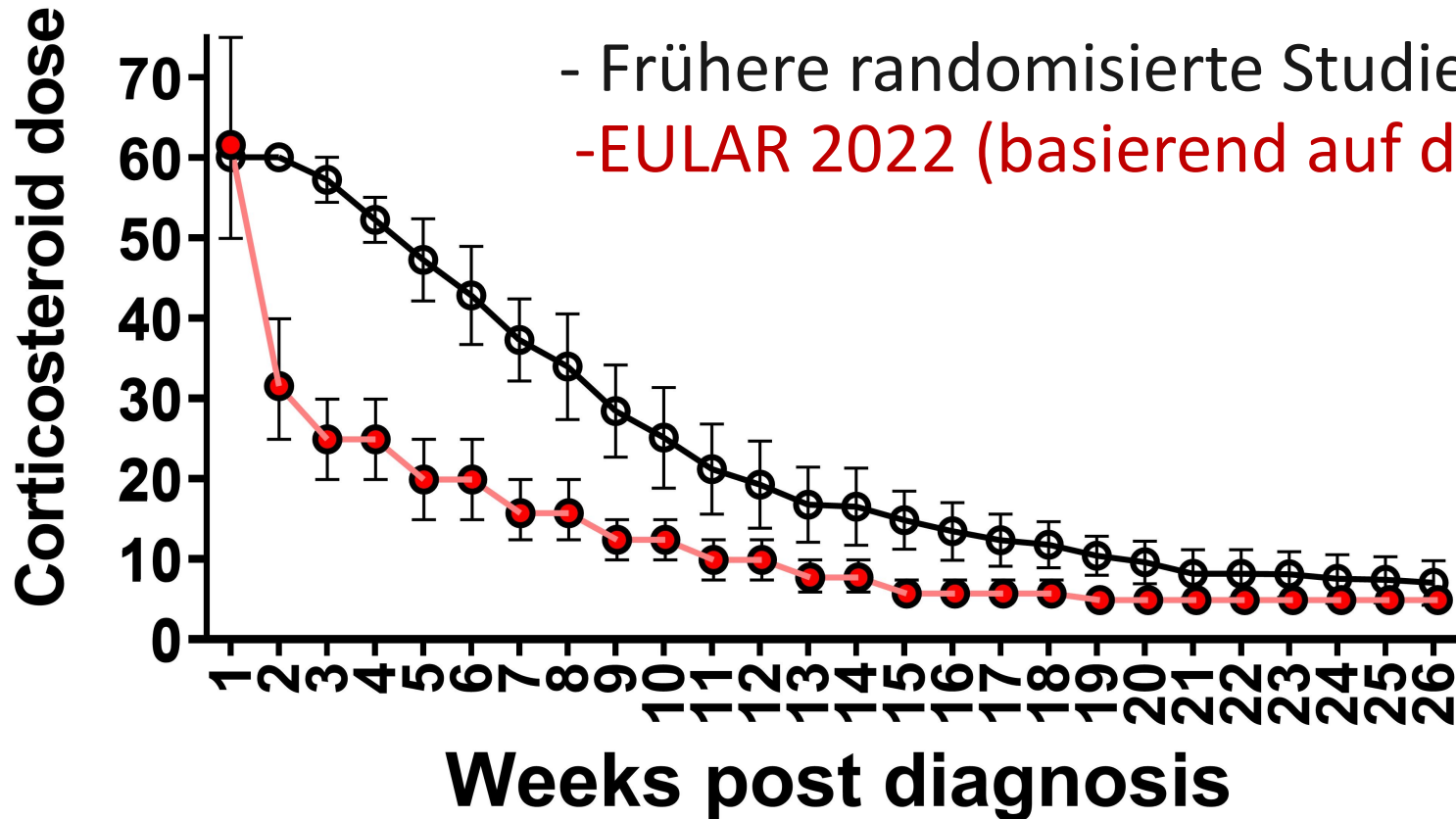
Level of Evidence: 1b

Level of Agreement (LOA):  $9.4 \pm 0.8$

Grade of Recommendation: A

● ● ● ● ● # 5: Glukokortikoid Dosierung (GPA/MPA)

### Ziel-Glukokortikoid-Dosis

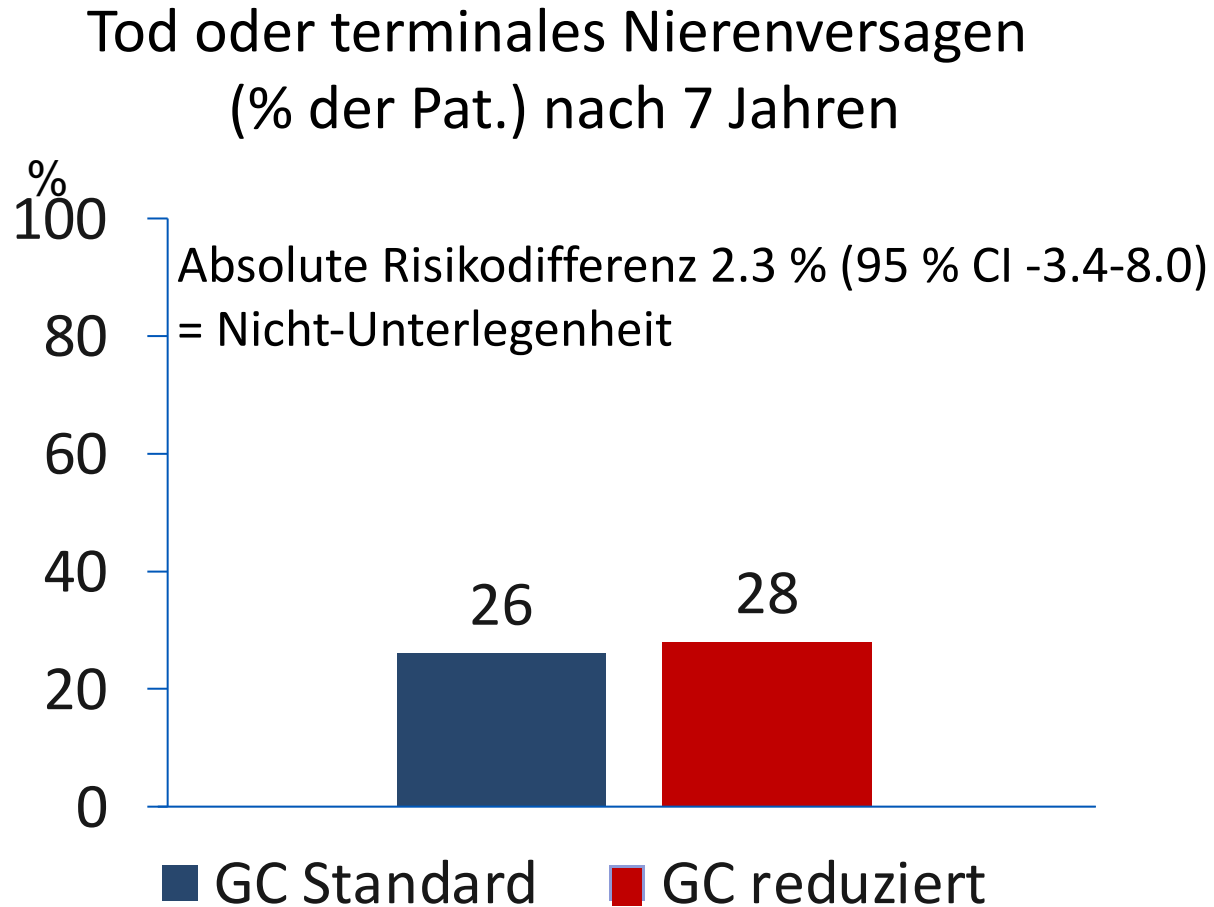


- Frühere randomisierte Studien zur Remissionsinduktion<sup>1-9</sup>  
-EULAR 2022 (basierend auf der PEXIVAS-Studie<sup>10</sup>)

<sup>1</sup> Stassen, P. M., et al. ... *Ann Rheum Dis*; doi:10.1136/ard.2006.060301 (2006).  
<sup>2</sup> Cohen Tervaert, J. W. et al. *Lancet* 336, 709-711. (1990).  
<sup>3</sup> Jayne, D. R. et al. *J Am Soc Nephrol* 18, 2180-2188 (2007).  
<sup>4</sup> de Groot, K. et al. *Ann Intern Med* 150, 670-680 (2009).  
<sup>5</sup> Stone, J. H. et al. *N Engl J Med* 363, 221-232, (2010).  
<sup>6</sup> Jones, R. B. et al. *Ann Rheum Dis* 74, 1178-1182, (2015).  
<sup>7</sup> *Nephrol Dial Transplant* 26, 3280-3286(2011).  
<sup>8</sup> Jayne, D. et al. *N Engl J Med* 349, 36-44 (2003).  
<sup>9</sup> De Groot, K. et al. *Arthritis Rheum* 52, 2461-2469 (2005).  
<sup>10</sup> Walsh M et al. *N Engl J Med* 382: 621-632 (2020)



# PEXIVAS-Studie: Raschere Reduktion der GC-Dosis gleiche Wirksamkeit, weniger schwere Infektionen



Outcome	Hazard Ratio (95% CI)	P-value
Death, n (%)	0.78 (0.53 – 1.17)	0.23
ESRD, n (%)	0.96 (0.68 – 1.34)	0.65
Sustained remission, n (%)	1.04 (0.92 – 1.19)	0.48
SAEs, n (%)	1.05 (0.94 – 1.17)	0.20
	<b>Incidence Rate Ratio (95% CI)</b>	
<b>Serious infections in the first year, n (%)</b>	<b>0.70 (0.52 – 0.94)</b>	<b>0.02</b>

 **# 4: Remissionsinduktion GPA/MPA (II)**

Zur Induktion einer Remission bei nicht organ-oder lebensbedrohlicher GPA/MPA wird eine Behandlung mit einer **Kombination aus Glukokortikoiden und Rituximab empfohlen**. Methotrexat oder Mycophenolatmofetil können als Alternativen zu Rituximab in Betracht gezogen werden.

Level of Evidence: 1b

Level of Agreement (LOA):  $9.2 \pm 0.8$

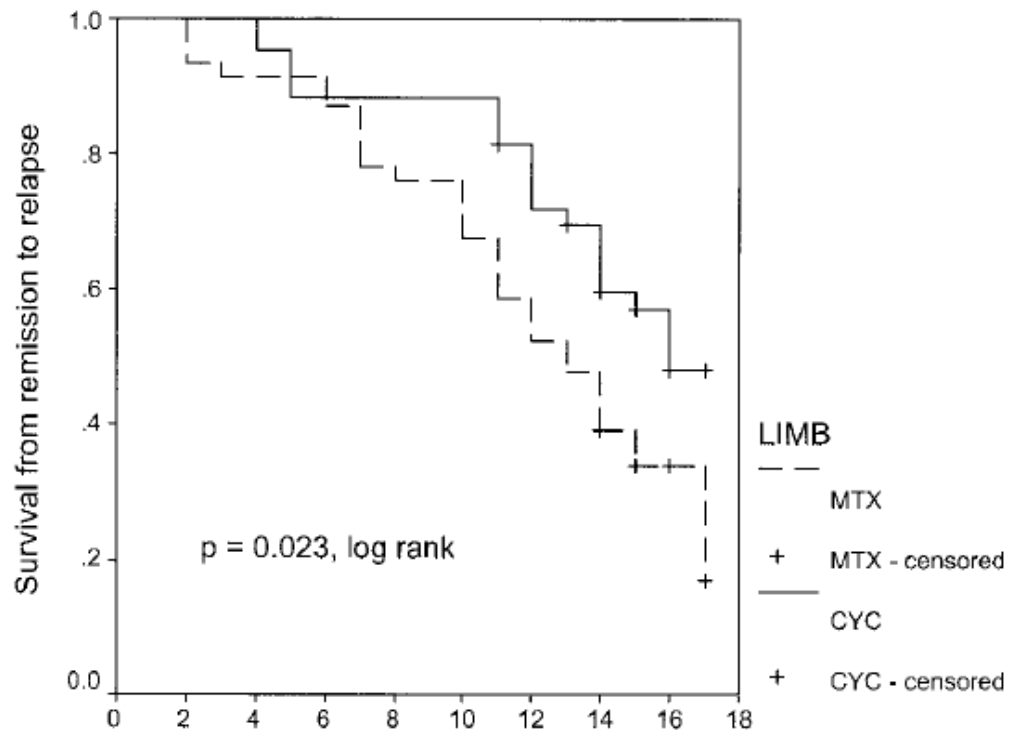
Grade of Recommendation: B

# NORAM-Studie: MTX bei AAV ohne schwere Organmanifestation

## hohe kumulative GC-Dosis, lange Zeit bis zur Remission, nur GPA mehr Rezidive mit Reduktion der GC-Dosis

### Methode

- GPA, neu erkrankt ohne Organbedrohende Manifestation; N=100, Randomisierte, offene Studie
- CYC, 2 mg/kg/Tag vs. MTX, 20–25 mg/Woche p.o. für 12 Monate, gleiches GC-Reduktionsschema, keine Remissionserhaltung



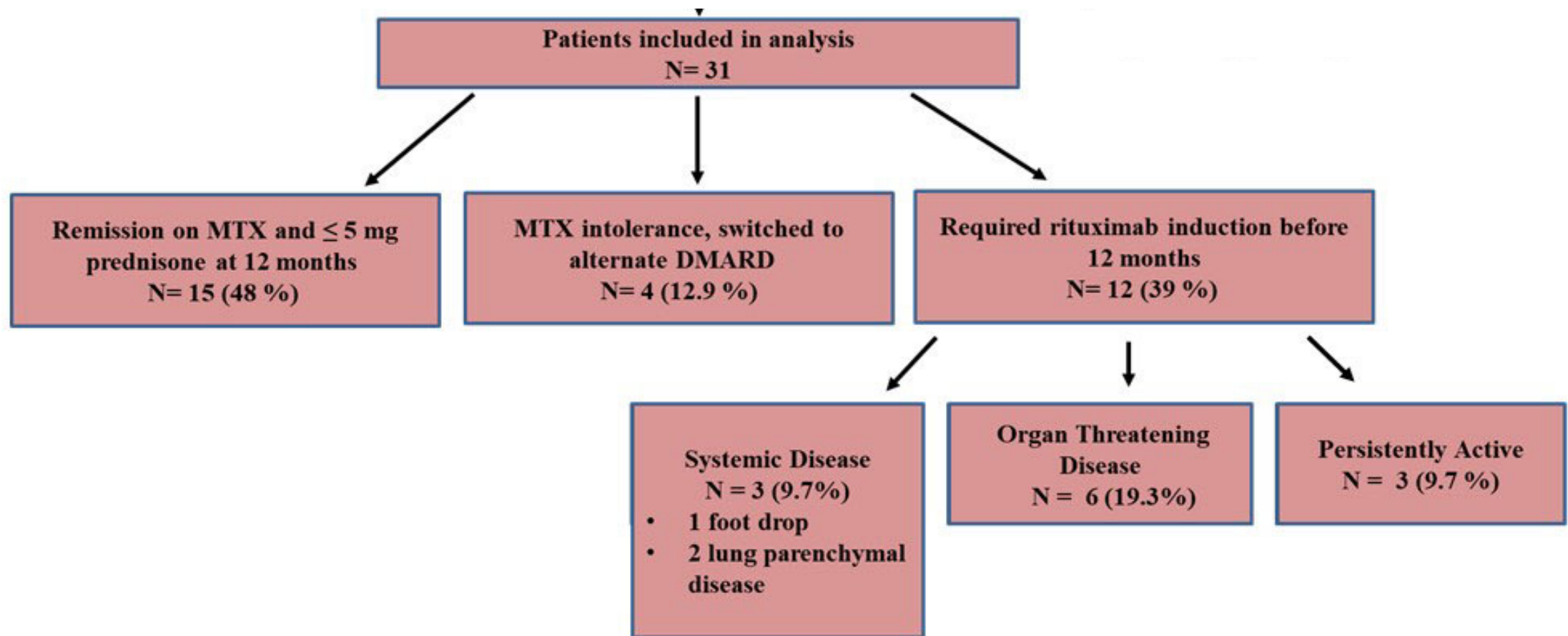
Outcome	MTX	CYC
Remission Monat 3	ca. 40 %	ca 50 %
Remission Monat 6	89.9 %	93.5 %
Mediane Zeit bis zur Remission	3 (1-9)	2 (1-5)
Rezidive bis Monat 18	69 %	46.5 %
Major-Rezidive	14	9
Minor-Rezidive	17	11
Schwere unerwünschte Ereignisse	9	6

# MTX bei GPA ohne schwere Organbeteiligung

## Eskalation auf RTX oder CYC bei > 50 % der Pat. notwendig

### Methode

- retrospektive monozentrische Studie; N=31, keine Angaben zur MTX-Dosis im Abstract

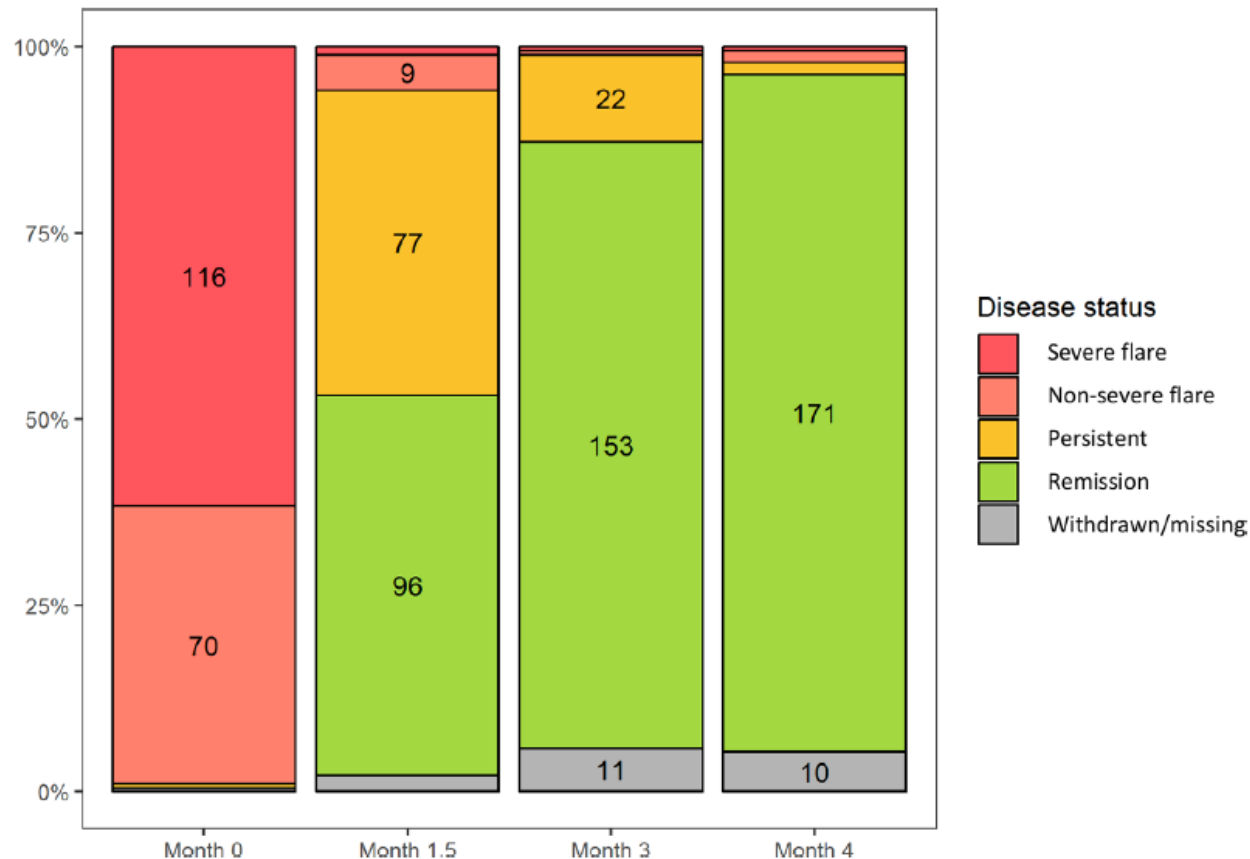


# RITAZAREM-Studie: Rituximab bei AAV mit Rezidiv

## Frühes Erreichen einer Remission, geringe kumulative GC-Dosis

### Methode

- GPA oder MPA, Rezidiv, mit (119) oder ohne (N=69) Organbedrohende Manifestation; Induktionsphase Open Label
- Rituximab 4 × 375 mg/m, reduziertes GC-Induktionsschema (Startdosis 30 mg für Patienten ohne schwere Organbeteiligung)

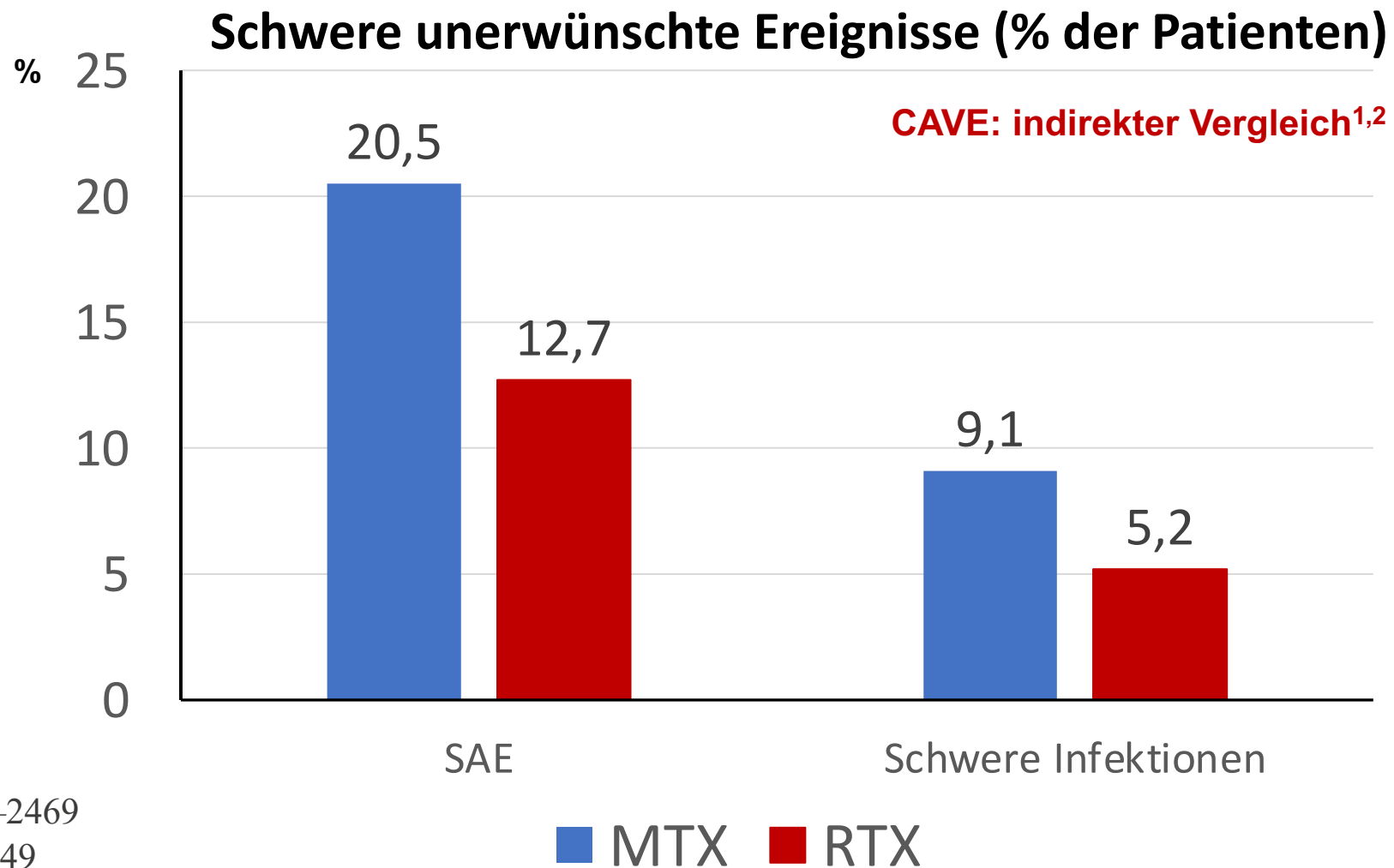


**Nochmal besseres Ansprechen  
bei Patienten ohne schwere  
Organbeteiligung: OR 2.93  
(95% CI 0.915-13.1)**

# Remissionsinduktion bei AAV ohne schwere Organbeteiligung geringere kumulative GC-Dosis und Sicherheitsvorteil mit Rituximab vs. Methotrexat

Tägl. Prednisondosis (mg),  
75 kg schwere Pat.


Woche	MTX <sup>1</sup>	RTX <sup>2</sup>
1	75	30
4	30	20
12	18,75	10



<sup>1</sup>De Groot K. et al. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2461–2469

<sup>2</sup>Smith RM, et al. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1243–1249



 # 6: Avacopan

**NEW!**

Avacopan in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid kann für die Induktion einer Remission bei GPA/MPA in Betracht gezogen werden, und zwar als Teil einer Strategie, die Exposition gegenüber Glukokortikoiden erheblich zu reduzieren.

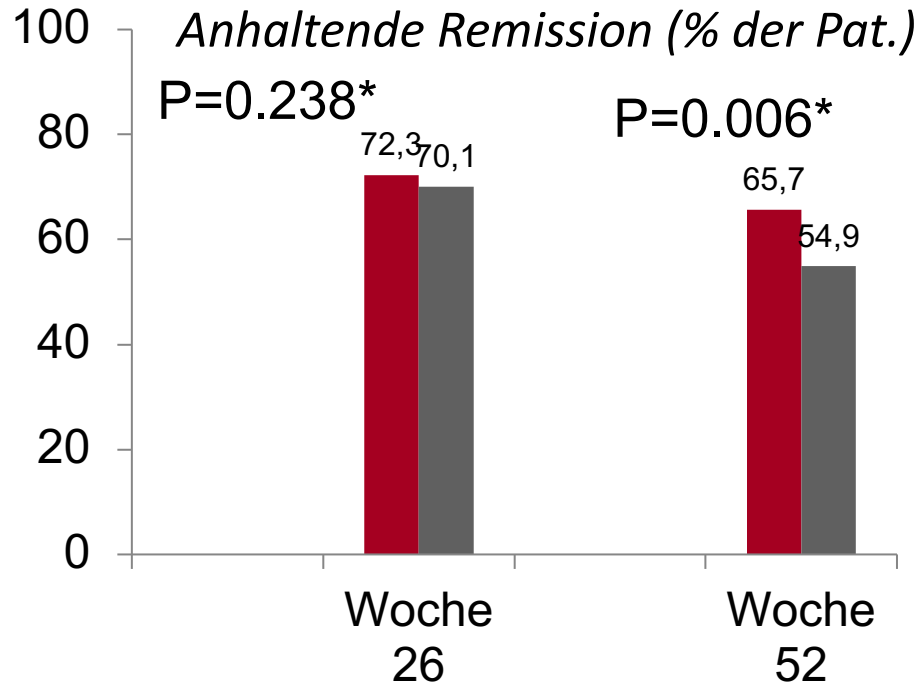
Level of Evidence: 1b

Grade of Recommendation: B

Level of Agreement (LOA):  $9.0 \pm 0.9$

# Avacopan vs. Prednison bei AAV (ADVOCATE-Studie)

## Remissionsinduktion = Prednisolon



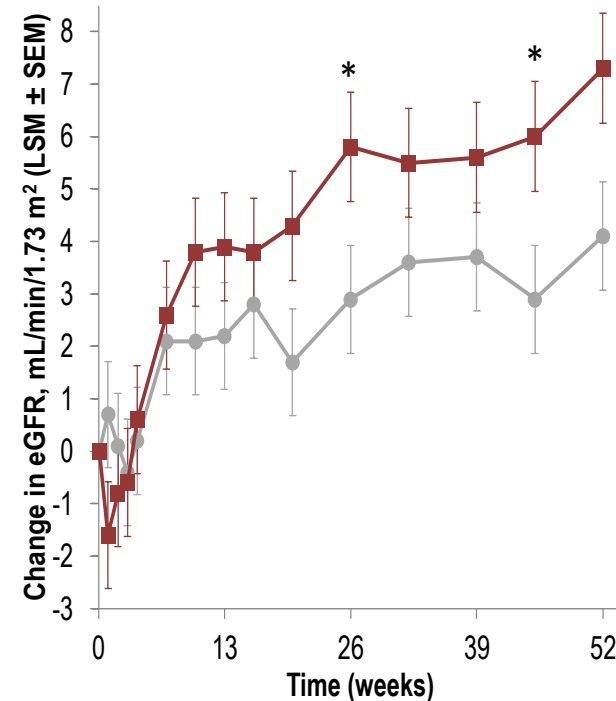
Avacopan

Prednison

0 20 26 52  
Woche

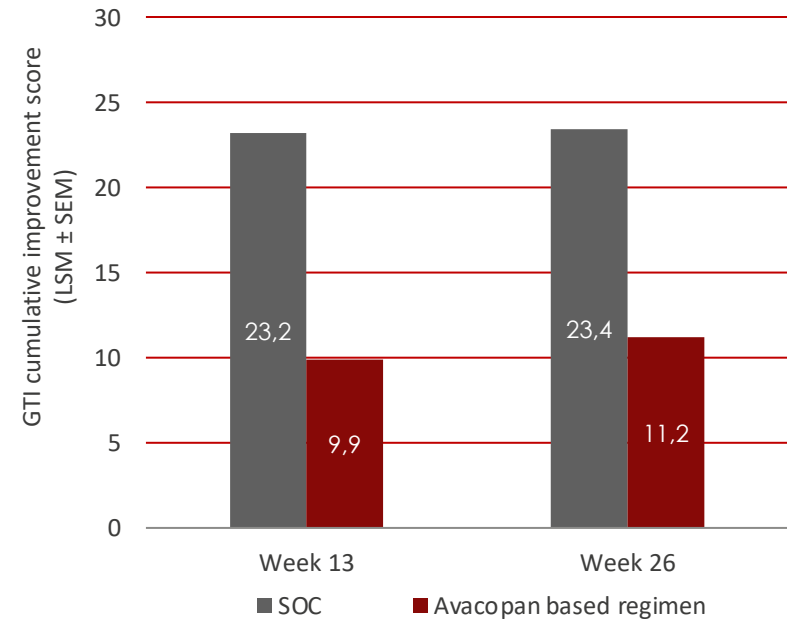
\*für Überlegenheit von Avacopan

## ↑ Verbesserung der Nierenfunktion



Patienten mit aktiver renaler Manifestation

## ↓ Glukokortikoid-Toxizität



schwere Infektionen nicht unterschiedlich  
SAE unter Prednison etwas häufiger (36 vs 30 %)

 **# 7: Plasmapherese**

Ein Plasmaaustausch **kann** als Teil der Therapie **erwogen werden**, um eine Remission bei GPA/MPA bei Patienten mit einem Serumkreatinin > 300  $\mu\text{mol/L}$  (3.41 mg/dL) aufgrund einer aktiven Glomerulonephritis zu erreichen.\*

Der routinemäßige Einsatz von Plasmaaustausch zur Behandlung der alveolären Hämorrhagie bei GPA/MPA wird nicht empfohlen. §

Levels of Evidence: \*1a, § 1b

Grades of Recommendation: \*B, § B

Level of Agreement (LOA): \*8.0 $\pm$ 1.7

§ 8.8 $\pm$ 1.3

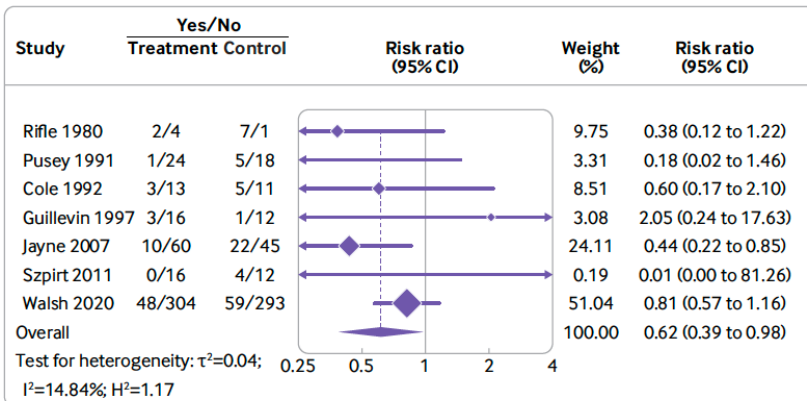
# Plasmapherese bei AAV mit schwerer Nierenbeteiligung

## ↓ Risiko für Dialysepflichtigkeit nach 1 Jahr, aber nicht auf Dauer

### Methode

- Metaanalyse von 9 randomisiert-kontrollierten Studien mit 1060 Patienten, davon 597 aus PEXIVAS (N Engl J Med 2020; 382: 622-631)

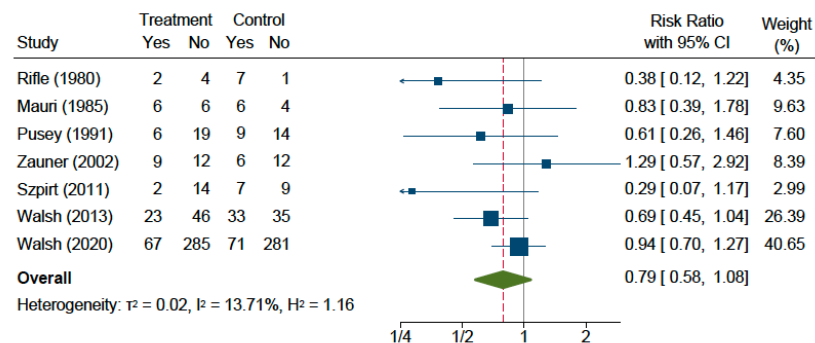
### ↓ Risiko für Dialysepflichtigkeit nach 1 Jahr



### Number needed to treat

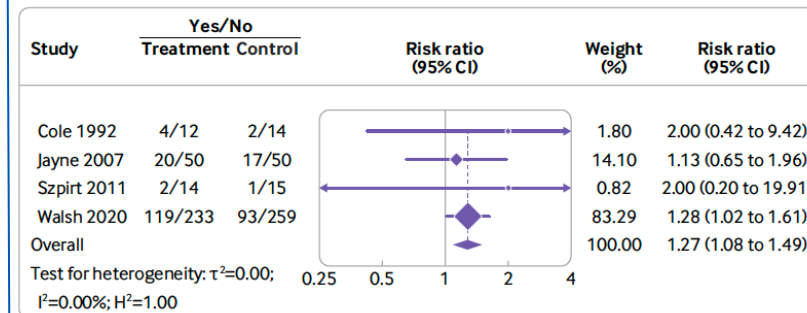
- Krea > 3.41 mg/dL: **21.7**
- Krea > 5.68 mg/dL: **6.25**

### Risiko für Dialysepflichtigkeit nach 3 Jahren



### Risikoreduktion 21 %, aber nicht mehr signifikant!

### ↑ Risiko für schwere Infektion in 1 Jahr



### Number needed to harm

- Krea > 3.41 mg/dL: **11.6**
- Krea > 5.68 mg/dL: **7.4**

 # 8: Refraktäre GPA/MPA

Bei Patienten mit GPA/MPA, deren Erkrankung auf eine Therapie zur Remissionsinduktion nicht anspricht, empfehlen wir eine gründliche Neubewertung des Krankheitsstatus und der Komorbiditäten sowie die Prüfung von Optionen für eine zusätzliche oder andere Behandlung. Diese Patienten sollten in enger Zusammenarbeit mit einem Vaskulitis-Zentrum, behandelt oder an ein solches überwiesen werden.

Level of Evidence: 5

Grade of Recommendation: D

 **# 9: Remissionserhaltung GPA/MPA**

Zur Remissionserhaltung bei GPA/MPA nach der Remissionsinduktion mit Rituximab oder Cyclophosphamid empfehlen wir eine Behandlung mit **Rituximab**. Azathioprin oder Methotrexat können als Alternativen erwogen werden.

Level of Evidence: 1b

Level of Agreement (LOA):  $9.3 \pm 1.0$

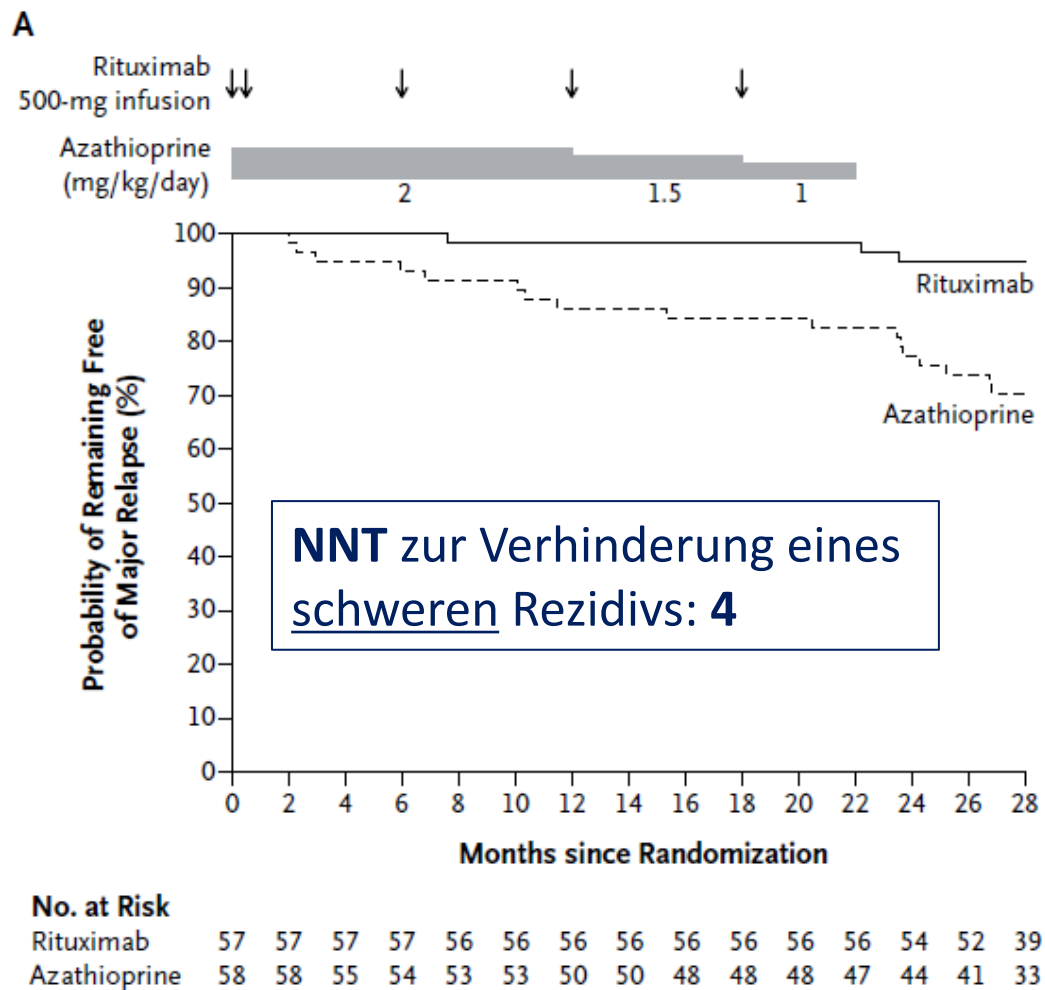
Grade of Recommendation: A



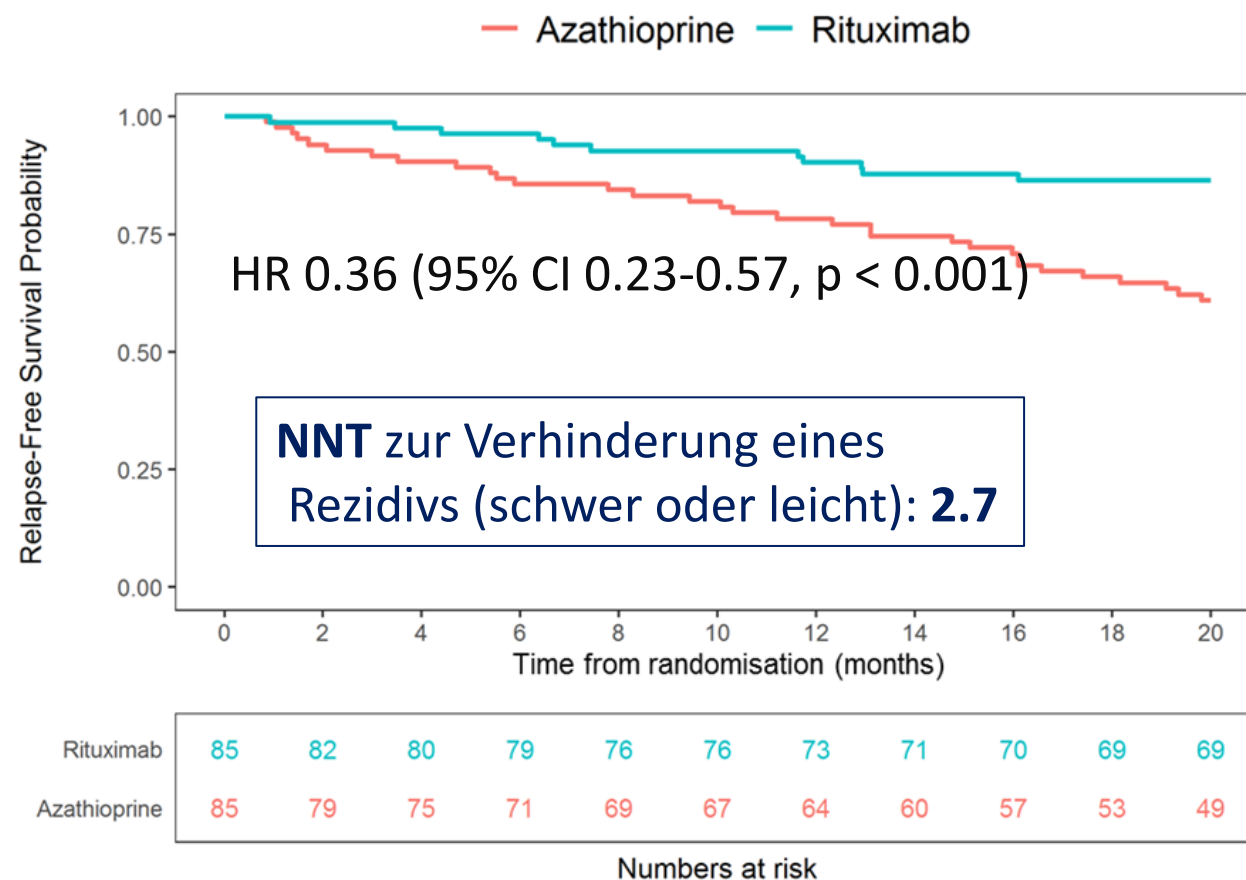
# Remissionserhaltung bei AAV

## Rituximab reduziert Rezidivrisiko effektiver als Azathioprin

### MAINRITSAN-Studie



### RITAZAREM-Studie



 **# 10: Dauer der Remissionserhaltung**

Wir empfehlen, die Therapie zur Remissionserhaltung bei GPA/MPA für **24 bis 48 Monate** nach der Remissionsinduktion **bei einer neu aufgetretenen Krankheit** fortzusetzen.\*

Bei Patienten nach Rezidiv oder bei denen ein erhöhtes Risiko für einen Rückfall besteht, sollte eine längere Therapiedauer in Betracht gezogen werden, wobei jedoch die Präferenzen der Patienten und die Risiken einer anhaltenden Immunsuppression abzuwägen sind. §

Levels of Evidence: \*1a, § 4

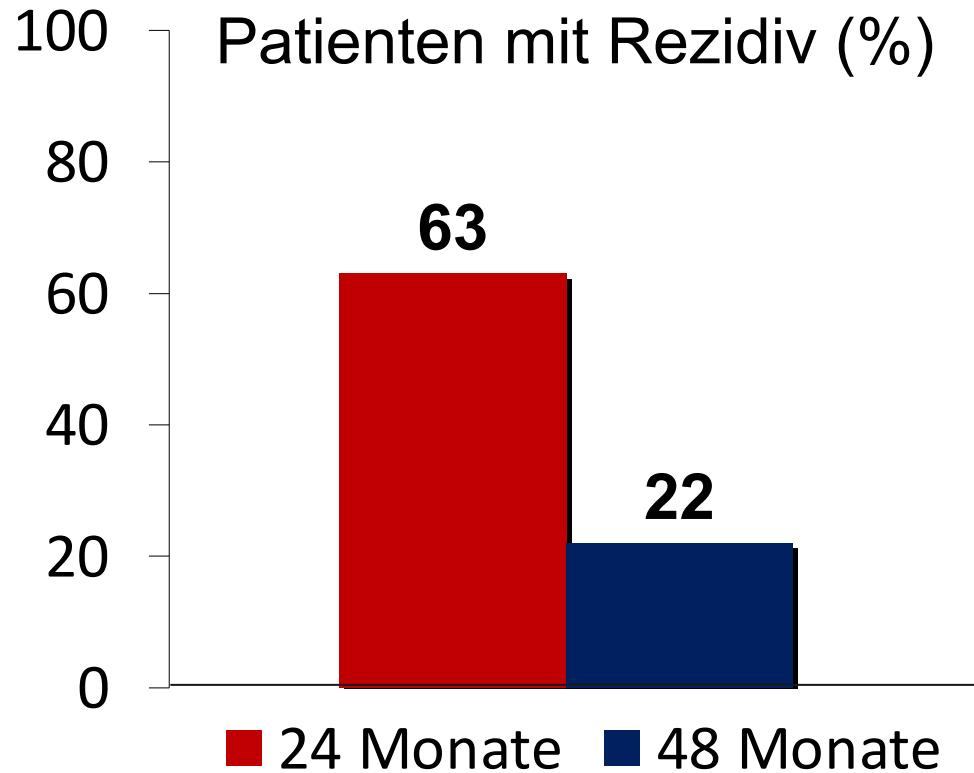
Level of Agreement (LOA): 9.1±1.4

Grades of Recommendation: \*B, § D

# Dauer der Remissionserhaltung bei AAV

## längere Therapie → weniger Rezidive

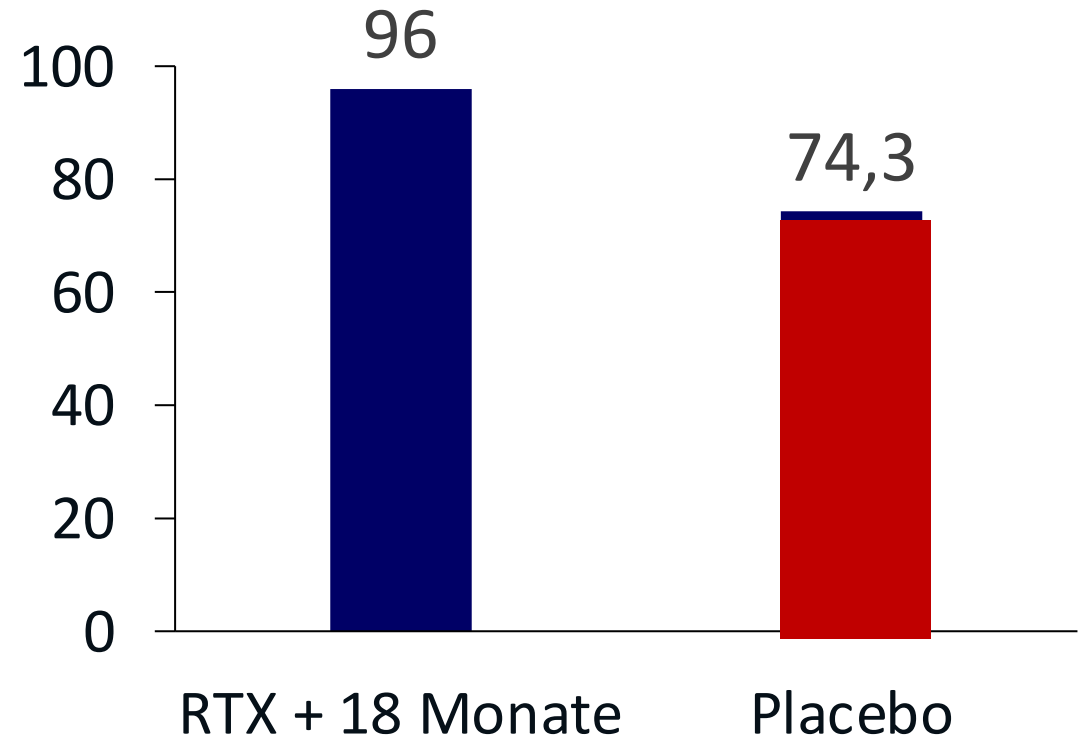
### Azathioprin (REMAIN-Studie)



Karras A et al. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(10):1662-68.

### Rituximab (MAINRITSAN-3 Studie)

Rezidiv-freies Überleben (%) bis Monat 54



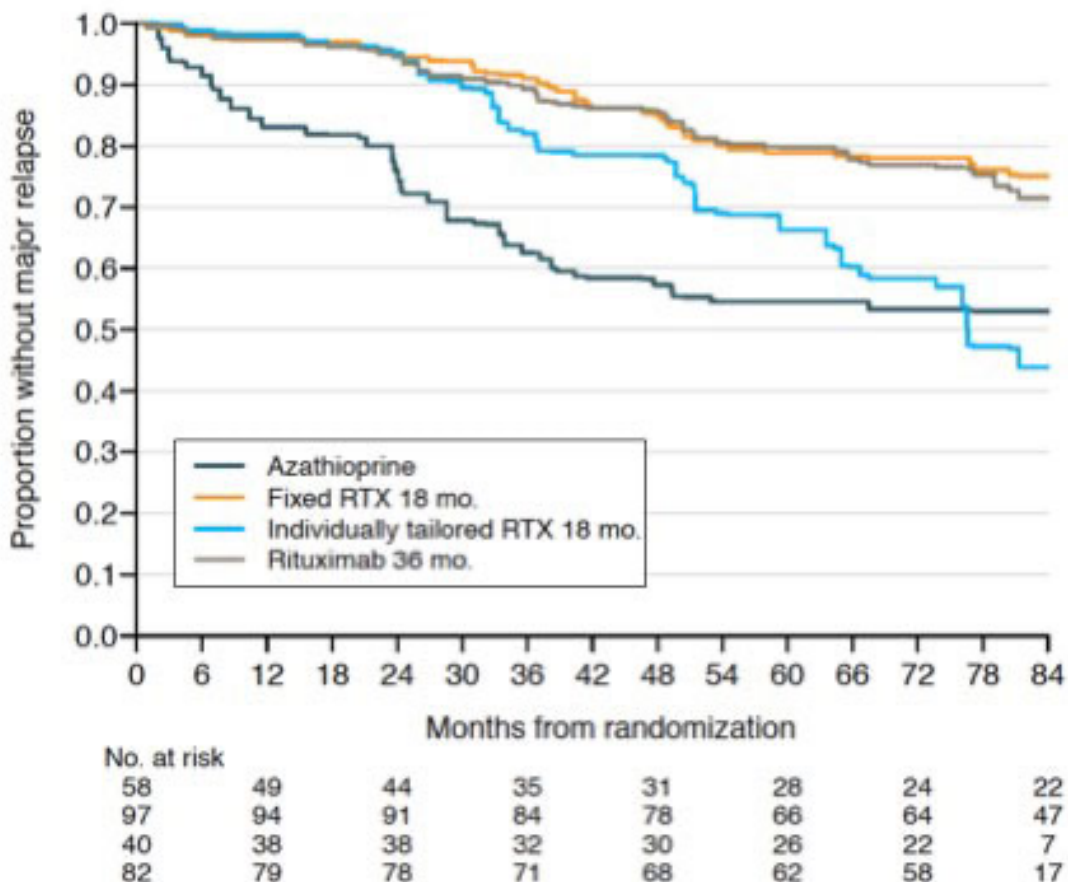
Charles P, et al. *Ann Intern Med* 2020;173(3):179-87.)

# Erhaltungstherapie mit Rituximab bei AAV

## ↑ Risiko für schwere Rezidive bei Biomarker getriggelter Therapie

### Methode

- Gepoolte Analyse der Langzeitdaten der MAINRITSAN-Studien 1-3



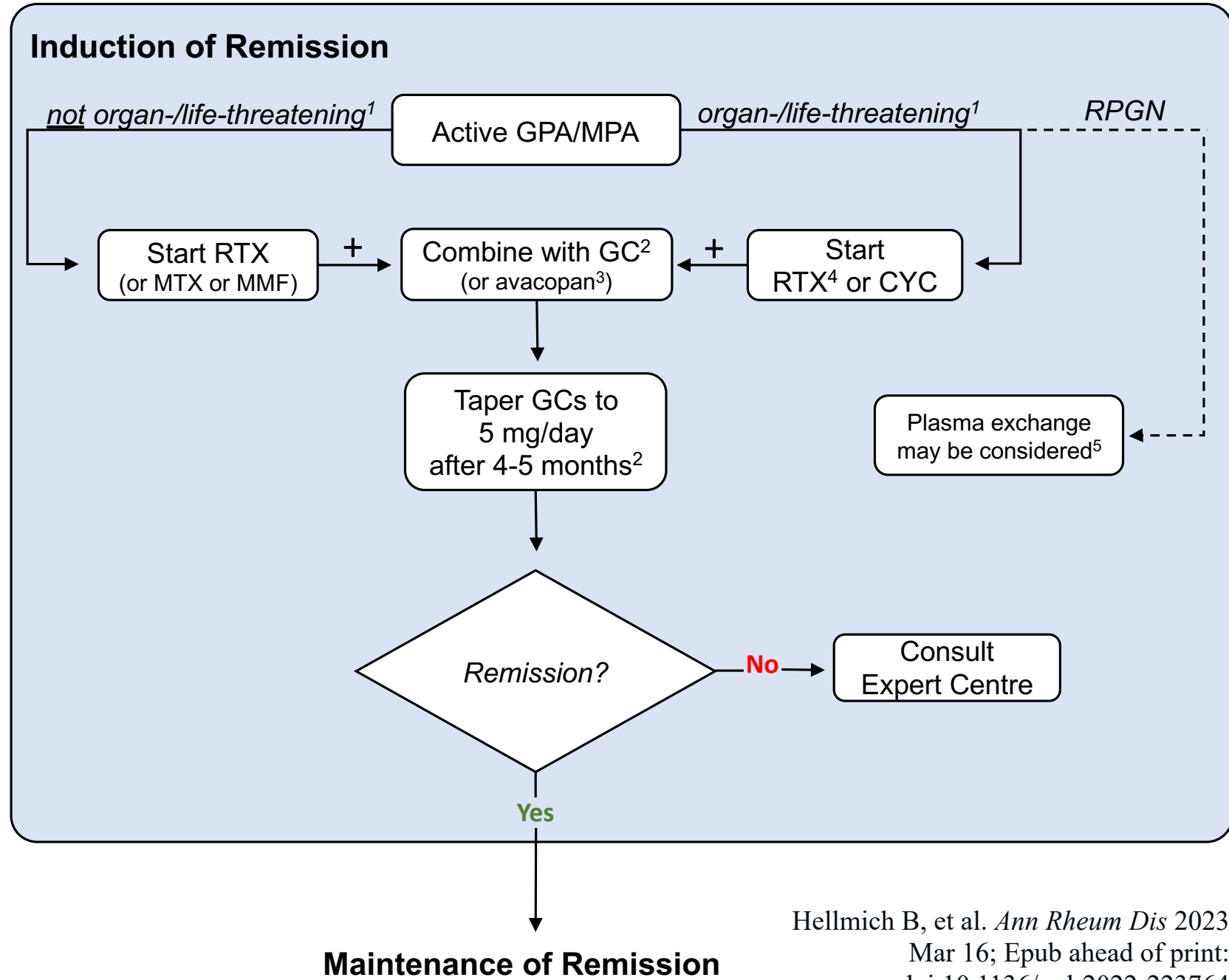
- ↓ Risiko für Rezidive (HR 0,29; 95 % CI 0,17–0,50) und schwere Rezidive (HR 0,40; 95 % CI 0,22–0,71) mit RTX vs. AZA
- mit Biomarker-getriggelter RTX-Gabe ↑ Risiko für schwere Rezidive (HR 3,00; 95 % KI 1,44–6,27) im Vergleich zu Gabe im festen Intervall mit 500 mg alle 6 Monate
- Verlängerung der RTX-Behandlung auf 36 Monate im Vergleich zur Therapie über 18 Monate im Follow-up nicht mit einem verringerten Risiko assoziiert (HR 0,77; 95 % KI 0,47–1,26 und 1,16; 95 % KI 0,63–2,15 für schwere Rezidive).
- schwere Infektionen bei 24,5 %, längere Behandlung erhöhte das Risiko nicht (HR 1,14; 95 % KI 0,59–2,23).



# EULAR Recommendations for the management of AAV: 2022 Update

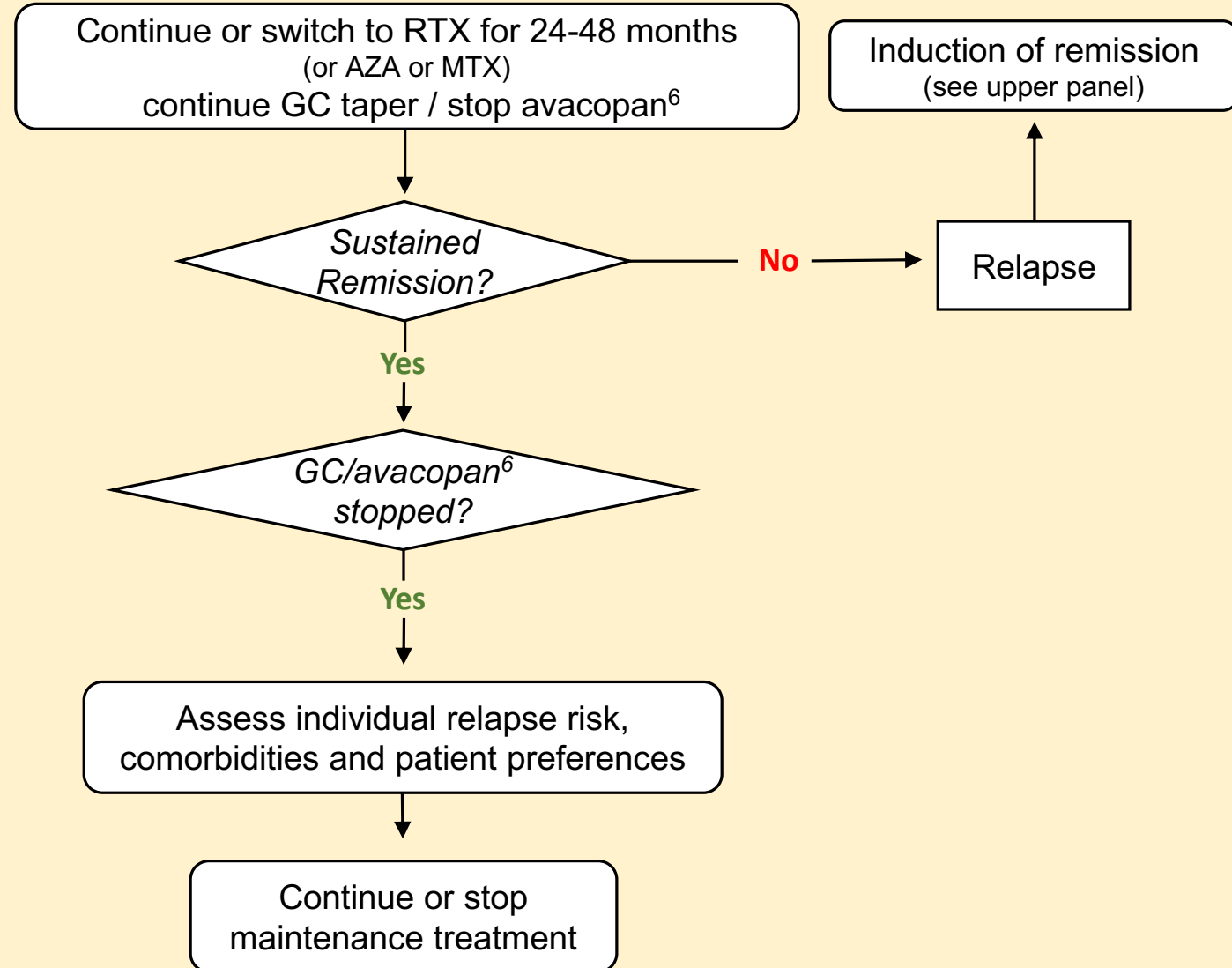
- Hintergrund
- Methode
- Ergebnisse
- **Zusammenfassung**

# 2022 EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF GPA/MPA



2022 EULAR  
RECOMMENDATIONS  
FOR THE  
MANAGEMENT OF  
GPA/MPA

### Maintenance of Remission



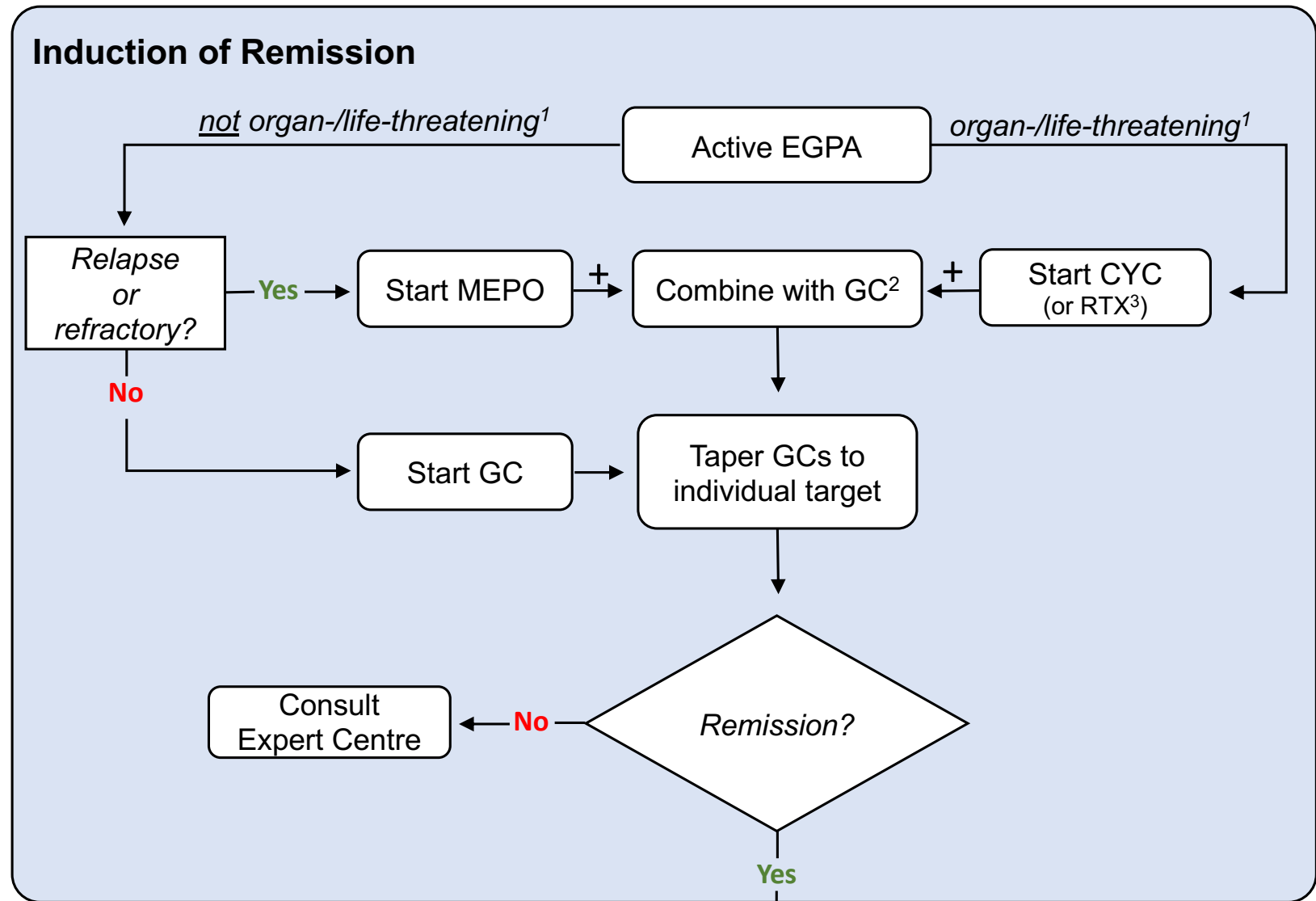


# Vielen Dank!



**B. Hellmich, B. Sanchez-Alamo, J.H. Schirmer, A. Berti, D. Blockmans, M. Cid, J. Holle, N. Hollinger, O. Karadag, A. Kronbichler, M. Little, R. Luqmani, A. Mahr, P. Merkel, M. Mohammad, S. Monti, C. Mukhtyar, J. Musial, F. Price-Kuehne, M. Segelmark, Y.K.O. Teng, B. Terrier, G. Tomasson, A. Vaglio, D. Vassilopoulos, P. Verhoeven, D. Jayne**

# 2022 EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF EGPA

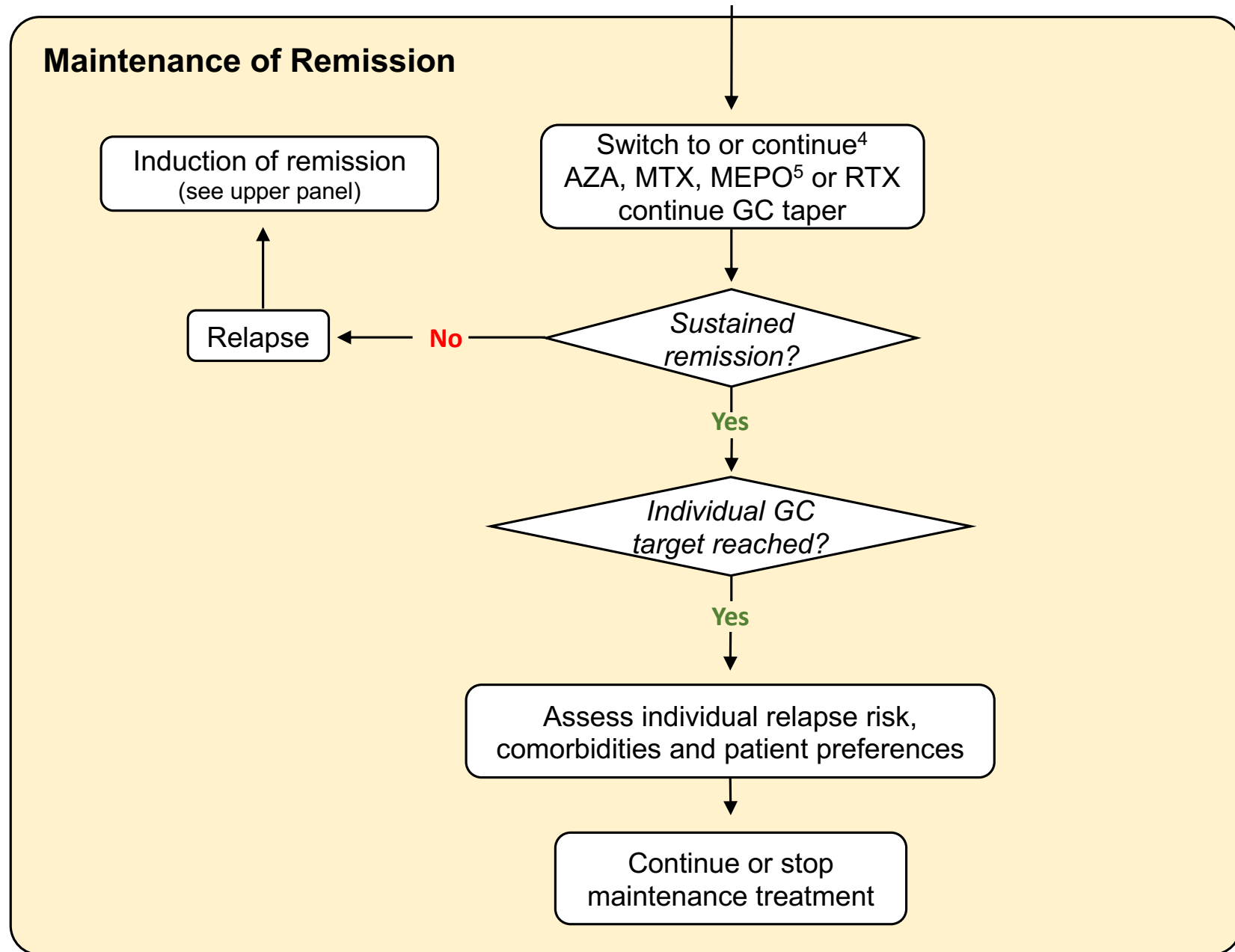


Hellmich B, et al. *Ann Rheum Dis* 2023  
Mar 16; Epub ahead of print:  
doi:10.1136/ard-2022-223764

**Maintenance of Remission**



# 2022 EULAR RECOMMENDATIONS FOR THE MANAGEMENT OF EGPA



# Liste der Referenzen

- Aqeel F, et al. Immune checkpoint inhibitors as potential triggers for ANCA vasculitis. *RMD Open* 2022;8:e002500.
- Banik P et al. et al. Outcomes of Methotrexate as an Initial Induction and Maintenance Regimen for Localized Granulomatosis with Polyangiitis: A Retrospective Review. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(suppl 9):Abstract #1082-ACR Convergence 2022
- Benichou N, et al. Proteinuria and hematuria after remission induction are associated with outcome in ANCA-associated vasculitis. *Kidney Int* 2023. Epub ahead of print: doi: 10.1016/j.kint.2023.02.029.
- Berden AE, et al. Histopathologic Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *JASN* 2010;21(10):1628-1636.
- Berti A, et al. Autoreactive Plasmablasts After B Cell Depletion With Rituximab and Relapses in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheum* 2023;75(5):736-747.
- Bossuyt X, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13(11):683-692.
- Bramlage CP, et al. Management of cardiovascular risk factors in patients with ANCA-associated vasculitis. *J Eval Clin Pract* 2017;23:747-754.
- Brix SR, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int* 2018;94(6):1177-1188.
- Charles P, 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;77:1443-1449.
- Charles P, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Ann Intern Med* 2020;173(3):179-187.
- Cohen Tervaert JW, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990;336:709-711.
- Conrad N, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet* 2022;400:733-743.
- Corral-Gudino L, et al. Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: a systematic review of current evidence. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(8):1414-1423.
- Cortazar FB, et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low estimated GFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Internat Reports* 2023;8:860-870.
- de Groot K, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-680.
- de Groot K, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52(8):2461-2469.
- de Joode AAE, et al. Renal Survival in Proteinase 3 and Myeloperoxidase ANCA-Associated Systemic Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(10):1709-1717.
- Delestre F, et al. Rituximab as Maintenance Therapy for ANCA-associated Vasculitides: Pooled Analysis and Long-term Outcome of MAINRITSAN Trials. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(suppl 9):Abstract 0527-ACR Convergence 2022
- Dendooven A, et al. Coding practice in national and regional kidney biopsy registries. *BMC Nephrol* 2021;22:193.
- Diebold M, et al. Incidence of new onset glomerulonephritis after SARS-CoV-2 mRNA vaccination is not increased. *Kidney Int.* 2022;102(6):1409-1419.
- Drosos GC, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 2022;81:768-779.
- Egan AC, et al. The Sound of Interconnectivity; The European Vasculitis Society 2022 Report. *Kidney Int Rep* 2022;7(8):1745-1757.
- Enghard P, et al. Imlifidase as novel treatment strategy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-induced pulmonary-renal syndrome. *Kidney Int.* 2021;100(6):1344-1345.
- Flossmann O, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):488-494.
- Floyd L, et al. Cardiovascular disease and ANCA-associated vasculitis: are we missing a beat? *Clin Kidney J* 2022;15(4):618-623.
- Floyd L, et al. Glucocorticoid Therapy in ANCA Vasculitis: Using the Glucocorticoid Toxicity Index as an Outcome Measure. *Kidney360* 2021;2(6):1002-1010.
- Furuta S, 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(21):2178-2187.
- Gabilan C, et al. Avacopan as First-Line Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Steroid-Sparing Option. *Kidney Int Rep* 2022;7(5):1115-1118.
- Gamerith G, et al. Association of baseline soluble immune checkpoints with the risk of relapse in PR3-ANCA vasculitis following induction of remission. *Ann Rheum Dis* 2023;82:253-261.
- Geetha D, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 2015;26(4):976-985.
- Gercik O, et al. Histopathological subgrouping versus renal risk score for the prediction of end-stage renal disease in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020 May;79(5):675-676.
- Grayson PC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis* 2022;81(3):309-314.
- Guillevin L, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-1780.
- Hakroush S, B. Tampe. Tailored Use of Avacopan in a Case With Refractory Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Renal Vasculitis and Concomitant Complement System Activation. *Kidney Int Rep* 2022;8(2):376-378.
- Hakroush S, et al. Bowman's capsule rupture links glomerular damage to tubulointerstitial inflammation in ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Exp Rheumatol* 2021;39 Suppl 129(2):27-31.
- Hakroush S, et al. Histopathological Findings Predict Renal Recovery in Severe ANCA-Associated Vasculitis Requiring Intensive Care Treatment. *Front Med* 2022;7:622028.
- Hakroush S, et al. Intrarenal synthesis of complement C3 localized to distinct vascular compartments in ANCA-associated renal vasculitis. *J Autoimmun* 2022;133:102924.
- Hakroush S, Tampe B. Association between Loss of Immune Checkpoint Programmed Cell Death Protein 1 and Active ANCA-Associated Renal Vasculitis. *Int J Mol Sci* 2023,24(3),2975.
- Hakroush S, Tampe B. Correspondence on 'Bowman's capsule rupture on renal biopsy improves the outcome prediction of ANCA-associated glomerulonephritis classifications'. *Ann Rheum Dis* 2019:<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-219970>.

# Liste der Referenzen

- Hellmich B, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(5):605–617.
- Hellmich B, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023;0:1–18. Epub ahead of print: doi:10.1136/ard-2022-223764
- Holle JU, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):257–266
- Iking-Konert C, et al. The Joint Vasculitis Registry in German-speaking countries (GeVas) - a prospective, multicenter registry for the follow-up of long-term outcomes in vasculitis. *BMC Rheumatol* 2021;5(1):40.
- Jayne D, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.
- Jayne D, et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384(7):599–609.
- Jayne D, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am. Soc Nephrol* 2017;28(9):2756–2767.
- Jayne DR, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180–2188.
- Jennette JC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65(1):1–11.
- Jones R, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78:399–405.
- Jones RB, et al. ituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1178–1182.
- Karras A, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(10):1662–1668.
- Kauffmann M, et al. Disease Activity and Adverse Events in Patients with ANCA-Associated Vasculitides Undergoing Long-Term Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2021;16(11):1665–1675.
- KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3(1).
- KDIGO 2023 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. Public Review Draft May 2023: <https://kdigo.org/kdigo-2023-anca-guideline-update-available-for-public-review/>
- Kitching A, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):71.
- Kronbichler A, et al. Classification criteria for ANCA-associated vasculitis: one size does not fit all! *Rheumatology* 2023;62(3):993–995.
- Kronbichler A, et al. Clinical associations of renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 2020;19(4):102495.
- Kronbichler A, et al. The Association of Pulmonary Haemorrhage, Positive PR3-ANCA and Urinary Red Blood Cell Casts with Venous Thromboembolism in ANCA-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1888–1893.
- Kronbichler A, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77(10):1440–1447.
- Lee T, et al. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9(5):905–913.
- Leeuwen J, et al. Biologics: Preliminary Assessment of Safety and Tolerability of Avacopan During the Early Access Program for ANCA-Associated Vasculitis. *Targets and Therapy* 2023;17:11–14.
- Leeuwen J, et al. Compassionate Use of Avacopan in Difficult-to-Treat Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep* 2021;7(3):624–628.
- L'Imperio V, et al. Bowman's capsule rupture on renal biopsy improves the outcome prediction of ANCA-associated glomerulonephritis classifications. *Ann Rheum Dis* 2020: <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217979>.
- Lyons PA, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2012;367(3):214–223.
- Lyons PA, et al. Genome-wide association study of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis reveals genomic loci stratified by ANCA status. *Nat Commun* 2019;10(1):5120.
- Mahr A, et al. Subclassifying ANCA-associated vasculitis: a unifying view of disease spectrum. *Rheumatology* 2019;58(10):1707–1709.
- Mansfield N, et al. Prolonged disease-free remission following rituximab and low-dose cyclophosphamide therapy for renal ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(10):3280–3286.
- McClure M. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis. *Apollo* 2022: <https://doi.org/10.17863/CAM.86210>
- McClure ME, et al. Evaluation of PR3-ANCA Status After Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis. *J Clin Rheumatol* 2019;25(5):217–223.
- McGlenn K, et al. FAIRVASC: A semantic web approach to rare disease registry integration. *Comput Biol Med* 2022;145:105313.
- McKinney EF, et al. T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection. *Nature* 2015;523(7562):612–616.
- Mebrahtu TF, et al. Oral glucocorticoids and incidence of hypertension in people with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *CMAJ* 2020;192(12):e295–E301.
- Merkel P, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatology* 2020;2(11):662–671.
- Miloslavsky E, et al. Development of a Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) using multicriteria decision analysis. *Ann Rheum Dis* 2017;76(3): 543–546.
- Moiseev S, et al. Association of venous thromboembolic events with skin, pulmonary and kidney involvement in ANCA-associated vasculitis: a multinational study. *Rheumatology* 2021;60:4654–4661.
- Moiseev S, et al. Traditional and Disease Specific Risk Factors for Cardiovascular Events in ANCA-Associated Vasculitis: A Multinational Retrospective Study. *J Rheumatol* 2023; online ahead of print.
- Moltó A, et al. Comorbidity indices. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(5 Suppl 85):S-131–4.
- Moran SM, et al. The Clinical Application of Urine Soluble CD163 in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2021;32(11):2920–2932.
- Moran SM, et al. Urinary soluble CD163 and monocyte chemoattractant protein-1 in the identification of subtle renal flare in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *NDT* 2020;35(2):283–291.
- Morris AD, et al. Biomarkers in ANCA-Associated Vasculitis: Potential Pitfalls and Future Prospects. *Kidney360* 2021;2(3):586–597.

# Liste der Referenzen

- Moura MC, et al. Management of anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 Guidelines/Recommendations. *Nephrol Dial Transplant* 2023;gfad090. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad090>
- Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2008;68:310-317.
- Ocon AJ, et al. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naive patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80(12):1522-1529.
- Odler B, et al. Challenges of defining renal response in ANCA-associated vasculitis: call to action? *Clin Kidney J* 2023;sfad009. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad009>.
- Odler B, et al. Risk factors for serious infections in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2023;82(5):681-687.
- O'Reilly VP, et al. Urinary Soluble CD163 in Active Renal Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2016;27(9):2906-2916.
- Ostendorf L, et al. Daratumumab for the treatment of refractory ANCA-associated vasculitis. *RMD open* 2023;9(1):e002742.
- Patel N, et al. Glucocorticoid Toxicity Index scores by domain in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with avacopan versus standard prednisone taper: post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol* 2023;5:e130-38.
- Person A, et al. In situ Visualization of C3/C5 Convertases to Differentiate Complement Activation. *Kidney Int Rep* 2022;5(6):927-930.
- Pyo JY, et al. Reclassification of previously diagnosed GPA patients using the 2022 ACR/EULAR classification criteria. *Rheumatology* 2023;62(3):1179-1186.
- Robson J, et al. Glucocorticoid treatment and damage in the anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitides: long-term data from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology* 2015;54(3):471-481.
- Robson JC, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022;74(3):393-399.
- Rovin BH, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4):753-779.
- Sarica SH, et al. Multimorbidity in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Results From a Longitudinal, Multicenter Data Linkage Study. *Arthritis Rheumatol* 2021;73(4):651-659.
- Scurt FG, et al. ANCA-assozierte Vaskulitis - Komplementfaktor C3 bestimmt den Krankheitsverlauf. *DGIM 2023: Poster PS081*.
- Smith R, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2023;ard-2022-223559. Epub ahead of print. doi:10.1136/ard-2022-223559.
- Smith RM, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79(9):1243-1249.
- Solans-Laqué R, et al. Clinical characteristics and outcome of Spanish patients with ANCA-associated vasculitides: Impact of the vasculitis type, ANCA specificity, and treatment on mortality and morbidity. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(8):e6083.
- Stassen PM, et al. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2007;66(6):798-802.
- Stone JH, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363(3):221-232.
- Suppiah R, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Ann Reum Dis* 2022;81(3):321-326.
- Suppiah R, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res* 2011; 63:588-596.
- Takala JH, et al. Wegener's granulomatosis in Finland in 1981-2000: risk of dialysis-dependent renal disease. *Scand J Rheumatol* 2011;40(4):283-288.
- Tam FWK, et al. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a marker of active renal vasculitis. *NDT* 2004;19(11):2761-2768.
- Tampe D, et al. Low Serum Levels of Complement C3c at Diagnosis Indicate Poor Outcome in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep* 2022;7(3):660-661.
- Thietart S, et al. Evaluation of Rituximab for Induction and Maintenance Therapy in Patients 75 Years and Older With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *JAMA Netw Open* 2022;5(7):e2220925.
- Uhlin F, et al. Endopeptidase Cleavage of Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies in vivo in Severe Kidney Disease: An Open-Label Phase 2a Study. *JASN* 2022;33(4):829-838.
- Valderas JM, et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med* 2009;7:357-363.
- van Dam LS, et al. PR3-ANCAs predict relapses in ANCA-associated vasculitis patients after rituximab. *NDT* 2021;36(8):1408-1417.
- van der Heijde D, et al. 2014 Update of the EULAR standardised operating procedures for EULAR-endorsed recommendations. *Ann Rheum Dis* 2015;74(1):8-13.
- Venhoff N, et al. Impact of Rituximab on Immunoglobulin Concentrations and B Cell Numbers after Cyclophosphamide Treatment in Patients with ANCA-Associated Vasculitides. *PLOSone* 2012; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037626>.
- Walsh M, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382(7):622-631.
- Walsh M, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2022;376:e064604.
- Watts RA, et al. Global epidemiology of vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18,22-34.
- West BC, et al. Wegener Granulomatosis and Trimethoprim-Sulfamethoxazole. Complete remission after a twenty-year course. *Ann Int Med* 1987;106(6):840-842.
- Windpessl M, et al. ANCA Status or Clinical Phenotype - What Counts More? *Curr Rheum Rep* 2021;23(6):37.
- Xiao H, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol* 2014;25(2):225-231.
- Yates M, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(9):1583-1594.
- Zipfel PF, et al. Complement catalyzing glomerular diseases. *Cell Tissue Res* 2021;385:355-370.
- Zipfel PF, et al. Complement Inhibitors in Clinical Trials for Glomerular Diseases. *Frontiers Immunol* 2019;10:2166.

**Die Fachpersonen können bei Vifor Pharma Switzerland AG eine vollständige Kopie des zitierten Prüfungsberichts anfordern.**



# Gekürzte Verschreibungsinformationen

## Deutschland

▼ 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.

**TAVNEOS® ▼ 10 mg Hartkapseln: Wirkstoff:** Avacopan. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 10 mg Avacopan. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 245 mg Macroglyglycerolhydroxystearat (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). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Übelkeit, Kopfschmerzen, erniedrigte Leukozytenzahl, Infektion der oberen Atemwege, Diarrhö, Erbrechen, Nasopharyngitis, erhöhte Werte in Leberfunktionstests. Häufig: Pneumonie, Rhinitis, Harnwegsinfektion, Sinusitis, Bronchitis, Gastroenteritis, Infektion der unteren Atemwege, Zellulitis, Herpes zoster, Influenza, Orale Candidose, Orale Herpes, Otitis media, Neutropenie, Schmerzen im Oberbauch, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut. Gelegentlich: Angioödem. **VERSCHREIBUNGSPFLICHTIG. Fachinformation beachten. Pharmazeutischer Unternehmer:** Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France, 100-101 Terrasse Boieldieu, Tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex, Frankreich. **Stand der Information:** Februar 2022

## Österreich

▼ 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.

Tavneos® Fachkurzinformation: Tavneos®10mg Hartkapsel. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 10 mg Avacopan. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 245 mg Macroglyglycerolhydroxystearat (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). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Pharmakotherapeutische Gruppe: L04AJ05 Complement Inhibitors **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: Letzter Stand Fachinformation

## Schweiz

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation TAVNEOS® auf [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

**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](http://www.swissmedicinfo.ch). Stand der Information: September 2022. **Zulassungsinhaber:** Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd., St. Gallen. **Vertrieb:** Vifor Pharma Switzerland AG, CH-1752 Villars-sur-Glâne | CH-AVA-2300011