

Aus der Poliklinik für Rheumatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Matthias Schneider

Erfolgversprechende Therapieoptionen für die Granulomatose mit Polyangiitis
bei ausgeprägter, refraktärer Klinik des Kopfes

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Mareike Kühler
2014

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.

gez. Univ.- Prof. Dr. med. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Univ.- Prof. Dr. Schneider

Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. Ganzer

Abkürzungsverzeichnis

a.e.	-	am ehesten
ACI	-	A. carotis interna
ANCA	-	Antineutrophiler cytoplasmatischer Antikörper
AZA	-	Azathioprin
AZP	-	Aktivierungszeitpunkt
BSG	-	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BVAS	-	Birmingham Vasculitis Activity Score
BVAS-K	-	Birmingham Vasculitis Activity Score Kopf
CRP	-	C-reaktives Protein
CYC	-	Cyclophosphamid
GC	-	Glukokortikoide
GPA	-	Granulomatose mit Polyangiitis
IFX	-	Infliximab
k.A.	-	keine Angaben
LEF	-	Leflunomid
MMF	-	Mycophenolat Mofetil
MTX	-	Methotrexat
NNH	-	Nasennebenhöhlen
RF	-	Raumforderung
RTX	-	Rituximab
TMS	-	Trimethoprim Sulfamethoxazol
TVT	-	tiefe Venenthrombose
V.a.	-	Verdacht auf
ZP	-	Zeitpunkt
Z.n.	-	Zustand nach

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Zielsetzung und Fragestellung	2
2. Die Granulomatose mit Polyangiitis	3
2.1 Klassifikation	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathophysiologie.....	4
2.3.1 Der klinische Nutzen der ANCA	4
2.4 Klinische Ausprägung	5
2.5 Die Therapie der Granulomatose mit Polyangiitis:.....	8
2.5.1 Krankheitsdokumentation.....	8
2.5.2 Therapieziele und Medikamente	8
2.5.3 Operative Therapieoptionen.....	12
3. Methoden	14
4. Patienten Krankengeschichte und Auswertung	17
4.1 Patient 1 – Auswertung	17
4.2 Patient 2 – Auswertung	22
4.3 Patient 3 – Auswertung	25
4.4 Patient 4 – Auswertung	31
4.5 Patient 5 – Auswertung	35
4.6 Patient 6 – Auswertung	39
4.7 Patient 7 – Auswertung	42
4.8 Patient 8 – Auswertung	48
4.9 Patient 9 – Auswertung	56
4.10 Patient 10 – Auswertung.....	63
4.11 Patient 11 – Auswertung.....	70
4.12 Patient 12 – Auswertung.....	81
5. Klinische Untersuchungsergebnisse	97
5.1 Granulomatose mit Polyangiitis der Augen.....	97
5.2 Granulomatose mit Polyangiitis des Larynx.....	99
5.3 Granulomatose mit Polyangiitis der Nasennebenhöhlen und Ohren.....	101
6. Diskussion	103
6.1 Einschränkung der Beurteilbarkeit	103
6.2 Diskussion GPA der Orbita	108
6.3 Diskussion GPA des Larynx.....	116
6.4 Diskussion GPA der Nasennebenhöhlen.....	121
6.5 Die Glukokortikoidtherapie	124
7. Zusammenfassung	126

8. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	128
9. Anhang.....	133

1. Einleitung

Die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) gehört zu den ANCA- assoziierten Vaskulitiden. The Chapel Hill Consensus Conference formulierte 1994 folgende Definition: “Das Vollbild der Granulomatose mit Polyangiitis stellt eine granulomatöse Entzündung des Respirationstraktes und nekrotisierende Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße dar, z. B. der Kapillaren, Venolen, Arteriolen und Arterien sowie meist eine nekrotisierende Glomerulonephritis.“^{1,2}

Diese in Schüben verlaufende chronische Erkrankung kann im Krankheitsverlauf beinahe jedes Organsystem befallen und stellt seit Beginn ihrer Beschreibung durch den Pathologen Friedrich Wegener im Jahre 1936 eine therapeutische Herausforderung dar.³ Ohne Therapie liegt die Mortalität bei ca. 93% innerhalb von 2 Jahren aufgrund Versagen der Nieren und/oder einer respiratorischen Insuffizienz.⁴

Mit der Einführung der Therapie von Glukokortikoiden und Cyclophosphamid konnte die 5-Jahres-Überlebensrate auf 80-85% erhöht werden.^{5,6} Ca. 50% der erkrankten Patienten haben nach initial erreichter Remission einen Rückfall innerhalb 5 Jahren und 10% der Patienten leiden unter therapierefraktären Verläufen.⁷⁻⁹ Diese Daten zeigen wie schwierig die erfolgreiche Therapie der GPA ist.

Die EULAR – The European League Against Rheumatism- hat Therapieempfehlungen für die GPA veröffentlicht, die nach ihrer Evidenz von Experten ausgearbeitet wurden.¹⁰

Aktuelle Studien diskutieren, ob das bisher bekannte lokalisierte/initialia Stadium der GPA einen eigenen Phänotyp darstellt ohne in eine systemische GPA überzugehen. Die Rückfallraten der lokalisierten GPA waren in der Studie von Holle et al.¹¹ mit 46% ähnlich hoch wie bei der systemischen Form. Patienten mit subglottischer Stenose waren am häufigsten von Rückfällen (32%) betroffen. 16% der Verläufe waren refraktär, dabei machten die Patienten mit orbitalen Raumforderungen den größten Anteil aus und die mit subglottischer Stenose den zweitgrößten.

Die limitierte/nicht-lebensbedrohliche Form der GPA wird initial mit CYC und GC (Standardtherapie für limitierte Form seit 1970)¹² oder alternativ auch mit MTX⁸ und GC behandelt. Trotz vieler Erfolge im Ansprechen auf diese Therapie bleibt die Anzahl der Rückfälle nach Remission und der refraktären Verläufe unbefriedigend hoch.¹³

Gerade diese refraktären Verläufe sind es, die die Herausforderung darstellen und die Behandlung der GPA erschweren. Auch wenn es bei der lokalisierten GPA nicht direkt zu

lebensbedrohlichen Verläufen durch Organversagen kommt, kann sich bei voranschreitender subglottischer Stenose eine Ateminsuffizienz¹⁴ ausbilden, der Verlust des Augenlichtes kann aus dem Granulomwachstum in der Orbita resultieren¹⁵ und eine Zerstörung des Gesichtsskeletts droht.

Eine Alternative zur bisherigen Therapie stellt insbesondere Rituximab dar, das in einigen Studien bereits erfolgreich bei refraktären Verläufen der lokalisierten Form der GPA eingesetzt wurde.^{13,16-18}

Mit dieser retrospektiven Analyse sollen weitere erfolgversprechende Therapieoptionen bei refraktären Verläufen untersucht werden, um die zerstörenden Auswirkungen der lokalisierten GPA besser kontrollieren zu können.

1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist erfolgversprechende Therapieoptionen für Patienten mit refraktärer ausgeprägter Kopfklinik bei Granulomatose mit Polyangiitis zu identifizieren. Als primäre Untersuchungsbasis dient ein Kollektiv von 12 Patienten der Universitätsklinik Düsseldorf, die die Kriterien der Chapel Hill Consensus Conference der ANCA-assoziierten Vaskulitiden erfüllen und alle lokalisierte refraktäre Verläufe nach EULAR aufwiesen. Folgende Fragestellungen wurden formuliert:

- Welche Therapieoptionen wurden bei diesen Patienten eingesetzt?
- Kann man spezielle Therapien als erfolgreich identifizieren?
- Wie lässt sich bei diesen Patienten Erfolg überhaupt dokumentieren?
- Welche Therapieoptionen werden bei refraktärer Granulomatose mit Polyangiitis mit ausgeprägter Kopfklinik laut internationalen Studien aktuell empfohlen und wie passt das zu unseren Ergebnissen?

2. Die Granulomatose mit Polyangiitis

2.1 Klassifikation

Die Amerikanische Gesellschaft für Rheumatologie empfahl 1990 Klassifikationskriterien für die Granulomatose mit Polyangiitis:

- Entzündung der Nase oder des Mundes mit schmerzhaften und/oder schmerzlosen oralen Ulzera oder eitriger und/oder blutiger nasaler Sekretion
- Rundherde, fixe Infiltrate oder Kavernen in der Röntgenaufnahme des Thorax
- Mikrohämaturie oder Nachweis von Erythrozytenzylindern
- Bioptisch granulomatöse Entzündung (intra-, peri- oder extravaskulär)

Die Erkrankung kann als GPA klassifiziert werden wenn 2 der 4 Kriterien bestehen, und darüber hinaus Zeichen einer Vaskulitis gesichert sind. Diese Kriterien dienen der Abgrenzung der GPA zu ähnlichen Entitäten für Studien, sind aber keine diagnostischen Kriterien.¹⁹

2.2 Epidemiologie

Die GPA gehört zu den ANCA-assoziierten Vaskulitiden, die durch eine Immunreaktion ausgelöst wird und dadurch verschiedene Organsysteme schädigt.

Die Krankheit ist weltweit verbreitet. Die Inzidenz in Europa liegt zwischen 5-10 Erkrankungen pro 1.000.000 Einwohner^{20,21}. In Deutschland beträgt die Inzidenz, laut einer populationsbasierten prospektiven Studie von E. Reinhold-Keller et al. aus den Jahren 1998/1999, ca. 7 Erkrankungen pro 1.000.000 Einwohner und damit ist sie die häufigste der ANCA-assoziierten Vaskulitiden.²² Des Weiteren scheint es ein Nord-Süd-Gefälle im Auftreten der GPA zu geben.²³ Ein Trend zu einer steigenden Inzidenz, der Ende der 80er/Anfang der 90er Jahre vermutet wurde²⁴, scheint sich in neueren Studien nicht mehr zu bestätigen,²⁰ und wird retrospektiv auf das Einführen der ANCA als diagnostisches Mittel zurückgeführt.²³

Die Prävalenz liegt in Deutschland ca. 50 Erkrankte pro 1.000.000 Einwohner.²⁵ Die Prävalenz in den USA liegt bei ca. 26/1.000.000 Einwohner²⁶ und laut einer Studie aus Großbritannien liegt dort die Prävalenz ca. 63/1.000.000 Einwohner²⁷.

Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, meistens wird sie zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr diagnostiziert. Männer und Frauen sind gleich häufig betroffen.^{22,25}

Die Mortalität hängt sehr stark von der Ausprägung der Erkrankung und den therapeutischen Maßnahmen ab. Ohne immunsuppressive Therapie lag die 1-Jahres- Mortalitätsrate bei ca. 80%.²⁸ Die häufigsten Todesursachen sind Infektionen, Nierenversagen, Malignome, Lungenversagen. Diese sind durch die GPA selbst begründet, aber auch durch Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie zu erklären.²⁹ Unter optimaler Therapie besteht eine 5-Jahres-Überlebensrate von ca. 85%.⁵

Die Ätiologie der GPA ist bisher noch unbekannt. Es wurden einige Fälle von familiärer Häufung beschrieben, sodass eine genetische Komponente angenommen wird.^{30,31}

2.3 Pathophysiologie

Die GPA entsteht durch ein komplexes Zusammenspiel von Entzündungsprozessen einer Immunantwort, die z.B. an der Produktion der sog. ANCA (Antineutrophile Cytoplasmatische Antikörper) erkennbar wird. Durch eine Interaktion der ANCA mit neutrophilen Granulozyten und den Endothelzellen kommt es zu einer Schädigung des Gewebes.³² Die ANCA binden an neutrophile Granulozyten, die durch proinflammatorische Zytokine (TNF α) aktiviert werden. Dadurch wird vermehrt PR3 (Proteinase 3) auf den Neutrophilen exprimiert, an die die ANCA binden können. Die vermehrte Adhäsion und Migration der neutrophilen Granulozyten zum Endothel mit Abgabe von proteolytischen Enzymen und Zytokinen führen dann zum Endothelschaden.³³

In diesem Kontext spielt aber auch die B- und T-Zell-vermittelte Immunantwort eine wichtige Rolle und bietet weitere Möglichkeiten medikamentös in die Immunreaktionskaskade einzugreifen.³⁴

Für die lokalisierte Form gibt es keine eigenständige pathophysiologische Hypothese.

2.3.1 Der klinische Nutzen der ANCA

Im klinischen Alltag ist es wichtig die Aussagekraft der ANCA zu kennen und gleichzeitig die Grenzen dieses diagnostischen Hilfsmittels einschätzen zu können. Der Nachweis des c-ANCA (zytoplasmatische ANCA) mit PR3-ANCA- Spezifität ist am ehesten mit der GPA assoziiert. Der positive Nachweis des ANCA kann äußerst nützlich sein um die Diagnose bei passendem klinischem Bild zu untermauern. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass in 10-20 % der Fälle mit aktiver GPA die ANCA negativ sein können. Im Stadium der limitierten GPA kann der ANCA sogar in bis zu 30% der Fälle fehlen. Ebenso besteht keine ausreichende Korrelation zwischen der Höhe des ANCA-Titer und der Krankheitsaktivität. In einer prospektiven Studie wurde bei 71% der getesteten Patienten ein ANCA-Titer-Anstieg im

Enzym-Immunoassay festgestellt. 39% von diesen Patienten erlitten in den nächsten 6 Monaten einen Krankheitsschub. Schlussfolgernd kann man sagen, dass nicht alleine aufgrund der ANCA-Serologie eine Behandlung entschieden werden darf, sondern immer das klinische Gesamtbild zur Krankheitsbeurteilung herangezogen werden muss.³²

2.4 Klinische Ausprägung

Bei der GPA werden verschiedene Stadien/Krankheitsphasen unterschieden.

Zum einen existiert das lokalisierte Stadium, in dem der obere und untere Respirationstrakt befallen sein kann. In diesem Stadium sind keine anderen Organe befallen.

Davon unterschieden wird das frühe systemische Stadium. In diesem Stadium kann jedes Organ befallen sein aber ohne organschädigenden oder lebensbedrohlichen Verlauf.

Des Weiteren tritt das generalisierte Stadium auf. Hier ist die Niere mit befallen (Serum Kreatinin < 500 µmol/l, 5,6mg/dl) oder andere Organe werden in ihrer Funktion beeinträchtigt.

Zuletzt gibt es das schwere generalisierte Stadium. Hier steht das lebensbedrohliche Organversagen (Serum-Kreatinin > 500µmol/l, 5.6mg/dl) im Vordergrund.¹⁰

Nase und Nasennebenhöhlen:

Bei über 80% der Patienten finden sich die Erstsymptome im Hals-Nasen-Ohren-Bereich und stellen gleichzeitig die häufigste Manifestation dar.³⁵ Die Patienten leiden unter einer Nasenatmungsbehinderung und rezidivierenden therapieresistenten Rhinitiden mit blutigem bis borkigem Schnupfen. Diese chronische Rhinosinusitis ist Ausdruck der nekrotisierenden Prozesse in der Schleimhaut und kann im Verlauf zur Destruktion des Nasenknorpel und -skeletts führen. Bei den Patienten wird vermehrt eine Hyp- bis Anosmie beobachtet, das auch hinweisend für eine Hirnnervenbeteiligung sein kann. Als Komplikation kann es zu einer Septumperforation und zur typischen sog. Sattelnase kommen, die bei 5-20% der Patienten auftritt. Ein Durchbruch der Entzündung aus den Nebenhöhlen in die Orbita oder ins ZNS stellt eine weitere schwere Komplikation dar. Häufig sind die Nasenschleimhäute mit Staphylococcus aureus besiedelt, wodurch sich zusätzlich ein fötider schleimig-eitriger Ausfluss bilden kann.^{14,32,35,36}

Ohr:

Der Befall des Ohres gehört mit ca. 20-70-% zu den am häufigsten Organmanifestationen.¹⁴ Die Patienten leiden an einem sekundären Mittelohrerguss aufgrund der Entzündungen in den Nasennebenhöhlen und daraus resultierendem Verschluss der Eustachischen Röhre. 20-40% der Betroffenen benötigen im Verlauf eine Parazentese mit Paukenröhrcheneinlage. Als primärer Krankheitsbefall sind die Otitis media serosa/ purulenta und die Mastoiditis zu nennen. Die Beteiligung des Mittelohres kann zu Komplikationen im Sinne einer Fazialisparese oder Meningitis führen. Schallempfindungsschwerhörigkeit (ca. 30% der Patienten) und seltener Schwindel sind die klinischen Manifestationen bei Befall des Innenohres.^{14,35,36}

Larynx:

Eine wichtige Manifestation ist die subglottische Stenose, da hiermit eine akute Lebensbedrohung mit einhergehen kann. Sie entwickelt sich bei ca. 15% der Patienten. Die Stenose entsteht als Komplikation nach granulomatösen Entzündungen oder auch Vernarbungen. Die Patienten fallen auf durch Heiserkeit und Stridor. Bei ca. 50% der Betroffenen muss im Verlauf eine Tracheotomie durchgeführt werden.^{14,35,36}

Mundhöhle, Speicheldrüsen:

Die Manifestationen in der Mundhöhle und den Speicheldrüsen sind insgesamt seltener, aber wichtig, weil sie als Initialsymptome hinweisend auf eine beginnende GPA sein können. Es treten Ulzera bei ca. 5% der Patienten auf. Seltener kommen Fisteln, Granulome oder Gingivahyperplasien vor. Ein weiteres Initialsymptom kann eine eitrige Sialadenitis sein, die eine Vergrößerung der Gl. parotis und/oder der Gl. submandibularis, ein- oder beidseits, nach sich zieht.^{14,35-37}

Auge:

Das Auge ist bei ca. 40-50% der Patienten mitbeteiligt. Durch eine retrobulbäre Granulombildung kann sich eine Protrusio bulbi entwickeln mit einhergehender Kompression des N. opticus. Die Granulome können zum einen primär in der Orbita entstehen, zum anderen sekundär durch Granulome in den Nasennebenhöhlen, die in die Orbita einbrechen. Durch die Vaskulitis kommt es zur Konjunktivitis, Skleritis, Episkleritis, Uveitis, Neuritis, Retinitis, Zentralarterienverschluss oder auch Hirnnervenparesen. Die Manifestationen können als Komplikation zum Visusverlust führen, der in 8% der Fälle bleibt. Bei nicht

beherrschbarer retrobulbärer Granulombildung muss im schlimmsten Fall eine Enukleation des Auges durchgeführt werden.^{14,36,38,39}

Lungen:

45-70% der Betroffenen präsentieren zu Beginn Symptome, die auf eine Beteiligung der Lungen hinweisen. 85% der Patienten werden im Laufe der Krankheit unter den Folgen der GPA in der Lunge leiden. Die Symptome sind häufig unspezifisch. Die Patienten haben Husten, Dyspnoe oder Hämoptysis. Im Röntgenbild zeigen sich einzelne/multiple Herde, die häufig subpleural liegen und als Pseudokavernen imponieren. Infiltrate können uni- oder bilateral auftreten. Als Komplikation kann sich ein „respiratory distress syndrom“ ausbilden bei starker alveolärer Hämorrhagie.^{40,41}

Nieren:

Die Nieren sind initial bei ca. 18% der Erkrankten betroffen. Im Verlauf werden aber ca. 75% eine Nierenbeteiligung entwickeln. Es kann sich eine „rapid progressive Glomerulonephritis“ ausbilden mit Symptomen wie Hypertonie, Hämaturie, Proteinurie und Ödembildung. Bei gleichzeitigem Auftreten von alveolärer Hämorrhagie und Glomerulonephritis spricht man vom „pulmo-renalem Syndrom“.^{40,41}

Weitere Organmanifestationen:^{14,40}

Organ	Symptome/Befunde	Häufigkeit
Gelenke	Arthralgien, Arthritiden	70%
Haut	Purpura, Nekrosen, Noduli, Pyoderma gangränosum , Raynaud-Phänomen	50%
ZNS	Epilepsie, Psychosen, Hirnnervenlähmung, Ischämie, Kopfschmerzen	< 10%
GIT	Blutige Diarrhoe, Tenesmen	< 10%
Periphere Nerven	Polyneuropathie	20- 50 %
Herz	3 häufigste Manifestationen: Perikarditis, Ischämie, Arrythmie Koronaritis, Valvulitis, Endokarditis, Myokarditis	10-30 %
Allgemeinsymptome	Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust	> 50%

Tabelle 1: Organmanifestationen der GPA

2.5 Die Therapie der Granulomatose mit Polyangiitis:

2.5.1 Krankheitsdokumentation

Die Behandlung richtet sich nach Ausdehnung, Aktivität und bereits stattgefundener Schädigung der Organsysteme. Hierzu werden bestimmte Scores hinzugezogen, die eine objektive Einschätzung der Krankheitsaktivität und Schädigung erleichtern. Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität dient der „Birmingham Vasculitis Activity Score“ (BVAS). Dieser Score wurde für die Bewertung der Krankheitsaktivität systemischer Vaskulitiden im Jahre 1994 entwickelt.⁴² Durch diesen Score kann eine Aktivierung der Erkrankung von dem bereits bestehenden chronischen Schaden der Organsysteme abgegrenzt werden. Eine Modifizierung des BVAS erfolgte 1997 zu dem BVAS Version 2.⁴³ Diese wurde bereits in mehreren Studien zur Beurteilung der Krankheitsaktivität, zur Definition der Remission oder Reaktivierung und als Marker für das Outcome nach Therapien genutzt.⁴⁴⁻⁴⁶ Dieser Score misst anhand 66 Manifestationen die aktuell bestehenden oder in den letzten 4 Wochen aufgetretenen Symptome in 9 Organsystemen, anhand subjektiven Patienten- sowie objektiven Expertenangaben (Ophthalmologe, Pulmologe usw.). Es wird zwischen „neu aufgetretenen/ verschlechterten“ Symptomen und „persistierenden/gleich bleibenden“ Symptomen unterschieden. Nach Addition aller Punkte ergibt sich ein Summenscore, anhand dessen man die Krankheitsaktivität beurteilen kann. Je höher die Gesamtpunktzahl liegt, desto ausgeprägter ist die Krankheitsaktivität. BVAS 1 repräsentiert die „neuen/verschlechterten“ Symptome mit einer maximalen Punktzahl von 63. BVAS 2 repräsentiert die „persistierenden“ Symptome mit einer maximalen Punktzahl von 33.⁴²

Für die Beurteilung der irreversiblen Schädigung wird der „Vasculitis Damage Index“ (VDI) herangezogen. Der VDI misst in 11 Organsystemen anhand 64 Symptomen Organschädigungen, die durch die Vasculitis selbst oder durch die Therapie entstanden sind.⁴⁷

Die Krankheitsausdehnung wird durch den „Disease extent Index“ (DEI) erfasst. Hier werden jeweils 2 Punkte für ein betroffenes Organsystem vergeben bei möglichen 10 Organsystemen und ein weiterer Punkte, wenn eine B-Symptomatik besteht. Dauer der Beteiligung und Schweregrad werden nicht mit einbezogen.

2.5.2 Therapieziele und Medikamente

In der Behandlung der GPA werden folgende Therapieziele unterschieden:

- Remissionsinduktion
- Remissionserhaltung nach Erzielen einer Voll- oder stabilen Teilremission

- Notfalltherapie bei lebensbedrohlichen Verläufen oder drohenden Organversagen
- Behandlung refraktärer Verläufe ⁴⁸

Von der EULAR (The European League Against Rheumatism) wurden Therapieempfehlungen formuliert mit entsprechendem Empfehlungsgrad und für die verschiedenen Stadien der Erkrankung. Diese werden im folgenden Kapitel dargestellt. ⁴⁹

Remissionsinduktion:

Zur Remissionsinduktionstherapie bei generalisierter GPA wird Cyclophosphamid (intravenös/oral) empfohlen in Kombination mit Glukokortikoiden (Prednison 1mg/kg/d, max. 60mg/d) (Evidenzklasse 1A/ Empfehlungsgrad A). CYC kann als kontinuierliche orale Therapie verabreicht werden oder wird als intravenöse Stoßtherapie angewendet. Beide Regime werden mittlerweile als gleichwertig bewertet. Mit der Stoßtherapie ist eine geringere Toxizität assoziiert. Die orale Gabe soll mit 2mg/kg/d (max. 200mg/d) für mindestens 3 Monate verabreicht werden. Die Dosis wird bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, um 25% und bei Patienten, die älter als 75 Jahre sind, um 50% reduziert. Die Dosis der Stoßtherapie wird mit 15mg/kg (max. 1,5g) empfohlen und soll nach folgendem Schema, in Abhängigkeit von Alter und Nierenfunktion, angepasst werden: ^{49,50}

Alter (Jahre)	Kreatinin 150-300 µmol/l	Kreatinin 300-500 µmol/l
< 60	15mg/kg/Stoß	12,5 mg/kg/Stoß
> 60 und < 70	12,5 mg/kg/Stoß	10 mg/kg/Stoß
> 70	10mg/kg/Stoß	7,5 mg/kg/Stoß

Tabelle 2: Dosisreduktion der CYC-Stoßtherapie nach der CYCLOPS-Studie ⁵¹

Eine Alternative zur Remissionsinduktion bietet Methotrexat (oral oder parenteral, initial 15mg/Woche dann steigern auf 20-25mg/Woche) bei nicht-lebensbedrohlichen oder nicht-organschädigenden Verläufen in Kombination mit GC und Folsäuresubstitution (Evidenzklasse 1B/ Empfehlungsgrad B).⁴⁹ In einer randomisiert, kontrollierten Studie wurde gezeigt, dass MTX als gleichwertig zu CYC betrachtet werden kann, um eine Remissionsinduktion bei nicht-lebensbedrohlichen Verläufen zu erzielen. Allerdings braucht MTX im Vergleich zu einer Therapie mit CYC bei Patienten mit Lungenbeteiligung eine längere Zeit bis eine Remission erreicht ist. ⁸ CYC kann bei jedem Schweregrad der GPA eingesetzt werden, sollte aber insbesondere als Mittel der Wahl bei lebensbedrohlichen Verläufen gewählt werden. ⁵⁰

Bei schweren systemischen Verläufen mit Nierenbeteiligung (Kreatinin $>500\mu\text{mol/l}$) ist zusätzlich zur Therapie mit CYC und GC noch ein Plasmaaustausch empfohlen (Evidenzklasse 1B/ Empfehlungsgrad A).

Im Rahmen der Remissionsinduktion wird die Glukokortikoidtherapie als wichtiger Teil in der Therapie angesehen. Initial wird Prednisolon/Prednison mit 1 mg/kg/Tag oral verabreicht, dann auf ≤ 15 mg/Tag innerhalb von 3 Monaten reduziert. Wenn ein schneller Effekt erreicht werden muss, kann eine Stoßtherapie i.v. mit Methylprednisolon zusätzlich zur oralen Therapie verabreicht werden (Evidenzklasse 3/ Empfehlungsgrad C).

Im April 2013 ist auch Rituximab zur Remissionsinduktionstherapie bei schwerer GPA zugelassen worden. Die beiden zulassungsentscheidenden Studien sind die europäische RITUXVAS-Studie ⁵² und die amerikanische RAVE-Studie ⁵³. Die empfohlene Dosierung von RTX zur Remissionsinduktion beträgt 375mg/m² Körperoberfläche 1x/Woche als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 4 Wochen (insgesamt 4 Infusionen). Vor der ersten Infusion von RTX wird empfohlen, Prednisolon intravenös über einen Zeitraum von 1-3 Tagen in einer Dosierung von 1g/Tag zu verabreichen. Danach soll während und nach der Behandlung mit RTX orales Prednison 1mg/kg/Tag fortgeführt werden (nicht mehr als 80mg/Tag) mit schrittweiser Reduktion nach klinischem Ermessen.⁵⁴

Bei schwerer, aktiver GPA ist die Initialtherapie mit RTX einer Standardtherapie mit CYC hinsichtlich Effektivität und Sicherheit gleichwertig (Empfehlungsgrad A) ⁵⁴

Für die lokalisierte Form der GPA gibt es von Seiten der EULAR keine Therapieempfehlungen.

Remissionserhaltung:

Wann der Übergang von der Remissionsinduktion zu der Remissionserhaltung stattfindet ist nicht festgelegt. Der behandelnde Arzt orientiert sich am Verlauf der Erkrankung und entscheidet individuell, wann die Remission stabil genug erscheint, um die Therapie umzustellen. In der Regel sollte das in den ersten 3-6 Monaten nach Remissionsinduktion erfolgen. ⁴⁵ Hilfreich für diese Entscheidung ist der BVAS, nach dem die Krankheitsaktivität eingeschätzt werden kann. ⁴²

Nach erfolgreicher Remissionsinduktion kann die Remissionserhaltung durch verschiedene Immunsuppressiva aufrechterhalten werden.

Ein wichtiges Medikament für die Therapie der Remissionserhaltung stellt Azathioprin dar. In der CYCAZAREM-Studie wurde AZA mit CYC in der Remissionserhaltung verglichen und

es wurde gezeigt, dass AZA hinsichtlich Toxizität CYC überlegen war und in Bezug auf die Rückfallraten gleichwertig mit CYC zu bewerten war.⁴⁵ Die Empfehlung für die Dosierung liegt bei 2mg/kg/d für 12 Monate. Danach kann die Dosierung auf 1,5mg/kg/d reduziert werden und sollte für weitere 4 Jahre fortgeführt werden⁵⁰ (Evidenzklasse 1B/ Empfehlungsgrad A).

Methotrexat kann gut bei mildereren Formen der GPA zur Remissionserhaltung eingesetzt werden. Folgende Empfehlungen zur Dosierung werden ausgesprochen: Es soll mit 0,3mg/kg begonnen werden, dabei aber eine Dosierung von 15mg/Woche nicht überschritten werden. Die Dosierung kann um 2,5mg/Woche eskaliert werden bis zu einer maximalen Dosis von 20-25mg/Woche. (Evidenzklasse 2B/ Empfehlungsgrad B)^{49,50}

Die WEGENT- Studie⁵⁵, in der MTX und AZA zur Remissionserhaltung verglichen wurden, zeigte keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Toxizität und es waren gleich gute Effekte in der Remissionserhaltung hinsichtlich Rückfallraten zu erheben. Somit sind MTX und AZA in der Wahl der Therapie zur Remissionserhaltung als gleichwertig anzusehen.

Leflunomid gilt als weiteres wichtiges Medikament in der Remissionserhaltung. LEF wurde mit MTX in einer Studie hinsichtlich Nebenwirkungen und Remissionserhaltung verglichen. Hier erwies sich LEF im Bezug auf die Rückfallraten als leicht überlegen, allerdings zeigte MTX den Vorteil, dass weniger Nebenwirkungen zu verzeichnen waren.⁵⁶ LEF sollte mit 20-30mg/d dosiert werden. (Evidenzklasse 1B/ Empfehlungsgrad B)⁴⁹

Für die Anwendung von Trimethoprim/Sulfamethoxazol gibt die EULAR keine Empfehlung. In zwei Studien wurde TMS (800/160mg 2mal/d) in der Remissionserhaltung angewendet und im Ergebnis konnte das Risiko für ein Rezidiv reduziert werden. Als alleinige Therapie zur Remissionserhaltung hat es allerdings keinen Effekt.^{57,58}

Zum Zeitpunkt der Publikation der EULAR- Empfehlungen konnte Mycophenolat Mofetil aufgrund fehlender Daten nicht mit einbezogen werden. Kürzlich publizierte Daten zeigten, dass unter MMF im Vergleich zu Azathioprin die Rezidivrate bei vergleichbarer Nebenwirkungsrate signifikant höher ist (IMPROVE-Studie⁵⁹), sodass MMF zur Remissionserhaltung keinesfalls als Mittel der ersten Wahl, sondern eher bei Nebenwirkungen oder Kontraindikation der von der EULAR bisher empfohlenen remissionserhaltenden Medikationen eingesetzt werden sollte.

Für die Anwendung der Glukokortikoide in der Remissionsphase konnte eine Metaanalyse eindeutig aufzeigen, dass die Erhaltung einer niedrig dosierten Glukokortikoidtherapie im Vergleich zu einem Ausschleichen der Glukokortikoide in der Remission zu einer

signifikanten Reduktion der Rezidivrate führt ⁶⁰, wobei die Patienten hinsichtlich des Auftretens von glukokortikoidinduzierten Nebenwirkungen überwacht werden sollten ⁶¹

Refraktäre, rezidivierende und persistierende Verläufe:

Nach fehlgeschlagener Remissionsinduktion nach Standardtherapie empfiehlt die EULAR folgende Therapien durchzuführen: Intravenöse Immunglobuline (2g/kg/d für 5 Tage) können genutzt werden um eine Remission zu erreichen. Weitere Optionen der immunsuppressiven Therapie stellen Mycophenolate Mofetil (2g/d p.o.), Infliximab (3–5mg/kgKG i.v. alle 6–8 Wochen), 15- Desoxyspergualin (0,5 mg/kgKG/Tag s.c. bis zum Leukozytennadir; dann Pause bis Leukozyten >4/nl (6 Zyklen)), Anti-thymozyte Globulin (2,5 mg/kgKG/Tag i.v. für 10 Tage (angepasst an Leukozytenzahl) (für alle gilt Evidenzklasse 3/Empfehlungsgrad C, keine der Therapien wird durch die EULAR als überlegen angesehen).

⁴⁹ Bis April 2013 galt RTX ebenfalls als Alternative bei fehlgeschlagener Remissionsinduktion und wurde als gleichwertig zu den o.g. Therapien angesehen. Nach den neusten Studien, RITUXIVAS- und RAVE-Studie, wird RTX zur Remissionsinduktion als deutlich überlegen eingestuft. ⁵²⁻⁵⁴

Leidet der Patient unter einer alveolären Hämorrhagie und/oder unter einer rapid progressive Glomerulonephritis stellt das einen Notfall dar. In diesem Fall wird empfohlen große Dosen Methylprednisolon (1000mg/d) und CYC (3-4 mg/kg/d) über 3 Tage zu geben und dann die GC zu reduzieren und CYC weiter oral zu verabreichen (2mg/kg/d).

2.5.3 Operative Therapieoptionen

Chirurgische Maßnahmen zählen bei der GPA zu den sekundären Interventionen nach der medikamentösen Therapie, wenn es zu Komplikationen kommt oder die medikamentöse Therapie nicht den gewünschten Erfolg bringt. ¹⁴

Eine Dekompression der Orbita kann nötig werden bei ausgeprägter Entzündung mit starken Schmerzen, Proptosis, Optikuskompression und, wenn der Patient nicht auf eine aggressive medikamentöse Therapie reagiert. Es kann sogar eine Enukleation nötig werden. ⁶²

15 % der Patienten leiden unter einer subglottischen Stenose. ⁶² 50% von ihnen benötigen im Verlauf eine Tracheotomie. Um das zu verhindern werden folgende Maßnahmen durchgeführt: Lokale Kortikoidinjektion, CO2-Laser Resektion, Laryngotracheoplastie. ¹⁴

Es können sich nicht nur subglottische Stenosen ausbilden, sondern auch tracheobronchiale Stenosen. Unterstützend zur medikamentösen Therapie hat sich in einzelnen Fällen die

endoskopische Entfernung von endobronchialen entzündlichem Gewebe gezeigt. Ebenso ist eine Dilatation möglich, sowie das Einsetzen von Tracheal- Bronchialstents.⁶²

Eine weitere wichtige Operationsmöglichkeit ist die Korrektur der Sattelnase, weil die Patienten vor allem optisch darunter leiden. Hier besteht die Möglichkeit zur autologen Knorpeltransplantation. Voraussetzung für diese Operation ist die Remission. Im Gegensatz dazu wird die Korrektur einer Septumperforation eher nicht empfohlen. Hier sind die Heilungschancen schlecht, und das Infektionsrisiko ist stark erhöht.^{36,62}

Bei Obstruktionen im nasolacrimalen Gang können durch eine Dakryozystorhinotomy Silikonröhrchen eingesetzt werden, um den Gang offen zu halten.⁶³ Um Komplikationen zu verringern sollte sich der Patient vor dem Eingriff in Remission befinden.⁶²

Im Verlaufe der Krankheit entwickeln ca. 80% der Betroffenen eine Nierenbeteiligung,^{40,41} und davon 20% ein Nierenversagen. Für diese Patienten stellt die Nierentransplantation eine wichtige Therapieoption dar. Die 5-Jahres-Überlebensrate nach Transplantation liegt zwischen 86 - 100%.^{62,64}

3. Methoden

Es wurden 12 Patienten der Universitätsklinik Düsseldorf identifiziert, die die Kriterien der Chapel Hill Consensus Conference der ANCA-assoziierten Vaskulitiden erfüllen^{1,2} und alle ausgeprägte refraktäre Verläufe der „Kopfklinik“ bei der GPA nach Definition der EULAR aufweisen. Bei den Patienten war entweder ein unzureichendes Ansprechen auf die Therapie zu verzeichnen, das einen Abfall des BVAS, nach 6 Wochen Therapie, um weniger als 50% zeigte, oder die Patienten wiesen eine chronisch persistierende Erkrankungen auf, die mit dem Nachweis von einem sog. „Major Item“ (Erläuterung siehe Anhang) oder drei sog. „Minor Items“ (Erläuterung siehe Anhang) im BVAS, nach 12 wöchiger Therapie, zu erfassen war.⁶⁵

Die Krankengeschichten wurden retrospektiv durch Recherche der Patientenakten erstellt. Dabei wurden die angewendeten medikamentösen Therapien herausgearbeitet, und die klinischen Symptome der GPA erfasst. Die Krankheitsverläufe erstrecken sich über verschiedene Zeiträume von minimal 6 Jahren (Patient 1) bis maximal 21 Jahren (Patient 7). Bei allen Patienten wurde vom jeweiligen Beginn der Dokumentation in der Universitätsklinik Düsseldorf bis zum Jahre 2009 bzw. 2010 der Krankheitsverlauf mit Therapieregimen ausgewertet, da unsere Erhebung in den Jahren 2009 und 2010 durchgeführt und abgeschlossen wurde. Bei Patient 4 konnte nur eine Auswertung bis 2009 erfolgen, da der Patient nach Juli 2009 nicht mehr in der rheumatologischen Ambulanz vorstellig gewesen ist.

10 von 12 Patienten litten zu Beginn der Erhebung auch an einem systemischen Befall durch die GPA. Nur Patient 2 und 10 waren von Beginn an nur an Symptomen des Kopfes erkrankt. Alle anderen Patienten litten zum Teil an eine Lungen- oder Nierenbeteiligung, hatten Allgemeinsymptome im Sinne von Fieber und Abgeschlagenheit oder litten an Arthritiden oder Neuralgien. Bei keinem dieser Patientin stand allerdings der systemische Befall im Vordergrund bzw. bestimmte die Entscheidungen der Therapieregime im weiteren Verlauf der Krankheit. Nach der Induktionstherapie waren alle systemischen Symptome regredient oder nicht mehr nachweisbar.

Um die Aktivität der Klinik beurteilen zu können, wurde anhand der Informationen aus den Arztbefunden retrospektiv der BVAS erhoben. Neben dem BVAS, der alle Symptome der GPA (Kopfklinik UND systemischen Befall) erhebt, haben wir den „neuen BVAS-Kopf“ entwickelt, der nur die Klinik am Kopf (einschließlich Larynx) beinhaltet, um die Aktivität der Kopfklinik separat vom systemischen Befall beurteilen zu können. Dafür habe ich die explorativen Kriterien des validierten BVAS angewendet, die nur die Symptome des Kopfes enthalten. Dieses ist in unserer Arbeit von Bedeutung, da im Speziellen der klinische Verlauf

der "Kopfklinik" erfasst werden soll. Durch die Trennung des systemischen Befalls vom "Kopfbefall" beabsichtigte ich eine bessere Auswertung der lokalen Verläufe ohne Einfluss des systemischen Befalls. Für diesen neuen Score ist die maximale Punktzahl für „BVAS-Kopf-1“ von 13 und für „BVAS-Kopf-2“ von 7. BVAS-K-1 repräsentiert die „neuen/verschlechterten“ Symptome und BVAS-K-2 repräsentiert die „persistierenden/nicht verschlechterten“ Symptome.

Um den BVAS einheitlich aus den Arztbriefen zu erheben, wurde folgenderweise vorgegangen:

Wenn aus dem Arztbrief eindeutig hervor ging, dass sich ein bestimmtes Symptom verschlechtert hat oder sogar neu aufgetreten ist, wurde entsprechend bei BVAS-1/BVAS-K-1 der zugehörige Zahlenwert zum Symptom erhoben.

Wenn aus einem Arztbrief eindeutig hervor ging, dass ein bestimmtes Symptom unverändert zum Vorbefund war, wurde entsprechend bei BVAS-2/BVAS-K-2 der zugehörige Zahlenwert zum Symptom erhoben. Es wurde ebenfalls bei BVAS-2/BVAS-K-2 der entsprechende Zahlenwert notiert, wenn es keine Aussage in dem Arztbrief über Symptome gab, die zuvor bestanden haben. In dem Fall wurde davon ausgegangen, dass die Symptome unverändert zum Vorbefund sind und daher als „persistierend“ zu beurteilen sind.

Keine Zahlenwerte wurden erhoben, wenn eindeutig aus dem Arztbrief hervor ging, dass aktuell keine spezifischen Symptome im Sinne der GPA bestehen. Dann wurde der BVAS 1 und 2/BVAS-K-1 und 2 mit 0 Punkten erhoben.

Alle Befunde, Fachtermini und Therapien, die in Kapitel 4 und im Anhang in den Krankengeschichten aufgeführt sind, wurden wörtlich aus den Arztbriefen übernommen.

Bei der Auswertung der Krankengeschichten wurden auch die Werte des CRP und des c-ANCA erhoben. Zur Beurteilung des „Erfolgs der Therapie“ wurden diese im Ergebnisteil aber nicht mehr berücksichtigt, da die Werte für eine repräsentative Aussage zu lückenhaft zur Verfügung standen. Für die Beurteilung der „erfolgreichen Therapie“ wurden die klinischen Verläufe anhand des BVAS-Scores ausgewertet.

Weiterhin wurde festgelegt, wie „Erfolg“ definiert wird. Das höchste Ziel ist die Remission der Krankheit. Remission ist laut EULAR definiert als: Vollständiges Fehlen der Krankheitsaktivität unter remissionserhaltender Therapie. Dabei ist Remission durch einen Aktivitätsscore (BVAS) zu dokumentieren (BVAS 1 = 0; BVAS 2 = 0 entspricht „Klinik in

Remission“). Ein weiteres Kennzeichen ist eine stabile Glukokortikoiddosis, die der Cushingschwellendosis von 7,5mg Prednisolon/Tag p.o. entspricht oder darunter liegt.⁶⁶

4. Patienten Krankengeschichte und Auswertung

Erläuterung zur Tabelle:

Datum des Befundes (Zeitpunkt/Zahl des Monats):

<u>Klinik:</u> „Kopfambulanz“ zu dem Zeitpunkt der Befunderhebung und bildgebende Befunde			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹	<u>BVAS 1 (systemisch+Kopf)</u>	<u>BVAS 2 (systemisch + Kopf)</u>	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ :
	<u>BVAS-K-1 (nur Kopf)</u> aktive Klinik	<u>BVAS-K-2 (nur Kopf)</u> persistierende Klinik	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Therapie mit der auf die o.g. Klinik reagiert wurde/ bzw. die weiter geführt wurde			

- Krankengeschichten als Prosatext, siehe Kapitel 9. Anhang

4.1 Patient 1 – Auswertung

Die 1982 geborene Patientin litt seit März 2002 unter rezidivierenden Otitiden und Verborkungen der Nase, sowie Kopfschmerzen, Schwindel, Hörverlust rechts, Hörminderung links Husten und Hämoptysen. Außerdem zeigte sich eine Nierenbeteiligung in Form einer Erythrozyturie und Proteinurie.

30.04.04 (1):

<u>Klinik:</u> Otitiden, Verborkung der Nase, Kopfschmerzen, Schwindel. Hörverlust rechts > links			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 26	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
	<u>BVAS-K-1</u> : 7	<u>BVAS-K-2</u> : 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 100/150mg/d p.o. im Wechsel, Prednison 100mg/d, Tympanoplastik rechts			

14.05.04 (stationärer Aufenthalt bis 02.06.04) (2) :

<u>Klinik:</u> Nasenschleimhaut trocken, borkig und entzündlich, <u>HNO-Konsil:</u> rechts Schalleitungsblock, links Schwerhörigkeit, <u>Gesichtsschädel MRT:</u> kein Anhalt für Befall der NNH und des übrigen Gesichtsschädels			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,5	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 8	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 14
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 3	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 1.+ 2. CYC Bolus 1300 mg i.v., keine Angaben über Steroid-Dosis, TMS 2x/d			

24.06.04 (3):

<u>Klinik:</u> klinischer Zustand gebessert, aber Symptome weiter vorhanden			
<u>MRT Gesichtsschädel:</u> Z.n. Entfernung des Nasenseptums. Kein Anhalt für einen Befall der NNH und des übrigen Gesichtsschädels			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 8	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 3	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 3. Bolus CYC 1300 mg i.v., Prednison 35mg/d (Reduktion nach Plan auf 25mg), TMS 2x/d			

29.07.04 (4):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 4. Bolus CYC 1300 mg i.v., Prednison 25mg/d (Reduktion nach Plan auf 15mg), TMS 2x/d			

25.08.04 (5):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 12
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 5. Bolus CYC 1300 mg i.v., Prednison 15mg/d, TMS 2x/d			

22.09.04 (6):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 14
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 6. Bolus CYC 1300 mg i.v., Prednison 15mg/d (Reduktion bis auf 7,5mg/d), TMS 2x/d, Beginn mit AZA-Therapie 100mg/d p.o.			

22.12.04 (9):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 5 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 43
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC Bolus-Therapie beendet (kumulative Dosis 9,15g), AZA 150mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 7,5mg/d			

17.03.05 (12): Remission

<u>Klinik:</u> Mykose rechter Gehörgang, keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 32
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 150mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 7,5mg/d			

09.05.05 (14): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 26
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 150mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

02.06.05 (15): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA, Mykose abgeheilt			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 150mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

28.07.05 (16): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
--	--	--	--

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 17
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 150mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

14.10.05 (19):

<u>Klinik</u> : Stridor bei subglottischer Trachealstenose, Stridor unter Belastung zunehmend, gelblicher Auswurf, keine anderen Aktivitätszeichen der GPA			
<u>Rö.-Tx.</u> : keine pulmonale Beteiligung, nur narbige Residuen, keine Infiltrate			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 21
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 150mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

Dezember 05 (21):

<u>Klinik</u> : rasch progrediente Dyspnoe und Stridor durch hochgradige subglottische Stenose			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : lokal Steroidinjektion und Bougierung, AZA 200mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 15mg/d			

02.02.06 (23):

<u>Klinik</u> : Stridor fortbestehend, vermehrt borkiger Schnupfen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 7	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 13
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 200mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

30.05.06 (26):

<u>Klinik</u> : stärker werdende Dyspnoe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 4 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Resektion Trachealstenose und Stenteinlage, AZA 200mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

Juni 06 (27):

<u>Klinik</u> : Notfall: Dyspnoe			
<u>Bildgebung 12.06.06</u> : Videolaryngoskopie: kleiner Glottisrestspalt im dorsalen Larynx; Schwellung im Bereich der Stimmlippen-Schleimhaut; Schleim-/Speichelauflagerung intralaryngeal			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 4 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Tracheotomie und Abtragung von Granulationsgewebe, AZA 200mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

13.07.06 (28): Remission

<u>Klinik</u> : gutes Allgemeinbefinden, keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 19
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 200mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

31.08.06 (29): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA, weiterhin einliegende Trachealkanüle, Schleimbildung aber keine Blutbeimengung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 14
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 200mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

12.10.06 (31): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : <20
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 200mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

28.11.06 (32):

<u>Klinik:</u> zunehmender Stridor und Dyspnoe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Laserresektion der Stenose, AZA 200mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

Januar 07 (34):

<u>Klinik:</u> zunehmender Stridor und Dyspnoe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.a.	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Laserresektion der Stenose, Tracheostomaerweiterungsplastik, Montgomery-Tubus, AZA 200mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

03.05.07 (38):

<u>Klinik:</u> leichter Stridor, ohne Progredienz			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 4 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 54
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 200mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

02.08.07 (41): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 123
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 200mg/d p.o., TMS 2x/d, Prednison 5mg/d			

13.12.07 (45): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 146
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 200mg/d p.o., TMS 1x/d, Prednison 5mg/d			

10.04.08 (49): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 120

	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 200mg/d p.o., TMS 1x/d, Prednison 2,5mg/d			

11.09.08 (54):

<u>Klinik:</u> intermittierend Kopfschmerzen, sonst keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>MRT-Gesichtsschädel</u> (23.09.08): im vgl. zum 24.06.04 keine wesentliche Befundänderung, Kein Nachweis neuer Granulomherde. Unverändert deutliche Belüftungsstörung bds. im Mittelohr und in den Cellulae mastoidea			
CRP (mg/dl) ¹ : <0,3	BVAS 1 : 1 BVAS-K-1: 1	BVAS 2: 2 BVAS-K-2: 0	c-ANCA (U/ml) ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 200mg/d p.o., TMS 1x/d, Prednison 2,5mg/d			

22.01.09 (58): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
CRP (mg/dl) ¹ : <0,3	BVAS 1 : 0 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 2 BVAS-K-2: 0	c-ANCA (U/ml) ⁴ : 83
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 200mg/d p.o., TMS 1x/d, Prednison 2,5mg/d			

25.05.09 (62): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
CRP (mg/dl) ¹ : <0,3	BVAS 1 : 0 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 2 BVAS-K-2: 0	c-ANCA (U/ml) ⁴ : 99
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 200mg/d p.o., TMS 1x/d, Prednison 2,5mg/d			

23.11.09 (68): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
CRP (mg/dl) ¹ : <0,3	BVAS 1 : 0 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 2 BVAS-K-2: 0	c-ANCA (U/ml) ⁴ : 80
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 150mg/d p.o., TMS 1x/d, Prednison 2mg/d			

31.03.10 (72): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
CRP (mg/dl) ¹ : <0,3	BVAS 1 : 0 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 2 BVAS-K-2: 0	c-ANCA (U/ml) ⁴ : 57
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 150mg/d p.o., TMS 1x/d, Prednison 2mg/d			

11.08.10 (77): Remission

<u>Klinik:</u> Auswurf nicht blutig oder schleimig, keine Aktivitätszeichen der GPA			
CRP (mg/dl) ¹ : <0,3	BVAS 1 : 1 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 0 BVAS-K-2: 0	c-ANCA (U/ml) ⁴ : 58
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 150mg/d p.o., TMS 1x/d, Prednison 2,mg/d			

4.2 Patient 2 – Auswertung

Die 1922 geborene Patientin litt im Jahre 1999 unter einer Rhinosinusitis und einer progredienten Schwellung der rechten Orbita mit Exophthalmus.

Die CYC-Bolus-Therapie in Form von 18 Boli und einer kumulativen Dosis von 20g führte zu einer erheblichen Besserung des Krankheitsbildes bis hin zu einer beinahe Symptombefreiung am Ende der Therapie. Dennoch konnte das Augenlicht des rechten Auges nicht erhalten werden. Die ersten detaillierten Angaben über den Krankheitsstatus sind erst 1 Jahr nach absetzen der CYC-Bolus-Therapie in den Briefen der rheumatologischen Ambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf zu erheben.

- 28.05.99: Bildgebung: Sono Auge rechts: mediale Orbitaläsion von 7,2mm, mit Schallfortleitung in die paranasalen Sinus, linke Orbita unauffällig, ebenfalls Schallfortleitung, V.a. granulomatösen Prozess, status idem
- 03.05.00: Bildgebung Sono Auge rechts: Größe unverändert bis leicht zunehmend
- 11.09.00: Bildgebung Sono Auge rechts: bekannter Orbitadefekt medial, Z.n. Granulomausräumung bei GPA, kein Granulom bzw. Raumforderung nachweisbar
- 23.01.01: Bildgebung Sono Auge rechts: bekannter Orbitadefekt medial bei Z.n. Granulomausräumung bei GPA, im Bereich der medialen Orbitawand fragliches Ödem/Infiltration, kein Nachweis einer größeren Raumforderung
- 27.04.01: Bildgebung Sono Auge rechts: bekannter Orbitadefekt medial bei Z.n. Granulomausräumung bei GPA, im Bereich des Knochenfensters weiterhin fragliches Ödem/Infiltration
- 11.06.01: Bildgebung: im Bereich der Orbita zeigt sich bds. eine ca. 5mm große, kontrastmittelanreichernde Raumforderung. Die NNH sind normal pneumatisiert.

Januar 2002 (1) :

<u>Klinik</u> : bekannte Erblindung Auge rechts, blutiger Schnupfen, keine Aktivität der GPA an Augen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 5,9	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 3	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 10mg/d (unverändert), TMS (keine Dosisangaben, nicht dokumentiert ob nun erstmalig verabreicht)			

19.04.2002 (4):

<u>Klinik</u> : wenig blutiger Schnupfen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 3	

Konsequenz/Therapie: Prednison 10mg/d weiter und dann reduzieren auf 7,5mg/d, laut Arzt keine weitere Medikation notwendig

26.06.2002 (6) + 13.09.2002 (9) + 6.12.2002 (12) + April 2003 (16):

Klinik: fühlt sich gut, wenig blutiger Schnupfen, Visus links verschlechtert (fraglich vaskulitisbedingt)

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6/0,8/1,4	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 3	

Konsequenz/Therapie: Prednison 5mg/d

17.07.2003 (19):

Klinik: wenig Blut und Borken der Nase, Visus links weiter verschlechtert (keine weiteren Angaben)

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : neg
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 2	

Konsequenz/Therapie: Prednison bei 10mg/d, nun reduzieren auf 7,5mg/d (aus Unterlagen nicht ersichtlich, warum Prednison zuvor erhöht wurde)

13.11.2003 (23):

Klinik: weiterhin Borken und blutiger Schnupfen, Visus links verschlechtert (fraglich vaskulitisbedingt)

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 2	

Konsequenz/Therapie: weiter mit 7,5mg/d Prednison

11.03.2004 (27): Remission

Klinik: keine Aktivitätszeichen der GPA

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,3	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : neg
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 0	

Konsequenz/Therapie: 5mg/d Prednison

24.06.2004 (30): Remission

Klinik: keine Aktivitätszeichen der GPA

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 0	

Konsequenz/Therapie: Prednison 2,5mg/d

04.07.2005 (43): Remission

Klinik: keine Aktivitätszeichen der GPA

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 11
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 0	

Konsequenz/Therapie: Prednison unverändert mit 2,5mg/d

13.11.2006 (59): Remission

Klinik: Erblindung linkes Auge (Katarakt), bakterielle Sinusitis, keine Aktivitätszeichen der GPA

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,9	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 0	

Konsequenz/Therapie: Ampicillin wegen bakterieller Sinusitis, weitere Therapie unverändert

29.12.06 – 09.01.07 (60):

<u>Klinik:</u> Lidphlegmone bei akuter Sinusitis frontalis und ethmoidalis (progrediente Rötung und Schwellung des linken Ober- und Unterlides, seit 1 Woche fieberhafte Erkältung mit Rhinorrhoe und Nasenatmungsbehinderung)			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 5 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Ethmoidektomie links und Stirnhöhlen-OP, Ampicillin und Sulbactam i.v.			

02.03.2007 (63):

<u>Klinik:</u> Augen reizfrei, noch leichte Lidschwellung, Borkenbildung in der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : >200
<u>Konsequenz/Therapie:</u> weiter mit 2,5mg/d Prednison, TMS 1x/d eingeleitet			

10.05.07 (65): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison unverändert 2,5mg/d, TMS von Patientin eigenständig abgesetzt, aber Empfehlung zur Weiterführung			

03.09.2007 (69): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
<u>Konsequenz/Therapie:</u> TMS wieder eingeleitet und fortgeführt, Prednison unverändert			

15.01.2008 (73): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Therapie unverändert			

10.06.2008 (78):

<u>Klinik:</u> Borken in der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,7	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 4	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Therapie unverändert			

20.11.2008 (83):

<u>Klinik:</u> Borken in der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 191
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Therapie unverändert			

29.07.2009 (91):

<u>Klinik:</u> Borken in der Nase			
-----------------------------------	--	--	--

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 48
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Therapie unverändert			

16.09.2009 (93):

<u>Klinik</u> : Exophthalmus links, Konjunktivitis, Sinusitis			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 7	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 22
<u>Konsequenz/Therapie</u> : TMS auf 2x/d erhöht und Tavanic, Prednison unverändert			

27.10.2009 (94):

<u>Klinik</u> : keine Borken, Exophthalmus linkes Auge rückläufig			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Therapie mit TMS 2x/d und Prednison 2,5mg/d unverändert			

02.02.2010 (98): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 32
<u>Konsequenz/Therapie</u> : unverändert			

08.06.2010 (102):

<u>Klinik</u> : mehr Druck im linken Auge, betonter Exophthalmus links			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 5 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 33
<u>Konsequenz/Therapie</u> : erhöhen der Steroiddosis (für 2 Wochen 10mg/d, dann 2 Wochen 7mg/d, dann 2 Wochen 5mg/d), TMS weiter mit 2x/d			

4.3 Patient 3 – Auswertung

Der 1939 geborene Patient litt seit 1993 an einer chronischen Sinusitis und unter rezidivierenden Konjunktividen. Zu Beginn des Jahres 1997 traten auch Polyarthralgien, Heiserkeit, Husten und Auswurf auf, sowie Parästhesien der Beine. Im Verlauf kam auch eine Nierenbeteiligung hinzu.

16.05.97 (1):

<u>Klinik</u> : konjunktivale Reizung linkes Auge, Rachen gerötet, <u>Augen-Konsil</u> : keine Skleritis/Episkleritis, bekanntes Winkelglaukom, <u>HNO-Konsil</u> : Septumdeviation mit großer Septumperforation, NNH verändert im Sinne einer GPA, <u>Rö.-Tx.</u> : keine Rundherde, keine Infiltrate,			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 9,5	<u>BVAS 1</u> : 27 <u>BVAS-K-1</u> : 7	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 69
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 100mg/d p.o., Prednison 60mg/d (reduzieren bis auf 30mg/d)			

05.08.97 (4):

<u>Klinik</u> : Symptome rückläufig

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,1	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> :13 <u>BVAS-K-2</u> : 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 22
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 75mg/d p.o., Prednison 10mg/d			

30.04.98 (12):

<u>Klinik</u> : gutes Befinden, Obstruktion der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 11	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 50mg/d p.o., Prednison 7,5mg/d			

28.10.98 (18):

<u>Klinik</u> : allgemeines Wohlbefinden, Obstruktion der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,7	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 8 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 50mg/d p.o., Prednison 5mg/d			

28.01.99 (21):

<u>Klinik</u> : nasale Borken und Obstruktion			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 41	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 4
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC abgesetzt, Prednison 5mg/d, AZA 150mg/d			

16.02.99 (22):

<u>Klinik</u> : nasale Borken, Obstruktion, vermehrte Müdigkeit			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 8,6	<u>BVAS 1</u> : 3 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA abgesetzt wegen Unverträglichkeit, CYC 50mg/d p.o., Prednison 5mg/d			

07.10.99 (30):

<u>Klinik</u> : nasale Borken, Obstruktion			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 25mg/d p.o., Prednison 5mg/d			

20.03.00 (35):

<u>Klinik</u> : nasale Borken, Obstruktion			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 4
<u>Konsequenz/Therapie</u> : seit Januar MMF 500mg/d, Prednison 5mg/d			

27.04.00 (36):

<u>Klinik</u> : HNO-Konsil: trockene borkige Nasenschleimhaut bei Septumdeviation + -perforation			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,2	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 4
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MMF 500mg/d, Prednison 5mg/d			

02.10.00 (42):

<u>Klinik</u> : Mediainsult mit Handparese links bei ACI-Verschluss, nasale Borken, Obstruktion			
---	--	--	--

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,1	<u>BVAS 1</u> : 9 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 4
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MMF 2x500mg/d (kein Vermerk aus welchen Gründen Dosiserhöhung), Prednison 5mg/d			

29.01.01 (45): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,7	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 5
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MMF 2x500mg/d, Prednison 5mg/d			

03.05.01 (49): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 3
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MMF 2x500mg/d, Prednison 5mg/d			

30.08.01 (52): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,2	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MMF 2x500mg/d, Prednison 5mg/d			

14.02.02 (58):

<u>Klinik</u> : vermehrt blutiges Nasensekret, Staphylokokkus aureus - Befall der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,4	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 4	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 5
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MMF 2x500mg/d, Prednison 5mg/d, TMS 1x/d			

04.06.02 (62):

<u>Klinik</u> : Borken der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,7	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 3
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MMF 3x500mg/d, Prednison 5mg/d, TMS 1x/d			

10.10.02 (66):

<u>Klinik</u> : hartnäckige seröse Nasensekretion, <u>HNO-Konsil</u> : V.a. auf Liquorrhoe (CT: Defekt der Lamina cribrosa), Pseudomonas im Nasenabstrich			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 7,5	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 3
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MMF 3x500mg/d, Prednison 5mg/d, TMS gestoppt, Ciprofloxacin			

07.01.03 (69):

<u>Klinik</u> : Borken der Nase, Z.n. neurochirurgischer OP (Nov. 02): Deckung des Lamina cribrosa - Defektes			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 4	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 9

Konsequenz/Therapie: MMF 3x500mg/d, Prednison 5mg/d, TMS 1x/d

01.04.03 (72):

Klinik: Borken der Nase

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 7
-------------------------------------	--	--	---------------------------------------

Konsequenz/Therapie: MMF 2x750mg/d, Prednison 5mg/d, TMS 1x/d

30.06.03 (74):

Klinik: Borken der Nase

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 19
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MMF 2x750mg/d, Prednison 5mg/d, TMS 1x/d

11.08.03 (76):

Klinik: Nasenabstrich: Pseudomonas, Kopfklinik idem

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
-------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MMF 2x750mg/d, Prednison 5mg/d, TMS 1x/d und Ciprofloxacin

22.10.03 (78):

Klinik: Nase ist leicht „verstopft“, zeitweise borkiger Ausfluss

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 6
---------------------------------------	--	--	---------------------------------------

Konsequenz/Therapie: MMF 2x750mg/d, Prednison 5mg/d, TMS 1x/d und Ciprofloxacin

29.01.04 (81):

Klinik: Aktivierung der Kopfklinik, weiter Pseudomonas im Naseabstrich, aktuell borkiges Sekret

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1:</u> 6 <u>BVAS-K-1:</u> 6	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 33
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MMF 2x1000mg/d, Prednison 15mg/d (reduzieren auf 10mg/d), TMS abgesetzt, Ciprofloxacin weiter

19.02.04 (82):

Klinik: borkiges Sekret der Nase, Obstruktion

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
--	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MMF 2x1000mg/d, Prednison 10mg/d, Ciprofloxacin

29.03.04 (83):

Klinik: borkiges Sekret der Nase, Obstruktion

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 23
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MMF 2x1000mg/d, Prednison 10mg/d, Ciprofloxacin

21.06.04 (86):

Klinik: borkiges und blutiges Sekret der Nase, Obstruktion, Klinik verschlechtert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1:</u> 6	<u>BVAS 2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 39
---------------------------------------	------------------	------------------	--

	BVAS-K-1: 6	BVAS-K-2: 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x1000mg/d, Prednison 10mg/d, Ciprofloxacin			

18.10.04 (90):

<u>Klinik:</u> borkiges und blutiges Sekret der Nase, Obstruktion			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,6	BVAS 1: 0	BVAS 2: 5	c-ANCA (U/ml) ³ : 37
	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 3	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x1000mg/d, Prednison 7,5mg/d, Ciprofloxacin			

24.01.05 (93):

<u>Klinik:</u> intermittierend Nasenbluten, Kopfklinik unverändert			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,8	BVAS 1: 4	BVAS 2: 3	c-ANCA (U/ml) ³ : k.A.
	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 3	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x1000mg/d, Prednison 5mg/d, Ciprofloxacin			

25.04.05 (96):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,9	BVAS 1: 0	BVAS 2: 5	c-ANCA (U/ml) ³ : 33
	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 3	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x1000mg/d, Prednison 5mg/d, Ciprofloxacin abgesetzt, TMS 1x/d			

08.08.05 (100):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,6	BVAS 1: 4	BVAS 2: 5	c-ANCA (U/ml) ³ : 23
	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 3	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x1000mg/d, Prednison 5mg/d, TMS 1x/d			

21.11.05 (103):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,5	BVAS 1: 0	BVAS 2: 5	c-ANCA (U/ml) ³ : 25
	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 3	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x1000mg/d, Prednison 5mg/d, TMS 1x/d			

13.02.06 (106):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert, Nasenabstrich: Hämophilus			
CRP (mg/dl) ¹ : 1,1	BVAS 1: 0	BVAS 2: 5	c-ANCA (U/ml) ³ : 30
	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 3	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x1000mg/d, Prednison 5mg/d, TMS abgesetzt, Ciprofloxacin			

11.09.06 (113):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,6	BVAS 1: 4	BVAS 2: 5	c-ANCA (U/ml) ⁴ : 88
	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 3	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x1000mg/d, Prednison 5mg/d, Ciprofloxacin			

12.03.07 (119):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert, Nasenabstrich: keine Bakterien			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,7	BVAS 1: 4	BVAS 2: 3	c-ANCA (U/ml) ⁴ : 57

	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 3	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x1000mg/d, Prednison 5mg/d, Ciprofloxacin abgesetzt, TMS 1x/d			

02.07.07 (123):

<u>Klinik:</u> <u>Augen-Konsil:</u> Motilitätsstörungen des rechten Auges (V.a. auf Aktivierung der GPA), Fundus regelrecht, restliche Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 60
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x1000mg/d, Prednison 5mg/d, TMS 1x/d			

05.11.07 (127):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik idem, <u>MRT-Schädel:</u> kein Hinweis für retrobulbäre/orbitale Raumforderung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x1000mg/d, Prednison 5mg/d, TMS 1x/d			

Februar 08 (130):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert <u>MRT im Januar:</u> mediale intraorbitale Beteiligung rechts mit intrakonaler Komponente bis an den N. opticus heranreichend. Weichteilkomponente entlang des M. rectus medialis rechts und eine bds. frontobasale meningeale Mitbeteiligung konnten ebenfalls festgestellt werden.			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1:</u> 6 <u>BVAS-K-1:</u> 6	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF abgesetzt, Prednison 5mg/d, CYC 50mg/d, Ciprofloxacin,			

17.03.08 (131):

<u>Klinik:</u> Nasale Borken und Obstruktion, Granulome der Orbita rechts, laut Arzt GPA stabil			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,8	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 7 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 5mg/d, CYC 50mg/d, Ciprofloxacin			

07.07.08 (135):

<u>Klinik:</u> vermehrt Kopfschmerzen, Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 9 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 5mg/d, CYC 50mg/2d, Ciprofloxacin			

August 08 (136):

<u>Klinik:</u> <u>MRT-Schädel:</u> bekannter Defekt im Nasenseptum sowie mediale Wände der bds. hypoplastischen Sinus maxillares, unveränderte Ausdehnung der Gewebeformationen in der Nasenhaupthöhle sowie in den Parasinus bds., intraorbitale Beteiligung rechts ohne Befunddynamik			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,5	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 7 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 5mg/d, CYC 50mg/2d, Ciprofloxacin			

13.10.08 (138):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
---------------------------------------	--	--	--

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 7 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 5mg/d, CYC 50mg/2d, Ciprofloxacin			

04.02.09 (142):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 5mg/d, CYC 50mg/2d, Ciprofloxacin			

13.12.09 (152):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,4	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 7 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 5mg/d, CYC 50mg/2d, Ciprofloxacin			

19.04.10 (156):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 7 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : >200
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 5mg/d, CYC 50mg/2d, Ciprofloxacin abgesetzt, TMS 1x/d			

4.4 Patient 4 – Auswertung

Der 1972 geborene Patient litt seit Dezember 2002 unter Arthralgien und Morgensteifigkeit. Im April 2003 stellte sich der Patient in der Universitätsklinik Düsseldorf vor mit blutigen Krusten der Nase, Vasculitis der Haut, Erythrozyturie, Proteinurie und pulmonaler Beteiligung.

02.04.2003 (1):

<u>Klinik</u> : blutiger Schnupfen, Krusten der Nase, Obstruktion			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 11,9	<u>BVAS 1</u> : 23 <u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 13
<u>Konsequenz/Therapie</u> : 1mg/kg Prednison (87mg/d), 100mg/d AZA			

21.05.2003 (2):

<u>Klinik</u> : weiterhin blutiger Schnupfen und Krusten, gebessert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,5	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 12 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA auf 150mg/d erhöht, Prednison bei 60mg/d			

Juni 2003 (3):

<u>Klinik</u> : Vermehrt blutiger Schnupfen und Krusten der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 12 <u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison auf 100mg/d erhöht, AZA abgesetzt, CYC eingeleitet (keine			

Dosisangabe)

03.07.2003 (4):

Klinik: HNO-Arzt: floride Ulzerationen, Septumschleimhaut verdickt, NNH frei; Borken in der Nase, Klinik gebessert zum vorherigen Befund

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 11 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
--	--	---	--

Konsequenz/Therapie: Prednison 50mg/d, CYC 200mg/d p.o.

28.08.2003 (5):

Klinik: keine Aktivitätszeichen der GPA

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : neg.
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: CYC unverändert weiter mit 200mg/d, Prednison 30mg/d und weiter reduzieren schrittweise bis auf 5mg/d

11.12.2003 (9): Remission

Klinik: keine Aktivitätszeichen der GPA

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : neg.
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: CYC auf 150mg/d reduzieren, Prednison 5mg/d weiter

Januar 2004 (10):

Klinik: Steroide abgesetzt und CYC auf 100mg/d reduziert: darunter fühlte sich Patient allgemein schlechter, vermehrt blutiger Schnupfen

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 6 <u>BVAS-K-1</u> : 4	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
--	--	--	--

Konsequenz/Therapie: CYC weiter mit 100mg/d

19.03.2004 (12):

Klinik: Borken der Nase, Mundsoor, Staphylokokkus aureus im Nasenabstrich

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,4	<u>BVAS 1</u> : 3 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: CYC unverändert 100mg/d, Prednison 25mg/d für 3 Tage, dann bis auf 15mg/d reduzieren, TMS forte 2x/d

07.04.2004 (13):

Klinik: Rötung beider Augen, blutiger Schnupfen

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 8,8	<u>BVAS 1</u> : 10 <u>BVAS-K-1</u> : 1	<u>BVAS 2</u> : 4 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 112
---------------------------------------	---	--	---

Konsequenz/Therapie: CYC 200mg/d für 7 d (dann auf 150mg/d reduzieren), Prednison 50mg/d für 3 d, dann reduzieren schrittweise bis auf 10mg/d, TMS unverändert

12.05.2004 (14):

Klinik: blutige Schnupfen und Krusten, gebessert, rote Augen gebessert,

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 12 <u>BVAS-K-2</u> : 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 22
---------------------------------------	--	---	--

Konsequenz/Therapie: 2. Infusion IFX 300mg (1. Infusion am 27.04.04), CYC 100mg/d, Prednison 15mg/d, TMS 2x/d

08.06.04 (15):

Klinik: Nasenkl. unverändert, Augenrötung nicht mehr vorhanden

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 7 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 59
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: 3. Infusion IFX 300mg, CYC unverändert, Prednison auf 7,5mg/d reduziert, TMS unverändert

14.07.04: (16):

Klinik: Kopfklin. unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 35
--	--	--	--

Konsequenz/Therapie: 4. Infusion IFX 300mg, CYC unverändert, Prednison auf 2,5mg/d reduziert, TMS unverändert

11.08.04 (17):

Klinik: weniger Borkenbildung, kaum noch blutiger Schnupfen

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 33
--	--	--	--

Konsequenz/Therapie: 5. Infusion IFX 300mg, CYC unverändert, Prednison abgesetzt wegen Gewichtszunahme, TMS unverändert

08.09.04 (18):

Klinik: Kopfklin. unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1</u> : 1 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 25
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: 6. Infusion IFX 300mg, CYC und TMS unverändert

13.10.04 (19):

Klinik: Kopfklin. unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 31
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: 7. Infusion IFX 300mg, CYC auf 50mg/d reduziert, TMS unverändert

17.11.04 (20):

Klinik: Kopfklin. unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 7 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 44
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: 8. Infusion IFX 300mg, CYC und TMS unverändert

22.12.04 (21):

Klinik: Kopfklin. unverändert, TMS war eigenständig abgesetzt

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 7 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 53
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: 9. Infusion IFX 300mg, CYC unverändert

19.01.05 (22):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 46
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 10. Infusion IFX 300mg, CYC abgesetzt wegen Langzeitnebenwirkungen, einleiten von AZA150mg/d p.o.			

24.02.05 (23):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,6	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 11. Infusion IFX 300mg, AZA 150mg/d			

30.03.05 (24):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 22
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 12. Infusion IFX 300mg, AZA 150mg/d			

27.04.05 (25):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 16
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 13. Infusion IFX 300mg, AZA 150mg/d			

24.11.05 (31):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,8	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 9
<u>Konsequenz/Therapie:</u> IFX war nach 14 Infusionen beendet worden, jetzt nur AZA 150mg/d			

23.02.06 (34):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 12
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 150mg/d			

13.05.06 (37):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 11	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 150mg/d, TMS 2x/d			

10.08.06 (40):

<u>Klinik:</u> akute Episkleritis rechts, restliche Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1</u> : 2 <u>BVAS-K-1</u> : 2	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.

Konsequenz/Therapie: Steroiddepot in das rechte Auge, AZA 150mg/d

11.09.06 (41):

Klinik: weiterhin Episkleritis rechts und Verlegung des Tränengangs bei Superinfektion,
CT-Schädel: NNH ohne Nachweis von Verschattungen, knöcherne Strukturen intakt, keine Infiltration der Orbita

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1</u> : 1 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 7 <u>BVAS-K-2</u> : 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: AZA 150mg/d

14.05.08 (62):

Klinik: stenosierender Tränengang mit tränendem Auge, seit 1,5 Jahren Stridor bei Trachealstenose, nur Dyspnoe bei starker Belastung ohne Hämoptysen, keine Nasensymptomatik

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,8	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 155
---------------------------------------	--	--	---

Konsequenz/Therapie: AZA 150mg/d, Prednison 15mg/d dann weiter reduzieren

16.10.08 (66):

Klinik: nicht mehr beherrschbare Dyspnoe bei alltäglicher Belastung, Stridor in Ruhe

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: AZA 150mg/d, Steroide bei nicht ausreichendem Effekt abgesetzt, TMS 2x/d

29.07.09 (75):

Klinik: Dyspnoe, borkiger Schnupfen und Auswurf, Nase verstopft

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1</u> : 8 <u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 93
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: AZA 150mg/d, Prednison eingeleitet 30mg/d (reduzieren um 5mg/Wo bis 15mg/d, dann um 2,5mg/Woche)

4.5 Patient 5 – Auswertung

Der 1936 geborene Patient litt im Mai 1998 an Fieber, Hämoptysen, blutigem Schnupfen, pulmonalen Infiltraten und erhöhten Retentionswerten.

Mai 1998 (1):

Klinik: Hämoptysen, blutiger Schnupfen, Sinusitis

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 21 <u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS 2</u> : 4 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
--	---	--	--

Konsequenz/Therapie: CYC 150mg/d p.o., Steroide (keine Dosisangaben)

25.08.99 (5):

Klinik: Verschlechterung des Allgemeinzustandes, progrediente respiratorische Insuffizienz

Rö.-Tx.: interstitielle Zeichnungsvermehrung der Lunge

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 16 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
--	---	--	--

Konsequenz/Therapie: CYC 150mg/d p.o., Steroide (keine Dosisangaben)

02.09.99 (6)

Klinik: toxischer Lungenschaden, am ehesten auf dem Boden der bestehenden CYC-Therapie, beatmungspflichtig für 5Tage

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 30	<u>BVAS 1</u> : 15 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 8 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
--------------------------------------	---	--	---

Konsequenz/Therapie: CYC abgesetzt, Steroide (initial 500mg/d), zusätzlich Uromitexan und Amifostin (1000mg/d über drei Tage) Ascorbinsäure i.v als Antioxidans , Antibiose mit Clarithromycin und Cefazidin über 14 Tage

20.10.99 (7):

Klinik: gebesserte respiratorische Situation bei Entlassung, blutiger Schnupfen

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 8 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 13 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
--	--	---	---

Konsequenz/Therapie: Steroide 30mg/d dann weiter reduzieren, TMS 2x/d, MMF 1000mg/d

13.12.99 (9):

Klinik: blutiger Schnupfen

Rö-Tx: keine Befundänderung zum 13.10.99, Fibrose, keine Infiltrate, keine Ergüsse

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 14,1	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 11 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
--	--	---	---

Konsequenz/Therapie: Steroide 7,5mg/d, MMF 1000mg/d

07.02.00 (11) + 14.06.00 (15):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 7 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
--	--	--	---

Konsequenz/Therapie: Steroide 5mg/d, MMF 1000mg/d

09.10.00 (19):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,8	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
---------------------------------------	--	--	---------------------------------------

Konsequenz/Therapie: Steroide 5mg/d, MMF 1000mg/d

15.02.01 (23):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
---------------------------------------	--	--	---------------------------------------

Konsequenz/Therapie: Steroide planmäßig abgesetzt, MMF 1000mg/d

22.04.02 (37):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,3	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MMF 1000mg/d

10.12.02 (45):

<u>Klinik:</u> zunehmend blutig verborktes Sekret der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,9	<u>BVAS 1:</u> 8 <u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 1
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 1000mg/d			

04.11.03 (56):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 1
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 1000mg/d			

13.07.04 (64):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1:</u> 5 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 10 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 6
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 1000mg/d			

23.08.05 (77):

<u>Klinik:</u> Borken der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 9 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 5
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 1000mg/d			

21.02.06 (83):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,6	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 9 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 7
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 1000mg/d			

31.10.06 (91):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,4	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 1000mg/d			

17.04.07 (97):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 1000mg/d			

20.12.07 (105):

<u>Klinik:</u> Hörminderung rechtes Ohr			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 7 <u>BVAS-K-1:</u> 3	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 73
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 1000mg/d			

08.08.08 (113):

<u>Klinik:</u> zunehmende Hörminderung, Obstruktion der Nase, reichlich borkiges Sekret, Zahneiterungen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,2	<u>BVAS 1:</u> 11 <u>BVAS-K-1:</u> 6	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 125
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 20mg/d (reduzieren bis auf 2,5mg/d), MMF auf 1500mg/d erhöht, Ciprofloxacin			

25.11.08 (116):

<u>Klinik:</u> weiterhin Hörminderung rechts, Lagerungsschwindel, Epiphora rechts, morgens borkiger Schnupfen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 110
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison wurde vom Patient nicht konstant eingenommen, MMF 1000mg/d			

12.01.09 (118):

<u>Klinik:</u> MRT-Untersuchung bei V.a. reaktivierte GPA: verdickte Schleimhaut im Sinus maxillares			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 2	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 25mg/d (Reduktion um 5mg alle 2 Wo bis auf 15mg, dann Reduktion um 2,5mg alle 2 Wochen bis 10mg), MMF 1000mg/d			

31.03.09 (120):

<u>Klinik:</u> Besserung der Hörminderung und des Schwindels, weiterhin borkiger Schnupfen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,3	<u>BVAS 1:</u> 8 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 73
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 10mg/d, MMF 1500mg/d			

06.10.09 (127):

<u>Klinik:</u> Prednison beendet, Hörvermögen schlechter, Kopfschmerzen, Nase verstopft			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 16,9	<u>BVAS 1:</u> 6 <u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 93
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 5mg/d, MMF 1000mg/d			

21.12.09 (129):

<u>Klinik:</u> unveränderte Nasensymptomatik, Hörvermögen unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,6	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 7 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 39
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 10mg/d, MMF 1000mg/d			

März 10 (132):

<u>Klinik:</u> erneute Sinusitis, plötzliche Heiserkeit, Kopfschmerzen, Hörminderung, Nase borkig blutig			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 8 <u>BVAS-K-1:</u> 7	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 70mg/d (reduzieren bis auf 7,5mg), MMF 1000mg/d			

19.04.10 (133):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 7 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 11
<u>Konsequenz/Therapie:</u> wegen 2facher Schubsymptomatik in letzten Monaten MMF 1500mg/d erhöht, Prednison aktuell 50mg/d (weiter reduzieren bis auf 10mg/d)			

Mai 10 (134):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison aktuell 20mg/d (weiter reduzieren auf 10mg/d), MMF 1000mg/d			

23.08.10 (137):

<u>Klinik:</u> zunehmende Kopfklinik mit borkigem Sekret der Nase, nicht blutig, Schmerzen rechtes Ohr bei plötzlichen Kopfbewegungen, Hörfähigkeit rechts weiterhin eingeschränkt			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS 2:</u> 7 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 6
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 12,5mg/d (reduzieren bis auf 5mg/d), MMF 1000mg/d			

4.6 Patient 6 – Auswertung

Der 1941 geborene Patient litt im November 2001 an einer behinderten Nasenatmung, Arthralgien, Gewichtsverlust, Fieber und Dyspnoe.

20.11.2001 – 29.11.2001 (1):

<u>Klinik:</u> behinderte Nasenatmung, Dyspnoe, Nasenabstrich: Staphylokokken			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 5,5	<u>BVAS 1:</u> 11 <u>BVAS-K-1:</u> 6	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 82
<u>Konsequenz/Therapie:</u> TMS 2x/d, Prednison 40mg/d			

06.12.2001 (2):

<u>Klinik:</u> weiterhin nasales Sekret und Borkenbildung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,6	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 4 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 3
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison schrittweise reduzieren bis auf 7,5mg/d geplant, TMS 2x/d, einleiten der MTX-Therapie 10mg p.o. /Woche			

28.02.2002 (4):

<u>Klinik:</u> Sekret und Borken in der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 12,5mg/d Prednison, MTX 10mg/Woche p.o., TMS 2x/d			

03.06.2002 (8): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg

	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> weiter mit Prednison 7,5mg/d, TMS 2x/d, MTX 10mg/Woche p.o.			

07.10.2002 (12):

<u>Klinik:</u> leicht zunehmende nasale Sekretion zäh und hell, kein Blut, keine Borken, intermittierend leichte Kopfschmerzen			
CRP (mg/dl) ¹ : <0,3	BVAS 1: 1 BVAS-K-1: 5	BVAS 2: 0 BVAS-K-2: 0	c-ANCA (U/ml) ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie:</u> TMS zwischenzeitlich auf 1x/d reduziert, jetzt wieder bei 2x/d, weitere Therapie unverändert			

22.01.2003 (15): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
CRP (mg/dl) ¹ : <0,3	BVAS 1: 0 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 0 BVAS-K-2: 0	c-ANCA (U/ml) ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie:</u> TMS auf 1x/d reduziert, weitere Therapie unverändert : Prednison 7,5mg/d, MTX 10mg/Woche			

16.07.2003 (21): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
CRP (mg/dl) ¹ : <0,3	BVAS 1: 4 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 0 BVAS-K-2: 0	c-ANCA (U/ml) ³ : neg
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednisolon auf 5mg/d reduziert, MTX 10mg/Wo, TMS 1x/d			

17.12.2003 (26):

<u>Klinik:</u> zunehmende Kopfschmerzen, keine sonstigen vaskulitistypischen Symptome			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,4	BVAS 1: 2 BVAS-K-1: 1	BVAS 2: 0 BVAS-K-2: 0	c-ANCA (U/ml) ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Therapie unverändert			

21.06.2004 (32):

<u>Klinik:</u> weiterhin Kopfschmerzen			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,4	BVAS 1: 0 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 1 BVAS-K-2: 1	c-ANCA (U/ml) ³ : 12
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Therapie unverändert			

11.07.2005 (45) + 25.11.2005 (49): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA, HNO-Konsil: unauffälliger Lokalbefund, keine Kopfklinik			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,9 + 0,7	BVAS 1: 0 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 0 BVAS-K-2: 0	c-ANCA (U/ml) ³ : 4 + 7
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Therapie unverändert, zum Monat 49 Prednison abgesetzt			

18.09.2006 (59):

<u>Klinik:</u> vermehrt Borken der Nase			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,6	BVAS 1: 4 BVAS-K-1: 4	BVAS 2: 0 BVAS-K-2: 0	c-ANCA (U/ml) ⁴ : 35
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Therapie unverändert			

29.01.2007 (63): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA , <u>MRT-Schädel</u> : keine Manifestation der GPA nachweisbar			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 63
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Therapie unverändert			

23.07.2007 (69):

<u>Klinik</u> : erschwerte Nasenatmung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,2	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 2	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 152
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX erhöht auf 15mg/Wo p.o., Prednison neu 20mg/d, TMS unverändert			

05.12.2007 (74): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 112
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison weiter auf 5mg reduziert, MTX unverändert bei 15mg/Wo, TMS unverändert			

26.03.2008 (77):

<u>Klinik</u> : leichte Cephalgien, MRT Schädel o.B.			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1</u> : 1 <u>BVAS-K-1</u> : 1	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 98
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Therapie unverändert			

16.07.2008 (81): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 74
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison reduziert auf 2,5mg/d, MTX und TMS unverändert			

03.12.2008 (86) : Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 88
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison im Monat 84 abgesetzt, MTX und TMS unverändert			

15.07.2009 (93):

<u>Klinik</u> : vermehrt Borkenbildung der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 4	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 233
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 5mg/d eingeleitet, TMS und MTX unverändert			

11.11.2009 (97):

<u>Klinik</u> : weiterhin der Borken der Nase, gebessert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 99

Konsequenz/Therapie: Therapie unverändert

15.03.2010 (101): Remission

Klinik: keine Aktivitätszeichen der GPA

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1</u> : 4	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 93
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 0	

Konsequenz/Therapie: Prednison reduziert auf 2,5mg/d, MTX und TMS unverändert

4.7 Patient 7 – Auswertung

Der 1952 geborene Patient litt im Dezember 1989 unter einer behinderten Nasenatmung und einer Beteiligung der Lunge durch die GPA.

Dezember 89 (1):

Klinik: behinderte Nasenatmung, bioptisch gesicherte GPA der NNH

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 10	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1</u> : 4	<u>BVAS-K-2</u> : 0	

Konsequenz/Therapie: CYC 150mg/d p.o. und Prednison 100mg/d (schrittweise reduzieren)

Januar 90 (2):

Klinik: gebesserte Klinik

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 2	

Konsequenz/Therapie: Therapie beibehalten, Prednison weiter reduzieren

März 91 (16):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 2	

Konsequenz/Therapie: CYC auf 100mg reduziert, Prednison auf 10mg/d

April 92 (27):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 2	

Konsequenz/Therapie: CYC auf 50mg reduziert, Prednison auf 5mg/d

Dezember 92 (35): Remission

Klinik: keine Aktivitätszeichen der GPA

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 0	

Konsequenz/Therapie: Medikation abgesetzt

Oktober 93 (45):

Klinik: starke Erkältung (Obstruktion und Sekretion der Nase), beginnende Aphonie

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 10	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS-K-2</u> : 0	

Konsequenz/Therapie: keine Therapie angesetzt

Dezember 93 (47):

Klinik: subglottische Stenose mit Stridor und Dyspnoe, Otitis media bds., Nasensymptomatik idem

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 11	<u>BVAS 2 :</u>	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 6	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: CYC 150mg/d p.o., Steroidstoßtherapie 100mg/d, Paukenröhrcheneinlage links

Januar 94 (48):

Klinik: Besserung der Klinik

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: CYC 150mg/d p.o., Prednison schrittweise reduzieren

April 94 (51):

Klinik: zunehmender Stridor und blutige Expektorantien unter zwischenzeitlicher Reduktion von CYC auf 100mg/d und Prednison auf 20mg/d

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 11	<u>BVAS 2 :</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 5	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: keine Angaben über Therapieänderungen

September 94 (56):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: Erhöhung von CYC und Steroide (keine Dosisangaben vermerkt)

Oktober 94 (57):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 17	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 17
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: CYC 100mg/d p.o. , Prednison 10mg/d, TMS eingeleitet (keine Dosisangabe)

Dezember 94 (59):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: CYC 100mg/d p.o. , Prednison 10mg/d, TMS abgesetzt (kein ausreichender Effekt), Stenoseabtragung und Endotheseinlage in Trachea

17.01.95 (60): Remission

Klinik: keine Aktivitätszeichen der GPA

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 4	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 5
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 0	

Konsequenz/Therapie: CYC 75mg/d, Prednison 7,5mg/d

21.02.95 (61):

Klinik: Stridor und Dyspnoe

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 8 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 75mg/d, Prednison 7,5mg/d, 2. operative Stenoseabtragung			

09.03.95 (62):

<u>Klinik</u> : gebesserter Stridor und Dyspnoe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 75mg/d, Prednison 7,5mg/d			

04.04.95 (63):

<u>Klinik</u> : erneute Trachealstenose mit Stridor, verschlechtert nach fieberhaftem Infekt			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 8 <u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 4
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 75mg/d, Prednison 7,5mg/d, TMS forte 2x/d, erneute operative Stenoseabtragung			

November (70):

<u>Klinik</u> : wieder Zunahme des Stridors, Dyspnoe gleichbleibend, Verstärkung der Nasensymptome			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 16	<u>BVAS 1</u> : 6 <u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS 2</u> : 1 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 6
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Schleimentfernung aus Subglottis in Kurznarkose, CYC und Steroide abgesetzt			

März 96 (74):

<u>Klinik</u> : Stridor, Trachealstenose superinfiziert, sonst keine Symptome			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 12	<u>BVAS 1</u> : 6 <u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 4
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Steroidstoß (72mg Decortin) und Antibiose Sobelin 300			

15.04.96 (75):

<u>Klinik</u> : weiterhin Stridor			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 4	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 4
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Steroidstoß (72mg Decortin)			

05.08.97 (91):

<u>Klinik</u> : Trachealstenose mit Stridor			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 4	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 3
<u>Konsequenz/Therapie</u> : TMS forte 2x/d, operative Aufweitung der narbigen Trachealstenose			

26.05.98 (100):

<u>Klinik</u> : Trachealstenose mit Stridor			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : neg	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : TMS forte 2x/d, operative Aufweitung der narbigen Trachealstenose			

18.05.99 (112):

<u>Klinik:</u> Trachealstenose mit Stridor			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : neg	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> TMS forte 2x/d, operative Aufweitung der narbigen Trachealstenose			

18.07.00 (126):

<u>Klinik:</u> Trachealstenose mit Stridor			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> TMS forte 2x/d			

02.04.01 (135):

<u>Klinik:</u> Trachealstenose mit Stridor			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : neg	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 3
<u>Konsequenz/Therapie:</u> TMS forte 2x/d, operative Aufweitung der narbigen Trachealstenose			

18.02.02 (145):

<u>Klinik:</u> Hörminderung linkes Ohr, schleimiger Ausfluss aus der Nase, kein Blut			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 3 <u>BVAS-K-1</u> : 3	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> TMS auf 1x/d reduziert			

21.11.02 (154):

<u>Klinik:</u> zäher Schleim in der Nase, selten blutig tingiert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 4	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie:</u> TMS pausiert, Ciprohexal			

19.05.03 (160):

<u>Klinik:</u> akute Dyspnoe, chronisch granulierende Otitis media links, Mukotympanon rechts			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 2 <u>BVAS-K-1</u> : 2	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> laserchirurgische Abtragung der Re-Stenose der Trachea, Paukendrainage rechts			

05.06.03 (161): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie:</u> TMS 1x/d			

19.01.04 (168):

<u>Klinik:</u> Belastungsdyspnoe, intermittierend hämorrhagische Sinusitis			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 4	<u>BVAS 2</u> : 1 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 8

Konsequenz/Therapie: TMS 1x/d

11.02.04 (169):

Klinik: Verschlechterung der Atmung, erneut subglottische Stenose, V.a. Paukenerguss links

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 6 <u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
--	--	--	--

Konsequenz/Therapie: Laserresektion der Stenose mit Stenteinlage, Parazentese links, TMS 2x/d

12.03.04 (170):

Klinik: Dyspnoe

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 1 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 23
--	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MTX-Therapie 15mg/Wo p.o. bei rezidivierender Trachealstenosen und ansteigender serologischer Marker, TMS 2x/d

19.04.04 (171): Remission

Klinik: keine Aktivitätszeichen der GPA

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 12
--	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MTX 15mg/Wo p.o. , TMS 2x/d

19.07.04 (174): Remission

Klinik: keine Aktivitätszeichen der GPA

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 17
--	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MTX 15mg/Wo p.o. , TMS 2x/d

08.11.04 (178):

Klinik: Ruhe- und Belastungsdyspnoe verschlechtert, keine hämorrhagische Sinusitis oder Hämoptysen

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 2 <u>BVAS-K-1</u> : 2	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 21
--	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MTX 10mg/Wo p.o. (bei Transaminasenerhöhung), TMS 2x/d, laserchirurgische Erweiterung subglottisch, Wechsel Trachealstent, Parazentese links

11.04.05 (183):

Klinik: passagere Sehstörungen

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 3 <u>BVAS-K-1</u> : 3	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 15
--	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MTX 10mg/Wo p.o. , TMS 1x/d

08.08.05 (188):

Klinik: keine Dyspnoe, leichte Sehstörungen, ophthalmologisch keine Auffälligkeiten, keine Hämoptysen, keine hämorrhagische Sinusitis

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
--	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MTX 7,5mg/Wo p.o. , TMS 1x/d

28.11.05 (191):

<u>Klinik:</u> leichte Sehstörungen, sonst keine Symptome			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 12
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 7,5mg/Wo p.o., TMS 1x/d			

11.09.06 (201): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA (MTX war zwischenzeitlich auf 10mg/Wo erhöht worden, ohne weitere Angaben)			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 20
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 10mg/Wo p.o., TMS 1x/d			

23.07.07 (211):

<u>Klinik:</u> Dyspnoe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 2	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 22
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 10mg/Wo p.o., TMS 1x/d			

09.04.08 (220):

<u>Klinik:</u> weiterhin Dyspnoe, nicht verschlechtert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 1 <u>BVAS-K-2:</u> 1	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 28
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 10mg/Wo p.o., TMS 1x/d			

22.10.08 (226): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 41
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 10mg/Wo p.o., TMS 1x/d			

Januar 10 (241):

<u>Klinik:</u> Dyspnoe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 2	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Stenteinlage, MTX 10mg/Wo p.o., TMS 1x/d			

17.02.10 (242): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 31
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 12,5mg/Wo p.o. aufgrund undulierender Krankheitsverläufe, TMS 1x/d			

4.8 Patient 8 – Auswertung

Der 1966 geborene Patient litt 1993 an blutigem Schnupfen, einer orbitalen Beteiligung rechts sowie einer pulmonalen Beteiligung durch die GPA.

- immunsuppressive Therapie mit CYC (200mg/d, kumulative Dosis >200g bis Januar 2002) und wechselnde Dosierungen der Steroide
- rezidivierende Blasenblutungen trotz Mesna
- seit 11/2000 Sehverschlechterung mit initial gutem Ansprechen auf Immunsuppression mit folgender Erblindung des rechten Auges seit 12/2000
- Z.n. perkutaner Strahlentherapie der Orbitae 02-03/2001 als palliative Schmerztherapie

30.01.02 (1):

<u>Klinik:</u> starke Schmerzen rechtes Auge			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1:</u> 6 <u>BVAS-K-1:</u> 5	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 2. Bolus 900mg i.v., Prednison 20mg/d (3 Tage Stoß je 100mg)			

18.02.02 (2):

<u>Klinik:</u> kaum beherrschbare Schmerzen, klinisch Progress des retrobulbären Granuloms (Protrusio und Blickdivergenz)			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1:</u> 8 <u>BVAS-K-1:</u> 7	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 3. Bolus 1600mg i.v., Prednison 20mg/d (3 Tage Stoß je 100mg), rechtes Auge Orbitotomie, Granulom-Exzision, Sehnervresektion			

30.07.02 (7):

<u>Klinik:</u> wieder Schmerzen rechtes Auge, MRT am 23.07.02: deutliches Granulom rechts,			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1:</u> 8 <u>BVAS-K-1:</u> 7	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 50mg/d			

19.08.02 (8):

<u>Klinik:</u> weiterhin Schmerzen rechtes Auge			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 15mg/Wo p.o., Prednison 30mg/d			

30.08.02 (9):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 15mg/Wo p.o., Prednison 20mg/d (reduzieren um 2,5mg/Wo bis auf 10mg)			

09.10.02 (10):

<u>Klinik:</u> Schmerzen rechtes Auge zunehmend, rechtes Auge geschwollen, stark gerötete Konjunktiven, V.a. erneute Aktivierung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,3	<u>BVAS 1:</u> 7 <u>BVAS-K-1:</u> 6	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 15mg/Wo p.o., Prednison 12,5 mg/d			

08.11.02 (11):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 15mg/Wo i.v., Prednison (keine Dosisangabe), 1. IFX-Dosis 200mg/6Wochen i.v.			

18.12.02 (12):

<u>Klinik:</u> unter IFX insgesamt Besserung der Symptome, chronische Konjunktivitis			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 20mg/Wo i.v., Prednison 5mg/d, 2. IFX-Dosis 200mg/6Wochen i.v.			

29.01.03 (13):

<u>Klinik:</u> Gefühl der Schwellung und der Protrusion des rechten Bulbus nach der 3. Gabe IFX, <u>MRT-Schädel</u> 07.02.03: Progredienz der Granulome in Orbita rechts, Tumor ist nach intrakraniell vorgewachsen, meningeale Beteiligung im Bereich des Temporallappens nicht auszuschließen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,3	<u>BVAS 1:</u> 6 <u>BVAS-K-1:</u> 5	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 20mg/Wo i.v., Prednison 5mg/d, 3. IFX-Dosis 200mg/6Wochen i.v.			

28.03.03 (15):

<u>Klinik:</u> Kopfschmerzen, Borken in der Nase, Protrusion des Bulbus rechts			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 7 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 20mg/Wo p.o, Prednison 5mg/d, 4. IFX-Dosis 200mg/6Wochen i.v.			

18.06.03 (18):

<u>Klinik:</u> kaum Schmerzen des rechten Auges, Augen- und Nasenbefund konstant			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 7 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 20mg/Wo s.c., Prednison 2mg/d, 7. IFX-Dosis 200mg/6Wochen i.v.			

30.07.03 (19) + 10.09.03 (21):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : neg.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 20mg/Wo s.c., Prednison 2mg/d, 8.+9. IFX-Dosis 200mg/6Wochen i.v.			

28.10.03 (22) + 10.12.03 (24):

<u>Klinik:</u> Schmerzen Auge rechts etwas besser, Protrusio bulbi gleichbleibend, insgesamt Befund stabil			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6+0,9	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : neg.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 20mg/Wo s.c., Prednison 2mg/d, 10.+ 11. IFX-Dosis 200mg/6Wochen i.v.			

09.12.04 (36):

<u>Klinik:</u> kompletter Funktionsverlust und drohendem Bulbuszerfall am rechten Auge mit Gefahr einer Infektion, wieder häufiger Schmerzattacken, vermehrtes Nässen, fortschreitende Protrusio, zunehmende Konzentrationsstörungen, <u>Augenarzt:</u> Fundus rechts nicht einsehbar, Fundus links regelrecht (seit 1 Jahr keine immunsuppressive Therapie, MTX und Prednison von Patient pausiert wg. geplanter Katarakt-OP)			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,4	<u>BVAS 1:</u> 7 <u>BVAS-K-1:</u> 7	<u>BVAS 2 :</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 9
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Exenteratio orbita rechts			

31.03.05 (39):

<u>Klinik:</u> Schmerzen im Bereich des enukleierten Auges, Zunahme der Borkenbildung der Nase mit blutigem Sekret			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1:</u> 7 <u>BVAS-K-1:</u> 7	<u>BVAS 2 :</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 5
<u>Konsequenz/Therapie:</u> keine			

22.04.05 (40):

<u>Klinik:</u> Kopfschmerzen, Borken und blutiges Sekret der Nase <u>MRT-Schädel</u> 05.04.05: Progress der Granulationen zur kontralateralen Seite (linkes Auge)			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 5
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 20mg/Wo s.c., Prednison 10mg/d, 1. IFX-Dosis 400mg/6Wochen i.v., TMS forte 2x/d			

10.05.05 (41):

<u>Klinik:</u> linkes Auge Protrusio bulbi, weiterhin Borken und Sekret aus der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS 2 :</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 25mg/Wo s.c., Prednison 7,5mg/d, 2. IFX-Dosis 400mg/6Wochen i.v., TMS forte 2x/d			

22.06.05 (42):

<u>Klinik:</u> Protrusio links progredient, restliche Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS 2 :</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 25mg/Wo s.c., Prednison 7,5mg/d, 3. IFX-Dosis 300mg/6Wochen i.v., TMS forte 2x/d			

20.07.05 (43) + 18.08.05 (44) + 22.09.05 (45):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 7 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 5
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 25mg/Wo s.c., Prednison 10mg/d, 4. +5.+ 6. IFX-Dosis 300mg/6Wochen i.v., TMS forte 2x/d			

13.10.05 (46):

<u>Klinik:</u> vermehrt Kopfschmerzen, sonst Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2 :</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 25mg/Wo s.c., Prednison 5mg/d, 7. IFX-Dosis 300mg/6Wochen i.v., TMS forte 2x/d			

23.11.05 (47) + 21.12.05 (48) + 01.02.06 (50) + 15.03.06 (51) + 26.04.06 (52):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3/0,4	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 25mg/Wo s.c., Prednison 5mg/d, 8.+ 9.+ 10.+ 11.+ 12. IFX-Dosis 300mg/6Wochen i.v., TMS forte 2x/d			

12.06.06 (54):

<u>Klinik:</u> leichter Progress der orbitalen Granulome			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS 2 :</u> 1 <u>BVAS-K-2:</u> 1	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 5
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 30mg/Wo s.c., Prednison 7,5mg/d, 13. IFX-Dosis 300mg/6Wochen i.v., TMS forte 2x/d			

05.07.06 (55) + 16.08.06 (56):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 6
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 30mg/Wo s.c., Prednison 7,5mg/d, 14.+ 15. IFX-Dosis 300mg/6Wochen i.v., TMS forte 2x/d			

06.09.06 (57):

<u>Klinik:</u> Schmerzen linkes Auge bei Augenbewegungen, sonst stabile Befunde			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2 :</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 30mg/Wo s.c., Prednison 7,5mg/d, 16. IFX-Dosis 300mg/6Wochen i.v., TMS forte 1x/d			

04.10.06 (58):

<u>Klinik:</u> keine Schmerzen, konstanter Exophthalmus links, keine Symptome			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 4

Konsequenz/Therapie: MTX 30mg/Wo s.c., Prednison 7,5mg/d, 17. IFX-Dosis 300mg/6Wochen i.v., TMS forte 1x/d

15.11.06 (59):

Klinik: mehr Schmerzen und morgendliche Schwellungen periorbital

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 5	<u>BVAS 2 :</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 5	<u>BVAS-K-2:</u> 1	

Konsequenz/Therapie: MTX 30mg/Wo s.c., Prednison 7,5mg/d, 18. IFX-Dosis 300mg/6Wochen i.v., TMS forte 1x/d

13.12.06 (60):

Klinik: keine Schmerzen, Sehvermögen unverändert, MRT Orbita am 6.12.: unverändert zum Vorbefund am 09/06

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: MTX 30mg/Wo s.c., Prednison 7,5mg/d, 19. IFX-Dosis 300mg/4Wochen i.v., TMS forte 1x/d (pausiert, V.a. Nebenwirkungen)

07.02.07 (62) + 07.03.07 (63) + 04.04.07 (64)

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 6
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: MTX 30mg/Wo s.c., Prednison 7,5mg/d, 20.+ 21.+ 22. IFX-Dosis 300mg/4Wochen i.v.,

30.05.07 (65) + 27.06.07 (66):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 7+8
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: MTX 30mg/Wo s.c., Prednison 7,5mg/d, 24.+25. IFX-Dosis 300mg/4Wochen i.v.

01.08.07 (68):

Klinik: Nasenbluten, sonst Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ :	<u>BVAS 1:</u> 4	<u>BVAS 2 :</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 18
	<u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: MTX 30mg/Wo s.c., Prednison 7,5mg/d, 26. IFX-Dosis 300mg/4Wochen i.v.,

05.09.07 (69) + 10.10.07 (70):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2 :</u> 7	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 20
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 6	

Konsequenz/Therapie: MTX 30mg/Wo s.c., Prednison 7,5mg/d, 27.+ 28. IFX-Dosis 300mg/4Wochen i.v., Unacid für 1 Wo bei Nachweis von Staph. Aureus am 05.09.07

07.11.07 (71):

Klinik: Sehverschlechterung, sonst Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 3 <u>BVAS-K-1</u> : 3	<u>BVAS 2</u> : 7 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 12
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX 30mg/Wo s.c., Prednison 50mg/d, 29. IFX-Dosis 400mg/4Wochen i.v.,			

05.12.07 (72):

<u>Klinik</u> : Sehverschlechterung: Farbsehprobleme, Blendungsgefühl, zunehmendes blutiges Sekret der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 6 <u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 3
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX 30mg/Wo s.c., Prednison 30mg/d, 30. IFX-Dosis 400mg/4Wochen i.v., Azathioprin 50mg/d p.o.			

02.01.08 (73):

<u>Klinik</u> : Farbsehproblemen, Blendungsgefühl			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 7 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX 30mg/Wo s.c., Prednison 7,5mg/d, 31. IFX-Dosis 400mg/4Wochen i.v., Azathioprin 100mg/d p.o., TMS 2x/d			

27.02.08 (74):

<u>Klinik</u> : Farbsehproblemen konstant, <u>MRT Schädel</u> : Besserung des Befundes			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 7 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 12
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX 20mg/Wo s.c., Prednison 10mg/d, 33. IFX-Dosis 400mg/4Wochen i.v., Azathioprin 150mg/d p.o., TMS (beendet)			

02.04.08 (76):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 7 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 11
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX beendet, Prednison 7,5mg/d, 34. IFX-Dosis 400mg/4Wochen i.v., Azathioprin 150/200mg/d im Wechsel p.o.,			

04.06.08 (78):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 7,5mg/d, 36. IFX-Dosis 400mg/4Wochen i.v., AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o.,			

02.07.08 (79):

<u>Klinik</u> : kein blutiger Schnupfen, weiter bestehende Sehstörungen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 5mg/d, 37. IFX-Dosis 400mg/4Wochen i.v., AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o.,			

06.08.08 (80) + 03.09.08 (81):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : <20
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 7,5mg/d, 38.+39. IFX-Dosis 400mg/4Wochen i.v., AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o.,			

01.10.08 (82):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 5mg/d, 40. IFX-Dosis 400mg/4Wochen i.v., AZA 150mg/d p.o., TMS 2x/d			

05.11.08 (83) + 03.12.08 (84) + 07.01.09 (85):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert, im Dezember Infekt der Atemwege mit Heiserkeit			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : neg + 32
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 7,5mg/d, 41.+ 42.+ 43. IFX-Dosis 400mg/4Wochen i.v., AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o.,			

06.02.09 (86):

<u>Klinik:</u> zunehmend blutiges und borkiges Sekret aus der Nase und Heiserkeit, <u>MRT Schädel:</u> Im Bereich der Orbita kein Progress, NNH deutlich mehr verschattet, teils nicht mehr pneumatisiert, infektgetriggert geringe Reaktivierung der Krankheit			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 6 <u>BVAS-K-1:</u> 6	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 20mg/d für eine Woche, 15mg für die 2. Wo, 10mg für die 3. Wo und dann wieder 7,5mg, 44. IFX-Dosis 400mg/4Wochen i.v., AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o., zusätzlich Antibiose mit Unacid über 10 Tage			

04.03.09 (87):

<u>Klinik:</u> nach Antibiose erst Besserung der NNH Symptome, dann wegen Übelkeit abgesetzt, jetzt wieder Verschlechterung der NNH			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 2	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 27
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 20 mg/d (Reduktion auf 15mg bis zur nächsten Vorstellung) 45. IFX-Dosis 400mg/4Wochen i.v., AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o.,			

01.04.09 (88):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik mit borkigem Schnupfen unter erhöhter Steroiddosis nicht gebessert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 19
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 50mg/d für 1 Woche dann 40mg dann 30mg und dann 20mg für 1 Woche, 46. IFX-Dosis 400mg/4Wochen i.v., AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o.,			

27.05.09 (89):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 17
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 10mg/d , IFX nach 47 Gaben abgesetzt aufgrund Wirkverlust, AZA 150mg/d p.o., 1. Gabe RTX 1000mg, TMS 2x/d			

17.06.09 (90):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 17
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 10mg/d, AZA 150mg/d p.o., 2. Gabe RTX 1000mg, TMS 2x/d			

29.07.09 (91):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 9
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 10mg/d, AZA 150mg/d p.o., TMS 2x/d			

18.09.09 (93):

<u>Klinik:</u> sehr stark verkrustete Nase, reduzierter AZ, HNO- Konsil: Septumperforation, Schleimhäute gerötet und borkig			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 7 <u>BVAS-K-1:</u> 6	<u>BVAS 2:</u> 4 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 6
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 40mg/d, weiter reduzieren je Woche um 10mg, AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o., TMS 2x/d			

05.10.09 (94):

<u>Klinik:</u> trotz intensiver Lokalthherapie weiterhin Borken der Nase, heisere Stimme			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 15mg, weiter reduzieren bis auf 10mg, AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o., TMS 2x/d (pausieren), Antibiose mit Clindamycin 3x300mg für 14d			

23.12.09 (96):

<u>Klinik:</u> seit 2 Wo starke Heiserkeit nach Erkältung			
<u>MRT Orbitae nativ und mit Kontrastmittel vom 12.11:</u> vgl. vom 29.01.09, Raumforderungen in linker Orbita konstant, auch Weichteilplus im linken Sinus sphenoidalis stellt sich unverändert dar. Diskrete Rückläufigkeit der Signalalterationen in den Sinus ethmoidalis und Sinus frontalis rechts, erstmalig Tendenz zur Besserung der Bildmorphologie			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 7
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 10m/d, AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o., TMS 2x/d			

26.02.2010 (98):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
---------------------------------------	--	--	--

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 5
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 10m/d, AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o., TMS 2x/d, Rifampicin (MRSA in Nase)			

14.05.10 (101):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 9
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 7,5m/d, AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o., TMS 2x/d, am 27.05.10 3. Gabe von RTX 1000mg			

13.08.10 (104):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 5
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 7,5m/d, AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o., TMS 2x/d			

24.09.10 (105):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>MRT-Schädel</u> : Raumforderung führend im Sinus sphenoidalis mit Einbruch in die Orbita links eher regredient, rückläufige Schleimhautschwellungen im rechten Sinus frontalis und anterioren Ethmoidalzellen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 7,5m/d, AZA 150/200mg/d im Wechsel p.o., TMS 2x/d			

4.9 Patient 9 – Auswertung

Der 1964 geborene Patient litt im Mai 1987 an grippeartigen Symptomen mit Fieber, rezidivierendem Nasenbluten, einer Hörminderung und an Dyspnoe.

31.07.97 (1):

<u>Klinik</u> : Hörminderung, keine Augenbeteiligung,			
<u>CT NNH 04.08</u> : keine typischen Befunde im Sinne einer GPA, geringe Schleimhautschwellungen im Bereich der Mastoidzellen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 18	<u>BVAS 1</u> : 12 <u>BVAS-K-1</u> : 3	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : 250mg Stoßtherapie Solu Decortin i.v., reduziert bis auf 75mg/d Prednison p.o., MTX 15mg/Wo			

23.10.97 (4):

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX 15mg/Wo p.o., Prednison 17,5mg/d			

06.04.98 (10): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX 15mg/Wo p.o., Prednison 10mg/d			

27.07.98 (13): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX 15mg/Wo p.o., Prednison 5mg/d			

14.10.98 (16):

<u>Klinik</u> : Hämoptysen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 6 <u>BVAS-K-1</u> : 2	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX 15mg/Wo p.o., Prednison 50mg/d (wieder schrittweise reduzieren)			

09.11.98 (17):

<u>Klinik</u> : vermehrt blutiges Nasensekret, Ohren seien wieder „zu“ (Steroidstoß im Oktober brachte keinen ausreichenden Effekt)			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 22,1	<u>BVAS 1</u> : 9 <u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX 15mg/Wo p.o., Prednison 10mg/d			

13.02.99 (20):

<u>Klinik</u> : Nase morgens „verstopft“, Husten mit bräunlichem Auswurf, vor 10 Tagen Epistaxis			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 9,8	<u>BVAS 1</u> : 11 <u>BVAS-K-1</u> : 4	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 1	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX 15mg/Wo p.o., Prednison 40mg/d, reduzieren bis auf 25mg/d			

01.04.99 (22):

<u>Klinik</u> : blutiges Nasensekret und Obstruktion			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 10,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 4 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX 15mg/Wo p.o., Prednison 15mg/d			

August 99 (26):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 3 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 4 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX 20mg/Wo p.o., Prednison 10mg/d			

02.09.99 (27):

<u>Klinik</u> : gelegentlich blutig tingiertes Nasensekret morgens, leichte Epiphora			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 13,5	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg

Konsequenz/Therapie: MTX 20mg/Wo p.o., Prednison 10mg/d

25.10.99 (28):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 9,8	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 2	

Konsequenz/Therapie: MTX 20mg/Wo p.o., Prednison 10mg/d

29.11.99 (29):

Klinik: vermehrt blutiges Nasensekret, HNO-Konsil: Borken der Nase

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 15,8	<u>BVAS 1:</u> 10	<u>BVAS 2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
	<u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS-K-2:</u> 2	

Konsequenz/Therapie: MTX 20mg/Wo p.o., Prednison 10mg/d

14.02.00 (32):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: MTX abgesetzt wegen erhöhter Leberwerte, CYC 100mg/d p.o., Prednison 10mg/d

27.04.00 (34):

Klinik: Kopfklinik unverändert, Nasenabstrich o.B.

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 17,8	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: CYC 100mg/d p.o., Prednison 10mg/d

08.06.00 (36):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 13,1	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: CYC 100mg/d p.o., Prednison 10mg/d

24.07.00 (37):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 5,8	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 1
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: CYC 100mg/d p.o., Prednison 7,5mg/d

11.09.00 (39): Remission

Klinik: keine Aktivitätszeichen der GPA

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 0	

Konsequenz/Therapie: CYC 100mg/d p.o., Prednison 7,5mg/d

21.12.00 (42):

Klinik: Nasenabstrich vereinzelt Staphylokokkus aureus, diskrete Blutbeimengungen bei chronischer Rhinitis

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 6,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 10
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 100mg/d p.o., Prednison 5mg/d			

08.02.01 (44):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert <u>Rö-Tx</u> : Regredienz der Herde, kein Nachweis neuer Veränderungen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 8,1	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 100mg/d p.o., Prednison 5mg/d, TMS 2x/d für 1 Woche wegen Staph. aureus			

28.03.01 (45):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 6,1	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 100mg/d p.o., Prednison 5mg/d			

30.05.01 (47):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 8,4	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 100mg/d p.o., Prednison 5mg/d, TMS 2x/d für 1 Woche			

22.08.01 (50):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 100mg/d p.o., Prednison 5mg/d, TMS 2x/d für 10 Tage			

21.12.01 (54):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 3
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC abgesetzt, Prednison 5mg/d, AZA 50mg/d p.o.			

14.02.02 (56):

<u>Klinik</u> : reichlich Staphylokokkus aureus im Nasenabstrich, Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 39,2	<u>BVAS 1</u> : 1 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 3
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 5mg/d, AZA 50mg/d p.o., Clindamycin 3x600mg für 10d			

21.03.02 (57):

<u>Klinik</u> : vermehrt Husten, verstärkte Rhinitis, Epiphora			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 12,3	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 4	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 5mg/d, AZA 50mg/d p.o., TMS 2x/d jetzt Dauertherapie			

22.05.02 (59):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 5,2	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 5mg/d, AZA 50mg/d p.o., TMS 2x/d			

18.07.02 (61):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,8	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 5mg/d, AZA 50mg/d p.o., TMS 2x/d			

17.10.02 (64):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 9,7	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 5mg/d, AZA 50mg/d p.o., TMS 2x/d			

20.02.03 (68):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 7,4	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 5mg/d, AZA 50mg/d p.o., TMS 2x/d			

26.06.03 (72):

<u>Klinik:</u> gebesserte Nasensymptomatik			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 6,9	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 5mg/d, AZA 50mg/d p.o.			

19.02.04 (80): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 6
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 5mg/d, AZA 50mg/d p.o.			

15.07.04 (85): Remission

<u>Klinik:</u> Nasenabstrich reichlich Staphylokokkus aureus, keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 8,1	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 6
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 5mg/2,5mg täglich im Wechsel, AZA 50mg/d p.o.			

31.01.05 (91):

<u>Klinik:</u> 1 mal Nasenbluten, vermehrt Borkenbildung der Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 3
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 5mg/2,5mg täglich im Wechsel, AZA 50mg/d p.o.			

29.05.05 (95): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 5
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 5mg/2,5mg täglich im Wechsel, AZA beendet			

28.11.05 (101): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 5
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 5mg/2,5mg täglich im Wechsel			

19.06.06 (108): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 7
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 5mg/2,5mg täglich im Wechsel			

21.12.06 (114): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 15
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 5mg/d			

25.06.07 (120): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 14
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Prednison 2,5mg/d			

28.11.07 (125):

<u>Klinik</u> : seit 2 Wochen Kopfschmerzen, vermindertes Hörvermögen links			
<u>CT Hals/Felsenbein</u> : Weichgewebsvermehrung im Cavum tympani, welche bis in den Canalis tubae auditiva reicht, keine knöchernen Veränderungen			
<u>MRT Schädel</u> : ausgeprägte Beteiligung der NNH im Sinne der Grunderkrankung, Befall der linken Felsenbeinspitze, Nasopharynxraum, der Meningen im Bereich des Tentoriums und der Cisterna cerebello-medullaris linksseitig			
<u>MRT Orbita</u> : V.a. beginnende orbitale Beteiligung der linken Orbita an der Lamina cribrosa extraconal			
<u>HNO-Konsil</u> : Sensibilitätsverlust V2 links, Hypoglossusparesie links, diskretes Kulissenphänomen rechts; Nase: multiple Borken, kombinierte Schwerhörigkeit links			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 21,6	<u>BVAS 1</u> : 11 <u>BVAS-K-1</u> : 11	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 81
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 100mg/d p.o., Dexamethasonstoß 16mg über 3 Tage, danach weiter mit 6mg			

22.12.07 (126):

<u>Klinik:</u> nach Dexamethasonstoß abklingen der Kopfschmerzen und Besserung des Hörvermögens			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 100mg/d p.o., Dexamethason 6mg/d (im Verlauf auf 4mg/d reduzieren)			

11.02.08 (128):

<u>Klinik:</u> weiterhin schlechteres Hörvermögen, unter Cortisonreduzierung auf 4mg Dexamethason Kopfschmerzen progredient			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 57
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 100mg/d p.o., Dexamethason 6mg/d			

11.08.08 (134):

<u>Klinik:</u> keine Beschwerdefreiheit unter hohen Steroiden und CYC, weiter Kopfschmerzen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 4 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 13
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 100mg/d p.o., Dexamethason 3mg/d, RTX 2x 1000mg			

11.09.08 (135):

<u>Klinik:</u> insgesamt gebessert, Nase gebessert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 13
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 100mg/d p.o., Dexamethason 2mg/d			

13.10.08 (136):

<u>Klinik:</u> abends Beschwerden beim Bewegen im linken Auge, Nasensymptome unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : neg
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 100mg/d p.o., Dexamethason 3mg/d			

24.11.08 (137):

<u>Klinik:</u> vermehrt Kopfschmerzen, sonst Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 4 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 100mg/d p.o., Prednison 20mg/d			

22.12.08 (138):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 4 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 11
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 100mg/d p.o., Prednison 20mg/d			

02.02.09 (140):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 4 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 11

Konsequenz/Therapie: CYC 100mg/d p.o., Prednison 20mg/d

05.03.09 (141):

Klinik: Nase verkrustet, gebessert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 11
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: CYC 100mg/d p.o., Prednison 15mg/d

16.04.09 (142):

Klinik: Kopfklinik unverändert

MRT-Schädel im März: unveränderter Befund mit Schleimhautverdickungen in den Nasenhaupthöhlen, zweischichtige Verdickung der Meningen;

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 11
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: CYC 100mg/d p.o., Prednison 15mg/d

04.01.10 (151):

Klinik: Klinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 3	

Konsequenz/Therapie: CYC abgesetzt, MTX 20mg/Wo, Prednison 10mg/d

15.03.10 (153):

Klinik: verkrustete Nase, keine Kopfschmerzen

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 6
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 2	

Konsequenz/Therapie: MTX 20mg/Wo, Prednison 10mg/d

10.06.10 (156):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,5	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 7
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 2	

Konsequenz/Therapie: MTX 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d

27.09.10 (159):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 4
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 2	

Konsequenz/Therapie: MTX 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d

4.10 Patient 10 – Auswertung

Die 1938 geborene Patientin litt im Jahre 1989 an Augensymptomen (in den Unterlagen nicht näher beschrieben).

1. Akte nicht verfügbar

CYC von 1989 bis 1996, Umstellungsversuche auf AZA waren fehlgeschlagen

Z.n. Enukleation linkes Auge bei perforierender Skleritis

14.06.94 (1):

<u>Klinik:</u> hohe Produktion an Bronchialsekret, nicht blutig			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 1	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Ultralan 10mg/d, CYC 50mg/d p.o., TMS 1x/d			

10.01.95 (8): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 4
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> TMS war im August 94 beendet worden, 7,5mg/d Ultralan, CYC 50mg/d p.o.			

28.11.95 (18):

<u>Klinik:</u> intermittierend Kopfschmerzen, sonst keine Anzeichen für eine Reaktivierung der Krankheit			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 2	<u>BVAS 2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 3
	<u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS-K-2:</u> 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 7,5mg/d Ultralan, CYC 50mg/d p.o.			

30.05.96 (24):

<u>Klinik:</u> Augen-Konsil: Visus rechts regelrecht			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 1	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 4
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 1	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 7,5mg/d Ultralan, CYC 50mg/d alle 2 Tage p.o.			

29.08.96 (27): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX eingeleitet 10mg/Wo p.o., CYC 25mg/d, 7,5mg/d Ultralan			

27.11.96 (30): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC abgesetzt, MTX 10mg/Wo p.o., Ultralan 5mg/d			

04.09.97 (40): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 10mg/Wo p.o., Ultralan nach zwischenzeitlicher Reduktion auf 2,5mg/d nun abgesetzt			

26.02.98 (45): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² :
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 10mg/Wo p.o.,			

10.12.98 (55):

<u>Klinik:</u> vermehrt blutiges und eitriges Sekret aus der Augenhöhle links und der Nase, <u>MRT 15.12.98:</u> post-operativer Defektzustand mit kleinem Gewebeplus, ohne Progredienz			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 10,6	<u>BVAS 1:</u> 5 <u>BVAS-K-1:</u> 2	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Antibiose mit Klacid führte zu keiner Besserung, MTX auf 15mg/Wo p.o. erhöht			

08.06.99 (61): Remission

<u>Klinik:</u> Bekannter Kollaps des Nasenknorpels, reizloser Befund an enukleirtem Auge, Tracheostoma mit Aphonie ebenfalls bekannt, sonst keine keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 1 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 15mg/Wo p.o.			

14.12.99 (67): Remission

<u>Klinik:</u> zeitweise Sekret aus Auge, keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 15mg/Wo p.o.			

28.03.00 (70): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 15mg/Wo p.o.			

27.07.00 (74):

<u>Klinik:</u> diffuse Cephalgien und erschwerte Nasenatmung, Nasenabstrich mit Pseudomonas			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,3	<u>BVAS 1:</u> 3 <u>BVAS-K-1:</u> 3	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Ciprofloxacin 250 2x1 für 14d, MTX 15mg/Wo p.o.			

04.10.00 (77):

<u>Klinik:</u> weiterhin Cephalgien und Ostruktion der Nase, Schmerzen im Bereich des Auges akzentuiert, <u>MRT 23.10.2000:</u> kein Nachweis von neuem Granulationsgewebe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 1 <u>BVAS-K-2:</u> 1	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Kortisonstoßtherapie mit 40mg (darunter Besserung), MTX 15mg/Wo p.o.			

24.01.01 (80):

<u>Klinik:</u> vermehrt Kopfschmerzen, „verstopfte“ Nase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 1 <u>BVAS-K-2:</u> 1	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX 15mg/Wo p.o., Prednison von 5mg auf 10mg/d erhöht (im Verlauf auf 7,5mg/d reduzieren)			

22.03.01 (82):

<u>Klinik:</u> weiter starke Kopfschmerzen linke Kopfhälfte und Stechen im linken Auge			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 1 <u>BVAS-K-2:</u> 1	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX i.v. 20mg/Wo, Prednison 40mg initial für 5 Tage mit Reduktion auf 10mg in den nächsten 4 Wochen, Carbamazepin 200mg 0-0-1, nach 2 Wochen 1-0-1			

03.05.01 (84):

<u>Klinik:</u> nach Steroidstoß im März zunächst Besserung der Kopfschmerzen, unter Reduktion jetzt wieder mehr abendliche Kopfschmerzen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 1 <u>BVAS-K-2:</u> 1	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX i.v. 20mg/Wo, Prednison 10mg/d			

20.08.01 (87):

<u>Klinik:</u> unter Amitriptylin und Gabapentin Abnahme der Kopfschmerzen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 10mg/d			

17.12.01 (91):

<u>Klinik:</u> leichte Belastungsdyspnoe, keine Kopfschmerzen, gutes Befinden			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 1 <u>BVAS-K-2:</u> 1	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 10mg/d			

04.04.02 (95):

<u>Klinik:</u> leichte Belastungsdyspnoe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 1 <u>BVAS-K-2:</u> 1	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d			

05.12.02 (103): Remission

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d			

10.04.03 (107):

<u>Klinik:</u> Augenarzt: Progredienz des Orbitabefalls und Voranschreiten der nasalen Einziehung bds.			
--	--	--	--

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,7	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 4	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 3
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d			

07.08.03 (111):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,4	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 2
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d			

19.01.04 (116):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert, im November 2003 Tumorrezidiv Blase, TUR-B im 01/04			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,2	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 6
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d			

06.05.04 (120): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA, <u>MRT-Schädel</u> : kein Progress der Veränderungen, einzelne Stellen zeigen einen Rückgang der Schleimhautschwellung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : neg
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 5mg/d			

16.09.04 (124): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 10
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d (fraglich warum wieder erhöht?)			

10.02.05 (129):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert, zwischenzeitlich Kopfschmerzen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 1 <u>BVAS-K-1</u> : 1	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 7
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d			

16.06.05 (133): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 3
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d			

03.04.06 (143): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 9
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d			

07.08.06 (147): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 13
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d			

11.12.06 (151): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 13
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d			

08.08.07 (159): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 27
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d			

19.12.07 (163): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d			

07.05.08 (168):

<u>Klinik</u> : Doppelbilder rechts, keine Sinusitis, keine Hämoptysen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9	<u>BVAS 1</u> : 3 <u>BVAS-K-1</u> : 3	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 29
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d			

30.07.08 (170):

<u>Klinik</u> : deutliche Aktivität der GPA am rechten Auge: Skleritis, Keratomalazie, progressive muskuläre Beteiligung, offenes Tracheostoma ohne Sprechkanüle, Z.n. Enukektion, Sattelnase			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1</u> : 2 <u>BVAS-K-1</u> : 2	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 29
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d, Planung der Gabe von IFX			

27.08.08 (171):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,7	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 28
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d, IFX 300mg i.v. (1.Gabe) (wg. drohender Erblindung rechts)			

10.09.08 (172):

<u>Klinik</u> : Augenbefund gebessert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 26

	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 2	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d, IFX 300mg i.v. (2.Gabe)			

10.12.08 (175):

<u>Klinik</u> : Augenkonsil: Visus rechts 0,5 , Progress des Befundes			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1</u> : 3	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
	<u>BVAS-K-1</u> : 3	<u>BVAS-K-2</u> : 0	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d, IFX 300mg i.v. (3.Gabe)			

14.01.09 (176): Remission

<u>Klinik</u> : Augenkonsil: Visus rechts 0,6, gebessert, Abweichen der Augenachse, Gesichtsfeld nicht weiter eingeschränkt, sonst keine Symptome			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 0	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d, IFX 300mg i.v. (4.Gabe)			

18.02.09 (177): Remission

<u>Klinik</u> : Visus gleichbleibend, keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 15
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 0	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d, IFX 300mg i.v. (5.Gabe)			

27.03.09 (178): Remission

<u>Klinik</u> : subjektive Verschlechterung des Visus, keine Aktivitätszeichen der GPA, <u>MRT-Schädel</u> : Status idem zum Vorbefund, ohne Nachweis von neuen granulomatösen entzündlichen Herden im Sinne der GPA im Bereich der Resektion			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 21
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 0	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d, IFX 300mg i.v. (6.Gabe)			

22.04.09 (179): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 0	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d, IFX 300mg i.v. (7.Gabe)			

27.05.09 (180): Remission

<u>Klinik</u> : vermehrt Verschwommensehen, Visusverschlechterung konnte augenärztlich nicht objektiviert werden			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 28
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 0	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d, IFX 300mg i.v. (8.Gabe)			

01.07.09 (181): Remission

<u>Klinik</u> : keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,7	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 20
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 0	

Konsequenz/Therapie: MTX p.o. 20mg/Wo, Prednison 7,5mg/d, IFX 300mg i.v. (9.Gabe)

4.11 Patient 11 – Auswertung

Die 1956 geborene Patientin litt im Jahre 1996 an Krusten und Borken der Nase, an einer Skleritis des rechten Auges, Kopfschmerzen, Ohrenscherzen und einer pulmonalen Beteiligung

11.11.96 (1):

<u>Klinik:</u> Augenkonsil: Reizptosis, Skleritis rechts, Motilität frei, Bulbusverdrängung <u>HNO-Konsil:</u> Septumperforation, massive Krusten- und Borkenbildung. Rechtes Trommelfell zentrale Perforation, <u>CT-Schädel:</u> Z.n. NNH-OP, deutliche Gewebeformationen in Nasenhaupthöhle. Im Bereich der ehemaligen Siebbeinzellen linksbetont Destruktion der medialen Orbitawand rechts mit intraorbitalem Weichteilgewebe. Destruktion der knöchernen Schädelbasis im Bereich des Planum sphenoidale. Nahezu komplette Weichteilausfüllung des Sinus sphenoidalis und maxillaris links.			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 141	<u>BVAS 1:</u> 18 <u>BVAS-K-1:</u> 13	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 13
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 150mg/d p.o., Prednisonstoß 150mg (reduzieren bis auf 20mg/d), TMS 2x/d			

1.12.96 (2):

<u>Klinik:</u> nach Beginn der Therapie deutliche Besserung der Symptome			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 17	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 4
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 150mg/d p.o., Prednison 40mg/d (weiter reduzieren auf 20mg/d), TMS 2x/d			

17.01.-29-01-1997 (3):

<u>Klinik:</u> ausgeprägte Borkenbildung nasal, Granulomprogredienz (schlechte Nasentoilette) <u>16.01.97 NNH- CT:</u> Größenzunahme der weichteildichten Schwellung am medialen Rand der linken Kieferhöhle, Ausdehnung der tumorösen Veränderungen in Richtung rechts medialer Orbitawand. V.a. Größenprogredienz, Sputum: Nachweis von Staphylokokkus aureus			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 6,1	<u>BVAS 1:</u> 6 <u>BVAS-K-1:</u> 6	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 7
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC abgesetzt wegen Leukopenie, im Verlauf wegen gutem Ansprechen weiter geführt mit 100mg/50mg im täglichen Wechsel, Steroidstoß mit 50mg, bei Entlassung 40mg/d Prednison (weiter reduzieren auf 10mg/d), TMS 2x/d, Ciprofloxacin			

21.05.97 (7):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg.

Konsequenz/Therapie: CYC beendet, AZA 150mg/d p.o., Prednisolon 10mg/d, TMS 2x/d

02.07.97 (9):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 150mg/d p.o., Prednisolon 10mg/d, TMS 2x/d			

26.08.97 (10):

<u>Klinik:</u> mediale konjunktivale Rötung des rechten Auges, restliche Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,2	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 150mg/d p.o., Prednisolon 10mg/d, TMS 2x/d			

11.11.97 (13):

<u>Klinik:</u> Verschwommensehen, Exophthalmus rechts, Zunehmender Hörverlust, Nase konstanter Befund <u>Augenkonsil:</u> Episkleritis mit Übergang in Skleritis, Fundus o.B. <u>HNO-Konsil:</u> Paukenerguss links			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,5	<u>BVAS 1:</u> 14 <u>BVAS-K-1:</u> 9	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 3
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Parazentese und Paukenröhrchen links am 20.11, Steroidstoßtherapie mit 50mg Decortin, lokal am Auge Inflanephran, Absetzen von AZA, CYC-Therapie 150mg/d p.o., TMS 2x/d			

08.12.97 (14):

<u>Klinik:</u> deutliche Besserung der Symptome nach umgestellter Therapie			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 8 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 3
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 150mg/d p.o., Prednison 40mg/d, TMS 2x/d			

06.04.98 (18):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 4 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 3
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 150mg/d p.o., Prednison 7,5mg/d, TMS 2x/d			

03.09. – 18.09.98 (23):

<u>Klinik:</u> akzentuierter Hörverlust, Belastungsdyspnoe, Exophthalmus rechts, V.a. Episkleritis <u>MRT- Schädel:</u> bekannte granulomatöse Veränderungen im Bereich der NNH sowie der Orbita rechts. Diese haben im Bereich der Orbita zugenommen. Keine intrazerebralen Veränderungen. Frontobasal Verdickung und Anreicherung der Meningen als Ausdruck einer meningealen Reaktion bei fortgeschrittener orbitaler Entzündung. Proteus mirabilis im Nasenabstrich			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,9	<u>BVAS 1:</u> 11 <u>BVAS-K-1:</u> 9	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 4
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Paukenröhrchen am 17.09, lokal Inflanephran am Auge,			

Prednisonstoß 25mg/d, Ciprofloxacin , MTX 15mg/Wo, CYC abgesetzt

02.10.98 (24):

Klinik: weiterhin Exophthalmus rechts, Hörminderung, Augenkonsil: Visus rechts 0,8, links 0,9

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,2	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MTX abgesetzt wegen Lebertoxizität, CYC Bolus-Therapie 500mg p.o. (1. Bolus) alle 14 Tage, Prednison 20mg/d (wegen erhöhtem Augendruck), Ciprofloxacin

22.10.98 (24):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,6	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
---------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: CYC Bolus-Therapie 500mg p.o. (2. Bolus), Prednison 20mg/d, Ciprofloxacin

06.11.98 (25):

Klinik: seit 3 Tagen von der Nase und NHH ausgehender Druckschmerz, der sich im Kopf frontal und occipital manifestiert, Exophthalmus rechts, persistierende Hörminderung,

HNO-Konsil: komplett durch Borken verlegte Nasenhaupthöhle mit Foetor, links laterale Nasenwand granulomatöse Prozesse im Sinne der GPA, Okklusion der Nebenhöhlenostien

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,9	<u>BVAS 1</u> : 13 <u>BVAS-K-1</u> : 11	<u>BVAS 2</u> : 1 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 4
---------------------------------------	--	--	---------------------------------------

Konsequenz/Therapie: CYC Bolus-Therapie 600mg p.o. (3. Bolus), Prednison 20mg/d, Ciprofloxacin,

20.11.98 (25):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 2
--	--	--	---------------------------------------

Konsequenz/Therapie: CYC Bolus-Therapie 600mg p.o. (4. Bolus), Prednison 20mg/d, Radiatio des Auges ab 27.11.98, insgesamt 15 Bestrahlungen mit Gesamtdosis von 27 Gray

26.04.99 (29):

Klinik: starke Kopfschmerzen, Stridor, starkes Jucken des rechten Auges (Dakryozystitis), Proptosis rechts

CT NNH 07.01.99: Befundverschlechterung mit tumoröser Raumforderung im Bereich der NNH. Bds. fehlende Abgrenzbarkeit der medialen Orbitawand. Rechts nahezu vollständige Ausfüllung des Retroorbitalraums mit Tumorgewebe. V.a. Arrosion der Lamina cribrosa im Sinne eines Vorwachsens nach intrakraniell

CT Hals 27.01.99: subglottisch deutliche Verdickung der Trachealwand, Stenosierung in diesem Bereich

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 21	<u>BVAS 1</u> : 8 <u>BVAS-K-1</u> : 7	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg.
--------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: Besserung unter Prednisonstoß 100mg und Ciprobay, Etanercept 25mg s.c. 2x/Woche, Inzision der Dakryozystitis

23.06.99 (31):

<u>Klinik</u> : gebesserte Symptome unter Kortisonstoß und Etanercept, Rückgang der Lidschwellung und der Sklerokeratitis			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ :	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 8 <u>BVAS-K-2</u> : 7	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A..
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Etanercept 25mg s.c. 2x/Woche, Prednison 10mg/d			

September 99 (34):

<u>Klinik</u> : Planung der intensivierten Etanercept-Therapie auf täglich 25mg s.c., unter dieser Therapie konstante Kopfklinik und allgemeine Verbesserung des Zustandes,			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : keine Übernahme der Etanercept-Therapie durch Krankenkasse, fortführen mit CYC 50mg/d p.o., Prednison 20mg/d			

Oktober 99 (35):

<u>Klinik</u> : Progredienz der Trachealstenose unter CYC			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 5 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 50mg/d p.o., Steroidstoß für 5 Tage (keine Dosisangaben)			

I. Quartal 00:

<u>Klinik</u> : Exophthalmus mit Lidödem rechts sowie Bulbusfehlstellung, inspiratorischer Stridor, Kopfklinik unverändert, <u>Augen-Konsil</u> : Visus rechts Fingersehen, links 0,9 <u>HNO-Konsil</u> : subglottische Stenose stabil, Borken etwas weniger			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,5	<u>BVAS 1</u> : 3 <u>BVAS-K-1</u> : 3	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 50mg/2d p.o., Prednison 7,5mg/d			

Juli 00 (44):

<u>Klinik</u> : Verschlechterung der Klinik am Auge, <u>HNO-Konsil</u> : Progredienz der subglottischen Stenose			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 4,1	<u>BVAS 1</u> : 9 <u>BVAS-K-1</u> : 9	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 50mg/2d, Prednison 7,5mg/d, IFX 200mg Anfang August			

28.09.00 (46):

<u>Klinik</u> : starke Kopfschmerzen, insgesamt schlechtere Kopfklinik (ohne weitere Angaben)			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 11 <u>BVAS-K-1</u> : 11	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : einmalige Gabe von 600mg IFX i.v, CYC 50mg/2d, Prednison 7,5mg/d			

Dezember 00 (49):

<u>Klinik</u> : keine ausreichende Stabilisierung des Augenbefundes rechts unter Ausschöpfung aller medikamentöser Mittel			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ :	<u>BVAS 1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.

	BVAS-K-1: 5	BVAS-K-2: 3	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Enukeation Auge rechts und Granulomreduktion in der Orbita, Steroidinjektion in subglottische Stenose, AZA angesetzt (keine Dosisangabe), Prednison unverändert 7,5mg/d			

Februar 01 (51):

<u>Klinik:</u> Einengung des Gesichtsfeldes, retroorbitale Schmerzen nach temporal ausstrahlend bds., kein Stridor, Z.n. Enukeation rechtes Auge			
<u>MRT-Schädel 06.02:</u> im vgl. zum 5.10 2000 Z.n. Enukeation des rechten Auges, insgesamt sind die beschriebenen Manifestationen und postoperativen knöchernen Defekte annähernd größenkonstant. Deutliche Begleitreaktion der frontalen Meningen			
CRP (mg/dl) ¹ : 12,4	BVAS 1: 0 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 4 BVAS-K-2: 4	c-ANCA (U/ml) ² : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA wegen unzureichender Wirkung abgesetzt, Prednison 90mg/d dann Reduktion auf 40mg/d, IFX 200mg 3x/Wo			

März 01 (52):

<u>Klinik:</u> Visusminderung links bei retroorbitalem Krankheitsprozess unter Steroidreduktion: V.a. Affektion des N. opticus links im Bereich des Chiasmata			
<u>MRT vom 20.3.01:</u> unveränderte Raumforderung und knöcherne Defekte in der rechten Orbita, der Nasenhaupthöhle, den Siebbeinzellen, den Keilbeinhöhlen, und den Kieferhöhlen			
CRP (mg/dl) ¹ : k.A.	BVAS 1: 3 BVAS-K-1: 3	BVAS 2: 3 BVAS-K-2: 3	c-ANCA (U/ml) ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednison 90mg/d dann Reduktion auf 50mg/d,			

27.04.01:

<u>Klinik:</u> unter Steroiden Visusverbesserung,			
CRP (mg/dl) ¹ : 1,7	BVAS 1: 0 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 5 BVAS-K-2: 5	c-ANCA (U/ml) ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Wiederaufnahme der anti-TNF-Therapie mit IFX (400mg i.v.) in 2 Wochen Abständen (keine Angaben über weitere Medikation)			

02.08.01:

<u>Klinik:</u> Visus unverändert			
<u>MRT Orbita:</u> Destruktion des Mittelgesichts sowie der rechten Orbita bei bekannter GPA. Das granulomatös-entzündliche Gewebe wächst nach dorsal bis in die ventralen Anteile des Sinus cavernosus sowie in die Fossa pterygopalatina bds. ein, auf der linken Seite wird der N. opticus erreicht, Ausdehnung nach intrakranial im Sinne einer meningealen Beteiligung vorliegen. Keine Veränderungen zum Vorbefund im März 2001			
CRP (mg/dl) ¹ : k.A.	BVAS 1: 0 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 3 BVAS-K-2: 3	c-ANCA (U/ml) ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> IFX 400mg i.v., keine Angaben über weitere Medikation			

24.09.01:

<u>Klinik:</u> HNO-Konsil: Soorrezidiv, Nase trocken mit festen Borke			
CRP (mg/dl) ¹ : 2	BVAS 1: 0	BVAS 2: 3	c-ANCA (U/ml) ² : neg

	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 3	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : IFX 400mg i.v.,			

13.05.02:

- MRT : im vgl. zum 15.11.01 keine Befundänderung, ausgedehnte Tumorinfiltration in rechter Orbita, in beiden Kieferhöhlen sowie Ethmoidalzellen mit Einbruch bis nach intrakraniell und Vorwachsen in die linke Orbitaspitze sowie kaudal in den Orbitaboden

30.10.02:

- MRT: kein Befundprogress

05.03.03 (76):

<u>Klinik</u> : <u>Augenkonsil</u> : konstanter ophthalmologischer Befund, Z.n. Enukleation rechts, Visus links 0,2 - 0,3, Tension normoton, hintere Schalenrübung, diffuse Optikusatrophie			
<u>HNO-Konsil</u> : Hörgang reizlos, Nase Borken eher zunehmend, NNH trocken, Mundraum reizlos			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,6	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 3	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : 32. Gabe IFX 200mg i.v. (alle 6 Wochen), TMS 2x2/d, Prednison 17,5mg/d p.o.			

Dezember 03 (84):

<u>Klinik</u> : Visusminderung links mit retroorbitalem Krankheitsprogress			
<u>MRT 15.10.03</u> : Progredienz des Weichteilprozesses in der linken Orbita und zunehmender Proptosis des Bulbus. N. opticus ich nach medial verlagert. Unveränderte Darstellung des Befalls der NNH und Meningen in der vorderen Schädelgrube. Z.n. Bulbus-oculi Prothese rechts. Z.n. Ausräumung Nasenhaupthöhlen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,1	<u>BVAS 1</u> : 6	<u>BVAS 2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : neg
	<u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS-K-2</u> : 3	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : IFX abgesetzt, AZA 1. Bolus 1800mg, Prednison 15mg/d p.o., TMS 1x1/d			

02.03.04 + 31.03.04 (87):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 9,1+7,3	<u>BVAS 1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : neg
	<u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS-K-2</u> : 5	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 4. und 5. Bolus 1800mg i.v., Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

28.04.04 – 05.05.04 (88):

<u>Klinik</u> : Rötung linkes Auge ohne Visusverschlechterung (Keratokonjunktivitis), sonst keine Beschwerden, leicht progredienter Exophthalmus links, persistierend eingeschränkter Visus (Verschlechterung von 0,1 auf 0,05)			
<u>MRT-Orbita</u> : Progress intrakraniell und intraorbital			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 6,3+0,8	<u>BVAS 1</u> : 6	<u>BVAS 2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : neg
	<u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS-K-2</u> : 3	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 6. Bolus 1800mg i.v., Kortisonstoß (keine Dosisangabe) dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

24. – 26.05.04 (89):

<u>Klinik</u> : Visus idem, weiterhin Rötung linkes Auge, Exophthalmus links
--

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 7,9+2,8	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 7. Bolus 1800mg i.v., Kortisonstoß 75mg /d dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

21. – 23.06.04 (90):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 8,9+2,6	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : neg
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 8. Bolus 1800mg i.v. in 36std, Kortisonstoß 75mg /d dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

20.- 22.07.04 (91):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 9,9+2,9	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : neg
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 9. Bolus 1800mg i.v., Kortisonstoß 75mg /d dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

17. – 19.08.04 (92):

<u>Klinik</u> : Konjunktivitis linkes Auge, keine Verschlechterung des Visus, Auge-Konsil: Optikusatrophie, Visus 1/20 <u>Bildgebung</u> : MRT: kein Progress der orbitalen Granulome und der meningealen Beteiligung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 9,1+5,5	<u>BVAS 1</u> : 1 <u>BVAS-K-1</u> : 1	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 10. Bolus 1800mg i.v., Kortisonstoß 75mg /d dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

15. -17.09.04 (93):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 7,1	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 11. Bolus 1800mg i.v., Kortisonstoß 75mg /d dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

11. – 13.10.04 (94):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 6,9	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 2
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 12. Bolus 1800mg i.v., Kortisonstoß 75mg /d dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

08. – 10.11.04 (95):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 5,4	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 6 <u>BVAS-K-2</u> : 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.

Konsequenz/Therapie: AZA 13. Bolus 1800mg i.v., Kortisonstoß 75mg /d dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d

06. – 08.12.04 (96):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 4,3+3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 14. Bolus 1800mg i.v., Kortisonstoß 50mg /d dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

03. – 06.01.05 (97):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 5,7+2,7	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 15. Bolus 1800mg i.v., Kortisonstoß 50mg /d dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

10. – 17.02.05 (98):

<u>Klinik:</u> akute Visusverschlechterung, Hornhautulcus mit Randkeratitis			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 4,6+1,1	<u>BVAS 1:</u> 3 <u>BVAS-K-1:</u> 3	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 16. Bolus 1800mg i.v., Kortisonstoß 50mg /d dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d, Steroidinjektion ins Auge, topische Antibiose mit Floxal			

07. – 09.03.05 (99):

<u>Klinik:</u> Exophthalmus links bei leichter Rötung der Konjunktiven, <u>Augenkonsil:</u> Randkeratitis gebessert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,1	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 17. Bolus 1800mg i.v., Kortisonstoß 50mg /d dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d, Steroidinjektion ins Auge, topische Antibiose mit Floxal			

04. – 06.04.05 (100):

<u>Klinik:</u> vermehrt Kopfschmerzen frontal, passagere Visusverschlechterung, <u>Augenkonsil:</u> unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 7,8+3,1	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 18. Bolus 1800mg i.v., Kortisonstoß 50mg /d dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d, topische Antibiose mit Floxal			

02. – 04.05.05 (101):

<u>Klinik:</u> intermittierend kompletter Visusverlust, dann wieder leichte Besserung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 7,7+ 2	<u>BVAS 1:</u> 6 <u>BVAS-K-1:</u> 6	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 19. Bolus 1800mg i.v., Fortecortinstoß 3x 24mg i.v. dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d, topische Antibiose mit Floxal			

04. – 06.07.05 (103):

<u>Klinik:</u> wieder Besserung nach dem letzten Zyklus, jetzt aber wieder Verschlechterung mit Kopfschmerzen, Exophthalmus mit ausgeprägter Rötung des Auges			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 12,6+3,5	<u>BVAS 1:</u> 5 <u>BVAS-K-1:</u> 5	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 21. Bolus 1800mg i.v., IFX 500mg i.v. (1. Gabe), Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

02. – 04.08.05 (104):

<u>Klinik:</u> deutliche Besserung des Visus, Exophthalmus links mit Rötung des Auges			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 11,4+6,8	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 22. Bolus 1800mg i.v., IFX 500mg i.v. (2. Gabe), Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

22. – 24.08.05:

<u>Klinik:</u> nach letzter IFX-Gabe keine Besserung des Visus, Exophthalmus links und Rötung des Auges			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 7,1	<u>BVAS 1:</u> 3 <u>BVAS-K-1:</u> 3	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 23. Bolus 1800mg i.v., IFX abgesetzt, Steroidstoß 3x 50mg Prednison dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

20. – 22.09.05 (105):

<u>Klinik:</u> Exophthalmus links mit Rötung des Auges, Visus nahezu aufgehoben, nach letztem Steroidstoß keine Visusbesserung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 17,6+7,1	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA 24. Bolus 1800mg i.v., Adalimumab 40mg/Wo s.c., Steroidstoß 3x 50mg Prednison dann weiter mit Prednison 15mg/d, TMS 1x1/d			

03.10.05 – 2.12.05 (106):

<u>Klinik:</u> progrediente retrobulbäre und periorbitale Schmerzen mit Druckgefühl, NNH klopfschmerzhaft, Exophthalmus links, reizfreie Konjunktiven			
<u>Bildgebung:</u> Progress der meningealen Beteiligung, Marklagerödem im Frontalhirnbereich, daraus folgend Vigilanzminderung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 31,9+6,2	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 2
<u>Konsequenz/Therapie:</u> AZA und Adalimumab abgesetzt, Alemtuzumab (9 malige Gabe während stationärem Aufenthalt, kum. Dosis von 343mg), Fortecortinstoß 24mg i.v. (während stationärem Aufenthalt reduziert) bei Entlassung Prednison 20mg/d p.o., TMS 1x1/d			

09.12.05 (108):

<u>Klinik:</u> gebesserter Exophthalmus, gebesserte Vigilanz			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 14,9	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.

Konsequenz/Therapie: Dexamethason 4mg/d (wegen erhöhten Entzündungszeichen), TMS 1x1/d

03.01.06 + 17.01.06 (109)

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 2
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 6	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednisolon 15mg/d p.o., TMS 1x1/d			

31.01.06 + 23.02.06 + 04.04.06 + 25.04.06 + 11.07.06 + 24.08.06:

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>MRT 31.01.06:</u> status idem im vgl. zur Voruntersuchung am 21.11.05			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,8 – 5,8	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 2
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 6	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Prednisolon 12,5 mg/d p.o., TMS 1x1/d			

02.11.06 (119):

<u>Klinik:</u> progredienter Exophthalmus links mit geröteter Konjunktiva			
<u>MRT:</u> Progress der meningealen Beteiligung im Rahmen der GPA, insbesondere links frontotemporal, jedoch auch Progress locoregionär im Bereich des Gesichtsschädels und der Orbita.			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3	<u>BVAS 1:</u> 5	<u>BVAS 2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 5	<u>BVAS-K-2:</u> 5	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Steroidstoßtherapie (keine Dosisangabe) dann weiter mit Prednisolon 12,5mg/d p.o., TMS 1x1/d			

27.02.07 (122):

<u>Klinik:</u> subjektiv keine Beschwerden, Exophthalmus links mit geröteter Konjunktiva			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 4,4	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 6	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Prednisolon 10mg/d p.o., TMS 1x1/d			

17.04.07 + 29.05.07 + 10.07.07 (123-126):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,3 + 2	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 6	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Prednisolon 10mg/d p.o., TMS 1x1/d			

21.08.07 + 02.10.07 + 12.02.08 + 08.04.08 + 03.06.08 + 29.07.08 (127-138):

<u>Klinik:</u> weiterhin Exophthalmus, Kopfklinik unverändert			
<u>MRT 21.08.07:</u> keine Befundänderung hinsichtlich des meningealen, orbitalen und sinusalen Befalls,			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1- 1,9	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : <20
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 6	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Prednisolon 7,5mg/d p.o., TMS 1x1/d			

12. – 20.11.08 (142):

<u>Klinik:</u> Hb-relevante Epistaxis, Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 9,3+<0,3	<u>BVAS 1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
	<u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS-K-2:</u> 6	

Konsequenz/Therapie: LEF 20mg/d p.o., Prednisolon 50mg initial, dann weiter mit 20mg/d und weiter reduzieren bei Entlassung, Ampicillin/Combactam, TMS 1x1/d

22.12.08 + 26.01.09 + 21.04.09 (143-147):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1- 0,8	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 6,5+6,4
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Prednisolon 7,5mg/d p.o., TMS 1x1/d			

30.07.09 + 27.08.09 + 01.10.09 + 03.11.09 + 18.02.10 (148-155):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,7 – 1,5	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 5,3+8,7
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Prednisolon 7,5mg/d p.o., TMS 1x1/d			

29.04.10 + 27.05.10 (157-158):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,8+2,2	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 15,9
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Prednisolon 7,5mg/d p.o., TMS 1x1/d			

24.06.10 (159):

<u>Klinik:</u> Konjunktiva links leicht gerötet, sonst Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,6	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 28
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Prednisolon 7,5mg/d p.o., TMS 1x1/d			

12.08.10:

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,9	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 44
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Prednisolon 7,5mg/d p.o., TMS 1x1/d			

16.09.10:

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 3,1	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 36
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Prednisolon 7,5mg/d p.o., TMS 1x1/d			

28.10.10:

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,2	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Prednisolon 7,5mg/d p.o., TMS 1x1/d			

4.12 Patient 12 – Auswertung

Die 1973 geborene Patientin litt im Jahre 1989 an Ulzerationen im Nasen-Rachen-Raum, blutigem Schnupfen, Husten, und einer Sinusitis. Im Folgejahr kamen Arthritiden, blutige Zahnfleischentzündungen, eine pulmonale Beteiligung, eine Nierenbeteiligung mit Erythrozyturie und Proteinurie, Heiserkeit und blutige Durchfälle hinzu.

15.08.90 (1):

<u>Klinik:</u> blutige Zahnfleischentzündung, Aphonie und Heiserkeit, Schnupfen, Husten			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1:</u> 24 <u>BVAS-K-1:</u> 7	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 100mg/d p.o., Ultralan 60mg/d			

07.09.90 (2):

<u>Klinik:</u> insgesamt Besserung der Kopfklinik			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 4 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 100mg/d p.o., Ultralan weiter (keine genaue Dosisangabe für Reduktionsschema)			

11.04.91 (9):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 75mg/d p.o., Ultralan 7,5mg/d			

31.05.91 (10):

<u>Klinik:</u> notfallmäßige Vorstellung: akzentuierte Atemnot mit Stridor			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 8 <u>BVAS-K-1:</u> 5	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 75mg/d p.o., Ultralan 15mg/d			

08.08.91 (13):

<u>Klinik:</u> Stridor, sonst keine Auffälligkeiten			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC 25mg/d p.o., Ultralan 10mg/d, AZA 50mg/d p.o.			

22.10.91 (15):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> laserchirurgische Abtragung von subglottischem Granulations- und Narbengewebe			

Dezember 91 (17):

<u>Klinik:</u> Z.n. mehrfacher laserchirurgischer Abtragung der Stenose der Subglottis
--

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 150mg/d p.o., CYC abgesetzt, Ultralan 10mg/d, TMS 1x1/d			

Februar 92 (19):

<u>Klinik</u> : Dyspnoe, Stridor, zunehmende aphone Stimme			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Tracheotomie, laserchirurgische Intervention, AZA 150mg/d p.o., Ultralan 10mg/d, TMS 1x1/d			

06.07.92 (24):

<u>Klinik</u> : weiterhin instabile Situation der subglottischen Stenose			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA abgesetzt, CYC 100mg/d p.o., Ultralan 7,5mg/d, TMS (nicht dokumentiert ob es weiter gegeben wurde)			

Juni 93 (35):

<u>Klinik</u> : Z.n. mehrmaliger Bougierung und laserchirurgischen Intervention, Z.n. Tracheostomaanlage, Situation der subglottischen Stenose weiterhin instabil			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC abgesetzt, AZA 100mg/d, Ultralan (keine Dosisangabe)			

16.12.93 (41):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : neg
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA 100mg/d p.o., Ultralan 2,5mg/d			

Mai 94 (46):

<u>Klinik</u> : blutige Sekretion aus Tracheostoma, Cephalgien, erschwerte Nasenatmung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 12 <u>BVAS-K-1</u> : 7	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA abgesetzt, Ultralan 50mg/d, CYC 100mg/d			

07.06.94 (47):

<u>Klinik</u> : bessere Nasenatmung, kein blutiges Sekret aus Tracheostoma			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 96	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 74
<u>Konsequenz/Therapie</u> : CYC 100mg/d p.o., Ultralan 50mg/d			

07.07.94 (48):

<u>Klinik</u> : gebesserte Klinik (ohne genaue Angaben)			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 49	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 1 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 48

Konsequenz/Therapie: CYC 100mg/d p.o., Ultralan 15mg/d

05.10.94 (51):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 14	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 1 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 23
--------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: CYC 100mg/d p.o., Ultralan 7,5mg/d, TMS 1x1/d (seit August)

14.12.94 (53):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 6	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 13
-------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: CYC 100mg/d p.o., Ultralan 7,5mg/d, TMS 1x1/d

30.11.95 (64):

Klinik: Z.n. Trachealkanülenentfernung im Juli 95, Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 20
--	--	--	--

Konsequenz/Therapie: CYC 50mg/d p.o., Ultralan 7,5mg/d, TMS 1x1/d

15.04.96 (69):

Klinik: Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 4	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 11
-------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: CYC 50mg alle 2d p.o., Ultralan 5mg/d, TMS 1x1/d

23.10.96 (75):

Klinik: (im Verlauf MTX angesetzt) gutes Befinden, etwas Auswurf, leichte Dyspnoe, vermehrt Heiserkeit

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 4	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 2	<u>BVAS 2:</u> 1 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 24
-------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: MTX 15mg/Wo, Prednison 5mg/d, TMS abgesetzt wegen Interaktion mit MTX

07.07.97 (84):

Klinik: Skleritis, Tränenkanalstenose, eitriges Sekret aus linken Tränenkanal, keine Doppelbilder, Z.n. Tracheostomaverschluss im März 97

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 7	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 2	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 7
-------------------------------------	--	--	---------------------------------------

Konsequenz/Therapie: MTX abgesetzt, CYC 50mg/d p.o., Ultralan 5mg/d

09.06.98 (95):

Klinik: Tränengangverschluss links, sonst keine Beschwerden

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
--	--	--	--

Konsequenz/Therapie: CYC war im November 97 wegen hoher Kumulativdosis abgesetzt worden, seither Ultralan 5mg/d, TMS 2x1/d

06.10.98 (96):

<u>Klinik:</u> Tränenangstenose links			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 8
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Ultralan 5mg/d, TMS 2x1/d			

Februar 99 (103):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ :	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² :
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Dacryocystorhinostomie links, Ultralan 5mg/d, TMS 2x1/d			

13.09.99 (110):

<u>Klinik:</u> behinderte Nasenatmung, vermehrt Cephalgien, konstante Dysphonie bei chronisch-rezidivierender Trachealstenose			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 7	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 3	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 9
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Ultralan 2,5/5mg/d im Wechsel, TMS 2x1/d, Refobacin-Augentropfen			

20.10.99 (111):

<u>Klinik:</u> zunehmende Beschwerden von Seiten der Tränenangstenose links in Form von Sekret, behinderte Nasenatmung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ :10	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 2	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 100mg über 3 Tage dann 20mg/d p.o., Ultralan 2,5/5mg/d im Wechsel, TMS 2x1/d			

17.11.99 (112):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 7	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Ultralan 5mg/d, TMS 2x1/d			

21.01.00 (114):

<u>Klinik:</u> zunehmend Cephalgien und Sinusitis, sonst Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1:</u> 3 <u>BVAS-K-1:</u> 3	<u>BVAS 2:</u> 2 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 6
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Ultralan 5mg/d, TMS 2x1/d			

10.03.00 (116):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 4 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 6
<u>Konsequenz/Therapie:</u> LEF 20mg/d p.o., Ultralan 5mg/d, TMS 2x1/d			

19.05.00 (118):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
---------------------------------------	--	--	--

MRT: Weichteilgranulation in den Sinus maxillares bzw. ethmoidales bis an die linke Orbita reichend, ohne Kompression von Muskeln oder Nerven

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,4	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 4 <u>BVAS-K-2</u> : 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 7
---------------------------------------	--	--	---------------------------------------

Konsequenz/Therapie: LEF 20mg/d p.o., Ultralan 5mg/d, TMS 2x1/d

25.08.00 (121):

Klinik: Cephalgien zunehmend, Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 12	<u>BVAS 1</u> : 4 <u>BVAS-K-1</u> : 1	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
--------------------------------------	--	--	--

Konsequenz/Therapie: LEF 20mg/d p.o., Ultralan 5mg/d, TMS 2x1/d

Juni 01 (131):

Klinik: rotes geschwollenes Auge, Schmerzen, Stridor und Dysphagie gleichbleibend, zunehmende nasale Borkenbildung, blutiger Schnupfen, Pansinusitis

MRT und CT: hochgradiger V.a. Beteiligung der linken Orbita, granulomatöses Weichteilgewebe entlang der Lamina papyracea flach mit in den Orbitatrichter, V.a. Beteiligung der linken Stirnhöhle. Kieferhöhle bds. Schleimhautschwellung (Klinik als infektiöse Pansinusitis gewertet)

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 9,5	<u>BVAS 1</u> : 11 <u>BVAS-K-1</u> : 9	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 9
---------------------------------------	---	--	---------------------------------------

Konsequenz/Therapie: LEF 30mg/d p.o., Ultralan 10mg/d, TMS 2x1/d, Unacid

06.09.01 + 20.09.01 (131):

Klinik: Progress der granulomatösen Formationen im Bereich des Gesichtsschädels, Kopfklinik unverändert

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,6+0,5	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 7+7
---	--	--	---

Konsequenz/Therapie: LEF abgesetzt, 1.+2. IFX-Gabe 200mg i.v. (Intervall 14d), k.A. über Steroide, k.A. über TMS

11.10.01 + 25.10.01 (135):

Klinik: Augenentzündung rückläufig, weniger blutiges, nasales Sekret, 2 Wochen nach der Infusion Zunahme der nasalen Borkenbildung und blutiger Schnupfen.

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,2+0,6	<u>BVAS 1</u> : 9 <u>BVAS-K-1</u> : 9	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 6+9
---	--	--	---

Konsequenz/Therapie: 3.+4. IFX-Gabe 200mg i.v. (Intervall 21d+14d),, MTX 10mg/Wo p.o., k.A. über Steroide, k.a. über TMS

08.11.01 + 22.11.01 (136):

Klinik: gebesserte klinische Situation, keine genaueren Angaben

<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1+0,7	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 4 <u>BVAS-K-2</u> : 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 13+13
---	--	--	---

Konsequenz/Therapie: 5.+6. IFX-Gabe 200mg i.v. (Intervall 14d),, MTX 10mg/Wo p.o., k.A. über Steroide, k.a. über TMS

06.12.01 + 20.12.01 (138):

<u>Klinik:</u> gebesserte klinische Situation, keine genaueren Angaben			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,9+0,4	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 12+15
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 7.+8. IFX-Gabe 200mg i.v. (Intervall 14d),, MTX 10mg/Wo p.o., k.A. über Steroide, k.a. über TMS			

07.01.02 + 31.01.02 (139):

<u>Klinik:</u> nach verlängertem Intervall der IFX-Gabe klinische Akzentuierung (eher der Allgemeinsymptome), zum Ende des Intervalls vermehrte Nasensymptome (Borken+ blutiger Schnupfen)			
<u>MRT:</u> Zunahme der Weichteilformation im Bereich der Orbita			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5+2,2	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 4 <u>BVAS-K-2:</u> 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 16
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 9.+10. IFX-Gabe 200mg i.v. (Intervall 17d+24d),, MTX 10mg/Wo p.o., am 31.01 MTX auf 12,5mg erhöht, k.A. über Steroide, k.a. über TMS			

21.02.02 (140):

<u>Klinik:</u> zum Ende des Intervalls vermehrt Nasensymptome (Borken und blutiger Schnupfen)			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,2	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 13
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 11. IFX-Gabe 200mg i.v. (Intervall 21d),, MTX 12,5mg/Wo p.o., k.A. über Steroide, k.a. über TMS			

07.03.02 + 21.03.02 (141):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 12.+13.. IFX-Gabe 200mg i.v. (Intervall 14d),, MTX 12,5mg/Wo p.o., am 21.03 MTX auf 15mg erhöht, k.A. über Steroide, k.a. über TMS			

04.04.02 + 25.04.02 (142):

<u>Klinik:</u> Weichteilprogress noch nicht ausreichend kontrolliert, bei ansonsten zufriedenstellender, konstanter Klinik, zum Ende des Intervalls vermehrt Borken und blutiger Schnupfen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,3+1,1	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 15+16
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 14.+15. IFX-Gabe 200mg i.v. (Intervall 14d+21d),, MTX 12,5mg/Wo p.o., am 25.04 MTX auf 17,5mg erhöht, k.A. über Steroide, k.a. über TMS			

16.05.02 (143):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 16
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 16. IFX-Gabe 200mg i.v. (Intervall 22d),, MTX 17,5mg/Wo p.o., k.A. über Steroide, k.a. über TMS			

12.07.02 (144):

<u>Klinik:</u> Augenkonsil: keine Doppelbilder, keine Schmerzen, Visus bds. 1,0			
<u>MRT</u> im vgl. zu April 02: kein weiterer Progress des Weichteilgewebes sichtbar			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Z.n. 19. IFX-Gabe 200mg i.v. (Intervall 14d),, MTX 20mg/Wo p.o., Prednisolon 5mg/d, k.a. TMS 2x1/d			

29.11.02 (148)

<u>Klinik:</u> Augenkonsil (07.11): Visus bds. 1,2, dezente hintere Schalenentrübung (Steroideffekt), Fundus regelrecht, keine entzündlichen Veränderungen, bekannter dezenter Exophthalmus ohne Progression im vgl. zum Vorbefund, linkes Auge jetzt mit 1mm Höherstand			
<u>MRT</u> vom 16.10: Zunahme des intrakonalen GPA in der linken Orbita von 1,5cm auf 2cm Durchmesser. Das Granulom erstreckt sich von den Meningen ohne intrakranielle Infiltration bis zum inneren Augwinkel. Rechte Orbita unbeteiligt.			
NNH status idem			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> IFX-Gabe 200mg i.v., MTX 20mg/Wo p.o., Prednisolon 5mg/d, TMS 2x1/d, Bestrahlung der Orbita mit 40Gy (22 Zyklen)			

02.04.03 (153):

<u>Klinik:</u> Schmerzen im Bereich des linken Auges, die sich über das linke Ohr auf das Hinterhaupt ausstrecken. Schwellung um das periorbital links			
<u>MRT:</u> Progress der Granulome in der linken Orbita			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> IFX-Gabe 200mg i.v., MTX 20mg/Wo p.o., Prednisolon 5mg/d, TMS 2x1/d			

14.05.03 (154):

<u>Klinik:</u> keine Besserung der Augenklunik, Zunahme der Kopfschmerzen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 18
<u>Konsequenz/Therapie:</u> IFX und MTX abgesetzt, 1. Gabe AZA Hochdosistherapie 1800mg/36h, Prednisolon 30mg/d, TMS 2x1/d			

11.06.03 (155):

<u>Klinik:</u> Kopfschmerzen sistieren in ersten 2 Wochen nach AZA, werden wieder stärker in 2 Wochen vor nächster Gabe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ² : 14
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 2. Gabe AZA Hochdosistherapie 1800mg/36h, Prednisolon 15mg/d, TMS 2x1/d			

09.07.03 (156):

<u>Klinik:</u> Kopfschmerzen sistieren in ersten 3 Wochen nach AZA, werden wieder stärker in der letzten			
--	--	--	--

Woche vor nächster Gabe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,7	<u>BVAS 1</u> : 1 <u>BVAS-K-1</u> :1	<u>BVAS 2</u> : 5 <u>BVAS-K-2</u> : 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 12
<u>Konsequenz/Therapie</u> : 3. Gabe AZA Hochdosistherapie 1800mg/36h, Prednisolon 15mg/d, TMS 2x1/d			

August 03 (157):

<u>Klinik</u> : weiter Kopfschmerzen, Augenschwellung und -rötung, seit einigen Tagen Husten und gelblicher Auswurf, HNO unauffällig			
<u>Bildgebung</u> : eher Zunahme der Granulome, kein Progress außerhalb der Orbita oder Befall neuer Strukturen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,3	<u>BVAS 1</u> : 2 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 4 <u>BVAS-K-2</u> : 4	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 11
<u>Konsequenz/Therapie</u> : 4. Gabe AZA Hochdosistherapie 1800mg/36h, Prednisolon 15mg/d, TMS 2x1/d			

November 03 (160):

<u>Klinik</u> : Zunahme Exophthalmus links von 1mm auf 3mm, eingeschränkte Beweglichkeit, Doppelbilder, Abnahme Visus auf 0,5, Schwellung der Papille			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1</u> : 6 <u>BVAS-K-1</u> : 6	<u>BVAS 2</u> : 1 <u>BVAS-K-2</u> : 1	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : AZA abgesetzt, Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., MTX 15mg/Wo p.o., Prednisolon 15mg/d, TMS 2x1/d			

Dezember 03 (161):

<u>Klinik</u> : weniger Schmerzen, Exophthalmus subjektiv und objektiv gebessert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 6 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 1 <u>BVAS-K-1</u> : 1	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., MTX 15mg/Wo p.o., Prednisolon 15mg/d, TMS 2x1/d			

März 04 (164):

<u>Klinik</u> : Verschlechterung mit Zunahme der Schmerzen und des retroorbitalen Druckes			
<u>MRT</u> : deutlicher Befundprogress, Übergreifen auf die rechte Orbita, Progress nach kaudal in den linken Sinus maxillaris.			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,4	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 7	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : >100
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Adalimumab 40mg/Woche s.c., MTX 20mg/Wo i.v., Prednisolon 15mg/d, TMS 2x1/d			

April 04 (165):

<u>Klinik</u> : Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 126
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., MTX abgesetzt, CYC 100mg/d p.o., Prednison 17,5mg/d., TMS 2x1/d			

Mai 04 (166):

<u>Klinik:</u> gebesserter Zustand, Exophthalmus rückläufig, Schmerzsymptomatik besser			
<u>Augenarzt:</u> Visus stabil bis besser, rechts 1,2 links 0,3, Fundus dezente Papillenschwellung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2,6	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 96
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Adalimumab 40mg/2Wochen s.c., MTX abgesetzt, CYC 100mg/d p.o., Prednison 17,5mg/d, TMS 2x1/d			

Juni 04 (167):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Adalimumab abgesetzt, CYC 100mg/d p.o., Prednison 10mg/d, TMS 2x1/d			

03.08.04 (169):

<u>Klinik:</u> subjektiv schlechterer Visus, zunehmende Blendungsempfindlichkeit, <u>MRT:</u> Progress der Orbita			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 2	<u>BVAS 1:</u> 6 <u>BVAS-K-1:</u> 6	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 75
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., CYC 100mg/d p.o., Prednison 10mg/d, TMS 2x1/d			

06.01.05 (174):

<u>Klinik:</u> in den letzten Monaten zufriedenstellender Verlauf, jetzt: Progress der Erkrankung mit V.a. Opticusläsion, unveränderter Exophthalmus			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,1	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 77
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., CYC 100mg/d p.o., Prednison 10mg/d, TMS 2x1/d			

11.02.05 (175):

<u>Klinik:</u> keine genauen Angaben <u>MRT 11.02.05:</u> Status idem bei ausgedehntem Befall der linken Orbita, der Nasenhaupthöhle sowie der ehemaligen NNH, rechte Orbita stellt sich frei dar			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC abgesetzt, Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., Prednison 7,5mg/d, TMS 2x1/d			

05.04.05 (177):

<u>Klinik:</u> diskreter Exophthalmus, Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 65
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., Prednison 7,5mg/d, TMS 2x1/d			

21.09.05 (182):

<u>Klinik:</u> Visusverschlechterung links, Kopfschmerzen			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 1. Gabe CYC 1000mg i.v., Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., 8mg/d Fortecortin i.v. (für 3 Tage), dann weiter Prednison 25mg/d, TMS 2x1/d			

20.10.05 (183):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert, krustiger Schnupfen und Heiserkeit unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 2. Gabe CYC 1000mg i.v., Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., Prednison 20mg/d, TMS 2x1/d			

16.11.05 (184):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 20
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 3. Gabe CYC 1000mg i.v., Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., Prednison 15mg/d, TMS 2x1/d			

14.12.05 (185):

<u>Klinik:</u> mehr Heiserkeit und Auswurf, sonst Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1:</u> 5 <u>BVAS-K-1:</u> 5	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 6	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 16
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 4. Gabe CYC 1000mg i.v., Adalimumab abgesetzt wegen erhöhtem Malignomrisiko in der Kombination mit CYC., Prednison 10mg/d, TMS 2x1/d			

11.01.06 (186):

<u>Klinik:</u> Schmerzen im linken Auge mit Visusverschlechterung, Heiserkeit, Protrusio bulbi links			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1:</u> 5 <u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 17
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 5. Gabe CYC 1000mg i.v., 8mg/d Fortecortin für 3 Tage, dann weiter mit Prednison 12,5mg/d, TMS 2x1/d			

08.02.06 + 17.02.06 : (187):

<u>Klinik:</u> nach dem 5. Bolus: erst Besserung der Protrusion und des Visus, dann aber rasche Verschlechterung: Erhöhung der Steroide von 12,5mg Prednison auf 4mg Dexamethason über 7 Tage, darunter klinische Besserung. Nach umstellen auf 12,5mg Prednison wieder Verschlechterung (Neuritis nervi optici), Wechsel auf Dexamethason 2x8mg/d p.o. , Besserung nach 2 Tagen mit Visusverbesserung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7+<0,3	<u>BVAS 1:</u> 6 <u>BVAS-K-1:</u> 5	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 17
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 6. Gabe CYC 1000mg i.v., Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., Dexamethason 3mg/d im Verlauf weiter auf 2mg/d reduziert, TMS 2x1/d			

08.03.06 (188):

<u>Klinik:</u> Borken der Nase fortbestehend, unter Reduktion auf 2mg Dexamethason mehr Schmerzen am Auge			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 11
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 7. Gabe CYC 1000mg i.v., Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., Dexamethason 3mg/d mit erneutem Versuch auf 2mg im Verlauf zu reduzieren, TMS 2x1/d			

29.03.06 (189):

<u>Klinik:</u> unter Dexamethason- Reduktion von 3 auf 2mg wieder Visusverschlechterung, Schmerzen, Gesichtsfeldeinschränkung			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 4 <u>BVAS-K-1:</u> 4	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 11
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 8. Gabe CYC 1000mg i.v., Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., Dexamethason 4mg/d im Verlauf 3 mg/d reduzieren, TMS 2x1/d			

03.05.06 (190):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ : 11
<u>Konsequenz/Therapie:</u> 9. Gabe CYC 1000mg i.v., Adalimumab 40mg/2 Wochen s.c., Dexamethason 3mg/d, TMS 2x1/d			

Mai 06 (190):

<u>Klinik:</u> Fernvisus re 1,6 , links Lichtscheinwahrnehmung im temporalen und unteren Quadranten, nahezu Erblindung links			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 6 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> CYC abgesetzt, Adalimumab abgesetzt, Prednisolon 15mg/d, TMS 2x1/d			

August 06 (193):

<u>Klinik:</u> linkes Auge keine Lichtscheinwahrnehmung mehr, links häufiger gerötet, - Visus rechts 1,6 , links 0 (blind), Exophthalmus links 2mm			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1:</u> 6 <u>BVAS-K-1:</u> 6	<u>BVAS 2:</u> 5 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x360mg 2x/dd (seit Juli), Prednisolon 15mg/d, TMS 2x1/d			

März 07 (201):

<u>Klinik:</u> Auge links leicht gerötet, sonst Kopfklinik unverändert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 1,6	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 3 <u>BVAS-K-2:</u> 5	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x360mg 2x/d, Prednisolon 12,5mg/d, TMS 2x1/d			

Juni 07 (202):

<u>Klinik:</u> Kopfklinik unverändert			
<u>MRT:</u> keine Befundänderung zum 01/07, Befall aller NNH, linke Orbita und Os sphenoidale links,			

beginnender Befall der rechten Orbita mit Überschreitung der Lamina papyracea			
CRP (mg/dl) ¹ : 2,6	BVAS 1: 0 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 6 BVAS-K-2: 5	c-ANCA (U/ml) ⁴ : 29
Konsequenz/Therapie: MMF 2x360mg 2x/d, Prednisolon 12,5mg/d, TMS 2x1/d			

02.07.07 (203):

Klinik: Kopfklinik unverändert			
CRP (mg/dl) ¹ : 4,2	BVAS 1: 0 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 6 BVAS-K-2: 5	c-ANCA (U/ml) ⁴ : 30
Konsequenz/Therapie: MMF 2x360mg 2x/d, Prednisolon 10mg/d, TMS 2x1/d			

September 07 (207):

Klinik: Orbitaphlegmone (eitrige Sekretion, Rötung) links mit Nachweis von Staphylokokkus aureus, beginnende Spontanperforation des Bulbus mit Fistel, Diskreter trachealer Stridor, heisere Stimme Post-OP: Proteus und Candida			
CRP (mg/dl) ¹ : 6,5+5,4	BVAS 1:	BVAS 2:	c-ANCA (U/ml) ⁴ : k.A.
Konsequenz/Therapie: Oxacillin und Gentamicin hochdosiert brachten keinen ausreichenden Effekt, Ultima ratio: Exenteratio orbitae links Post-OP: Ciprofloxacin und Fluconazol, MMF 2x360mg 2x/d, Prednisolon 10mg/d, TMS 2x1/d			

29.11.07 – 03.12.07 (209 + 210):

Klinik: rezidivierende Dyspnoe bei bekanntem Stimmlippenstillstand rechts, trachealer Stridor, heisere Stimme, bekannte Schwerhörigkeit			
CRP (mg/dl) ¹ : 6,4+3,6 + 1,1	BVAS 1: 2 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 3 BVAS-K-2: 3	c-ANCA (U/ml) ⁴ : k.A.
Konsequenz/Therapie: MMF 2x360mg 4x/d, Prednisolon 25mg/d dann reduzieren bis auf 20mg, TMS 2x1/d, im Verlauf wurde eine Tracheotomie durchgeführt			

25.02.08 - 16.03.08 (212):

Klinik: bei bestehendem Tracheostoma weiterhin Dyspnoe, Schwerhörigkeit			
CRP (mg/dl) ¹ : k.A.	BVAS 1: 2 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 3 BVAS-K-2: 3	c-ANCA (U/ml) ⁴ : k.A.
Konsequenz/Therapie: MMF 2x360mg 4x/d, Adalimumab 40mg/2Wochen s.c., Steroidstoß 60mg Prednisolon, dann weiter mit 35mg/d, Theophyllin, TMS 2x1/d			

19.03.08 (213):

Klinik: Stridor und Dyspnoe bekannt, keine Besserung			
CRP (mg/dl) ¹ : k.A.	BVAS 1: 0 BVAS-K-1: 0	BVAS 2: 4 BVAS-K-2: 4	c-ANCA (U/ml) ⁴ : k.A.
Konsequenz/Therapie: MMF 2x360mg 4x/d, Adalimumab 50mg/2Wochen s.c., Prednisolon 25mg/d, Theophyllin, TMS 2x1/d			

April 08 (214):

Klinik: Belastungsdyspnoe, Obstruktion beider Hauptbronchien, stark reduzierter AZ, Stridor CT-Thorax: keine Hinweise auf pulmonale Beteiligung			
CRP (mg/dl) ¹ : <0,6	BVAS 1: 2	BVAS 2: 4	c-ANCA (U/ml) ⁴ : k.A.

	<u>BVAS-K-1</u> : 2	<u>BVAS-K-2</u> : 3	
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Bougierung der Engen und Laser der Reststenose, keine Stentimplantation, MMF 2x720mg/d, Adalimumab 40mg/2Wochen s.c., Prednisolon 60mg/d im Verlauf auf Prednisolon 32,5 -0-12,5mg umstellen, Theophyllin, TMS 2x1/d			

25.05.08 – 28.05.08 (215):

<u>Klinik</u> : zuerst unter bestehender Therapie keine Dyspnoe und weniger Auswurf, dann wieder Dyspnoe und gelblicher Auswurf			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,6	<u>BVAS 1</u> : 1 <u>BVAS-K-1</u> : 1	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Lasertherapie und Bougierung im subglottischen Bereich und im mittleren Tracheabereich, MMF 2x720mg/d, Adalimumab pausiert, Prednisolon 27,5-0-12,5mg umstellen, Theophyllin, TMS 2x1/d			

02.06.08 – 04.06.08 (216):

<u>Klinik</u> : erneute Dyspnoe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 1 <u>BVAS-K-1</u> : 1	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 10
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MMF 2x720mg/d, Adalimumab 40mg/Woche, Prednisolon 20-0-15mg umstellen, Theophyllin, TMS 2x1/d			

12.07.08 – 15.07.08 (217):

<u>Klinik</u> : wieder vermehrt Stridor und Dyspnoe bei bekannter Hauptbronchusstenose bds			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : k.A.	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 3 <u>BVAS-K-2</u> : 3	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Laser und Bougierung der Stenose, MMF 2x720mg/d, Adalimumab 40mg/Woche, Prednisolon 17,5-0-15mg umstellen, Theophyllin, TMS 2x1/d			

26.09.08 – 2.11.08 (219 – 221):

<u>Klinik</u> : Stridor, Probleme Sekret abzu husten wegen Schmerzen in der Rippe (Z.n. Sturz), restlicher Befund unauffällig,			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ :	<u>BVAS 1</u> : 7 <u>BVAS-K-1</u> : 5	<u>BVAS 2</u> : 0 <u>BVAS-K-2</u> : 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ :
<u>Konsequenz/Therapie</u> : mehrmaliges bronchoskopisches Absaugen, erneute Bougierung, und Laser, Mitomycininjektion um erneute Stenosierung wenn möglich zu vermeiden, Adalimumab abgesetzt (beobachteter Zusammenhang der Eindickung des Sekrets nach Gabe von Adalimumab), MMF 2x720mg/d, Prednisolon 15-0-12,5mg, Theophyllin, TMS 2x1/d			

November 08 (221):

<u>Klinik</u> : keine Kopfklinik, ausschließlich Probleme in Form der immer wieder kehrenden Stenose			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1</u> : 0 <u>BVAS-K-1</u> : 0	<u>BVAS 2</u> : 2 <u>BVAS-K-2</u> : 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 7
<u>Konsequenz/Therapie</u> : MMF 2x720mg/d, 1. + 2. Infusion RTX je 1000mg, Prednisolon 15-0-12,5mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Mitomycininjektion			

22.12.08 (222):

<u>Klinik:</u> kein Stridor, Patient geht es gut			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,6	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x720mg/d, Prednisolon 15-0-12,5mg , Theophyllin, TMS 2x1/d, Mitomycininjektion			

Januar 09 (223):

<u>Klinik:</u> erschwertes Sekret abhusten, Dyspnoe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,6	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Bougierung einer erneuten Stenose, MMF 2x720mg/d, Prednisolon 15-0-12,5mg , Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

Februar 09 (224):

<u>Klinik:</u> Dyspnoe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,6	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 4
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Bougierung, danach subjektive und objektive Besserung, MMF 2x720mg/d, Prednisolon 26,5mg/d , Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

09.03.09 (225):

<u>Klinik:</u> Dyspnoe			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,8	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 1	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x720mg/d, Prednisolon 26mg , Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

20.04.09 (226):

<u>Klinik:</u> weiter stabil, weniger Schleimproduktion nach Immunglobulin-Gabe, weniger Nasensekret			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,7	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 4 <u>BVAS-K-2:</u> 2	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 4
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x720mg/d, Prednisolon 26mg , Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

Mai 09 (227):

<u>Klinik:</u> erneute Stenose linker Bronchus, vermehrter Schleim, Leistungsverlust, kein Stridor			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,6	<u>BVAS 1:</u> 1 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Bougierung und Laser, MMF 2x720mg/d, Prednisolon 26mg , Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

Juni 09 (228):

<u>Klinik:</u> Dyspnoe			
<u>MRT-Schädel:</u> kein Nachweis florider Granulome, keine Infiltration der rechten Orbita durch die GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,6	<u>BVAS 1:</u> 2	<u>BVAS 2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 3

	BVAS-K-1:0	BVAS-K-2: 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Laserbehandlung der Narbenstenose, MMF 2x720mg/d, Prednisolon 26mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

August 09 (230):

<u>Klinik:</u> progrediente Dyspnoe mit Stridor			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,7	BVAS 1: 7	BVAS 2: 0	c-ANCA (U/ml) ⁴ : k.A.
	BVAS-K-1: 5	BVAS-K-2: 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Lasertherapie linker Hauptbronchus, MMF 2x720mg/d, Prednisolon 26mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

16.09.09 (231):

<u>Klinik:</u> Veränderung der Stimme, kein Stridor			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,5	BVAS 1: 0	BVAS 2: 0	c-ANCA (U/ml) ⁴ : <2
	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> , MMF 2x720mg/d, 3. Gabe Rituximab 1000mg, Prednisolon 26mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

27.10.09 (232):

<u>Klinik:</u> keine vaskulitistypischen Symptome			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,6	BVAS 1: 0	BVAS 2: 0	c-ANCA (U/ml) ⁴ : k.A.
	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x720mg/d, Prednisolon 26mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

November 09 (233):

<u>Klinik:</u> zunehmende Dyspnoe seit 10 Tagen			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,9	BVAS 1: 2	BVAS 2: 0	c-ANCA (U/ml) ⁴ : k.A.
	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Laser des linken Hauptbronchus, MMF 2x720mg/d, Prednisolon 26mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

08.12.09 (234):

<u>Klinik:</u> keine weitere Krankheitsaktivität			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,6	BVAS 1: 0	BVAS 2: 0	c-ANCA (U/ml) ⁴ : 2
	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x720mg/d, Prednisolon 25,75mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

26.01.10 (235):

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
CRP (mg/dl) ¹ : 0,7	BVAS 1: 0	BVAS 2: 0	c-ANCA (U/ml) ⁴ : k.A.
	BVAS-K-1: 0	BVAS-K-2: 0	
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x720mg/d, Prednisolon 25,25mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

12.03.10 (237):

<u>Klinik:</u> Z.n. thermomechanischer Öffnung eines Narbensegels des linken Hauptbronchus im Februar, jetzt wenig Luftnot, insgesamt Krankheit kontrolliert			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 1 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x720mg/d, Prednisolon 25mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

07.05.10 (239):

<u>Klinik:</u> keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,4	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : 2,6
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x720mg/d, Prednisolon 23,5mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

Juni 10 (240):

<u>Klinik:</u> Re-Stenose mit Narbensegel beider Hauptbronchien, Tränenang rechts geschwollen und gerötet			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ :	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> Bronchoskopie mit thermomechanischer Rekanalisation, MMF 2x720mg/d, 4. Gabe RTX 1000mg, Prednisolon 23mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

20.08.10 (242):

<u>Klinik:</u> Tränenang rechts geschwollen, sonst keine Aktivitätszeichen der GPA			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : 0,5	<u>BVAS 1:</u> 0 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 2x720mg/d, Prednisolon 22,5mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

Oktober 10 (244):

<u>Klinik:</u> Re-Stenose am Hauptbronchus			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ : <0,3	<u>BVAS 1:</u> 2 <u>BVAS-K-1:</u> 0	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ : k.A.
<u>Konsequenz/Therapie:</u> thermomechanische Rekanalisation, MMF 2x720mg/d, Prednisolon 22mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

02.12.10 (246):

<u>Klinik:</u> Stridor, akzeptable Lungenfunktion			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹ :	<u>BVAS 1:</u> 5 <u>BVAS-K-1:</u> 5	<u>BVAS 2:</u> 0 <u>BVAS-K-2:</u> 0	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ⁴ :
<u>Konsequenz/Therapie:</u> MMF 3x360mg/d, Prednisolon 22mg, Theophyllin, TMS 2x1/d, Gabe von Immunglobulinen			

5. Klinische Untersuchungsergebnisse

Bei 4 von den 12 eingeschlossenen Patienten stand ein Befall der Augen/Orbita durch die GPA im Vordergrund, 2 Patienten litten vorwiegend unter einem Befall der Glottis, 5 Patienten hatten führende Symptome im Bereich der NNH und bei 1 Patient waren sowohl Augen und Glottis hauptsächlich befallen.

5.1 Granulomatose mit Polyangiitis der Augen

Von den 5 Patienten waren 4 weiblich und 1 männlich. Bei Erhebung der Daten betrug das Durchschnittsalter der Patienten 59 Jahre (Spanne: 37 – 88 Jahre). Die durchschnittliche Krankheitsdauer der untersuchten Patienten zum ersten Erhebungszeitpunkt betrug 16,8 Jahre. Die kürzeste Zeit der Erkrankung seit Diagnosestellung war ca. 11 Jahre, die längste Krankheitsdauer lag bei ca. 21 Jahren. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag bei 42,2 Jahren (Spanne: 16 – 77 Jahre).

Die BVAS-K-1 Werte lagen bei Patient 2 bei max. 7, bei Patient 8 bei max. 7, bei Patient 10 bei max. 4, bei Patient 11 bei max. 13 und bei Patient 12 bei max. 9.

Die BVAS-K-2-Werte lagen bei Patient 2 bei max. 3, bei Patient 8 bei max. 6, bei Patient 10 bei max. 2, bei Patient 11 bei max. 7 und bei Patient 12 bei max. 6.

Bei Patient 2, 8, 11 und 12 war die Orbita mit Granulomen befallen. Patient 11 litt zusätzlich intermittierend unter einer Konjunktivitis und unter einer ausgeprägten Skleritis, welche bei Patient 10 das Hauptsymptom darstellte. Bei 3 von den 5 Patienten war initial eine systemische Beteiligung der Granulomatose festzustellen, mit einem jeweiligen BVAS 1 von 8 (Patient 2), 18 (Patient 11) und 24 (Patient 12). Es waren Lunge, Nieren, Gelenke und der Darm von der GPA befallen.

	Patient 2	Patient 8	Patient 10	Patient 11	Patient 12
CYC oral (mg/d)		200 (kum. >200g)	50mg/d	50 - 150	25 – 100
CYC Bolus	kum. 20g			500	kum. 1g
MTX (mg/Wo)		15 - 30	10 – 20		10 - 20
AZA oral (mg/d)		50 - 200		150	50 - 150
AZA Bolus (mg/36h)				1800 (24 Zyklen)	1800 (4 Zyklen)
IFX (mg)		200 - 400	300	200 - 600	200
RTX (mg)		3000			4000
MMF (mg/d)					720 - 1440
LEF (mg/d)				20	20 - 30

Etanercept				25/d – 2x/Wo	
Adalimumab (mg/Wo)				40	40
Alemtuzumab				kum. 343mg	
TMS	ja	ja			ja
Prednison (mg/d)	2,5 – 10	0 - 50	0 - 40	7,5 - 40	0 - 60
Prednison im Durchschnitt	4,8	10,5	7,8	14,1	16,5
Enukleation			ja (links)	ja (rechts)	
Exenteration		ja (rechts)			ja (links)
Granulomaus- räumung Orbita	ja (rechts)	ja (rechts)		ja (rechts)	

Tabelle 3: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie (min.-max. Dosis) bis zum Ende des Erhebungszeitraumes bei Patienten mit GPA der Augen

Erfolgversprechende Therapie bei refraktären Verläufen der Granulomatose mit Polyangiitis der Augen:

Bei 3 (Patient 8, 11 und 12) von den 5 Patienten mit Befall der Augen durch die GPA trat während der gesamten Zeit, in der die Krankengeschichte erhoben wurde, keine Remission der Klinik ein, d.h. zu keinem Zeitpunkt befanden sich BVAS-K-1 und BVAS-K-2 gleichzeitig bei einem Wert von 0 und Prednison war in einer Dosis von max. 7,5mg/d verabreicht worden.

Letztendlich konnte bei keinem der 5 Patienten eine Erblindung des betroffenen Auges durch eine medikamentöse Therapie verhindert werden oder eine Remission der Klinik induziert werden. Folgende Medikationen wurden insgesamt bis dahin eingesetzt: CYC (oral/d oder als i.v.- Bolus), MTX, IFX, AZA (oral/d oder als i.v.- Bolus), LEF, Etanercept und Adalimumab.

Bei allen Patienten war eine Operation am betroffenen Auge notwendig. Bei 2 Patienten (Patient 8 und 12) wurde eine Exenteratio orbitae durchgeführt, bei 2 weiteren Patienten (Patient 10 und 11) wurde eine Enukleation durchgeführt und bei 2 Patienten (Patient 2 und 11) war eine Granulomreduktion in der Orbita notwendig.

Nach den operativen Interventionen an den Augen konnte bei allen Patienten eine Verbesserung der Klinik erreicht werden. Bei 2 Patienten konnte sogar eine Remission erzielt werden (Patient 2 und 10).

Bei Patient 2 wurde die Remission durch Prednison 2,5 – 5mg/d aufrechterhalten.

Bei Patient 10 wurde nach der Enukleation durch CYC 50mg/d eine Remission herbeigeführt und durch MTX 10mg/d aufrechterhalten. Prednison war abgesetzt worden.

Bei Patient 8 und 11 war nach der operativen Intervention am betroffenen Auge eine Remission der Klinik eingetreten, allerdings kam es bei beiden Patienten anschließend zu einem Befall des anderen Auges. Bei Patient 8 konnte durch AZA 50-200mg/d p.o. und IFX 400mg ein Verlauf ohne erneute Aktivierung der Klinik am kontralateralen Auge erreicht werden. Bei Patient 11 war eine Erblindung des kontralateralen Auges nicht zu verhindern, es konnte aber durch LEF 20mg/d und Prednison 7,5mg/d ein aktivierungsfreies Intervall von 3,5 Jahren erreicht werden.

	vor operativer Intervention	nach operativer Intervention
<u>Patient 8</u>	(36 Monate vor OP)	(bis 36 Monate nach OP)
BVAS-K-1	6,16	3,6
BVAS-K-2	4,6	3,5
<u>Patient 11</u>	(49 Monate vor OP)	(bis 49 Monate nach OP)
BVAS-K-1	7,81	3,83
BVAS-K-2	4,29	4,7

Tabelle 4: Durchschnittliche BVAS-K-Werte vor und nach einer operativen Intervention (Exenteratio) bei Patient 8 und 11

Bei Patient 8 traten nach der OP im Vgl. vor der OP häufiger Aktivierungen auf, allerdings waren diese im Durchschnitt weniger schwer ausgeprägt. Bei Patient 11 kam es nach der OP zu weniger Aktivierungen, und die Intensität der Aktivierungen war ebenfalls geringer. Bei beiden Patienten waren keine Symptome am vorher betroffenen Auge mehr aufgetreten. Die aktive Klinik bestand nach der Operation am kontralateralen Auge. (siehe Tabelle 4)

Bei Patient 12 trat nach der Operation keine Klinik mehr an dem zuvor betroffenen Auge auf.

5.2 Granulomatose mit Polyangiitis des Larynx

Von den 3 Patienten waren 2 weiblich und 1 männlich. Bei Erhebung der Daten betrug das Durchschnittsalter der Patienten 41 Jahre (Spanne: 28 – 58 Jahre). Die durchschnittliche Krankheitsdauer der untersuchten Patienten zum Erhebungszeitpunkt betrug 16,6 Jahre. Die kürzeste Zeit der Erkrankung seit Diagnosestellung war ca. 8 Jahre, die längste Krankheitsdauer lag bei ca. 21 Jahren. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag bei 24,3 Jahren (Spanne: 16 – 37 Jahre).

Die BVAS-K-1 Werte lagen bei Patient 1 bei max. 7, bei Patient 7 bei max. 6 und bei Patient 12 bei max. 9.

Die BVAS-K-2-Werte lagen bei Patient 1 bei max. 2, bei Patient 7 bei max. 3 und bei Patient 12 bei max. 6.

Bei Patient 1, 7 und 12 bildete sich im Krankheitsverlauf jeweils eine subglottische Stenose aus. Bei Diagnosestellung der GPA war bei allen Patienten ein systemischer Befall zu erheben mit einem jeweiligen BVAS 1 von 25 (Patient 1), 10 (Patient 11) und 24 (Patient 12). Es waren Lunge, Nieren, Gelenke und der Darm von der Granulomatose befallen.

	Patient 1	Patient 7	Patient 12
CYC oral (mg/d)	100- 150	50-100	25 - 100
CYC Bolus i.v.	1,3 g kum.		kum. 1g
MTX (mg/Wo)		7,5 – 15	10 - 20
AZA oral (mg/d)	150-200		50 - 150
AZA Bolus (mg/36h)			1800 (4 Zyklen)
IFX (mg)			200
RTX (mg)			4000
MMF (mg/d)			720 - 1440
LEF (mg/d)			20 - 30
Etanercept			
Adalimumab (mg/Wo)			40
Alemtuzumab			
TMS	Ja	ja	ja
Prednison (mg/d)	2- 100	0 – 100	0 - 60
Prednison im Durchschnitt	10,96	11,1	16,5
Immunglobuline			ja
lokale Mitomycininjektion			ja
Bougierung	Ja	ja	ja
Laserresektion	Ja	ja	ja
Stenteinlage	Ja	ja	nein
Tracheostomaanlage	Ja	nein	nein

Tabelle 5: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie (min.-max. Dosis) bis zum Ende des Erhebungszeitraumes bei Patienten mit GPA des Larynx

Erfolgversprechende Therapie bei refraktären Verläufen der Granulomatose mit Polyangiitis im Larynx:

Bei 2 (Patient 1 und 7) der 3 Patienten konnte zu einigen Zeitpunkten eine Remission dokumentiert werden. Bei Patient 12 lagen BVAS-K-1 und BVAS-K-2 zum Ende der Erhebung zwischenzeitlich bei 0 unter MMF 2x720/d, dreimaliger RTX-Gabe und einer Prednisondosis von 22 – 26mg/d. Aufgrund der hohen Prednisondosis kann formal hier nicht von einer Remission gesprochen werden. Der längste Zeitraum der Remission bei Patient 1

war von ZP 58- 77 (19 Monate) unter AZA 200mg, das dann auf 150mg zum ZP 62 reduziert wurde, und einer Prednisondosis von 2,5mg/d.

Bei Patient 7 lag der längste Zeitraum in der eine Remission bestand zwischen ZP 170 und 174 (4 Monate) unter MTX 15mg/Wo und einer Prednisondosis von 0mg/d.

Bei jedem der 3 Patienten wurde im Verlauf eine operative Intervention an der subglottischen Stenose notwendig. Bei keinem war eine einzige medikamentöse Therapie ausreichend um eine Stenose zu verhindern oder die Symptome zu reduzieren.

Bei jedem der 3 Patienten war eine andere immunsuppressive Therapie verabreicht worden, die in jedem einzelnen Fall die subglottische Stenose am besten kontrollierte.

Ein Hinweis auf ein längeres aktivierungsfreies Intervall nach einer operativen Intervention konnte bei keinem der 3 Patienten gefunden werden. Die Abstände zwischen den Aktivierungen der subglottischen Stenose waren sehr variabel und bei jedem Patienten unterschiedlich.

5.3 Granulomatose mit Polyangiitis der Nasennebenhöhlen und Ohren

Alle 5 Patienten waren männlich. Bei Erhebung der Daten betrug das Durchschnittsalter der Patienten 59,6 Jahre (Spanne: 38 – 74 Jahre). Die durchschnittliche Krankheitsdauer der untersuchten Patienten zum Erhebungszeitpunkt betrug 11,8 Jahre. Die kürzeste Zeit der Erkrankung seit Diagnosestellung war ca. 8 Jahre, die längste Krankheitsdauer lag bei ca. 17 Jahren. Das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung lag bei 47,8 Jahren (Spanne: 30 – 62 Jahre).

Die BVAS-K-1 Werte lagen bei Patient 3 bei max. 7, bei Patient 4 bei max. 6, bei Patient 5 bei max. 7, bei Patient 6 bei max. 6 und bei Patient 9 bei max. 6.

Die BVAS-K-2-Werte lagen bei Patient 3 bei max. 5, bei Patient 4 bei max. 4, bei Patient 5 bei max. 4, bei Patient 6 bei max. 3 und bei Patient 9 bei max. 4.

Bei allen Patienten bestand ein Befall der Nasennebenhöhlen durch die GPA im Zentrum des klinischen Bildes.

Zu Beginn der Diagnose der Granulomatose war bei allen Patienten ein systemischer Befall zu erheben mit einem jeweiligen BVAS 1 von 27 (Patient 3), 23 (Patient 4), 15 (Patient 5), 11 (Patient 6) und 12 (Patient 9). Es waren Lunge, Nieren, Gelenke und die Haut von der Granulomatose befallen.

	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 9
CYC oral (mg/d)	25-100	50-200	150		100
MTX (mg/Wo)				10-15	10-15
AZA oral (mg/d)	150	100-150			50
IFX (mg)		14x 300			
RTX (mg)					2x 1000
MMF (mg/d)	2x 500- 2x 1000		1000-1500		
TMS	ja	ja		ja	Ja
Prednison (mg/d)	5- 60	0- 100	0- 70	0- 40	2,5- 50
Prednison im Durchschnitt	7,1	11,7	9,2	7,7	11,9

Tabelle 6: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie (min.-max. Dosis) bis zum Ende des Erhebungszeitraumes bei Patienten mit GPA der Nasennebenhöhlen und Ohren

Erfolgversprechende Therapie bei refraktären Verläufen der Granulomatose mit Polyangiitis in den Nasennebenhöhlen und Ohren:

Bei 4 von den 5 Patienten konnte zu einigen Zeitpunkten eine Remission dokumentiert werden. Diese waren aber punktuell verteilt und nur in einem Fall konnte ein längerer Zeitraum von 34 Monaten erreicht werden (Patient 9 in ZP 91 – 125). Bei Patient 3 wurde eine Remission von ZP 45- 52 erreicht (7 Monate), bei Patient 4 konnte für 4 Monate eine Remission dokumentiert werden (ZP 5- 9) und bei Patient 6 konnte insgesamt zu 8 ZP ein Remission erreicht werden, zwischen denen aber immer wieder Aktivierungen der Klinik zu erheben waren. Bei Patient 5 konnte zu keinem Zeitpunkt eine Remission erreicht werden.

Die immunsuppressive Therapie stellte sich bei jedem Patienten unterschiedlich dar, und bei jedem Patienten konnte eine andere Therapie als „erfolgreich“ bezeichnet werden.

6. Diskussion

In dieser retrospektiven Analyse wurden refraktäre Verläufe (definiert nach EULAR) lokalisierter Stadien bei Patienten mit GPA untersucht, und mögliche erfolgversprechende Therapien herausgearbeitet. „Erfolg“ wurde anhand von „BVAS“ bzw. „BVAS-Kopf“ retrospektiv evaluiert. Diese Parameter wurden gewählt, da sie als standardisiertes Maß zur Erfassung der Krankheitsaktivität bei Vasculitiden gelten und somit einheitlich die Krankheitsaktivität bei allen Patienten erfasst werden konnte.^{8,44,67} Der Wert BVAS-Kopf wurde neu kreiert, um allein die „Kopfparameter“ aus dem BVAS beurteilen zu können; also die Response allein auf die Kopfklinik bezogen darstellen zu können.

Der beste mögliche Anspruch an die Therapie war das Erreichen einer Remission (BVAS-K-1 = 0 und BVAS-K-2 = 0 und Prednison Dosis $\leq 7,5\text{mg/d}$, definiert nach EULAR). Nicht bei allen Patienten konnte eine Remission erreicht werden. Somit wurde als zweitbesten Erfolg der längste Zeitraum ohne Aktivierung der Krankheit angesehen (kein Anstieg von BVAS-K-1). Diese Erfolgskriterien wurden gewählt, da zum einen Remission fest definiert ist und das Erreichen dieser das erklärte Ziel der Therapie darstellt. Zum anderen wurde der aktivierungsfreie Zeitraum als zweitbesten Erfolg gewählt, da das Erreichen der Remission bei therapierefraktären Verläufen eben gerade das Problem darstellt und eine Stabilisierung auf niedrigem Krankheitsniveau, ohne Verschlechterung der Klinik, bei schweren Verläufen auch als Erfolg angesehen werden kann.

6.1 Einschränkung der Beurteilbarkeit

Diese retrospektive Datenrecherche und Erfassung des BVAS muss allerdings kritisch betrachtet werden, da zum einen evtl. Symptome unvollständig in den Befunden erfasst worden sein könnten (z.B. keine standardisierte Erhebung und Niederschreiben der klinischen Befunde durch die behandelnden Kollegen; der Patient hat keine genauen Angaben zu seiner Symptomatik gemacht). Zum anderen konnten nicht alle klinischen Verläufe vollständig erhoben werden, da die Patienten in anderen Kliniken vorbehandelt wurden oder die Akten im Archiv nicht vorlagen und auch sonst nicht aufzufinden waren. Somit konnte bei Patientin 2 erst 1 Jahr nach einer CYC-Bolus-Therapie eine detaillierte Erfassung der Daten erfolgen, da die Patientin zuvor auswärtig behandelt wurde und keine Unterlagen dazu der Universitätsklinik Düsseldorf zur Verfügung standen. (S. 22/23) Auch bei Patient 10 fehlen Dokumentationen von 7 Jahren (1989 – 1996). (S. 63/64) Diese Unvollständigkeit der Erhebung schränkt die Vergleichbarkeit der Krankheitsverläufe und der Therapieregime deutlich ein und macht somit eine Einordnung der Ergebnisse nur begrenzt möglich.

Neben dem Fehlen von Unterlagen muss auch die Dokumentation in den Krankengeschichten kritisch bewertet werden. Teilweise stellte sich diese als lückenhaft heraus, und erschwerte daher eine stringente Erhebung des BVAS, BVAS-K, der Therapie als Konsequenz aus der Veränderung der Klinik und der Laborparameter (CRP, c-ANCA).

Unzureichende Angaben zur Therapie findet man außerdem in folgenden Fällen:

Bei Patient 5 fehlen zum ZP 1 und ZP 5 die genauen Dosierungsangaben von Prednison. (S.35) Bei Patient 7 sind bei verschlechterter Klinik (ZP 51 und ZP 56, S.43) in Form von Stridor und blutigem Auswurf, keine Informationen über eine Erweiterung der medikamentösen Therapie vermerkt bzw. eine Begründung für das Beibehalten (ZP 57) der aktuellen Therapie gegeben. (S. 43)

In der Dokumentation zu Patient 11 wurden keine Angaben zur Dosierung von AZA gemacht als es bei Verschlechterung der Augensymptomatik neu angesetzt wurde (ZP. 49, S. 73) Zum ZP 51 wurde AZA „wegen unzureichender Wirkung wieder abgesetzt“ (S. 74) Diesen Verlauf zu bewerten und die Rolle von AZA in diesem Therapieregime einzuordnen ist ohne Dosierungsangabe unmöglich.

Die Angaben in den Patientenblättern zu Patient 12 weisen eine unzureichende Dokumentation in der Steroidtherapie vom ZP 135 – 143 auf. (S. 85/86) Bei vorangegangener Therapie mit LEF und Ultralan 10mg/d wurde bei Verschlechterung der Klinik die Therapie auf IFX umgestellt. Leider fehlen hier Angaben über die Steroide. Das Therapieregime und seine Auswirkungen auf die Klinik kann auf diese Weise schlecht verwertet werden, da Informationen über eine wichtige Säule in der medikamentösen Therapie fehlen. Ohne Angaben über die Steroiddosis kann nicht beurteilt werden, in wie weit die immunsuppressive Therapie zur Verbesserung der Klinik beigetragen hat. Falls z.B. ein Steroidstoß verabreicht wurde, kann dieser durchaus ausschlaggebend zu einer Verbesserung geführt haben und die immunsuppressive Therapie in Form von IFX könnte die Klinik stabil gehalten haben, führte aber wiederum nicht zur eigentlichen Besserung. Bei akuter Verschlechterung der Klinik ist die Verabreichung einer Kortisonstoßtherapie eine wichtige Option zur Kontrolle der GPA unter weiterführen der aktuellen immunsuppressiven Therapie.⁶⁸ Um die Therapie mit anderen klinischen Studien vergleichen zu können, muss die Dosis der aktuellen GC-Therapie bekannt sein. So kann der Stellenwert der immunsuppressiven Therapie schlechter eingeschätzt werden, da unklar bleibt ob zur Stabilisierung der Klinik sehr hohe Dosierungen der GC notwendig waren oder ob niedrige Dosierungen, unterhalb der Cushingschwelle, ausreichten.

Bei Patient 3 wurde zum ZP 42 die MMF-Dosis erhöht. Es konnte nicht nachgehalten werden, ob die Verschlechterung der Kopfklinik zu einer Anpassung führte, oder ob der Verlauf der systemischen Klinik einen Grund für die Erhöhung war. (S. 26/27) Die BVAS Werte zeigen einen Anstieg des BVAS 1 auf 9, der BVAS-K 1 liegt allerdings bei 0, sodass man daraus schließen muss, dass die Erhöhung nicht aufgrund der Kopfklinik geschah, sondern wegen der systemischen Klinik. Wie der Verlauf der Klinik des Kopfes ohne Erhöhung der MMF-Dosis gewesen wäre, ob Patient 3 auch für längere Zeit mit einer niedrigeren Dosis ausgekommen wäre, bleibt an dieser Stelle Spekulation und erschwert die Einordnung des Therapie.

Ein anderer Punkt, der die Auswertung der klinischen Verläufe und Aussagekraft der „Therapieerfolge“ einschränkt, ist das Fehlen vieler Werte des CRP und des c-ANCA. Die Werte wurden aus den Krankenakten erfasst, unter der Überlegung diese auf ihre Dynamik bzw. Ausprägung der Dynamik, bei aktivierter Kopfklinik darzustellen. Des Weiteren wollten wir untersuchen, ob diese Werte evtl. als prospektive Marker, vor Ausbildung der Klinik, verwendet werden können. Für den systemischen Befall wurde bereits gezeigt, dass das CRP deutlich höhere Werte während einer aktiven GPA aufweist, als in einer Remissionsphase.^{69,70}

Für die c-ANCA haben einige prospektive Studien gezeigt, dass Reaktivierungen mit einem Anstieg des c-ANCA Wertes einhergehen. Manche Studien gehen sogar soweit zu sagen, dass man eine Reaktivierung durch Anpassen der medikamentösen Therapie, bereits bei Anstieg des c-ANCA-Titers und noch vor klinischer Manifestation, aufhalten kann.⁷⁰ So untersuchten Cohen Tervant et al. diese Hypothese in einer randomisierten Studie an 20 Patienten, die einen Titeranstieg bei Symptombefreiheit aufwiesen. Ein Teil der Patienten erhielt frühzeitig eine immunsuppressive Therapie, der andere Teil wurde noch nicht therapiert. Im Verlauf bot keiner der behandelten Patienten eine Aktivierung der Vaskulitis, aber 9 von 11 Patienten, ohne vorzeitige Therapie, erlitten eine Exazerbation der Vaskulitis.⁷¹

Andere Studien wiederum zeigen, dass es keinen Zusammenhang zwischen einem Anstieg des c-ANCA Titer und der Krankheitsaktivität geben muss und der Titer somit keinen sensitiven Marker für eine Aktivierung darstellt.⁷²

Da die Werte für CRP und c-ANCA in den Krankenakten zu lückenhaft vorhanden waren, musste hier auf eine Auswertung verzichtet werden. Durch das Fehlen der Werte in wichtigen Phasen der Krankheitsverläufe konnte keine repräsentative Aussage über die Dynamik der beiden Parameter in Bezug auf die Klinik gemacht werden. So fehlen bei Patient 1 zwischen den ZP 14-38 (S.18/19) 7 c-ANCA-Werte und 5 CRP-Werte. Während dieser Zeit passiert

eine deutliche Krankheitsdynamik an der Stenose, so dass interessant zu beleuchten gewesen wäre, wie sich CRP und c-ANCA verhalten. Bei Patient 4 fehlen 4 Werte für c-ANCA zu den ZP 1-13. (S. 31/32). Auch bei der Dokumentation von Patient 8 waren einige Werte nicht vorhanden. In den ZP 1-24 fehlten von 14 c-ANCA Werten 8, und zwischen den ZP 42-65 fehlten von 21 Werten 15. In diesen Zeiträumen fanden einige Therapiewechsel statt bei Verschlechterung der Klinik. (S.48/49 und 50-52).

Eine weitere Tatsache, die die Auswertung und die Vergleichbarkeit der Therapien untereinander erschwert, sind die, trotz der führenden „Kopfklinik“, sehr unterschiedlichen klinischen Verläufe und die damit verbundenen unterschiedlichen Therapieregime. Zwar haben die Patienten fast alle CYC zu Beginn der Therapie erhalten, aber die folgenden Therapieentscheidungen waren nicht einheitlich. Somit kann im Prinzip nur jeder Patient einzeln betrachtet werden, ob eine bestimmte Therapie zu einer Stabilisierung oder Remission geführt hat. Zwar wurde bei identischer Therapie verglichen und daraus eine gemeinsame Schlussfolgerung gezogen, aber sicher können diese Ergebnisse nur bedingt auf andere Patienten übertragen werden, sondern müssen als individuelle Therapieoptionen angesehen werden. Auch ein Vergleich mit der Literatur ist somit schwierig, da es keine kontrollierten Studien gibt, in denen die Therapieregime angewendet wurden, die bei unseren Patienten durchgeführt wurden. Es wurde z.B. bei Patient 12 mit 14 verschiedenen Therapien eingesetzt um eine Remission zu erreichen.

Ein weiterer Punkt der bei diesem Patientenkollektiv berücksichtigt werden muss ist, dass 10 von 12 Patienten zu Beginn der Erhebung auch an einer systemischen Komponente der Vaskulitis litten und diese bei einigen Patienten im Verlauf auch weiterhin bestand. 8 Patienten litten unter einer Lungenbeteiligung, 6 Patienten litten unter einer Nierenbeteiligung, bei 3 Patienten konnten Allgemeinsymptome im Sinne von Fieber und Abgeschlagenheit detektiert werden. Bei 4 Patienten konnten zu Beginn der Erhebung Arthritiden, Neuritiden oder vaskulitische Veränderungen der Haut erhoben werden. Diese Tatsache erschwert ebenfalls einen Vergleich mit der Literatur, da es sich bei dem Patientenkollektiv zu Beginn nicht um einen reinen „Kopfbefall“ handelt, aber gerade dieser „Kopfbefall“ und dessen mögliche Therapien untersucht werden sollten. Man könnte unterstellen, dass die Patienten zu Beginn bei dem bestehenden systemischen Befall aggressiver behandelt wurden. Da grade eine Nieren- oder Lungenbeteiligung als mutmaßlich lebensbedrohliche Phase der GPA eingeschätzt werden muss, ist CYC als Mittel der Wahl für die Initialtherapie zu verabreichen.⁵⁰ Eine reine Kopfbeteiligung zählt laut Definition nicht zu den lebensbedrohlichen Verläufen, sodass auch eine weniger toxische Therapie mit MTX

initial möglich sein kann. (S. 9/10). Bei 7 dieser Patientin wurde eine Therapie mit CYC begonnen. Bei 3 der an einem systemischen Befall erkrankten Patienten wurde die immunsuppressive Therapie mit AZA bzw. MTX begonnen. Jeder Patient erhielt eine zusätzliche Therapie mit GC. Die Therapie ist somit nicht einheitlich in der Initialphase, welches die Vergleichbarkeit der Verläufe untereinander erschwert, und die Patienten haben zum Teil CYC erhalten, obwohl es laut Empfehlungen für die Kopfklinik alleine a.e. nicht zwingend notwendig gewesen wäre.⁸ Außer bei einem Befall der Augen mit Granulomen, hier stellt CYC das Mittel der Wahl dar, um die Sehkraft im ersten Jahr nach Diagnosestellung erhalten zu können.^{16,73}

Im weiteren Verlauf weisen die Patienten in den meisten Fällen keine systemischen Symptome mehr auf, die Klinik des Kopfes steht im Vordergrund und bildet die Grundlage für die Therapieentscheidungen. Bei den Patienten, die unter einem Befall der Orbita (Patient 2, 8,10,11 und 12) oder unter der subglotischen Stenose litten (Patient 1, 7 und 12), war immer der „Befall des Kopfes“ im Krankheitsverlauf und in der Entscheidung über die Therapie bestimmend. Bei den Patienten, bei denen in Hinsicht auf die Kopfklinik der Befall der Nasennebenhöhlen im Vordergrund stand, muss man die Therapieentscheidungen kritischer beleuchten unter Kenntnis der parallel existierenden systemischen Beteiligung. Somit muss man bei Patient 4 und 5 in der Auswertung und Analyse der Therapieumstellungen davon ausgehen, dass ein Therapiewechsel primär aufgrund einer instabilen systemischen Klinik erfolgt war. Dieses ließ sich daraus schließen, dass eine medikamentöse Umstellung erfolgte, als die BVAS 1 und BVAS 2 Werte erhöht waren, die BVAS-K-1 und BVAS-K-2 Werte aber stabil blieben. Zwar sprach dann die „Kopfklinik“ auch auf einen Wechsel der Therapie an, war aber nicht führend für den Entschluss des Regimewechsels, und daher sind diese Therapien anders einzuordnen, als bei den restlichen Patienten. Man muss davon ausgehen, dass Patient 4 ohne systemischen Befall z.B. kein IFX erhalten hätte, und wie dann der weitere Verlauf der „Kopfklinik“ gewesen wäre kann man nicht sagen.

Trotz der oben genannten Gründe, die die Aussagekraft und die Anwendbarkeit der Ergebnisse auf andere Patienten einschränkt, war es wichtig diese retrospektive Erfassung und Auswertung der Daten durchzuführen um weitere Erkenntnisse für die lokalisierte GPA zu erlangen. Da größere Studien fehlen, die sich ausschließlich auf das lokalisierte Stadium der GPA fokussieren, und über die Existenz eines eigenen Phänotyps dieses lokalisierten Stadiums diskutiert wird¹¹, bleibt eine Analyse kleinerer Kollektive notwendig.

6.2 Diskussion GPA der Orbita

Bei fünf der zwölf Patienten stand der Befall der Augen im Vordergrund der Klinik. Alle Patienten litten unter einem Befall der Orbita mit Granulomen, zunächst einseitig. Ein Patient litt zusätzlich unter rezidivierender Konjunktivitis. Alle Patienten wurden zu Beginn mit CYC und Prednison behandelt, welche die Therapie der Wahl zur initialen Behandlung bei lokalisiertem Befall durch die GPA darstellt und bietet laut Literatur eine gute Chance die Sehkraft im ersten Jahr zu erhalten.^{15 74} Bei allen Patienten konnte der Visus im ersten Behandlungsjahr unter CYC und Prednison erhalten werden. Im weiteren Verlauf konnte durch CYC und Prednison allerdings bei keinem der 5 Patienten eine Erblindung des befallenen Auges durch Granulome in der Orbita verhindert werden. Dieses Ergebnis wird durch Zahlen in der Literatur unterstützt, da trotz einer aggressiven medikamentösen Therapie die Rate eines Visusverlustes bei ca. 50% bei Patienten mit orbitalen Raumforderungen zu finden ist^{75 76,77}.

Bei allen 5 Patienten war eine operative Intervention erforderlich. 4 Patienten (Patient 8,10,11 und 12) mussten sich einer Enukleation unterziehen (2 davon mit Exenteration) und bei Patient 2 erfolgte eine Granulomausräumung nach Erblindung. In einer Studie von Bullen et al.⁷⁸, der ein Kollektiv von 40 Patienten auf Komplikationen und Ansprechen der Therapie bei Befall der Augen durch GPA untersuchte, mussten 3 Patienten enukleiert werden. Im Gegensatz zu unserer Analyse standen in der Studie keine therapierefraktären Verläufe im Vordergrund. Auch Fechner et al.⁷⁹ hat in einer retrospektiven Studie 12 Patienten mit isoliertem orbitalen Befall durch die GPA auf das Ansprechen mit CYC und Prednison untersucht. Bei 9 von den 12 Patienten konnte eine Remission für im Durchschnitt 5 Jahre erreicht werden (Spanne 1 – 23 Jahre). 7 Patienten erlitten keinen Rückfall mehr unter Therapie mit CYC und Prednison aber 1 Patient erlitt mehrere Rückfälle und es wurde eine Exenteration des betroffenen Auges nötig. Das gute Ansprechen auf CYC und Prednison in der Studie von Fechner et al. steht im Kontrast zu unseren Ergebnissen. Der Unterschied kann hier ebenfalls in der Auswahl des Patientenkollektivs gesehen werden, da in unserer Analyse nur therapierefraktäre Verläufe eingeschlossen wurden. Fechner hat in seiner Studie alle Patienten mit orbitalem Befall eingeschlossen und nicht zwischen therapierefraktären Verläufen oder Verläufen mit Remission unterschieden. Zu berücksichtigen ist in der Studie von Fechner et al., dass keine Angaben zur Dosierung von CYC- und der GC-Dosis gemacht werden. Daher ist die Einordnung dieser Ergebnisse insgesamt schwierig.

Bei den Patienten 8, 10 und 12 war die Exenteration bzw. Enukleation notfallmäßig aufgrund von Bulbusperforation durch Orbitaphlegmone notwendig geworden. Bei Patient 2 und 11

waren medikamentöses Therapieversagen und eine daraus resultierende massive Bulbusfehlstellung Grund für die operativen Interventionen nach Erblindung. Nachdem die operativen Eingriffe durchgeführt worden waren, war bei allen Patienten eine Remission der Klinik am Auge eingetreten und während des Erhebungszeitraumes war keine erneute lokale Symptomatik aufgetreten.

In der Literatur gibt es keine Angaben über die Anzahl von Rezidiven nach operativer Intervention. Interessant ist in dieser Analyse allerdings schon die Symptomfreiheit bei allen 5 Patienten an dem zuvor betroffenen Auge. Ob das ein Zufall ist, oder ob operative Eingriffe bei therapierefraktären Verläufen erfolgreich sind in Hinsicht auf eine Granulomfreiheit in der Orbita, bleibt hier eine Spekulation. Sicherlich sollte die Indikation zur Exenteration/Enukleation des Auges sehr eng gestellt werden und nur bei schwerer orbitaler Entzündung, nicht beherrschbaren Schmerzen, voranschreitender Protrusion und N. opticus-Funktionseinschränkungen in Erwägung gezogen werden, und der Versuch, das Augenlicht medikamentös zu erhalten, bevorzugt werden.^{15,80}

Bei Patient 8 ist in sofern interessant zu beleuchten, dass er ein Jahr bevor die Exenteration der rechten Orbita nötig wurde, die komplette immunsuppressive Therapie (MTX 20mg/Wo, IFX 200mg) abgesetzt hatte, aufgrund einer Katarakt-OP. Unter der bis dato eingenommen Immunsuppression hatte sich die Klinik stabilisiert (BVAS-K-1 =0; BVAS-K-2= 6 von ZP 15-24) und Prednison konnte weiter reduziert werden (von 5mg/d auf 0mg/d). Zuvor waren höhere Prednisondosierungen notwendig (max. 50mg/d) und es traten 5 Aktivierungen in 13 Monaten auf (BVAS-K-1: 5 – 7). (siehe Diagramm H) Spekulativ bleibt hier, in wie weit die Exenteration nötig geworden wäre bei Weiterführen der bisherigen Immunsuppression mit MTX. In der Literatur wird eine Rückfallrate von 50% beschrieben nach Absetzen der immunsuppressiven Therapie.⁸¹ Hinweise auf einen günstigen Verlauf der orbitalen Klinik unter MTX geben verschiedene Studien. In einer Studie wurden 42 Patienten, die unter einem nicht-lebensbedrohlichen Stadium der GPA litten, mit MTX (20-25mg/WO) und Prednison (1mg/kg/d) behandelt. 71 % der Patienten erreichten eine Remission.⁸² In einer Studie von deGroot et al.⁸ wurden 51 Patienten (50% der Patienten mit Augenbefall, nicht genauer erläutert) mit MTX (20-25mg/Wo) und Prednison (1mg/kg/d) behandelt. Die Patienten befanden sich alle in einem frühen Stadium der GPA ohne lebensbedrohliche Symptome. Es wurde insgesamt eine hohe Remissionsrate von 89.8% erreicht. Bei den Patienten mit Befall der Augen traten zu 30% Rezidive auf.

Auch Patient 10 wurde mit MTX behandelt, nachdem eine E nukleation (perforierende Skleritis) unter jahrelanger (1989 – 1996) CYC-Therapie nicht aufgehoben werden konnte. Unter MTX 20mg/Wo und Prednison 7,5mg/d konnte eine Remission herbeigeführt werden für 30 Monate (ZP 133 – 163; siehe Diagramm J). Die vorherigen Dosierungen von MTX 10mg/Wo und 15mg/Wo schienen hier nicht ausreichend zu sein, um eine Remission zu bewirken, da weiterhin BVAS-K-1 Anstiege zu verzeichnen waren. Auch wenn ein Erfolg von MTX in den zuvor genannten Studien gezeigt wurde, scheint es auch auf die Dosis anzukommen, die höher waren als bei Patient 10 zu Beginn der MTX-Therapie.

In einer Studie von Langfort et al.⁸³, die MTX als Erhaltungstherapie nach CYC-Induktion bei generalisierter GPA untersuchte, ist MTX als erfolgreich angesehen worden, da bei allen Patienten in dem Kollektiv eine Remission erhalten werden konnte. Die Patienten bekamen zu Beginn 15mg/Wo und bei Verträglichkeit wurde die Dosis bis auf 25mg/Wo erhöht. Im Vergleich zu den Dosierungen in der Studie und der Dosierung im Fall von Patient 10 könnte man diskutieren, ob eine schnellere Eskalation der Dosierung zu einer früheren Remission geführt hätte.

Einen Hinweis auf eine Abhängigkeit von der Dosierung von MTX zum klinischen Outcome wurde in einer Studie von Metzler et al. gebracht⁵⁶. Hier erlitten 13 Patienten von 28 einen Rückfall unter MTX in den ersten 6 Monaten. Begonnen wurde bei Metzler et al. bei MTX 7,5mg/Wo und es wurde eine max. Dosis von 20mg/Wo erreicht. Die Dosierungen von MTX lagen hier deutlich unter denen in den oben genannten Studien und könnten der Grund für die relativ hohen Rückfallraten in der Studie sein.

Bei Patient 8, 10 und 12 wurde neben MTX auch IFX als immunsuppressive Therapie verabreicht. Bei Patient 10 wurde IFX (300mg) zusätzlich zu MTX 20mg/Wo gegeben, nachdem ein BVAS-K-1 Anstieg auf 3 und 2 zu erheben war und der BVAS-K-2-Wert wieder auf 3 stieg. Unter beibehalten von Prednison 7,5mg/d konnte ab ZP 176 wieder eine Remission der Klinik am rechten Auge herbeigeführt werden.

Bei Patient 12 wurde MTX 10-20mg/Wo und IFX 200mg (insgesamt 27 Infusionen) verabreicht. Prednison wurde erst ab ZP 144 mit 5mg/d wieder gegeben. Unter der Therapie hatte der Patient keine merkbaren Symptome am Auge, im MRT konnte aber ein Weichteilprogress der Granulome detektiert werden. Die BVAS-K-2-Werten lagen während der Therapie bei 5. (BVAS-K-1 Erhöhungen resultierten aus Symptomen der NNH) (siehe Diagramm L) Zum ZP 153 verschlechterte sich der Befund am linken Auge (Schmerzen und Schwellung des Auges), sodass MTX und IFX durch eine AZA-Hochdosis-Therapie abgelöst

wurden. Wenn man die o.g. Studien zu MTX berücksichtigt, kann man bei Patient 12 eine zu zögerliche Dosierung von MTX mit 10mg/Wo diskutieren.

Bei Patient 8 wurde diese Kombination (MTX 25mg/WO und IFX 300mg/Infusion) nach der Exenteration weiter geführt, da sich Granulome in der kontralateralen Orbita ausgebildet hatten. Unter dieser Therapie und zusätzlich Prednison (5-10mg/d) waren vereinzelt Aktivierungen (BVAS-K-1: 1-5) mit Kopfschmerzen und leichtem Progress der Granulome detektierbar, insgesamt konnte aber ein Abfall der BVAS-K-2-Werte erzielt werden (BVAS-K-2 von 6 auf 4 abgefallen) (siehe Diagramm H). Eine Remission konnte nicht herbeigeführt werden. Bei wieder steigenden BVAS-K-2-Werten auf 6, bei erneutem Progress der Granulome, wurde AZA überlappend mit MTX eingesetzt. Mit der AZA Therapie (200mg/d) und weiter geführten IFX-Gabe (400mg) konnte ein Stillstand der Klinik in der linken Orbita erreicht werden. Auch IFX hatte in kleineren Kollektiven bei CYC-refraktären Verläufen Erfolge erzielt. In einer Studie von Lamprecht et al.⁸⁴ konnte bei 3 Patienten, deren orbitale Granulome nicht auf CYC und Prednison ansprachen, und ein Verlust des Visus drohte, eine Remission durch die additive Gabe von IFX (3-5mg/kg) nach 6 Infusionen erreicht werden. Prednison konnte von >20mg/d auf 5mg/d bei allen Patienten reduziert werden.

Bei Patient 8, aber auch bei Patient 11 und 12 konnte keine Remission durch IFX erzielt werden, wobei ein Stillstand der Klinik bei Patient 8 schon als erfreulicher Verlauf zu bewerten war. Als Erfolg ist die erreichte Remission durch IFX bei Patient 10 zu sehen.

Allerdings bleibt bei Patient 8 zu diskutieren, ob AZA oder IFX oder eben gerade die Kombination aus beiden Substanzen zum Stillstand der Klinik geführt hat. Seit Einsetzen von AZA gab es kein Voranschreiten der orbitalen Granulome mehr. Bei Patient 11 oder 12, bei denen auch AZA angewendet wurde, allerdings nicht in der Kombination mit IFX, konnte kein so positiver Effekt auf die Klinik am Auge erreicht werden. Daher muss AZA als erfolgversprechende Therapie bei orbitalen Granulomen als kritisch betrachtet werden. Die Datenlage zu AZA und granulomatösem Befall der Orbita ist begrenzt. Aries et al.⁸⁵ untersuchten das Ansprechen bei refraktärer Klinik bei orbitalen Granulomen auf eine Hoch-Dosis-AZA-Therapie. Die beiden Patienten bekamen einen i.v. Stoß (1200mg über 24h) einmal im Monat und täglich 100mg AZA in den Wochen ohne Stoßtherapie. Nach dem zweiten AZA-Stoß konnte ein Rückgang der Granulome bei beiden Patienten detektiert werden. Andere Daten beziehen sich auf die Anwendung von AZA zur Remissionserhaltung, und hier schwerpunktmäßig bei generalisiertem Befall durch die GPA. Lokalisierte Verläufe werden in den Studien nicht berücksichtigt.^{9,55}

Als nächste Therapieoption ist der Einsatz von RTX zu betrachten, was mittlerweile zur Induktionstherapie zugelassen ist. Auch RTX kam bei Patient 8 zusammen mit AZA nach Absetzen von IFX zum Einsatz. (siehe Diagramm H). IFX wurde abgesetzt, da sich darunter eine zunehmende Symptomatik von Seiten der Nasennebenhöhlen mit Borken und Nässen ausbildete (BVAS-K-1: 6 zum ZP 86, und BVAS-K-2: 5 zum ZP 87 – 91). Insgesamt wurde RTX drei Mal mit 1000mg i.v. verabreicht. Zwei Gaben erfolgten im 4 Wochen Abstand, die dritte Gabe erfolgte 10 Monate später. Unter RTX und AZA trat kein neuer Progress der orbitalen Granulome auf, jedoch konnte die restliche Klinik der Nasennebenhöhlen nicht verbessert werden (BVAS-K-2: weiter bei 5 geblieben).

Bei Patient 12 wurde RTX, MMF, Adalimumab und Prednison nach der Exenteration des linken Auges angewendet. Symptome an den Augen waren nicht mehr aufgetreten nach der Exenteration. Vorherrschend waren ab ZP 207 ein/eine Stridor/Dyspnoe durch eine subglottische Stenose (Diskussion zur Therapie bei subglottischer Stenose siehe unten). Unter der Gabe von RTX kann ein positiver Verlauf in Hinsicht auf den Befall der Orbita durch Granulome beschrieben werden. (siehe Diagramm L) Wie wichtig die RTX- Gabe hier für das Fortbestehen der Granulomfreiheit der Orbita war, kann nicht abschließend beurteilt werden. Ob sich vielleicht ohne RTX ein Rezidiv ausgebildet hätte, ist nicht klar. In der Literatur scheint RTX aber eher einen günstigen Einfluss auf die Granulombildung zu haben, insbesondere bei refraktären Verläufen der GPA mit Granulomen in der Orbita.

Ooka et al. stellten einen Fall mit retroorbitalem Granulom und Befall des oberen Respirationstraktes vor.⁸⁶ Nachdem initial eine Therapie mit CYC i.v. und Prednison 30mg/d eine Remission herbeiführen konnte, verschlechterte sich die Klinik nach der 7. CYC-Infusion. Es wurde eine wöchentliche Gabe von RTX (375mg/m²) und mit Prednison 30mg/d durchgeführt. Es war nach der zweiten Infusion bereits eine deutliche Regression der Granulome festzustellen. Nach 3 Monaten konnte eine Reduktion der orbitalen Granulome um die Hälfte detektiert werden.

In einer Studie von Taylor et al.⁸⁷ wurden 10 Patienten mit refraktärer Klinik mit RTX behandelt, davon litten 7 Patienten unter einem Befall der Orbita. Zu Beginn der RTX-Therapie wurden die Patienten mit MMF, CYC, MTX und Prednison 10-80mg/d behandelt. RTX wurde zusätzlich 2x 1000mg alle 2 Wochen verabreicht. Alle 7 Patienten befanden sich nach 7 Monaten (erste Remission nach 4 Monaten) in Remission, und es wurde kein Rückfall in den folgenden 3 Jahren detektiert.

In einem anderen Kollektiv von Baslund et al.⁸⁸ wurden 10 Patienten mit orbitalen Granulomen mit 2x 1000mg RTX im Intervall von 2 Wochen behandelt. Die Patienten erhielten zusätzlich MMF und Prednison, anti-TNF- α -Therapie und Prednison oder CYC und Prednison. Bei 4 Patienten, die unter einer Visuseinschränkung litten, konnte für 17 Monate eine anhaltende Verbesserung des Visus dokumentiert werden. Nach 6 Monaten war bei 2 Patienten eine Größenreduktion der Granulome detektiert worden, bei 8 Patienten waren die Granulome konstant geblieben.

Im Gegensatz zu den positiven Erfolgen mit RTX bei orbitalen Granulomen diskutierten Aries et al.⁷³ eine unzureichende Wirkung von RTX bei retroorbitalen Granulomen. 5 Patienten mit retroorbitalem Granulom erhielten zusammen mit CYC oder MTX und Methylprednison (100mg bei jeder RTX Infusion) 4 RTX Stöße mit 375mg/m² in 4 Wochenintervallen. Es konnte keine Verbesserung der Klinik erreicht werden, bei 2 Patienten trat sogar eine Verschlechterung der Klinik ein.

Vergleicht man diese Untersuchung mit den vorher genannten, fällt der Unterschied im Intervall auf. Aries et al. führte die RTX Gaben alle 4 Wochen durch, in den Untersuchungen von Taylor et al.⁸⁷, Baslund et al.⁸⁸ und Ooka et al.⁸⁶ wurden die Gaben alle 2 Wochen/wöchentlich durchgeführt, sodass man daraus schließen könnte, dass die Wirkung von RTX bei retroorbitalem Granulom bei einem Intervall von 2 Wochen günstiger zu sein scheint als bei einem 4 Wochen Intervall.

Eine andere Studie zu der Effektivität von RTX bei GPA wurde 2012 von Holle et al. veröffentlicht.⁸⁹ Retrospektiv wurde das Outcome von 59 Patienten mit refraktärer GPA untersucht, die RTX erhalten haben. Von diesen Patienten erreichten 9,3% eine Remission, 26,7% waren weiter refraktär und 61,3% profitierten von einer Verbesserung/keine Verschlechterung der Klinik. Bei vaskulitischen Verläufen war das Ansprechen auf RTX besser als bei granulomatösen Verläufen. Somit konnte eine Remission/Verbesserung bei 89,2% bei renalem Befall erreicht werden, aber nur bei 44,4% mit orbitalen Granulomen.

Welche Rolle MMF bei der Symptombfreiheit am Auge von Patient 12 spielt, ist schwer einzuschätzen. In der Literatur gibt es mehr Hinweise darauf, dass RTX erfolgreich bei orbitalen Granulomen ist, zu MMF sind wenige Studien zu finden und keine zum Einsatz bei lokalisierter GPA. Die Anwendung von MMF wurde zur Remissionserhaltung geprüft. Nowack et al.⁹⁰ und Langford et al.⁹¹ kamen in ihren Untersuchungen zu guten Langzeitergebnissen bei Anwendung von MMF zur Remissionserhaltung.

Bei Patient 11 konnte bis zur Eukleation des rechten Auges keine Stabilisierung der Klinik durch CYC in verschiedensten Dosierungen, zusammen mit Prednison (8-40mg/d und zusätzliche Stoßtherapien mit 100-150mg) erreicht werden. (siehe Diagramm K) Nach der Eukleation traten keine Symptome mehr an dem Auge auf, jedoch waren am kontralateralen Auge retroorbitale Granulome mit bereits eingesetzter Visusminderung detektierbar. Insgesamt waren die Aktivierungen links nun weniger stark und weniger häufig (BVAS-K-1 zw. 1-6 vs. BVAS-K-1 zw. 5-11).

Unter einer AZA-Bolus -Therapie mit Steroidstoß findet sich ein 5 monatiges aktivierungsfreies Intervall (ZP 93-97), eine Remission oder Stabilisierung der Klinik kann nicht erzielt werden. Zum Ende der Therapie musste auch eine Erblindung des linken Auges festgestellt werden. Wie bereits oben erwähnt, ist die Datenlage zu AZA bei retroorbitalen Granulomen klein, und auch wenn Aries et al.⁸⁵ in seiner Untersuchung positive Ergebnisse erzielte, ist der Erfolg von der AZA-Bolus-Therapie in unserem Fall als eher nicht erfolgreich zu werten, da es zu einer weiteren Visusverschlechterung und letzten Endes auch zur Zunahme der Granulome kam (siehe Diagramm K) Bei der Auswertung des klinischen Verlaufs stellte sich uns die Frage eines Wirkverlustes über die Zeit bei der AZA-Bolustherapie, da die Steroidstöße ab ZP 100 erhöht werden mussten, die Aktivierungen stärker wurden (BVAS-K-1: 6 zum ZP 101) und schneller aufeinander folgten. Hinweise auf die Hypothese konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

Ein Wechsel der Therapie von AZA auf Adalimumab 40mg/Wo wurde einen Monat später wieder beendet, da darunter progrediente retrobulbäre und periorbitale Schmerzen auftraten mit vermehrtem Exophthalmus (ZP 106, BVAS-K-1:1)

Daraufhin wurde Alemtuzumab (kum. Dosis 343mg) verabreicht. Unter dieser Therapie war der Exophthalmus regredient und eine weitere Visusverschlechterung konnte aufgehalten werden. Für 10 Monate war keine Aktivierung am Auge zu erheben. Alemtuzumab hatte hier zunächst einen positiven Effekt auf den Verlauf der Klinik, aber nach 12 Monaten verschlechterte sich die Klinik in Form eines progredienten Exophthalmus wieder (BVAS-K-1: 5 zum ZP 119).

Ein veröffentlichter Fall aus dem Jahre 2006 beschreibt eine erfolgreiche Therapie mit Alemtuzumab bei einer durch die GPA induzierte ulzerierende Keratitis, sowie ein HNO-Befall. Therapien mit CYC, MTX, MMF waren zuvor fehlgeschlagen. Die viermalige Gabe von Alemtuzumab 10mg/d i.v. und Prednison 10mg/d führte eine Remission der Keratitis für 18 Monate herbei, die mit MMF 1440mg/d aufrecht gehalten wurde.⁹² Eine Studie von

Walsh et al.⁹³ hat an 71 Patienten mit refraktären Verläufen von GPA den Erfolg von Alemtuzumab untersucht. Von den 71 Patienten hatten 19 einen Befall der Augen durch die GPA. Insgesamt konnte bei 65% der 71 Patienten eine Remission erreicht werden, bei 20% war eine Verbesserung der Klinik dokumentiert worden. 43 Patienten erlitten einen Rückfall nach einer mittleren rückfallfreien Zeit von 9,2 Monaten. Interessant war, dass Patienten mit orbitalen Granulomen zwei Mal häufiger einen Rückfall erlitten als die anderen Patienten.

Nachdem zum ZP 119 der Exophthalmus links erneut voran geschritten war, wurde LEF 20mg/d eingesetzt. Unter LEF konnte für 40 Monate keine Aktivierung der Klinik am linken Auge detektiert werden. Die Prednisondosis konnte bei 7,5mg/d konstant gehalten werden. (siehe Diagramm K, ZP 119 – 159). Allerdings waren die Werte von BVAS-K-2 weiterhin bei 6, da es zwar zu einer Stabilisierung der Klinik, aber nicht zu einer wesentlichen Besserung kam. Wegen den zuvor aber instabilen Verläufen, kann der Verlauf unter LEF in diesem Fall möglicherweise als Erfolg betrachtet werden.

Zu LEF sind keine Studien für die lokalisierte Form der GPA zu finden. Bisher wurde die Wirksamkeit nur bei generalisiertem Befall untersucht. Eine kontrollierte randomisierte Studie von Metzler et al.⁵⁶ untersuchte die Rückfallrate unter LEF und MTX als remissionserhaltende Therapien. Von 54 untersuchten Patienten mit generalisierter GPA erlitten insgesamt 19 einen Rückfall in 21 Monaten. Davon waren 6 Patienten, die eine LEF-Therapie (loading dose 100mg für 3 d, dann 20mg/d für 4 Wochen, 30mg/d ab Woche 5) erhalten haben und 13 Patienten, die eine MTX-Therapie (initial 7,5mg/Wo, Dosis gesteigert auf 20mg/Wo in Woche 8) erhalten haben. In der LEF Gruppe waren die Rückfälle durch Granulome im HNO-Bereich und der Lunge bedingt. Ein Befall der Augen war im Patientenkollektiv nicht erwähnt. Da unter LEF nur Rückfälle mit Granulombildung auftraten, kann man diskutieren, ob das auch einen Hinweis auf ein schlechteres Ansprechen bei orbitalen Granulomen sein kann. Ansonsten scheint LEF eine gute Alternative zur Remissionserhaltung bei generalisierter GPA zu sein.

Eine andere Studie von Metzler et al. war LEF an 20 Patienten mit generalisierter GPA zur Remissionserhaltung geprüft worden. Auch hier gab es erfolgreiche Ergebnisse. Die Patienten erhielten LEF 20mg/d initial, nach 12 Wochen 30mg/d und Prednison \leq 10mg/d. In 2,5 Jahren war 1 schwerer Rückfall dokumentiert, der mit CYC behandelt werden musste, 8 kleinere Rückfälle konnten durch eine Erhöhung der LEF Dosis auf 40mg/d behandelt werden. Aussagen über Symptome an den Augen wurden in dieser Studie nicht gemacht.

Bei Patient 11 wurde Etanercept nach Versagen der CYC-Therapie eingesetzt. (siehe Diagramm K, ZP 31). Nach nur 3 monatiger Anwendung, die durch eine fehlende Kostenübernahme durch die Krankenkasse bedingt war, konnten keine längerfristigen Aussagen zur Wirksamkeit auf die Augenklinik bei Patient 11 gemacht werden.

Im Jahre 2002 wurde eine randomisierte Studie zur Therapie bei generalisierter und limitierter GPA durchgeführt.⁹⁴ In der Studie wurden 180 Patienten untersucht. Davon hatten 52 eine limitierte Form der GPA. Die Patienten erhielten die Standardtherapie mit CYC (bei generalisiertem Befall) oder MTX (bei limitiertem Befall) zur Remissionsinduktion plus Prednison. Bei der Hälfte der Patienten wurde zur Standardtherapie Etanercept zusätzlich verabreicht (25mg 2x/Wo s.c.). Im Ergebnis gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in den Remissionsraten, in Zeiten von geringer Krankheitsaktivität oder Krankheitsverschlechterung, sodass Etanercept nach dieser Studie nicht zur Induktion oder Aufrechterhaltung einer Remission empfohlen wurde. Das Auftreten von Malignomen bei 6 Patienten, im Gegensatz zu der Nicht-Etanercept Gruppe in der keine maligne Erkrankung auftrat, wurde als weiteres Kriterium gewertet, dass Etanercept nicht geeignet sei bei der Therapie der GPA. Ein erhöhtes Malignomrisiko mit CYC und Etanercept zusammen wurde von Autoren in der Studie diskutiert.

Diese Hypothese wurde durch eine „Follow-up Studie“ von Silva et al.⁹⁵ untermauert, dass die Kombination von CYC und Etanercept (aber auch jedem anderen TNF- α -Blocker) vermieden werden sollte.

In einer anderen Studie von Stone et al.⁹⁶ wurde Etanercept bei generalisierter GPA zusätzlich zur bisherigen Therapie (CYC, MTX, AZA und/oder GC) eingesetzt. Bei 19 Patienten konnte eine Verbesserung festgestellt werden. 5 Patienten erreichten eine Remission in den 6 Monaten der Studie. 2 Patienten litten unter orbitalen Granulomen. 1 Patient musste aus der Studie aussteigen, weil nach 4 Monaten ein Progress der Granulome festgestellt worden war.

Nach den Ergebnissen dieser Studie kann man annehmen, dass Patient 11 wahrscheinlich nicht von einer Etanercepttherapie profitiert hätte. Weiterhin spricht gegen eine längere Therapie mit Etanercept, dass der Patient eine intensive Therapie mit CYC erhielt, die nach Silva et al.⁹⁵ das Malignomrisiko nochmal erhöht.

6.3 Diskussion GPA des Larynx

Von den 12 untersuchten Patienten litten 3 unter einer subglottischen Stenose (Patient 1, 7 und 12). Bei allen Patienten waren verschiedene operative Interventionen notwendig um die

Stenose zu behandeln. Alle Patienten erhielten gleichzeitig eine immunsuppressive Therapie (AZA, MTX, MMF, RTX und/oder GC). In wie weit die medikamentöse Therapie bei der subglottischen Stenose eine Rolle spielt und welche operativen Interventionen erfolgversprechend waren, soll anhand dieser Fälle und der Literatur diskutiert werden.

Bei Patient 1 manifestierte sich die subglottische Stenose unter AZA 150mg/d und Prednison 5mg/d zum ZP 19. Eine Erhöhung von AZA auf 200mg/d brachte keinen Effekt in Hinsicht auf die Stenose. Kritisch muss ihr durchaus angemerkt werden, dass die immunsuppressive Therapie nicht eskaliert wurde, als unter AZA der Stridor progredient gewesen ist. Da die Stenose zu diesem Zeitpunkt zum ersten Mal aufgetreten ist, kann man diskutieren, ob eine Gabe von CYC indiziert gewesen wäre. In der Literatur gibt es zur Therapie der subglottischen Stenose keine genauen Aussagen oder Empfehlungen für ein bestimmtes immunsuppressives Medikament. Verschiedene Autoren beschreiben⁹⁷⁻⁹⁹, dass 20 – 26% der Fälle mit einer subglottischen Stenose, bedingt durch die GPA, auf GC alleine, oder in Kombination mit einem anderen Immunsuppressivum/zytotoxischem Medikament, ansprechen. Dabei legen sie sich nicht auf ein bestimmtes zytotoxisches Medikament fest. Die Wahl der immunsuppressiven Therapie wird eher von der restlichen Klinik abhängig gemacht. Die Mehrzahl der Fälle 74 – 80% benötigt in der Regel interventionelle Therapien, da die Symptome nicht medikamentös eingedämmt werden können.

Gluth et al.¹⁰⁰, sowie Langford et al.⁹⁷, Hoffman et al.¹⁰¹ und Eliachar et al.⁹⁹ sehen die intraläsionale Kortikoidinjektion zusammen mit einer subglottischen Bougierung als Therapie der Wahl bei aktiver GPA an. Es wurde gezeigt, dass Patienten, die initial mit einer lokalen Kortikoidinjektion behandelt wurden, weniger operative Interventionen im Verlauf benötigen, als die Patienten, die initial mit einer Lasertherapie behandelt wurden. Diese intraläsionale Kortikoidinjektion mit Bougierung wurde bei Patient 1 zum ZP 21 einmalig durchgeführt. Allerdings war die Stenose 2 Monate später bereits progredient, sodass diese Therapie bei Patient 1 nicht als erfolgreich angesehen wurde.

Bis zum ZP 34 waren bei Patient 1 mehrere operative Interventionen notwendig. Die operativen Verfahren mussten trotz der Therapie mit AZA und Prednison durchgeführt werden, sodass die immunsuppressive Therapie mit AZA hinsichtlich der subglottischen Stenose keinen ausreichenden Effekt hatte, sondern eher auf die restliche Klinik (HNO) Einfluss hatte.

Bei Patient 7 tritt die subglottische Stenose ebenfalls erst zu einem späterem Zeitpunkt auf (ZP 47, BVAS-K-1: 6, siehe Diagramm G), nachdem CYC bei erreichter Remission beendet

wurde. CYC wurde wieder gegeben als sich die Stenose manifestierte. Hier sind zwei kritische Anmerkungen zu machen. Zum einen ist es eher ungewöhnlich, dass nach erfolgter Remission, die remissionsinduzierte Therapie abgesetzt wird und keine remissionserhaltende Therapie begonnen wird. (S. 43, ZP 35) Das entspricht nicht den Empfehlungen der EULAR zur medikamentösen Therapie bei GPA ⁴⁹ und kann daher entscheidenden Einfluss auf das Auftreten der subglottischen Stenose gehabt haben.

Zum anderen muss man beleuchten, dass die Therapie mit CYC evtl. schon zu einem früheren Zeitpunkt hätte begonnen werden müssen. Es bestand bereits zum ZP 45 eine BVAS-K-1 Anstieg auf 6 und klinisch lag eine Aphonie vor. (S. 43) Eine Therapie ist aber erst zum ZP 47, 2 Monate später, begonnen worden. Eine Erklärung, warum die Therapie erst später begonnen wurde, findet sich in den Unterlagen nicht. Man muss aber annehmen, dass die fehlende remissionserhaltende Therapie sowie die verspätete Wiederaufnahme der Therapie den Krankheitsverlauf negativ beeinflusst haben kann. Die Einordnung dieses Therapiekonzeptes im Vergleich mit vorhandener Literatur, muss daher zurückhaltend getätigt werden. Im weiteren Verlauf wurden mehrere operative Stenoseabtragungen unter CYC und Prednison (7,5mg/d) durchgeführt, sowie 2 systemische Prednisonstöße zu ZP 74 und ZP 75 verabreicht. Weitere operative Stenoseaufweitungen waren aufgrund narbiger Veränderungen notwendig geworden und nicht aufgrund aktiver Granulome. (ZP 91 – 160). Der Verlauf macht nicht klar, ob die beiden Prednisonstöße das Granulomwachstum an der Glottis gestoppt haben oder ob das zuvor verabreichte CYC doch eine Remission an der subglottischen Stenose herbeigeführt hat.

Zu erwähnen ist die begonnene MTX-Therapie zum ZP 170 bei der subglottischen Stenose. Unter dieser Therapie waren innerhalb 72 Monate (6 Jahren) nur 2 operative Interventionen (ZP 178, ZP 241 S. 47 und 48) notwendig gewesen. Auch wenn zwischenzeitlich eine Remission erreicht werden konnte, wurde die Therapie darüber hinaus weiter geführt. Dieser Verlauf unter MTX kann bei Patient 7 als erfolgreich angesehen werden, wenn man die instabile Klinik zu Beginn mit immer wieder notwendigen Steroidstößen und operativen Eingriffen bedenkt. Man darf fragen, ob man bei Patient 7 durch eine früher konstant beibehaltene immunsuppressive Therapie, eher einen stabilen klinischen Verlauf erreicht hätte.

Das Therapieregime bei Patient 12 ist ebenfalls kritisch zu diskutieren. Der Stridor trat zum ZP 10 erstmalig auf. (S. 81) Medikamentös wurde mit einer Verdopplung von Prednison auf 15mg/d reagiert, die Dosierung von CYC blieb gleich. Folgend wurde dann CYC weiter

reduziert und überlappend mit AZA begonnen (ZP 13) bei weiter bestehendem Stridor, welcher im Verlauf zu einer laserchirurgischen Abtragung von Granulations- und Narbengewebe führte (ZP 15, S. 81). Nach Absetzen von CYC (ZP 17) musste eine Tracheotomie (ZP 19) durchgeführt werden, danach wurde bei instabiler Krankheitssituation wieder mit CYC 100mg/d und Prednison 7,5mg/d begonnen (ZP 24). Während eines erneuten Versuchs der Therapieumstellung auf AZA und Prednison (ZP 35) waren wieder mehrere Bougierungen und laserchirurgische Interventionen notwendig geworden, sodass schließlich wieder die Umstellung auf CYC 100mg/d mit Prednison 100mg/d durchgeführt wurde (S. 82, ZP 24). Schwierig zu beurteilen an diesem Verlauf ist zum einen, dass die Stenose sich unter der Remissionsinduktionstherapie ausgebildet hat, und daher von vornherein als schwerer therapierbar eingeschätzt werden musste. Trotz dieser Tatsache ist die medikamentöse Therapie bei Auftreten des Stridor weiter deeskaliert worden. Zu diskutieren ist an dieser Stelle, ob nicht eine Intensivierung der medikamentösen Therapie einen Progress der Stenose verhindern hätte können, bzw. die operativen Interventionen weniger häufig geworden wären. Die Umstellung auf AZA muss in dieser Situation als nicht ausreichende Therapie eingeschätzt werden, da es unter AZA jeweils zu einer Verschlechterung mit einem folgenden operativen Eingriff gekommen ist (ZP 13+15, ZP 17 +19, ZP 46). Auch die Gaben von CYC zusammen mit Prednison konnten bis zum ZP 46/47 zunächst nicht zu einer ausreichenden Stabilisierung beitragen. Erst mit einer Prednisondosis von 50mg/d war die Klinik der subglottischen Stenose in den Griff zu bekommen. Daraus kann man schließen, dass die Dosis der GC in diesem Fall als entscheidende erfolgreiche Medikation zu bewerten ist, die die subglottische Stenose in Remission versetzt hat. Wie oben bereits beschrieben gibt es laut Literatur keine medikamentöse Empfehlung zur immunsuppressiven Therapie einer subglottischen Stenose⁹⁷⁻⁹⁹, so dass man sich am Gesamtbild der Erkrankung orientiert, und anhand des Verlaufes der Symptome Entscheidungen über die Therapie treffen muss hinsichtlich einer De- und Eskalation.

Ab ZP 209 ist die Klinik der subglottischen Stenose sehr schwer zu kontrollieren. Fast monatlich müssen operative Interventionen neben einer Therapie mit MMF, Adalimumab, RTX und Prednison durchgeführt werden. Als erfolgreich kann hier keine der medikamentösen Therapien beurteilt werden, da keine Stabilisierung der Stenose erreicht werden kann. Aber auch die operativen Interventionen bringen keine dauerhafte Beruhigung der Stenose. Immer wieder stellte sich die Patientin mit Stridor und Dyspnoe in der Universitätsklinik Düsseldorf vor.

Bei den 3 Patienten wurden zu einem großen Teil laserchirurgische Stenoseabtragungen durchgeführt. Bei Patient 7 wurde die Stenoseabtragung auf diese Weise fünf Mal durchgeführt. Aus dem initialen Granulationsgewebe an der Subglotttis wurde im Verlauf Narbengewebe. Diese narbige Stenose war 4 Mal innerhalb 44 Monate interventionsbedürftig durch eine Bougierung. (siehe Diagramm G) Danach folgten 3 weitere laserchirurgische Abtragungen, dieses Mal bei aktiver GPA, unter einer neu eingesetzten MTX Therapie. Insgesamt hielt die Symptomfreiheit nach einer laserchirurgischen Abtragung 12 Monate an (Interventionen aufgrund narbiger Stenosen nicht mit einbezogen). In diesem Fall ist die Anwendung der laserchirurgischen Abtragung nur limitiert als erfolgreiche Therapie anzusehen, da es im Verlauf zur Ausbildung von Narbengewebe kam, welches wiederum zu einer Interventionspflichtigkeit führte. Auch die letzten 3 Anwendungen konnten keinen längerfristigen Erfolg erzielen.

Bei Patient 12 war eine nahezu monatliche Intervention in Form einer laserchirurgischen Abtragung erfolgt. (siehe Diagramm L) Parallel wurde jeweils zusätzlich eine Bougierung durchgeführt. Es konnte leider aus den Unterlagen nicht klar erfasst werden, bei welchen Malen es sich um eine narbige Stenose handelte, und wann eine Aktivierung der GPA der Stenose zu Grunde lag. Zu 3 Zeitpunkten (ZP 219, 221, 222) wurde eine lokale Mitomycininjektion zusätzlich durchgeführt. Diese hatte keinen Erfolg im Sinne einer längeren Stenosefreiheit und wurde daher nach 3 Gaben wieder eingestellt. Bei Patient 12 erzielte die laserchirurgische Abtragung plus Bougierung keine guten Langzeitergebnisse, da es nach kurzer Zeit immer wieder zu Stenosen kam. Im Unterschied zu Patient 7 wurde hier noch zusätzlich eine ausgeprägte systemische Immunsuppression (MMF, RTX, Prednison) verabreicht.

Bei Patient 1 wurde zunächst eine Bougierung plus lokale Steroidinjektion durchgeführt, 5 Monate später wurde ein Stent eingesetzt und 1 Monat später war eine Tracheotomie notwendig. Diese wurde in 7 Monaten 2 Mal erweitert und danach war keine Aktivierung mehr von Seiten der subglottischen Stenose aufgetreten.

Die laserchirurgische Stenoseabtragung wird in der Literatur, hinsichtlich ihres Erfolges bei subglottischer Stenose, kontrovers diskutiert. Ein Befürworter der laserchirurgischen Abtragung ist Shvero et al.¹⁰², der 5 Patienten beurteilte. 2 waren für 1,5 Jahre nach der Lasertherapie symptomfrei, bei den 3 anderen Patienten mussten alle 4 – 6 Monate die Abtragung wiederholt werden. Ob man eine 4-6 monatige Symptomfreiheit als Erfolg bewertet, ist sicherlich eine subjektive Einschätzung und bezieht sich auch auf den einzelnen

Patienten. Somit wäre eine 4-6 monatige Symptombefreiheit bei Patient 12 ein Erfolg gewesen, da bei diesem Patienten die rezidivierenden Stenosen fast monatlich auftraten.

Weitere Autoren sehen andere Therapien als durchgreifender an und beurteilen die laserchirurgische Abtragung bei GPA als kritisch. Gluth et al.¹⁰⁰ kam in seiner retrospektiven Untersuchung zu dem Ergebnis, dass operative Eingriffe während einer aktiven GPA eher zu vermeiden seien, da dadurch die Narbenbildung an der Trachea gefördert werde und vermehrt narbige Restenosen auftreten würden. Gluth et al.¹⁰⁰, sowie Langford et al.⁹⁷, Hoffman et al.¹⁰¹ und Eliachar et al.⁹⁹ sehen die intraläsionale Kortikoidinjektion zusammen mit einer subglottischen Bougierung als Therapie der Wahl bei aktiver GPA an. Es wurde gezeigt, dass Patienten die initial mit einer lokalen Kortikoidinjektion behandelt wurden weniger operative Interventionen im Verlauf benötigen, als die Patienten, die initial mit einer Lasertherapie behandelt wurden.

Die Mitomycin C Injektion bei subglottischer Stenose soll zusammen mit der Kortikoidinjektion oder auch Laserbehandlung und Bougierung das Auftreten von narbigen Veränderungen und Restenosen bewirken.^{99 101 100} Wie oben bereits erwähnt konnte bei Patient 12 durch eine Mitomycin-Injektion kein merklicher Effekt dokumentiert werden.

6.4 Diskussion GPA der Nasennebenhöhlen

Bei 5 Patienten stand eine Symptomatik der Nasennebenhöhlen im Bezug auf die Klinik am Kopf im Vordergrund.

Nachdem bei Patient 3 die Therapie mit CYC begonnen wurde bei ausgeprägter Klinik (BVAS-K-1: 7), trat für 7 Monate (ZP 45-52, siehe Diagramm C) unter nachfolgender MMF-Therapie mit 2x500mg/d und Prednisongabe 5mg/d eine Remission ein. Hervorheben muss man an dieser Stelle zwei Dinge. Zum einen muss man erwähnen, dass Patient 3 unter einer systemischen Symptomatik mit Nieren- und Nervenbeteiligung litt und man unterstellen kann, dass die Entscheidung zur Therapiewahl eher von der systemischen Beteiligung beeinflusst wurde, als von der Klinik des Kopfes. Die BVAS 2-Werte waren zu Beginn deutlich erhöht mit 13 (ZP 4, S. 26) und blieben erhöht im Verlauf bei einem Wert von 5 (ZP 21-42, S. 26-27) Eine Begründung für die Therapieentscheidung war in der Dokumentation nicht zu finden, sodass diese Schlussfolgerung nur als Hypothese angesehen werden kann. Die Einordnung dieser Therapieentscheidung in Hinsicht auf ein Therapiekonzept für die Kopfklinik ist durch die systemische Beteiligung erschwert, da zwar die Klinik des Kopfes auch auf die Therapie anspricht, aber nicht allein auf die Kopfklinik ausgerichtet ist. Zum

anderen muss man hinterfragen, warum MMF zur Remissionsinduktion gewählt wurde? MMF wird von der EULAR nicht zur Remissionsinduktion empfohlen. In der Literatur ist MMF mit positiven Ergebnissen zur Remissionserhaltung erprobt worden.^{49,59,90,91} Eine Studie, in der MMF zur Remissionsinduktion untersucht wurde, liefert positive Ergebnisse. Stassen et. al.¹⁰³ untersuchte 32 Patienten mit einer systemischen Vasculitis (29 mit GPA), die CYC nicht vertrugen hatten, auf das Ansprechen einer Remissionsinduktion mit MMF. Bei 78% der Patienten konnte eine Remission in Kombination mit einer Prednisongabe erreicht werden (MMF 2x1000mg/d, Prednison 1mg/kg/d). In der Nachbeobachtung erlitten allerdings 12 von 19 Patienten im ersten Jahr ein Rezidiv. Im Vergleich zu CYC muss MMF in der Remissionsinduktion aber in Hinsicht auf die Rezidive als unterlegen betrachtet werden. Im Vergleich zu der Studie von Stassen et al. waren die Dosierungen von MMF zu Beginn der Therapie bei Patient 3 deutlich niedriger mit 2x500mg/d (ZP 42 und folgende, S. 27). Zwar blieb die Klinik über längere Zeit stabil und zeigte keine massiven Verschlechterungen, allerdings sind auch Dosiserhöhungen zu verzeichnen, zu denen in der Dokumentation der Grund nicht erläutert wurde und weder systemisch noch in der Kopfklinik eine Aktivierung zu verzeichnen war. (ZP 42, S. 27, ZP 62 S. 27) Wie auch in der Studie von Stassen et al.¹⁰³ erlitt Patient 3 eine Aktivierung der Klinik zum ZP 81 und es musste erneut eine Therapie mit CYC begonnen werden. Patient 3 hatte lange einen stabilen Verlauf der Klinik des Kopfes unter MMF, allerdings muss eben hinterfragt werden, warum MMF hier Mittel der Wahl gewesen ist, da es keine Unverträglichkeiten für CYC gegeben hat.

Anders als bei Patient 5. Er erhielt bei ebenfalls systemischer Beteiligung eine CYC Therapie zu Beginn und erlitt danach einen toxischen Lungenschaden. (ZP 6 S. 36) Bei dieser Nebenwirkung wurde eine Therapie mit MMF fortgeführt, die laut der Studie von Stassen et al. als Alternative überlegt werden kann. Allerdings muss man auch hier hinterfragen, warum man sich für MMF entschieden hat, da MMF nicht Mittel der Wahl zur Remissionsinduktion ist. Als Alternative zu CYC wäre MTX in Frage gekommen und wird auch von der EULAR¹⁰ empfohlen. Im Vergleich zu Patient 3 wurde hier mit höheren MMF-Dosierungen begonnen. Unter MMF 1000mg/d konnte eine Stabilisierung der Klinik bei BVAS-K-2 Werten von 2 erzielt werden (ZP 19-97). Aus den Unterlagen geht hervor, dass es nicht sicher war, ob der Patient konsequent die MMF Therapie eingenommen hat. Der undulierende Krankheitsverlauf ab ZP 118 (S. 38) kann daher nur erschwert bewertet werden in Hinsicht auf einen Erfolg/Versagen der MMF Therapie.

Wie oben schon beschrieben, existieren keine Studien zum Einsatz von MMF bei der limitierten Form der GPA. Die Daten beschränken sich auf den Einsatz bei generalisierter

GPA zur Remissionserhaltung.⁹⁰ Die EULAR¹⁰ empfiehlt bei Rückfällen oder refraktären Verläufen eine Dosis von MMF von 2g/d. Diese Empfehlung liegt deutlich über der Dosis, die Patient 5 erhalten hat, und auch über der Dosis, die Patient 3 zu Beginn erhalten hat.

Bei Patient 6 wurde MTX 10mg/Wo als Medikament zur Remissionsinduktion eingesetzt, und durch Prednison ergänzt (siehe Diagramm F). Darunter konnte aber nur ein undulierender Verlauf der Klinik in Form eines Wechsels zwischen kurzen Remissionsphasen und wieder aktiver Klinik erreicht werden. Die Dosis von MTX 10mg/Wo lag unterhalb der von der EULAR¹⁰ zur Remissionsinduktion empfohlenen Dosis (initial 15mg/WO und gesteigert bis MTX 20-25mg/Wo). Unter MTX konnte bei Patient 6 keine längerfristige Verbesserung erreicht werden.

Bei Patient 9 wurde MTX als Remissionsinduktionstherapie begonnen. Unter MTX konnte zum ZP 13 eine Remission erreicht werden, der leider eine Aktivierung zum ZP 16 folgte und mit einer Erhöhung von Prednison beantwortet wurde. Im Verlauf konnte die Kopfklinik wieder stabilisiert werden bei BVAS-K-Werten mit 2. Zum ZP 32 war ein Wechsel auf CYC notwendig bei erhöhten Transaminasen. CYC hielt die Klinik ebenso stabil wie zuvor MTX, sodass in diesem Fall beide Therapien als gleichwertig in Bezug auf eine Remissionsinduktion zu betrachten sind.

AZA wurde zum ZP 54 begonnen, nachdem die Klinik für 20 Monate unter CYC ohne Aktivierung verlief. Man erreichte schließlich eine Remission mit AZA 50mg/d und Prednison 5mg/2,5mg im täglichen Wechsel. Außer einer Aktivierung zum ZP 91 konnte die Remission für 40 Monate aufrecht gehalten werden. AZA wurde zum ZP 95 abgesetzt (15 Monate nachdem Remission eingetreten ist) und die Therapie wurde mit Prednison mono weiter geführt. Die EULAR empfiehlt eine Fortführung der Therapie für 15- 24 Monate nach Remissionseintritt. Bei Patient 9 war das Absetzen von AZA evtl. zu früh und dadurch auch die starke Aktivierung zum ZP 125 (BVAS-K-1: 11) zu begründen. (siehe Diagramm I) CYC konnte gemeinsam mit RTX die BVAS-K-2 Werte im Verlauf wieder reduzieren und auch stärkere Aktivierungen waren nicht mehr zu detektieren. Die zusätzliche Anwendung von RTX war eine richtige Entscheidung, da es sich hier um ein Rezidiv der GPA handelte, und in der RAVE⁵³ Studie mittlerweile nachgewiesen wurde, dass RTX bei Rezidiven erfolgreicher ist als CYC.

Bei Patient 4 muss kritisch die Wahl von AZA zur Remissionsinduktion betrachtet werden. AZA wird primär zur Remissionserhaltung empfohlen. Hier hätte die Wahl schon zu Beginn auf CYC fallen sollen als Mittel der Wahl zur Remissionsinduktion, das ab ZP 3 (S. 32) auch

angewendet wird. Unter CYC 200mg/d konnte eine Remission der Kopfklinik für 4 Monate (ZP 5-9, siehe Diagramm D) erreicht werden. Nach Reduktion von CYC auf 100mg/d kam es zur Reaktivierung der Klinik. Die zusätzliche Gabe von IFX zum ZP 14 muss man am ehesten als Konsequenz aus der systemischen Klinik werten, da der BVAS 2 deutlich erhöht bei 12 lag und die Klinik des Kopfes stabil blieb. Zu dieser Wahl der Therapie gibt es eine Untersuchung von Lamprecht et al.⁸⁴, der bei 6 Patientin mit GPA mit refraktären Verläufen IFX, in Kombination mit CYC und Prednison, zur Remissionsinduktion angewendet hat. 5 Patienten erreichten eine Remission und blieben für 16-26 Monate in Remission. Bei Patient 4 konnte zwar keine Remission erreicht werden, aber ein stabiler Verlauf ohne erneute Aktivierungen. Zum ZP 31 wurde IFX abgesetzt und AZA eingesetzt. Formal muss man AZA hier als remissionsinduzierende Medikation bewerten, da zuvor noch keine Remission erzielt werden konnte. Trotz dreier Aktivierungen der Kopfklinik (ZP 40, ZP 66 und ZP 75) wurde die immunsuppressive Therapie nicht eskaliert. Es wurden Versuche mit höheren Prednisondosierungen unternommen, die aber laut Dokumentation nicht durchgreifend waren. Sicherlich muss hier kritisch hinterfragt werden, warum die Therapie mit AZA trotzdem weiter geführt wurde. Eine Erklärung findet sich in den Unterlagen leider nicht.

6.5 Die Glukokortikoidtherapie

Zum Schluss möchte ich noch einmal auf den Stellenwert von Glukokortikoiden in der Therapie der GPA zu sprechen kommen. Bei allen Patienten stellten Glukokortikoide einen wichtigen Teil der immunsuppressiven Therapie dar. In Fällen von Aktivierungen und wenn eine schnelle Besserung der Klinik benötigt wurde, waren hohe Dosierungen von Glukokortikoiden i.v. das Mittel der Wahl. Insbesondere bei Patient 2 stand die Therapie mit Prednison im Vordergrund, da nach der Erblindung rechts durch ein retroorbitales Granulom und nachfolgende Granulomausräumung, durch Prednison eine Remission erzielt werden konnte und auch aufrecht erhalten werden konnte (siehe Diagramm B.1., ZP 27) Zum Ende der Erhebung zum ZP 93 bildete sich allerdings unter Prednison 3mg/d wieder eine Exophthalmus links aus, der mit einer Erhöhung der Prednisondosis beantwortet wurde. Des Weiteren gibt es Beispiele in denen Glukokortikoide während einer Remissionsphase oder „klinik-armen Phase“ abgesetzt wurden und nach einer gewissen Zeit ein Rezidiv auftrat, und dieses dann oft ausgeprägter war als die zuvor bestandene Klinik. Bei Patient 4 und 6 kann man diese Verläufe finden. Bei Patient 4 war Prednison, während einer Zeit in der die Klinik unter IFX und CYC stabil war, gestoppt worden. Als AZA ab ZP 31 als alleinige

Immunsuppression fungierte, blieb Prednison weiter gestoppt. Im weiteren Verlauf verschlechterte sich die Klinik. (siehe Diagramm D). Bei Patient 6 wurde Prednison während einer Remissionsphase gestoppt. Während Prednison nicht gegeben wurde, fand eine Aktivierung der Klinik statt. 10 Monate später wurde bei der nächsten Aktivierung mit Prednison 20mg/d begonnen und MTX wurde auf 15mg/Wo erhöht.

Bei beiden Patienten besteht die Annahme, dass unter einer fortgeführten Therapie mit Prednison die folgenden Aktivierungen ausgeblieben oder weniger stark ausgefallen wären. Aber die klinischen Verläufe, sowie auch die Empfehlungen aus Studien weisen darauf hin, dass ein Fortführen von Glukokortikoiden einen günstigeren Verlauf der GPA fördert, auch in niedrigen Dosierungen. Laut Studien wird folgende Dosierung von Glukokortikoiden empfohlen: Beginnen sollte man mit Prednison 1mg/kg/d.^{9 8 94} Die initiale Dosis sollte für 1 Monat beibehalten werden und sollte nicht weiter reduziert werden als bis auf 15mg/d in den ersten 3 Monaten.¹⁰⁴ Während der Remissionsphase sollte die Dosis bei ≤ 10 mg/d liegen.⁹ Wenn eine schnelle Wirkung durch die Glukokortikoide benötigt wird, wird eine intravenöse Gabe von Methylprednisolon als Stoßtherapie empfohlen zusätzlich zur oralen Prednisongabe.⁶⁸ Des weiteren zeigte Walsh et al.⁶⁰ in einer Metaanalyse aus 13 Studien die sich mit ANCA-assoziierten Vasculitiden befassten, dass die Rezidivrate bei Absetzen der GC mit 43% höher war, als unter Fortführung der GC Therapie (da nur 14% Rezidivrate).

7. Zusammenfassung

Die GPA ist eine chronisch verlaufende ANCA-assoziierte Vasculitis und verläuft chronisch. Seit Einführung der Therapie mit CYC und Prednison (Fauci-Protokoll)⁷⁵ sind die Mortalitätsraten deutlich gesunken.^{5,6} Für die GPA sind verschiedene Krankheitsstadien definiert: lokalisiert, frühsystemisch, generalisiert und schweres Krankheitsstadium und refraktäres Stadium.¹⁰ Nach Definition der EULAR wird das lokalisierte Stadium als milde und nicht organ- bzw. lebensbedrohend aufgefasst. In einer kürzlich veröffentlichten Studie¹¹ wiesen die Daten darauf hin, dass es bei der lokalisierten Form bereits zu erheblichen Organschäden kommen kann, im Sinne von Optikusatrophie mit Visusverlust durch orbitales Granulom, Sattelnase, Septumperforation, und Ateminsuffizienz durch subglottische Stenose. Daher ist es wichtig auch bereits in diesem Stadium eine angepasste Therapie einzusetzen um Destruktionen zu verhindern. Auch bei der lokalisierten Form gibt es eine hohe Rate an refraktären Verläufen, die eine besondere Herausforderung darstellen und für die wir in unserer Analyse an 12 Patienten erfolgversprechende Therapien gesucht haben.

Ein eindeutiges Ergebnis liefert unsere Analyse nicht, da bei den 12 Patienten viele verschiedene Faktoren zusammen kommen. Durch die sehr heterogenen und schweren klinischen Verläufe wird die Vergleichbarkeit der Therapien erschwert und machte teilweise einen Vergleich zur Literatur unmöglich. Es gibt wenige Studien, die Therapien ausschließlich bei der lokalisierten GPA untersucht haben, und auch wenn die lokalisierte Form der GPA als eigene Entität diskutiert wird, hatten unsere Patienten zusätzlich eine systemische Beteiligung, die zum Teil auch die Therapieregime mit beeinflusst hat. Außerdem fanden sich bei der Erhebung der Daten aus den Krankenakten viele Lücken in Bezug auf die genaue Therapieformulierung oder auch die serologischen Marker. Diese fehlende Stringenz machte konkrete Aussagen über einen möglichen Erfolg der Therapie unmöglich. Wenn man nun die 3 Gruppen und die mögliche Auswertung betrachtet, kommt man zu folgenden Ergebnissen:

Bei der subglottischen Stenose konnte durch keine der zahlreichen angewandten immunsuppressiven Therapien ein Erfolg, eine Remission, erzielt werden. Allerdings wurde in dieser Gruppe nicht immer die Empfehlung zur Remissionsinduktion und –erhaltung eingehalten, sodass die Aussagekraft über die medikamentöse Therapie deutlich eingeschränkt bleibt. Bei jedem Patienten waren operative Interventionen nötig, um die Symptome der subglottischen Stenose zu behandeln. Wichtig ist hier, dass zwischen einer aktiven GPA und narbigen Veränderungen unterschieden wird, da davon die Indikation für die verschiedenen operativen Maßnahmen abhängt.

In der Gruppe mit orbitaler Beteiligung wurden ebenfalls viele zahlreiche Therapien angewendet, die teilweise untereinander verschieden kombiniert, aber bei jedem Patienten aufgrund einer individuellen Entscheidung angewendet wurden.

Die Patienten litten alle unter schweren klinischen refraktären Verläufen. Alle haben ihr Augenlicht verloren, sodass keine der bis dahin angewendeten Therapien als erfolgreich angesehen werden kann. MTX konnte bei mehreren Patienten einen Progress der Granulome für einen gewissen Zeitraum aufhalten, und ein Patient konnte sogar eine Remission erreichen. Wichtig scheint dabei die Dosis von MTX zu sein, da unter einer Dosis von 20mg/Wo das Ansprechen länger dauert und Rezidive eher auftreten.

Eine weitere vielversprechende Option bei der refraktären Klinik bei retroorbitalem Befall ist RTX. Die Patienten, die in unserer Analyse RTX erhalten haben, hatten darunter einen positiven Verlauf ohne Verschlechterung der Klinik. Die Ergebnisse unserer Analyse reihen sich in die positiven Ergebnisse von Studien ein, die RTX bei refraktären Verläufen bereits geprüft haben.^{86,87}

Bei 4 von 5 Patienten mit orbitaler Beteiligung war eine Exenteration/Enukleation notwendig. Alle Patienten waren an der betroffenen Augenhöhle bis zum Ende der Erhebung symptomfrei. Rein faktisch kann man von einem Erfolg bei Enukleation/Exenteration in Hinsicht auf den Progress der lokalen Symptomatik sprechen, allerdings bei Verlust des Augenlichts. Daher sollte die erste Prämisse der Erhalt der Augenfunktion durch eine medikamentöse Therapie sein.

Bei Befall der Nasennebenhöhlen konnte keine von den angewendeten Therapien als sicher erfolgreich identifiziert werden.

Insgesamt muss aber bei den refraktären Verläufen weiter individuell entschieden werden, welche Therapie der Patient verträgt und wie schwer der Verlauf ist, um über die Eskalationsstufe der Therapie zu entscheiden.

8. Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Jennette J, Falk R, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* Feb 1994;37(2):187-192.
2. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* Oct 2013;17(5):603-606.
3. Wegener F. Wegener's granulomatosis. Thoughts and observations of a pathologist. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1990;247(3):133-142.
4. Frohnert PP, Sheps SG. Long-term follow-up study of periarteritis nodosa. *Am J Med.* Jul 1967;43(1):8-14.
5. Unkel C, Witzke O, Wanke I, Jahnke K, Fischer M. [Wegener's granulomatosis and orbital complications of sino-nasal origin]. *Laryngorhinootologie.* Jul 2007;86(7):520-523.
6. Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. *Ann Rheum Dis.* Jul 2008;67(7):1004-1010.
7. Booth AD, Almond MK, Burns A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis.* Apr 2003;41(4):776-784.
8. De Groot K, Rasmussen N, Bacon P, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* Aug 2005;52(8):2461-2469.
9. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* Jul 2003;349(1):36-44.
10. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid M, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* Mar 2009;68(3):310-317.
11. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis.* Nov 2010;69(11):1934-1939.
12. Fauci AS, Katz P, Haynes BF, Wolff SM. Cyclophosphamide therapy of severe systemic necrotizing vasculitis. *N Engl J Med.* Aug 1979;301(5):235-238.
13. Seo P, Specks U, Keogh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *J Rheumatol.* Oct 2008;35(10):2017-2023.
14. Gottschlich S, Ambrosch P, Gross W, Hellmich B. [Wegener's granulomatosis in the head and neck region]. *HNO.* Oct 2004;52(10):935-945; quiz 946-937.
15. Pakrou N, Selva D, Leibovitch I. Wegener's granulomatosis: ophthalmic manifestations and management. *Semin Arthritis Rheum.* Apr 2006;35(5):284-292.
16. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* Jan 2005;52(1):262-268.
17. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med.* Jan 2006;173(2):180-187.
18. Onal S, Kazokoglu H, Koc A, Yavuz S. Rituximab for remission induction in a patient with relapsing necrotizing scleritis associated with limited Wegener's granulomatosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2008 Sep-Oct 2008;16(5):230-232.
19. Leavitt R, Fauci A, Bloch D, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* Aug 1990;33(8):1101-1107.
20. Watts R, Gonzalez-Gay M, Lane S, Garcia-Porrúa C, Bentham G, Scott D. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis.* Feb 2001;60(2):170-172.
21. Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum.* Nov 2000;43(11):2481-2487.

22. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, et al. No difference in the incidences of vasculitides between north and south Germany: first results of the German vasculitis register. *Rheumatology (Oxford)*. May 2002;41(5):540-549.
23. de Lind van Wijngaarden R, van Rijn L, Hagen E, et al. Hypotheses on the etiology of antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis: the cause is hidden, but the result is known. *Clin J Am Soc Nephrol*. Jan 2008;3(1):237-252.
24. Andrews M, Edmunds M, Campbell A, Walls J, Feehally J. Systemic vasculitis in the 1980s-- is there an increasing incidence of Wegener's granulomatosis and microscopic polyarteritis? *J R Coll Physicians Lond*. Oct 1990;24(4):284-288.
25. Reinhold-Keller E, Zeidler A, Gutfleisch J, Peter H, Raspe H, Gross W. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology (Oxford)*. Dec 2000;39(12):1396-1402.
26. Cotch M, Hoffman G, Yerg D, Kaufman G, Targonski P, Kaslow R. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum*. Jan 1996;39(1):87-92.
27. Watts R, Lane S, Bentham G, Scott D. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum*. Feb 2000;43(2):414-419.
28. WALTON E. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J*. Aug 1958;2(5091):265-270.
29. MD ELM, MDKenneth N. Gold, PhDDaniel A. Block and MDGene G. Hunder. Long term survival of patients with WG from the American college of Rheumatology WG classification criteria cohort. *American journal of medicine*. 1996;101(2):129-134.
30. Franssen C, ter Maaten J, Hoorntje S. Brother and sister with myeloperoxidase associated autoimmune disease. *Ann Rheum Dis*. Mar 1994;53(3):213.
31. Hull C, Couser W, Knostman J. A familial case of P-ANCA glomerulonephritis presenting in a father and daughter. *Am J Kidney Dis*. May 2000;35(5):E23.
32. John H Klippel JHS, Leslie J. Crofford, Patience H. White. *Primer on the Rheumatic Disease*. 13th ed: Springer Verlag; 2008.
33. Schilder A. Wegener's Granulomatosis vasculitis and granuloma. *Autoimmun Rev*. May 2010;9(7):483-487.
34. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet*. Jul 2006;368(9533):404-418.
35. Paulsen J, Rudert H. [Manifestations of primary vasculitis in the ENT region]. *Z Rheumatol*. Aug 2001;60(4):219-225.
36. Rasmussen N. Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol*. Jan 2001;13(1):3-11.
37. Stewart C, Cohen D, Bhattacharyya I, et al. Oral manifestations of Wegener's granulomatosis: a report of three cases and a literature review. *J Am Dent Assoc*. Mar 2007;138(3):338-348; quiz 396, 398.
38. *Duale Reihe, Innere Medizin*. 2. Auflage ed: Thieme Verlag; 2009.
39. Provenzale J, Mukherji S, Allen N, Castillo M, Weber A. Orbital involvement by Wegener's granulomatosis: imaging findings. *AJR Am J Roentgenol*. Apr 1996;166(4):929-934.
40. Olivencia-Simmons I. Wegener's granulomatosis: symptoms, diagnosis, and treatment. *J Am Acad Nurse Pract*. Jun 2007;19(6):315-320.
41. Erickson V, Hwang P. Wegener's granulomatosis: current trends in diagnosis and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. Jun 2007;15(3):170-176.
42. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. Nov 1994;87(11):671-678.
43. Luqmani RA, Exley AR, Kitis GD, Bacon PA. Disease assessment and management of the vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol*. May 1997;11(2):423-446.
44. de Groot K, Mühler M, Reinhold-Keller E, Paulsen J, Gross WL. Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. *J Rheumatol*. Mar 1998;25(3):492-495.

45. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. Jul 2003;349(1):36-44.
46. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. Jul 2007;18(7):2180-2188.
47. www.vasculitis.org.
48. weitere GEu. *Qualitätssicherung in der Rheumatologie*. 2. Auflage ed: Steinkopff Verlag; 2007.
49. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. Mar 2009;68(3):310-317.
50. Carruthers D, Sherlock J. Evidence-based management of ANCA vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Jun 2009;23(3):367-378.
51. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. May 2009;150(10):670-680.
52. Jones R, Tervaert J, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. Jul 2010;363(3):211-220.
53. Stone J, Merkel P, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. Jul 2010;363(3):221-232.
54. e.V. DGfR. http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis_Klinik/Therapie-Empfehlungen/rituximap_final_aav_maerz2014.pdf. März 2014.
55. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. Dec 2008;359(26):2790-2803.
56. Metzler C, Miehle N, Manger K, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. Jul 2007;46(7):1087-1091.
57. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*. Jul 1996;335(1):16-20.
58. Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *QJM*. Jan 1996;89(1):15-23.
59. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. Dec 2010;304(21):2381-2388.
60. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. Aug 2010;62(8):1166-1173.
61. van der Goes MC, Jacobs JW, Boers M, et al. Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice. *Ann Rheum Dis*. Nov 2010;69(11):1913-1919.
62. Hernández-Rodríguez J, Hoffman G, Koenig C. Surgical interventions and local therapy for Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol*. Jan 2010;22(1):29-36.
63. Kwan A, Rose G. Lacrimal drainage surgery in Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol*. Mar 2000;84(3):329-331.
64. Gera M, Griffin M, Specks U, Leung N, Stegall M, Fervenza F. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int*. Jun 2007;71(12):1296-1301.
65. Hellmich B, Flossmann O, Gross W, 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*. May 2007;66(5):605-617.
66. Holle J, Lamprecht P. [ANCA-associated vasculitides. Classifying the disease and its activity according to EULAR/EUVAS recommendations]. *Z Rheumatol*. Feb 2009;68(1):75-80.

67. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. Jul 2003;349(1):36-44.
68. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. Dec 1997;40(12):2187-2198.
69. Kälisch AI, Csernok E, Münch D, et al. Use of highly sensitive C-reactive protein for followup of Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. Nov 2010;37(11):2319-2325.
70. Tse WY, Cockwell P, Savage CO. Assessment of disease activity in systemic vasculitis. *Postgrad Med J*. Jan 1998;74(867):1-6.
71. Tervaert JW, Huitema MG, Hené RJ, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet*. Sep 1990;336(8717):709-711.
72. Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJM*. Feb 1995;88(2):127-133.
73. Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis*. Jul 2006;65(7):853-858.
74. Ahmad I, Lee W, Nagendran V, Wilson F, Shortridge R. Localised Wegener's granulomatosis in otolaryngology: a review of six cases. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2000 May-Jun 2000;62(3):149-155.
75. Hoffman G, Kerr G, Leavitt R, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. Mar 1992;116(6):488-498.
76. Cannady SB, Batra PS, Koenig C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope*. Apr 2009;119(4):757-761.
77. Perry SR, Rootman J, White VA. The clinical and pathologic constellation of Wegener granulomatosis of the orbit. *Ophthalmology*. Apr 1997;104(4):683-694.
78. Bullen CL, Liesegang TJ, McDonald TJ, DeRemee RA. Ocular complications of Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology*. Mar 1983;90(3):279-290.
79. Fechner FP, Faquin WC, Pilch BZ. Wegener's granulomatosis of the orbit: a clinicopathological study of 15 patients. *Laryngoscope*. Nov 2002;112(11):1945-1950.
80. Viestenz A, Colombo F, Holbach LM. [Orbital exenteration in therapy-resistant painful scleritis-associated inflammation of orbital soft tissues]. *Klin Monbl Augenheilkd*. Jun 2002;219(6):462-464.
81. White ES, Lynch JP. Pharmacological therapy for Wegener's granulomatosis. *Drugs*. 2006;66(9):1209-1228.
82. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, Kerr GS, Hallahan CW, Fauci AS. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum*. May 1995;38(5):608-613.
83. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med*. Apr 2003;114(6):463-469.
84. Lamprecht P, Arbach O, Voswinkel J, et al. [Induction of remission with infliximab in therapy-refractory Wegener's granulomatosis - Follow-up of six patients]. *Dtsch Med Wochenschr*. Sep 2002;127(37):1876-1880.
85. Aries PM, Hellmich B, Reinhold-Keller E, Gross WL. High-dose intravenous azathioprine pulse treatment in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. Oct 2004;43(10):1307-1308.
86. Ooka S, Maeda A, Ito H, Omata M, Yamada H, Ozaki S. Treatment of refractory retrobulbar granuloma with rituximab in a patient with ANCA-negative Wegener's granulomatosis: a case report. *Mod Rheumatol*. 2009;19(1):80-83.
87. Taylor SR, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. May 2009;60(5):1540-1547.

88. Baslund B, Wiencke AK, Rasmussen N, Faurschou M, Toft PB. Treatment of orbital inflammation with rituximab in Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Jan-Feb 2012;30(1 Suppl 70):S7-10.
89. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis*. Mar 2012;71(3):327-333.
90. Nowack R, Göbel U, Klooker P, Hergesell O, Andrassy K, van der Woude FJ. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. Sep 1999;10(9):1965-1971.
91. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. Apr 2004;51(2):278-283.
92. Wertheim MS, Ross AH, Tole DM. The use of Campath in severe peripheral ulcerative keratitis associated with Wegener's granulomatosis. *Eye (Lond)*. Dec 2006;20(12):1453-1454.
93. Walsh M, Chaudhry A, Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Ann Rheum Dis*. Sep 2008;67(9):1322-1327.
94. Group WsGETWR. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. Jan 2005;352(4):351-361.
95. Silva F, Seo P, Schroeder DR, et al. Solid malignancies among etanercept-treated patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): long-term followup of a multicenter longitudinal cohort. *Arthritis Rheum*. Aug 2011;63(8):2495-2503.
96. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum*. May 2001;44(5):1149-1154.
97. Langford CA, Sneller MC, Hallahan CW, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. Oct 1996;39(10):1754-1760.
98. Lebovics RS, Hoffman GS, Leavitt RY, et al. The management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. Dec 1992;102(12 Pt 1):1341-1345.
99. Eliachar I, Chan J, Akst L. New approaches to the management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. *Cleve Clin J Med*. 2002;69 Suppl 2:SII149-151.
100. Gluth MB, Shinnars PA, Kasperbauer JL. Subglottic stenosis associated with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope*. Aug 2003;113(8):1304-1307.
101. Hoffman GS, Thomas-Golbanov CK, Chan J, Akst LM, Eliachar I. Treatment of subglottic stenosis, due to Wegener's granulomatosis, with intralesional corticosteroids and dilation. *J Rheumatol*. May 2003;30(5):1017-1021.
102. Shvero J, Shitrit D, Koren R, Shalomi D, Kramer MR. Endoscopic laser surgery for subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis. *Yonsei Med J*. Oct 2007;48(5):748-753.
103. Stassen PM, Tervaert JW, Stegeman CA. 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*. Jun 2007;66(6):798-802.
104. Jayne DR, Rasmussen N. Treatment of antineutrophil cytoplasm autoantibody-associated systemic vasculitis: initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trials Study Group. *Mayo Clin Proc*. Aug 1997;72(8):737-747.

9. Anhang

- I. Begriffserklärung: Major Items und Minor Items (auf die Kopfklinik bezogen)
- II. Erklärung zur Tabelle Kapitel 4
- III. Referenzwerte ANCA-PR3 und Referenzwerte CRP
- IV. BVAS
- V. Krankengeschichten der Patienten in Textform
- VI. Diagramme

I. Begriffserklärung: Major Items und Minor Items (auf die Kopfklinik bezogen)

Major Items: Gangrän, Exsudate der Retina/Hämorrhagie, Innenohrschwerhörigkeit, respiratorische Insuffizienz, Hirnnervenlähmung, Meningitis, Schlaganfall

Minor Items: alle restlichen Manifestationen des BVAS, die nicht Major Items sind

II. Erklärung zur Tabelle Kapitel 4

Datum des Befundes (Zeitpunkt, Zahl des Monats)

<u>Klinik</u> : „Kopfklinik“ zu dem Zeitpunkt der Befunderhebung und bildgebende Befunde			
<u>CRP (mg/dl)</u> ¹	<u>BVAS 1 (systemisch+Kopf)</u> + <u>BVAS-K-1 (nur Kopf)</u> aktive Klinik	<u>BVAS 2 (systemisch + Kopf)</u> + <u>BVAS-K-2 (nur Kopf)</u> persistierende Klinik	<u>c-ANCA (U/ml)</u> ³ :
<u>Konsequenz/Therapie</u> : Therapie mit der auf die o.g. Klinik reagiert wurde/ bzw. die weiter geführt wurde			

III. Referenzwerte ANCA-PR3: ² : < 2; ³ : < 5; ⁴ : < 20

Referenzwerte CRP: ¹: bis 12/1997 : < 5mg/l; ab 12/1997 < 0,5mg/dl

IV. BVAS Tool

V. Krankengeschichten der Patienten in Textform

Patient 1- Krankengeschichte

Die 1982 geborene 166cm große und 83,8kg schwere weibliche Patientin stellte sich im Krankenhaus Gummersbach vor, da sie seit ca. März 2002 unter Otitiden und im Verlauf auch unter Verborkungen der Nase litt. Im März 2004 musste eine Tympanoplastik im rechten Ohr durchgeführt werden. Im weiteren Verlauf präsentierten sich weitere Symptome im Sinne von Kopfschmerzen, Schwindel, Hörverlust rechts und deutliche Hörminderung links, sowie Husten und Hämoptysen. Außerdem zeigte sich eine Nierenbeteiligung durch erhöhte Retentionswerte im Serum mit begleitender Erythrozyturie und Proteinurie. Anhand einer Probenentnahme aus dem Nasenseptumbereich wurde die Diagnose GPA gesichert und es wurde eine hochdosierte Steroidtherapie mit Prednisolon und oralem CYC verabreicht. Darunter besserte sich vor allem die pulmonale Symptomatik und die Patientin wurde zur Weiterbehandlung in die Universitätsklinik Düsseldorf verlegt. Beim Aufnahmebefund in der Universitätsklinik bestand weiterhin eine Schwerhörigkeit rechts > links. Die Nasenschleimhaut stellte sich trocken, aber mit Borken und entzündlich verändert dar. Der Nasenrücken war bereits leicht imprimiert. Die Retentionswerte waren weiter erhöht, die Proteinurie war progredient. Ein Röntgen-Thorax zeigte zwei größere Granulome im rechten und linken Oberlappen, sowie einen diffusen Befall von eingeschmolzenen Granulomen in der rechten Lunge, keine Ergüsse. In einem MRT vom Schädel sah man kein Anhalt für einen Befall der NNH oder des übrigen Gesichtsschädels. Ein HNO-Konsil ergab einen Schallleitungsblock rechts sowie eine Schwerhörigkeit links. Während des stationären Aufenthaltes wurden bds. Paukenröhrchen eingelegt. Von Seiten der medikamentösen Therapie wurde die orale CYC Gabe auf eine Bolustherapie umgestellt in Verbindung mit Ganisetron zur Antiemese und Mesna zum Blasenschutz. Unter der Therapie stabilisierten sich die Retentionswerte und die pulmonalen Granulome waren regredient. Bei Nachweis von Staphylokokken im Nasenabstrich wurde eine Dauerantibiose mit TMS eingeleitet.

Während der CYC-Therapie wurde die Steroiddosis kontinuierlich gesenkt. Nach dem 6. Bolus der CYC-Therapie am 22.09.2004 wurde diese abgeschlossen und auf eine remissionserhaltende Therapie mit AZA umgestellt. Unter AZA entstand eine leichte Übelkeit, sonst aber blieb der Krankheitsbefund stabil mit nur diskreter Kopfklinik. Eine Proteinurie war persistierend, war aber deutlich rückläufig.

Im März 2005 trat eine Mykose im rechten Gehörgang auf, die lokal behandelt wurde und problemlos abheilte. Die Prednisolondosis lag ab Mai 2005 unterhalb der Cushingschwelle. Die Kopfklinik zeigte im Verlauf keine Aktivität.

Im Oktober 2005 klagte die Patientin über einen Stridor unter Belastung mit gelblichem Auswurf. In einem HNO-Konsil wurde eine subglottische Trachealstenose diagnostiziert. Es waren ansonsten keine weiteren Aktivitätszeichen der Vaskulitis insbesondere am Kopf detektierbar. In einer Röntgen-Thorax-Untersuchung zeigten sich in der Lunge nur narbige Residuen aber keine aktiven Prozesse. Da eine systemische Aktivierung ausgeschlossen wurde, wurde die Therapie mit AZA und Prednisolon weitergeführt.

Im Dezember 2005 zeigte sich eine progrediente Dyspnoe und Stridor bei hochgradiger subglottischer Stenose. Es wurde eine lokale Steroidinjektion an der Stenose durchgeführt, sowie eine Bougierung. Nach der Intervention besserten sich die Symptome wesentlich. Andere Organe zeigten keinen Hinweis auf eine Krankheitsaktivität. Die Dosis von AZA und Prednison wurde erhöht mit der Überlegung einer erneuten Stenose vorzubeugen. Das Prednison sollte nach dem stationären Aufenthalt schrittweise reduziert werden.

Im Februar 2006 bildete sich wieder ein Stridor und vermehrt borkiger Schnupfen unter AZA und Prednison aus. Erneut erfolgte eine Bougierung der Stenose.

Es musste eine Bougierung der Stenose im April 2006 durchgeführt werden, und im Mai 2006 wurde eine Resektion der Trachealstenose mit Stenteinlage bei Dyspnoe nötig. Kurz danach im Juni 2006 hatte die Patientin wieder akute Dyspnoe, sodass eine Tracheotomie mit Einlage eines Montgomery-Tubus und eine Granulationsabtragung durchgeführt werden mussten.

Bei den nächsten Vorstellungen in der Universität Düsseldorf ging es der Patientin gut und es ergaben sich keine Hinweise auf eine allgemeine Krankheitsaktivität.

Bei zwischenzeitlich zweimaliger Akzentuierung des Stridors im November 2006 und Januar 2007, wurde jeweils eine laserchirurgische Resektion der Stenose durchgeführt. Die bisherige Medikation wurde beibehalten. Seither befindet sich die Patientin in einem stabilen Krankheitsverlauf ohne Akzentuierung der GPA unter der AZA-Therapie. Bis im November 2008 konnte die Prednison Dosis deutlich reduziert.

Außer erhöhten Blutdruckwerten, die die Gabe eines ACE-Hemmers nötig machten, ging es der Patientin gut. Die GPA befindet sich bis zum August 2010 in Remission.

Patient 2 – Krankengeschichte

Die 1922 geborene Patientin präsentierte sich erstmalig im Mai 1999 in der HNO-Klinik Frankfurt am Main mit Rhinosinusitis und einer progredienten Schwellung der rechten Orbita mit Exophthalmus. Bei einer Orbitadekompressions-OP wurde eine Gewebeprobe entnommen, die zur Diagnose GPA führte. Es wurde eine Therapie mit Prednison und anschließender Dosisreduktion begonnen. Im Juli 1999 stellte sich die Patientin mit erneuter Augensymptomatik vor. Es wurde zum zweiten Mal eine Tumorexstirpation der rechten Orbita durchgeführt. Daraufhin wurde am 21.07.99 eine Endoxanstoßtherapie mit Prednison begonnen. Die CYC-Stoßtherapie wurde insgesamt 18 Mal bis März 2001 verabreicht mit einer kumulativen Dosis von ca. 20g. Während dieser Zeit war eine systemische Ausbreitung beherrscht worden, trotzdem konnte ein Verlust des Visus des rechten Auges nicht verhindert werden.

Im Januar 2002 stellte sich die Patientin erstmalig in der Universitätsklinik Düsseldorf. Zu diesem Zeitpunkt befand sich die Patientin nicht unter einer immunsuppressiven Therapie. Die Patientin präsentierte sich mit beidseits geröteten Konjunktiven ohne Konjunktivitis und einer verkrusteten Nase. Sonst ergaben sich keine Anzeichen der Vaskulitis. Ein durchgeführtes MRT der Orbita und des Gesichtsschädels zeigte die vorbeschriebene intraorbitale Raumforderung sowie granulomatöse Veränderungen im Sinus ethmoidalis und frontalis, welche im Vergleich zu Voruntersuchungen rückläufig waren. Im Röntgen-Thorax zeigten sich keine Veränderungen im Sinne von Knoten/Kavernen, Infiltraten oder Ergüssen. Der bei Diagnosestellung positive c-ANCA war nun negativ und das CRP war im Normbereich. Ein HNO-Konsil ergab keinen Anhalt für eine aktive Erkrankung. In einem Nasenabstrich konnte Staphylokokkus aureus nachgewiesen werden, sodass eine zusätzliche Therapie mit Cotrim eingeleitet wurde. Ein zusätzliches Augen-Konsil bestätigte den bekannten fast kompletten Visusverlust auf dem rechten Auge, sowie den ebenfalls bekannten Katarakt mit Optikusatrophie des linken Auges. Die Therapie wurde mit Prednison weiter geführt.

Unter dem Therapieregime mit Prednison, welches im Verlauf reduziert werden konnte, stellte sich eine Remission der Augen- und Nasensymptome ein. Die Patientin fühlte sich gut und es konnte bei den Vorstellungen in der Ambulanz 1 Jahr lang keine Krankheitsaktivität festgestellt werden.

Im April 2004 wurde die Patientin nach einem Sturz stationär aufgenommen. Von Seiten der Grunderkrankung äußerte die Patientin eine zunehmende Belastungsdyspnoe seit Jahresbeginn, eine Visusverschlechterung des

linken Auges sowie blutigen Schnupfen und borkige Nasenbeläge. Der c-ANCA blieb weiter negativ. Ein Röntgen-Thorax sowie ein CT-Thorax ergaben keine Anzeichen für eine pulmonale Beteiligung durch die GPA. Bei Entlassung wurde die Therapie mit Prednison weiter geführt. Unter dieser Medikation stabilisierte sich der Krankheitsverlauf ohne klinische oder serologische Aktivitätszeichen. Lediglich das Sehvermögen des linken Auges nahm weiter ab, wobei hierfür verantwortlich der bestehende Katarakt gesehen wurde.

Im November 2006 stellt sich die Patientin nach 1 Jahr mit einer nicht blutigen Sinusitis vor. Die Augen und Ohren wurden als reizfrei beurteilt. Es wurde Ampicillin für die Sinusitis verabreicht. Die weitere Medikation war aufgrund nicht eindeutiger Zeichen für eine Krankheitsaktivierung nicht geändert worden.

Ende November 2006 wurde die Patientin erneut vorstellig mit progredienter Rötung und Schwellung des linken Ober- und Unterlides und seit 1 Woche fieberhafter Erkältung mit Rhinorrhoe und Nasenatmungsbehinderung. Es wurde eine Lidphlegmone bei akuter Sinusitis frontalis und ethmoidalis diagnostiziert, die eine Ethmoidektomie und eine Stirnhöhlen-OP notwendig machten. Ergänzend erhielt die Patientin eine Antibiose mit Ampicillin und Sulbactam i.v.

Beim nächsten Kontrolltermin im März zeigte sich die Patientin in guter Verfassung ohne Schmerzen. Die Augen waren reizfrei. Neben einer leichten Lidschwellung zeigte sich noch eine diskrete Borkenbildung in der Nase. Die Therapie bestand zu diesem Zeitpunkt aus Prednisolon und Cotrim. Unter Cotrim besserte sich die Borkenbildung der Nase.

Am 16.09.09 klagte die Patientin über ein schmerzhaftes Auftreten eines Exophthalmus links, sowie gerötete Konjunktiven. Ein CT 10.09.09 dokumentierte strikt linksseitige Verschattungen der Stirn- und Kieferhöhle, die für eine Superinfektion auf dem Boden der präformierten Schädigung im Sinne der Grunderkrankung sprachen. Unter einer Erhöhung der Cotrimdosis und das Einleiten einer weiteren Antibiose mit Tavanic, besserte sich die Klinik. Das Krankheitsbild stabilisierte sich wieder.

Zuletzt trat am 08.06.2010 ein Lokalrezidiv der linken Orbita in Form von vermehrten Schmerzen und betontem Exophthalmus auf. Daraufhin wurde die Steroid- und Cotrimdosis erhöht.

Patient 3 - Krankengeschichte

Der 1939 geborene, 182 cm große und 88 kg schwere Patient litt seit 1993 an chronischen Sinusitiden, die HNO-ärztlich antibiotisch therapiert wurden, im Verlauf aber therapierefraktär waren. Außerdem traten rezidivierend Konjunktividen auf. Anfang 1997 traten dann Polyarthralgien, Heiserkeit, Husten und blutiger Auswurf auf, sowie auch Kribbelparästhesien und Taubheitsgefühl an beiden Unterschenkeln und Fußrücken, ohne Paresen.

Im Mai stellte der Patient sich mit unspezifisch erhöhten Entzündungswerten und reduziertem Allgemeinzustand sowie Proteinurie in der Universitätsklinik Düsseldorf vor und wurde stationär aufgenommen. Es bestand ein Klopfschmerz über den Nasennebenhöhlen, eine konjunktivale Reizung des linken Auges, eine Rötung des Rachens und eine diskrete Vaskulitis palmar und plantar. Die Gelenke stellten sich zu diesem Zeitpunkt blande dar. Im Röntgen-Thorax waren keine Zeichen für eine Beteiligung durch die GPA im Sinne von Rundherden oder Infiltraten zu erkennen. Ein Augenkonsil schloss eine Skleritis/Episkleritis aus. Ein neurologisches Konsil stellte den Verdacht auf eine Mononeuropathie der Beine. Ein HNO-Konsil zeigte eine Septumdeviation mit großer Septumperforation und Veränderungen der Nasennebenhöhlen im Sinne einer GPA. Es bestand außerdem eine ausgeprägte Proteinurie von 2799mg/24h. Nach Erhebung dieser Befunde wurde eine Therapie mit CYC und Prednison begonnen, unter dieser sich der Allgemeinzustand des Patienten und die spezifischen Symptome besserten. Weitere internistische Diagnosen bei dem Patienten waren: Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus II, infrarenales Aortenaneurysma, Winkelglaukom.

Eine geplante Kontrolle im August 1997 zeigte bei unter fortführen der Therapie mit CYC und Prednison eine stabile Klinik.

Im April 1998 war die Steroiddosis und CYC reduziert worden. Hierunter blieb die Klinik weiter stabil.

Im Januar 1999 wurde die Remissionsinduktionstherapie mit CYC auf eine Erhaltungstherapie mit AZA umgestellt. Im Frühjahr musste AZA aber bei Unverträglichkeit (keine genauen Angaben über Art von Unverträglichkeit) wieder abgesetzt werden und es wurde erneut mit CYC therapiert. Die Steroide wurden über die ganz Zeit unverändert eingenommen. Die CYC-Dosis konnte im Oktober bei Wohlbefinden des Patienten und stabilem Krankheitsverlauf weiter reduziert werden, bei fortbestehen der Borkenbildung der Nase.

Im Januar 2000 wurde CYC abgesetzt und eine Erhaltungstherapie mit MMF begonnen. Die Therapie mit MMF wurde gut vertragen und es stellte sich eine klinische und serologische Stabilität ein. Eine Proteinurie von 1800mg/24h persistierte.

Im Oktober 2000 stellte der Patient sich mit gelegentlichem Schwindel und Problemen der Feinmotorik vor. In der klinischen Untersuchung zeigte sich eine schlaffe Parese der linken Hand mit Kribbelparästhesien. Es wurde die Diagnose eines Mediainsults rechts bei ACI-Verschluss gestellt. Zwischenzeitlich war die MMF-Dosis erhöht worden (keine Angaben über Indikation). Serologisch und klinisch zeigte sich weiterhin keine Verschlechterung der GPA, bei persistierenden Borken der Nase aber gutem Allgemeinbefinden.

Im Februar 2002 bildete sich vermehrt blutiges Nasensekret, aber ohne Hämoptysen. Im Nasenabstrich war ein Befall mit Staphylokokkus aureus nachzuweisen, sodass eine Antibiose mit Cotrim eingeleitet wurde. MMF wurde im Verlauf in der Dosis noch einmal erhöht. In dem 24h-Sammelurin wurde eine Proteinurie von 879mg/24h erfasst.

Im Oktober 2002 bildete sich eine hartnäckige seröse Nasensekretion bei dem Patienten aus, bei gutem Allgemeinzustand, ohne Blutbeimengung. In einem HNO-Konsil wurde eine Liquorrhoe detektiert. Ein CT machte einen Defekt der Lamina cribrosa sichtbar, der im November neurochirurgisch saniert wurde. Ein weiterer Nasenabstrich ergab einen Befall mit Pseudomonas, sodass die Antibiose auf Ciprofloxacin umgestellt wurde. Sonst ergaben sich keine Veränderungen klinisch oder serologisch.

Im Jahre 2003 fand sich unter wechselnder Antibiose zwischen Cotrim und Ciprofloxacin, bei wechselndem Erregerspektrum der Nase, ein stabiler Verlauf. Die Proteinurie blieb konstant.

Zu Beginn 2004 fanden sich vermehrt Borken und eine Obstruktion der Nase. Die Therapie wurde in Form einer Dosissteigerung von Steroiden und MMF intensiviert. Nach ca. 4 Wochen konnte ein Rückgang der Symptome verzeichnet werden.

Im Juni 2004 war wieder eine Akzentuierung der Klinik detektierbar, jetzt auch mit Blutbeimengungen im borkigen Sekret der Nase. Die immunsuppressive Therapie wurde nicht geändert.

Unter der Therapie mit MMF und Steroiden und Wechseln der Antibiose zwischen Cotrim und Ciprofloxacin konnte die GPA bei dem Patienten dann gut kontrolliert werden. Es fand sich intermittierend Nasenbluten bei unveränderter Borkenbildung und insgesamt gutem Allgemeinbefinden.

Im Juli 2007 wurde eine Motilitätsstörung des rechten Auges und Sehstörungen festgestellt mit Verdacht auf eine Reaktivierung der GPA, bei regelrechtem Fundus. Ein MRT des Schädels im Oktober brachte außer einer Pansinusitis keine Hinweise für eine weitere Beteiligung durch die GPA. Die Medikation wurde daraufhin beibehalten. Ein erneutes MRT im Januar 2008 ergab dann folgenden Befund: Bekannter Nasenseptumdefekt, Gewebeformationen in der Nasenhaupthöhle und in den paranasalen Sinus, sowie medialeseitige intraorbitale Beteiligung rechts mit intrakonaler Komponente bis an den N. opticus heranreichend. Weichteilkomponente

entlang des M. rectus medialis rechts und eine beidseits frontobasale meningeale Mitbeteiligung konnten ebenfalls festgestellt werden.

Während eines stationären Aufenthaltes im Februar 2008 wurde dann die Therapie bei Reaktivierung der GPA von MMF auf CYC umgestellt unter Beibehaltung der bisherigen Steroidgabe. Von Seiten der renalen und nasalen Beteiligung konnte die Situation als stabil bewertet werden.

Unter der Therapie mit CYC und Mesna, als Blasenschutz, waren der Augenbefund sowie die restliche Klinik gut kontrolliert. Im Verlauf wurde CYC dann alle zwei Tage verabreicht, da es unter der täglichen Gabe vermehrt zu Kopfschmerzen gekommen war. Im Juli 2008 wurde dann ein Re-staging während eines stationären Aufenthaltes, der wegen Blutzuckerentgleisungen nötig wurde, durchgeführt. Der Nasenbefund war bei Borken ohne blutige Sinusitis als status idem zu bewerten. Ein Röntgen-Thorax zeigte keine Beteiligung der Lunge durch die GPA. Ein MRT lieferte folgenden Befund: bekannter Defekt des Nasenseptums sowie er medialen Wände der beidseits hypoplastischen Sinus maxillares. Unveränderte Ausdehnung der Gewebeformationen in der Nasenhaupthöhle sowie in den Parasinus beidseits, intraorbitale Beteiligung rechts ohne Befunddynamik, meningeale Beteiligung im Rahmen des GPA DD posttherapeutische chronische Veränderung der Meningen bei Z.n. Trepanation rechts bei bekanntem ausgeprägten postischämischen Substanzdefekt im MCA-Territorium rechts mit konsekutiver Aufweitung des rechten Seitenventrikels. Die Therapie wurde ohne Veränderung und bei Wohlbefinden des Patienten weiter geführt. Eine Antibiose wurde zu Beginn 2010 von Ciprofloxacin wieder auf Cotrim umgestellt.

Patient 4 - Krankengeschichte

Der männliche 1972 geborene Patient beklagte seit Dezember 2002 Arthralgien und Morgensteifigkeit. Im März 2003 waren nach einer Tonsillektomie pulmonale Infiltrate aufgefallen.

Im April 2003 (2.4.2003 – 21.05.03) folgte die Erstvorstellung in der Universitätsklinik Düsseldorf. Der 181 cm große und 87kg schwere Patient stellte sich vor mit Arthralgien, pulmonaler Beteiligung, blutige Krusten der Nase, Vasculitis der Haut, Beteiligung der Sinusitiden, Erythrozyturie und Proteinurie (897mg/24h). Es wurde eine Therapie mit Prednison und AZA begonnen, unter dieser sich die Symptome deutlich besserten. Im Verlauf wurden die Steroide reduziert. Parallel verschlechterten sich die kutanen Herde, der Patient entwickelte septische Temperaturen und die pulmonalen Herde waren progredient. Es wurde eine Urosepsis mit E.coli diagnostiziert. Unter einer gezielten Antibiose besserte sich die Sepsis, die systemischen Entzündungsparameter waren rückläufig. Zur besseren Kontrolle der GPA wurde die Dosis von AZA erhöht. In einer Nierenbiopsie konnte der Verdacht auf eine Glomerulonephritis bei Protein- und Erythrozyturie ausgeschlossen werden.

Im Juni 2003 entwickelte sich eine Aktivitätszunahme der renalen, kutanen und pulmonalen Symptomatik. Des Weiteren bildete sich eine neurologische Symptomatik mit Schwäche der rechten Hand und der Füße beidseits aus (links> rechts). In der Rheumaklinik Aachen wurde eine CYC-Therapie begonnen und Prednison erhöht. Unter der hohen Steroiddosis entwickelte der Patient eine Hypertonie und Hyperglykämie.

Während eines weiteren stationären Aufenthaltes im Juli 2003 in der Universitätsklinik Düsseldorf wurde die orale CYC-Dosis erhöht und die Steroiddosis reduziert. Darunter besserten sich die Blutdruck- und Blutzuckerwerte. Die floriden Ulzerationen der Nase gingen unter der Therapie zurück. Außerdem wurde die Therapie um Cotrim forte ergänzt.

Im August 2003 zeigte sich die GPA unter Prednisolon und CYC mit einem stabilen Befund. Es fanden sich keine Aktivitätszeichen im Sinne vasculitischer Hauterscheinungen, blutigem Schnupfen, Arthralgien,

Augensymptomatik, Hämoptysen. Die Fußheberschwäche blieb konstant. Cotrim war zu diesem Zeitpunkt ausgesetzt worden.

Im weiteren Verlauf stellte sich das Krankheitsbild stabil dar, sodass CYC im Dezember 2003 reduziert und die Steroide abgesetzt werden konnte.

Im Januar 2004 fühlte sich der Patient schlechter, im März exazerbierte die GPA mit blutigem Schnupfen und Borken in der Nase, Mundsoor und dezenter Vaskulitis der Fingerspitzen. Die Fußheberschwäche sowie die Schwäche in den Händen bestanden weiterhin. Im Nasenabstrich wurde ein polysensibler Staphylokokkus aureus nachgewiesen. Die Steroide wurden wieder angesetzt, die Therapie mit CYC beibehalten und Cotrim forte wurde wieder weitergeführt.

Im April 2004 war eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes und eine Akzentuierung der Symptome der Nase mit blutigem Schnupfen und Skleritis bds. sowie floriden vaskulitischen Hautläsionen der Unterschenkel zu detektieren. Es wurde mit einer Erhöhung der Steroiddosis und der CYC-Dosierung reagiert und folgender schrittweiser Reduktion. Unter der Therapie waren die Symptome wieder regredient.

Aufgrund des refraktären Verlaufs in Form der immer wieder kehrenden Nasensymptome, der Verschlechterung des Allgemeinzustandes und dem hohen Bedarf an Steroiden, wurde die Therapie im April 2004 auf eine intensiviertere Immunsuppression mit zusätzlich IFX umgestellt. Die erste Dosis wurde am 27.04.2004 mit 300mg i.v. komplikationslos verabreicht. Parallel wurde CYC weiter eingenommen.

Unter der Therapie mit IFX stellte sich ein stabiler Verlauf der Krankheit ein. Der blutige Schnupfen und die Borken wurden weniger und die Skleritis besserte sich. Der Patient hatte Symptome, die auf einen pulmonalen Befall hinwiesen und es wurden keine vaskulitischen Hautveränderungen dokumentiert. Die neurologischen Symptome im Sinne der Fußheberschwäche waren regredient.

Am 19.01.2005 wurde die 10. Dosis von IFX verabreicht, CYC wurde abgesetzt und eine Therapie mit AZA begonnen. Unter dieser Therapie konnte ein stabiler Krankheitsverlauf ohne Akzentuierung der GPA, bis auf eine Sinusitis im Februar 2005, die mit Unacid über 7 Tage therapiert wurde, erreicht werden. Mit der 14. Infusion am 24.11.2005 endete die IFX-Therapie bei stabilem Krankheitsverlauf ohne erneute Aktivierung.

Im Mai 2006 erkrankte der Patient an einer Enteritis (Campylobacter jejuni) die zu einem 3-tägigem stationären Aufenthalt führte. Eine Aktivität der Grunderkrankung war nicht zu verzeichnen. Die bisherige immunsuppressive Therapie wurde weitergeführt.

Im August 2006 stellt sich der Patient mit gerötetem Auge rechts vor. Es wurde eine Episkleritis diagnostiziert und in der Augenklinik mit einem lokalen Steroiddepot versorgt. Die orale immunsuppressive Therapie blieb unverändert.

Im September 2006 stellte sich der Patient erneut vor, da die Episkleritis sich nicht gebessert hatte und nun auch eine Verlegung des Tränengangs hinzukam mit V.a. eine Superinfektion und Beteiligung der Nasennebenhöhlen im Rahmen der GPA. Ein CT des Gesichtsschädels zeigte keinen Nachweis von Verschattungen der NNH oder Infiltration der Orbita im Rahmen der Grunderkrankung. Lediglich eine leichte Verdickung der Nasenschleimhaut und ein Sekretstau im Bereich des rechten Tränenanges waren detektierbar. Die Augensymptomatik wurde mit lokalen Steroiden behandelt und die systemische Therapie wurde beibehalten.

Nach über 2 Jahren stellte sich der Patient im Oktober 2008 in der Ambulanz der Uniklinik Düsseldorf bei stenosierendem Tränengang mit Epiphora vor. Im Laufe der Zeit hatte der Patient einen Stridor entwickelt auf dem Boden einer Trachealstenose, die zu diesem Zeitpunkt seit ca. 1,5 Jahren bestand. Bei starker Belastung trat Dyspnoe auf, ohne Hämoptysen. Steroide hatten keinen Effekt auf diese Symptomatik. Zu dieser Zeit nahm der

Patient weiterhin AZA und Prednison, welches aber weiter reduziert werden sollte. Einen Anlass zu einer lokalen Intervention in Form z.B. einer Bougierung wurde nicht gesehen.

Im Verlauf des Oktobers 2008 bekam der Patient zunehmend Dyspnoe bei alltäglicher Belastung und nun auch Stridor in Ruhe. Es wurde Cotrim forte zur bisherigen Medikation hinzugenommen.

Bei der Wiedervorstellung im Juli 2009 war die Dyspnoe weiterhin vorhanden, sowie borkiger Schnupfen und Auswurf und eine Obstruktion der Nase. Diese Symptome sind nach einigen Monaten Symptombfreiheit ohne Steroide wieder aufgetreten. Der Patient befand sich sonst in einem guten Allgemeinzustand. Die immunsuppressive Therapie wurde unverändert fortgesetzt und um Prednison ergänzt.

Patient 5 - Krankengeschichte

Bei dem 1936 geborenen Patient wurde im Mai 1998 mit Fieber, Hämoptysen, blutigem Schnupfen, Sinusitis, pulmonalen Infiltraten und histologischem Nachweis einer nekrotisierenden Glomerulonephritis, unter Anstieg der Retentionswerte (Kreatinin auf 6,3 mg/dl) und serologischem Nachweis von c-ANCA, die Diagnose einer GPA gestellt. Eine immunsuppressive Therapie nach dem Fauci-Schema mit Prednison und CYC per os wurde eingeleitet. Darunter waren die serologischen Entzündungsmarker rückläufig und das Kreatinin sank auf 3,3mg/dl.

Am 25.08.1999 war eine erneute stationäre Aufnahme nötig bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Fieber und radiologisch gesicherter interstitieller Zeichnungsvermehrung der Lunge. Unter antibiotischer Therapie konnte zunächst eine Besserung des Zustands des Patienten erreicht werden, dann entwickelte sich allerdings eine progrediente respiratorische Insuffizienz. Am 02.09.1999 fand die Übernahme durch die Universitätsklinik Düsseldorf statt. Nach der Aufnahme wurde eine Intubation und eine kontrollierte Beatmung für 5 Tage nötig. Eine transbronchiale Biopsie brachte das Ergebnis eines toxischen Lungenschadens, am ehesten auf dem Boden der seit Mai bestehenden CYC-Therapie. Ein Röntgen-Thorax zeigte eine fleckige konfluierende alveoläre Strukturverdichtung. Der Patient wurde hochdosiert mit Steroiden behandelt, zusätzlich wurden Uromitexan und Amifostin verabreicht, unter der Vorstellung eines Abfangens von noch aktiven CYC-Metaboliten. Als Antioxidans wurde Ascorbinsäure i.v. gegeben. Eine begleitende Antibiose wurde mit Clarithromycin und Cefazidin über 14 Tage durchgeführt. Unter dieser Therapie kam es zu einer Stabilisierung der respiratorischen Funktion. Es wurde eine neue immunsuppressive Therapie mit MMF eingeleitet. Die Medikation bei Entlassung wurde mit MMF, Prednison und Cotrim forte weiter geführt.

Bei der nächsten Wiedervorstellung im Dezember 1999 hatte sich der Patient gut erholt. Zu diesem Zeitpunkt bekam er eine Therapie mit Prednison und MMF. Im Röntgen-Thorax gab es keine Befundänderung im Vergleich zum 13.10.99, es bestand weiterhin eine Fibrose ohne Infiltrate oder Ergüsse. Es waren keine neuen vaskulitis-typischen Symptome aufgetreten.

Unter der Therapie mit MMF und Steroiden stellte sich ein stabiler Verlauf ein. Dem Patienten ging es gut, bis auf eine Borkenbildung in der Nase ergaben sich weder klinische noch serologisch Hinweise für eine erneute Aktivierung der Krankheit. Auch unter geplantem Absetzen der Steroide am 15.02.01 kam es zu keiner Aktivierung.

Am 13.07.04 klagte der Patient über vermehrte Schlapheit und Müdigkeit, bei Gleichbleiben der Kopfklinik mit Borkenbildung der Nase. Das Therapieregime wurde daraufhin nicht geändert.

Am 20.12.2007 klagte der Patient über einer Hörminderung auf dem rechten Ohr. Eine genaue Beschreibung der Ursache der Hörminderung konnte anhand der Unterlagen leider nicht eruiert werden. Eine weitere klinische Aktivierung war nicht festzustellen, sodass die Therapie mit MMF fortgeführt wurde.

Bei einer erneuten Vorstellung am 08.08.08 war ein Fortschreiten der Hörminderung rechts zu detektieren, sowie eine zunehmende Obstruktion der Nase mit reichlich borkigem Sekret und Zahneiterungen. Bei V.a. Aktivierung der GPA wurde die Therapie mit einer Erhöhung der Steroide und der MMF Dosis intensiviert. Die weiterhin bestehende Proteinurie in einem 24h-Urin stieg auf 320mg/24h an. Die medikamentöse Therapie wurde um Ciprofloxacin über 10 Tage ergänzt bei einem Infekt der Nase.

Bis zum 25.11.08 war die Therapie bei stabiler Klinik unter MMF wieder reduziert worden. Der Patient konnte nicht sicher benennen, ob er die empfohlene Steroiddosis immer eingenommen hatte. Hier gab der Patient nun weiterhin ein gemindertes Hörvermögen rechts, sowie jetzt auch Schwindel beim Aufrichten, Tränenträufeln rechts und weiter borkigen Schnupfen an. Ein im Verlauf angefertigtes MRT des Gesichtsschädels zur Beurteilung einer Reaktivierung der GPA, zeigte verdickte Schleimhäute in den Sinus maxillares im Sinne einer Aktivierung der GPA. Somit wurde am 12.01.09 erneut die Steroiddosis erhöht.

Nach Erhöhung der Steroiddosis kam es zu einer Besserung der Hörminderung. Der borkige Schnupfen blieb konstant. Bei klinisch gut kontrollierter Krankheit, aber einer serologischen Restaktivität, wurde die MMF-Dosis wieder erhöht.

Unter Absetzen der Steroide, berichtete der Patient am 06.10.09 wieder über eine Verschlechterung seines Zustandes in Form von Hörminderung, Kopfschmerzen, verstopfter Nase und 8kg Gewichtsverlust. Bei V.a. Nebenniereninsuffizienz nach langer Gabe von hohen Dosen Steroiden, sollte jetzt eine low dose Gabe mit 5mg Steroiden fortgeführt werden. Nach dieser Maßnahme berichtete der Patient im Dezember 2009 über ein äußerst gutes Wohlbefinden. Die Borkenbildung der Nase war unverändert vorhanden.

Im März 2010 wurde der Patient stationär aufgenommen bei Sinusitis, plötzlich aufgetretener Heiserkeit, verstopfter Nase, Kopfschmerzen, verstärkter Hörminderung und vermehrtem borkig-blutigem Nasensekret. Es wurde eine Erhöhung der Steroiddosis beschlossen und MMF wurde fortgeführt.

Da es in den letzten Monaten zu einer zweimaligen Schubsymptomatik gekommen war und keine längerfristige Stabilisierung erreicht werden konnte, wurde MMF nochmals erhöht und die Steroide sollten konstant weitergeführt werden. Serologisch zeigte sich zu diesem Zeitpunkt erfreulicherweise keine Restaktivität der Krankheit. Die fortbestehende Proteinurie war mit 588mg/24h wieder angestiegen.

Im Mai 2010 wurde der Patient erneut stationär aufgenommen bei einer Urosepsis mit Escherichia coli. Ein Röntgen-Thorax zeigte keine Beteiligung der Lunge durch die GPA. Auch sonst zeigte sich von Seiten der Grunderkrankung ein stabiler Verlauf.

Am 23.08.10 präsentierte sich der Patient in der Ambulanz bei akzentuierter Klinik mit zunehmendem borkigen Sekret aus der Nase, stechenden Schmerzen im rechten Ohr bei plötzlichen Kopfbewegungen und weiter eingeschränkter Hörfähigkeit unter MMF. Außer einer leichten Anhebung der Steroiddosis wurde die Therapie nicht verändert. Serologisch fand sich keine Aktivierung.

Patient 6 - Krankengeschichte

Der 1941 geborene, 176cm große und 75kg schwere Patient stellte sich im November 2001 im Krankenhaus Moers, mit seit 3 Monaten bestehender behinderter Nasenatmung, wechselnden Schmerzen in den großen Gelenken, B-Symptomatik mit fieberhaften Temperaturen, vor. Außerdem hatte er Dyspnoe im Rahmen eines Infekts. Ein CT der Nasennebenhöhlen zeigte eine Sinusitis der Sinus maxillares. Ein HNO-Konsil zeigte eine borkig verlegte Nasenhaupthöhle. Ein Nasenabstrich brachte einen Befall mit Staphylokokkus aureus. Durch eine Probenentnahme der Nasenschleimhaut wurde der V.a. eine GPA gestellt. Es wurde eine Therapie mit Cotrim forte 1-0-1 und Steroiden eingeleitet.

In der nächsten Kontrolle im Dezember 2001 bestand die nasale Sekretion und Borkenbildung weiterhin, aber ohne hämorrhagische Sinusitis und ohne Hämoptysen oder Dyspnoe. Ein Röntgen-Thorax war als unauffällig befundet. Insgesamt fühlte sich der Patient aber immer noch krank. Es wurde eine Therapie mit MTX 10mg p.o. eingeleitet und die Steroide sollten fortgeführt werden.

Bis zu einer Wiedervorstellung im Februar 2002 hatte der HNO-Arzt des Patienten Cotrim, bei Wohlbefinden, abgesetzt. Darunter traten vermehrt Sekret und Borken in der Nase auf, ohne blutigen Schnupfen oder Husten. Insgesamt konnte von einer Stabilisierung der GPA gesprochen werden. Cotrim wurde wieder begonnen.

Der weitere Verlauf stellte sich stabil dar ohne klinische und serologische Aktivitätszeichen und daher konnte Cotrim und die Steroiddosis reduziert werden.

Am 16.07.03 zeigte sich erstmalig eine Proteinurie von 232mg/24h bei sonstigem Wohlbefinden.

Am 17.12.03 waren Allgemeinsymptome und Kopfschmerzen zunehmend, ohne Nachweis anderer krankheitstypischer Symptome. Die Therapie wurde mit MTX, Steroiden und Cotrim forte beibehalten. Es bestand weiterhin eine Proteinurie mit 200mg/24h.

Bis zum August 2005 stellte sich eine stabile Krankheitssituation ein ohne Betonung der Klinik im Kopfbereich. Ein zwischenzeitliches MRT der NNH im Juli 2005 bestätigte das Bild der Remission.

Im weiteren Verlauf klagte der Patient über Doppelbilder bei N. abducens- Parese links und V.a. ein ischämisches Ereignis. Ein Schädel-CT zeigte einen regelrechten Befund. Prophylaktisch wurde ASS 100 angesetzt.

Am 18.09.06 traten vermehrt Borken in der Nase auf, ohne hämorrhagische Sinusitis und Hämoptysen. Bis hier hin hatte sich bereits die typische Sattelnase ausgebildet. An der immunsuppressiven Therapie wurden keine Veränderungen vorgenommen.

Am 29.01.07 zeigte sich ein stabiler Verlauf von Seiten der GPA. Die Doppelbilder verschwanden nach einer operativen Verlängerung der inneren Augenmuskeln. In einem Schädel- MRT waren keine Zeichen einer GPA nachweisbar.

Im Juli 2007 zeigte sich eine Krankheitsaktivierung mit seit 6 Wochen bestehender Morgensteifigkeit und Anlaufschmerz, Myalgien und erschwelter Nasenatmung, kein blutiger Schnupfen, keine Hämoptysen, kein Fieber. Die Immunsuppression wurde intensiviert durch Erhöhung von MTX und der Steroide. Unter dieser Therapie stellte sich innerhalb von 4 Woche eine Besserung der Symptome ein.

Der Patient berichtet, nach eigenständiger Reduzierung der Steroide, über Wohlbefinden.

Im Jahre 2008 fand sich weiterhin ein stabiler Verlauf der Krankheit, ohne Zeichen einer Aktivierung. Die Steroide wurden im Juli 2008 weiter reduziert und Ende des Jahres bei Wohlbefinden des Patienten abgesetzt. Ein MRT des Schädels im März 2008 war ohne Hinweise auf eine Aktivierung der GPA gewesen.

Im Juli 2009 wurde die Therapie mit Steroiden wieder begonnen, weil es zu einer vermehrten Borkenbildung der Nase gekommen war. Unter den Steroiden stellte sich zügig eine Besserung ein. Im weiteren Verlauf waren die Borken der Nase weiter vorhanden, aber eher regredient.

Im März 2010 wurde die Steroiddosis erneut reduziert, bei stabilem Krankheitsbild.

Patient 7 - Krankengeschichte

Die GPA manifestierte sich bei dem 1952 geborenen Patient erstmalig Mitte 1989 durch eine anhaltende Erkältung und behinderte Nasenatmung. Im Dezember wurde während eines stationären Aufenthaltes eine GPA biotisch aus dem Bereich der Nasennebenhöhlen gesichert und bei dem weiteren Staging wurden Rundherde in der Lunge festgestellt. Eine immunsuppressive Therapie mit CYC p.o. und Steroiden brachte eine zügige

Besserung. Zu Beginn 1991 wurde bei konstantem klinischem Verlauf die CYC- und Steroiddosis reduziert und 1992 noch weiter reduziert. Im weiteren Verlauf ergab sich keine klinische oder serologische Aktivität, sodass die medikamentöse Therapie abgesetzt wurde. Bis hierher hatte sich bereits eine Sattelnase ausgebildet. Zum Ende des Jahres 1993 litt der Patient wieder unter einer schweren Erkältung, die mit Aphonie einherging. Die Feststellung einer subglottischen Stenose als Korrelat eines Rezidivs der GPA, machte eine stationäre Aufnahme nötig. Die immunsuppressive Therapie wurde mit CYC p.o. und Steroiden wieder aufgenommen, welches zu einer prompten Besserung der Klinik führte. Begleitend zu der Stenose trat bds. eine Otitis media auf, die eine linksseitige Röhreneinlage nötig machte. Unter der aktuellen Therapie war der Stridor im April 1994 progredient. Eine Anhebung der immunsuppressiven Therapie (hierzu leider keine Dosisangaben in der Patientenakte vermerkt) brachte keine Besserung. Im Oktober erfolgte die Übernahme des Patienten durch die Universität Düsseldorf. Es wurde die Indikation zu einer OP der subglottischen Stenose gestellt. Die Medikation wurde beibehalten und durch Cotrim forte ergänzt. Neben einem Stridor manifestierte sich die GPA zu diesem Zeitpunkt durch borkigen Schnupfen und verstopfter Nase.

Im Dezember 1994 dann chirurgische Stenoseabtragung und Endotheseinlage in der Universitätsklinik Bonn. Danach deutliche Besserung. Cotrim wurde abgesetzt, da es nachweislich keinen Effekt auf die Klinik hatte. Nach der Operation konnte CYC und die Steroide reduziert werden.

Im Februar 1995 trat ein fieberhafter Infekt auf und ein Stenosereizidiv entwickelte sich, das eine erneute Operation in Bonn notwendig machte. Auch nach dieser Intervention ging es dem Patienten wieder besser. Die Medikation wurde nicht verändert.

Bei einem zweiten fieberhaften Infekt der im März folgte, wurde dem Patienten Doxycyclin vom HNO-Arzt verschrieben. Nach Abklingen des Infektes verschlechterte sich die Atmung erneut. Bei einer nächsten Vorstellung in der Uniklinik Bonn wurde Augmentan und Decortilen verabreicht.

Bei der Wiedervorstellung im April 1995 in der Universitätsklinik Düsseldorf war eine weitere Verschlechterung des klinischen Zustandes zu erheben unter Manifestation einer erneuten Trachealstenose, die wieder eine Operation nötig machte. Es wurde erneut ein Therapieversuch mit Cotrim begonnen. Die übrige Medikation wurde beibehalten.

Im letzten Quartal von 1995 wurde CYC zunächst reduziert. Bei schlechter werdenden Peakflow-Werten musste zwei Mal Schleim subglottisch in Kurznarkose entfernt werden. Im Verlauf wurden CYC und die Steroide abgesetzt. Ein Infekt der oberen Luftwege führte zu einer leichten Akzentuierung des Stridors, ansonsten waren keine Auffälligkeiten im Sinne der GPA zu erheben.

Nach der Entfernung der subglottischen Endothese im Januar, entwickelte sich im März 1996 nach einer Erkältung wieder eine Stenose mit Superinfektion. Es wurde ein Steroidstoß und eine Antibiose mit Sobelin verabreicht. Die Steroidstoßtherapie wurde auch im April weiter fortgeführt.

Ab August 1997 wurde eine medikamentöse Therapie nur noch mit Cotrim forte durchgeführt. Es kam rezidivierend zu narbigen Einziehungen der Trachea die mehrmals bougiert werden mussten und auch im April 1999 operativ abgetragen wurden. Ansonsten stellte sich ein stabiler Verlauf ein ohne Akzentuierung der GPA.

Im April 2000 wurde eine neue Endothese in die Trachea eingesetzt, die noch einmal zu einer Stabilisierung der Stridorsymptomatik beitrug.

Im Dezember war ein Paukenröhrchenwechsel bei Hörproblemen auf dem linken Ohr nötig. Sonst gab es keine Hinweise auf eine Aktivierung der GPA, das Therapieregime wurde weiter verfolgt. Das schlechtere Hörvermögen war weiterhin im Februar 2002 vorhanden, und ein schleimiger Ausfluss aus der Nase ohne

Blutbeimengung war zu detektieren. Es wurde Nasonex Spray als lokales Steroid verabreicht. Die Klinik der Nase und das Hörvermögen besserten sich im Verlauf. Cotrim wurde darauf hin durch Ciprofloxacin ersetzt und es wurde Refobacinsalbe angewendet.

Im Mai 2003 litt der Patient wieder unter Dyspnoe. Die Restenose wurde laserchirurgisch abgetragen, und des Weiteren wurde eine Paukendrainage rechts bei Mukotympanon eingelegt, außerdem zeigte sich eine chronisch granulierende Otitis media links. Nach der operativen Intervention an der Stenose präsentierte sich der Patient einem guten Allgemeinzustand, keine Dyspnoe, kein blutiger Schnupfen oder andere Aktivitätszeichen der GPA. Zu Beginn 2004 traten intermittierend eine hämorrhagische Sinusitis und eine Belastungsdyspnoe auf. Unter Verschlechterung der Atmung auf dem Boden einer erneuten subglottischen Stenose und V.a. Paukenerguss links, wurde eine Laserresektion der Stenose mit Stenteinlage und Parazentese am linken Ohr durchgeführt.

Im März 2004 wurde dann die Entscheidung zur Gabe von MTX p.o. getroffen, aufgrund der rezidivierenden subglottischen Stenosen. Ansonsten wurde Cotrim und die lokale Therapie der Nase weitergeführt. Bei der ersten Kontrolle nach der MTX-Gabe ging es dem Patienten gut. Es fanden sich keine Aktivitätszeichen im Sinne von Hämoptysen, hämorrhagische Sinusitis, Otitis media, Augenentzündungen, keine Infekte, keine B-Symptomatik.

Aufgrund einer Transaminasenerhöhung musste MTX im November 2004 reduziert werden. Gleichzeitig stellte sich der Patient wieder mit erneuter Ruhe- und Belastungsdyspnoe vor ohne hämorrhagische Sinusitis und Hämoptysen. Es folgte kurze Zeit darauf eine laserchirurgische Erweiterung der subglottischen Stenose mit Wechsel des Trachealstents und eine Parazentese links.

Bei der nächsten Vorstellung im April 2005 waren weiterhin erhöhte Transaminasen im Labor feststellbar. Laut Dokumentation in den Unterlagen bestand eine stabile Klinik der GPA.

Im Verlauf normalisierten sich die Transaminasen unter weiterer Reduktion von MTX bei weiterhin stabilem Verlauf der GPA unter dieser Therapie.

Im Juli 2008 war ein Paukenröhrchenwechsel rechts erfolgt.

Eine neue Stenteinlage in die Trachealstenose erfolgte im Januar 2010 bei wieder aufgetretener Dyspnoe. Danach stellte sich wieder eine Besserung der Symptomatik ein. Es wurde eine Steigerung der MTX-Dosis unter Transaminasenkontrolle erwogen aufgrund des schwankenden Verlaufs der Trachealstenose.

Patient 8 - Krankengeschichte

Bei dem 1966 geborenen Patienten manifestierte sich die GPA primär 1993 im Bereich der Nasennebenhöhlen, der rechten Orbita sowie pulmonal. Er erhielt eine immunsuppressive Therapie mit CYC und wechselnde Dosierungen von Steroiden. Trotz Mesnagabe traten rezidivierende Blasenblutungen auf. Seit 11/2002 bestand auch eine Sehverschlechterung mit initial gutem Ansprechen auf die Immunsuppression, dann aber erblindete der Patient am rechten Auge 12/2000. Er erhielt eine perkutane Strahlentherapie der Orbita im Februar und März 2001 als palliative Schmerztherapie. Außerdem litt der Patient noch an einer steroidinduzierten Hüftkopfnekrose rechts, an der eine Umstellungsosteotomie 1997 durchgeführt wurde. Des Weiteren bestand ein Steroidkatarakt beidseits.

Im Januar 2002 erhielt der Patient eine CYC-Bolus-Therapie und einen Steroidstoß, bei starken Schmerzen des rechten Auges, die bis in den Gesichtsschädel ausstrahlten. Der nächste CYC-Bolus wurde im Februar 2002 zusammen mit einem Steroidstoß verabreicht. Der Patient litt weiter unter kaum beherrschbaren Schmerzen trotz mehreren Schmerzmitteln. Klinisch sah man einen Progress des retrobulbären Granuloms in Form von Protrusio und Blickdivergenz. Es wurde eine Dekompressions-Operation für März geplant. In Würzburg wurde eine

Orbitotomie rechts mit Granulomexzision und Sehnervresektion durchgeführt. Es fand sich eine Vaskulitis der kleinen Gefäße mit Nekrose. Nach der Operation ging es dem Patienten zunächst besser. Die Immunsuppression mit CYC wurde beendet, Steroide wurden in einer Dosierung über der Cushingschwelle verabreicht weiter gegeben.

Im Juli 2002 traten dann erneut Schmerzen im rechten Auge auf, die sich wie vor der Operation präsentierten. Zunächst wurden die Steroide erhöht, darunter Besserung der Schmerzen. Ein MRT zeigte deutliche Granulome in der rechten Orbita. Die Steroide wurden weiter erhöht und es wurde eine Alkoholblockade im rechten Auge durchgeführt die zu einer Beschwerdebesserung führte. Von einer weiteren Operation wurde abgesehen.

Im August 2002 wurde eine Therapie mit MTX p.o. eingeleitet bei weiterhin bestehenden Schmerzen des rechten Auges. Die Steroide wurden wieder reduziert. Nach einer erneuten Lokaltherapie mit Alkohol fühlte sich der Patient wieder besser. Im Verlauf wurde dann der Verdacht auf eine erneute Aktivierung der GPA bei wieder zunehmenden Schmerzen des rechten Auges und stark geröteten Konjunktiven gestellt. Als Folge wurde MTX von der oralen Gabe auf eine i.v. Gabe umgestellt und zusätzlich wurde mit IFX i.v. begonnen. Zwei Tage nach der IFX-Gabe besserte sich die Klinik.

Am 18.12.02 und am 29.01.03 erfolgten die zweite und dritte IFX-Gabe i.v. und MTX wurde erhöht. Es bestand wieder ein retroorbitales Druckgefühl mit Schmerzen, die sich erst nach der dritten Gabe besserten, dann aber nahm die Protrusion des rechten Bulbus wieder zu. Außerdem fand sich eine chronische Konjunktivitis rechts. Ein MRT im März 2003 bestätigte die Progredienz der Granulome in der Orbita rechts mit Vorwachsen des Tumors nach intrakraniell. Eine meningeale Beteiligung des Temporallappens war nicht auszuschließen. Das Therapieregime wurde, bei niedrigen Entzündungswerten und gleichbleibenden Befunden im weiteren Verlauf, beibehalten.

Im Juni 2003 bei der siebten Gabe von IFX ging es dem Patienten gut, er gab kaum Schmerzen im Bereich des Auges an. MTX wurde auf eine s.c. Gaben umgestellt. Die Steroide konnten reduziert werden.

Unter der Therapie mit IFX, MTX und Steroiden stellte sich ein stabiler Befund ein, mit gleichbleibender Protrusio bulbi rechts, nasale Borkenbildung und intermittierenden Schmerzen.

Bei gutem Wohlbefinden stellte sich der Patient ca. 1 Jahr lang nicht in der Ambulanz vor. Ende 2003 unterzog er sich einer Katarakt-Operation für die er zuvor MTX und Steroide abgesetzt hatte und auch im Dezember 03 seine letzte IFX-Gabe erhielt. Dann erfolgte eine Wiedervorstellung im Dezember 2004 mit häufigen Schmerzattacken des Auges rechts mit vermehrtem Nässen, fortschreitender Protrusio und zunehmenden Konzentrationsstörungen.

Vom Augenarzt war der rechte Fundus nicht einsehbar, der linke Fundus stellte sich regelrecht dar. Es drohte ein kompletter Bulbuszerfall am rechten Auge mit Gefahr einer Infektion (septische Sinusvenenthrombose). Ein zusätzliches MRT zeigte eine fortschreitende Eindickung der Nasennebenhöhlen mit Sekretverhalt, unveränderter Granulombildung in der rechten Orbita und im Temporallappen.

Im Februar 2005 wurde eine Exenteratio orbitae rechts durchgeführt. Postoperativ gab es keine Komplikationen. Ende März zeigten sich wieder vermehrt Schmerzen im Bereich des enukleierten Auges und eine Zunahme der Borkenbildung der Nase mit blutigem Sekret. Ein MRT zeigte einen Progress der Granulationen zur kontralateralen Seite. Daraufhin wurde die Therapie mit MTX s.c., IFX i.v. und Steroiden wieder aufgenommen und nun auch zusätzlich Cotrim forte 1-0-1 verabreicht. Unter dieser erneuten Therapie verbesserte sich die Symptomatik.

In Rücksprache mit der Klinik Bad Bramstedt zur Therapie bei dem Patienten, wurde die Therapie mit MTX erhöht und zusätzlich Folsäure gegeben. Steroide wurden reduziert. Cotrim und IFX wurden in der Dosierung beibehalten und die Nasenpflege wurde intensiviert.

Unter der Fortführung der IFX-Infusionen kam es zu einer Stabilisierung der Klinik, und sogar zu einer Regredienz, die sich in einem Fehlen von Schmerzen und Aktivitätszeichen zeigten. Bis zum 15.03.06 war die 11. Gabe von IFX erfolgt. Es trat keine besondere Schmerzsymptomatik während der Zeit auf. Die Augen waren reizfrei, zwischenzeitlich war eine Epithesenversorgung des rechten Auges erfolgt. Der Patient beklagte einmal Wortfindungsstörungen. Bei einer neurologischen Untersuchung zeigte sich kein Defizit. Im Juli 2006 fand sich dann ein leichter Progress der orbitalen Granulome links, eine systemische Aktivität bestand nicht. MTX und die Steroide wurden erhöht, darunter stabilisierte sich die Klinik wieder.

Im Verlauf der weiteren Jahres 2006 stellte sich ein zufriedenstellender Befund ein unter der medikamentösen Therapie. Außer zwischenzeitlicher Abgeschlagenheit und intermittierend Schmerzen am linken Auge gab es keine Anzeichen für eine Aktivität oder Verschlechterung der Klinik. Bei vermehrten Schmerzen wurden die Intervalle für IFX auf 4 Wochen reduziert. Ende 2006 wurde Cotrim abgesetzt, bei V.a. Nebenwirkungen in Form von vermehrter Abgeschlagenheit.

Im Jahre 2007 war der klinische Verlauf stabil. Die Intervalle für die Gabe für IFX blieben bei vier Wochen. Im September 2007 wurde Cotrim forte bei positivem Nachweis von Staphylokokkus aureus wieder angesetzt.

Im Oktober 2007 stellten sich Sehstörungen mit Farbsehproblemen ohne Schmerzen und vermehrter Müdigkeit ein. Inzwischen wurde die 28. Gabe von IFX verabreicht. Es wurde der V.a. ein Kataraktrezidiv gestellt. Die 29. IFX-Gabe sowie auch die Steroide wurden wieder erhöht. Unter der angepassten Therapie besserte sich der Visus.

Am 05.12.2007 bekam der Patient zusätzlich AZA. Die Sehstörungen hatten wieder zugenommen. Jetzt mehr Blendungsgefühl, und auch mehr Nasenprobleme. Keine Veränderung der Klinik im weiteren Verlauf. AZA wurde Ende Januar 2008 erhöht. Ein MRT zeigte einen Rückgang der Granulome, wobei die Sehstörungen weiter bestanden.

Im Februar erfolgte die 33. IFX-Gabe, AZA wurde weiter erhöht und MTX konnte reduziert werden. Die Steroide lagen bei einer Dosis von 10mg/d. Die Klinik war stabil.

Im April 2008 wurde MTX abgesetzt (eine Erläuterung fehlte in den Briefen). AZA wurde 150/200mg im täglichen Wechsel gegeben. Bis hierher bestand keine Veränderung der Klinik.

Unter Beibehaltung dieses Therapieregimes konnte für das Jahr 2008 ein stabiler Verlauf erreicht werden. Außer einer Erkältung im Juni, die mit Ciprofloxacin therapiert wurde gab es keine Besonderheiten von Seiten der GPA. Die Sehstörungen blieben gleich.

Anfang des Jahres 2009 kam es zu einem Infekt der oberen Atemwege bei normalen Entzündungszeichen. Eine Krankheitsaktivität war nicht zu verzeichnen. Der Infekt besserte sich nicht bis zum Februar zur 44. IFX-Gabe unter Doxycyclin und Zithromax. Es bestanden mehr Probleme mit den Nasennebenhöhlen und einer Heiserkeit. Ein MRT zeigte keinen Progress im Bereich der Orbita, aber deutlich mehr verschattete Nasennebenhöhlen, die teilweise nicht mehr pneumatisiert waren. So ergaben sich die Hinweise auf eine infektgetriggerte Reaktivierung der GPA in Form von vermehrt nasalem blutigen Ausfluss und Granulombildung in den NNH. Es wurde zusätzlich Unacid verabreicht über 10 Tage, und die Steroide wurden wieder erhöht. Unter Antibiose besserten sich Nasennebenhöhlensymptome, sie musste aber wegen verstärkter Übelkeit abgesetzt werden. Dann verschlechterte sich die Klinik Anfang März 2009 in Form von borkigem Schnupfen. Die Steroide wurden

darauf hin wieder erhöht auf 20mg für 2 Wochen. 15mg/d Steroide sollten bis zur nächsten Wiedervorstellung für die 46. IFX-Gabe Anfang April beibehalten werden. Auch nach der Erhöhung der Steroide hatte sich die Klinik mit borkigem Schnupfen nicht gebessert. Es wurde eine erneute Erhöhung der Steroide durchgeführt. Ende April kam es zur 47. Gabe IFX. Unter dieser Erhöhung der Steroide hatten sich die Nasennebenhöhlen-Problematik sowie die Heiserkeit gebessert. Es war zu keinen neuen Problemen gekommen. Es wurde der Verdacht auf einen Wirkverlust von IFX gestellt aufgrund der nicht gut beherrschbaren Aktivierungen im Nasenbereich und eine Umstellung auf RTX wurde diskutiert.

Am 27.05.2009 wurde die 1. Dosis von RTX unter Antihistaminikagabe und erhöhter parenteraler Steroidgabe verabreicht. IFX wurde abgesetzt. Die restliche medikamentöse Therapie stellte sich wie folgt zusammen: 10mg/d Steroide, Cotrim forte 1-0-1, 150mg/d AZA. Der Patient litt zu diesem Zeitpunkt weiter unter einer heiseren Stimme und Borkenbildung.

Die zweite Gabe RTX erfolgte am 17.06.2009 bei gleichbleibender restlicher Medikation. Die Klinik blieb mit Heiserkeit und blutigen Borken der Nase unverändert.

Am 29.07.2009 bestand die erwünschte B-Zell-Depletion. Es ergaben sich keine neuen Aspekte im Bezug auf die Klinik.

Bei der nächsten Wiedervorstellung am 18.09.09 fand sich bei dem Patienten eine stark verkrustete Nase und Rachen und ein schlechter Allgemeinzustand. Er hatte die Steroide selbstständig erhöht. Ein HNO-Konsil zeigte eine Septumperforation und gerötete und borkige Schleimhäute. Es wurde zu einer verstärkten Nasenpflege mit Dusche, Bepanthen, Laryngsan, Laryngomedian und Sinupret geraten. Serologisch ergab sich kein Hinweis auf Aktivität.

Trotz intensiver Lokaltherapie kam es zu keiner Besserung der Nasenklinik und auch der reduzierte Allgemeinzustand und Heiserkeit bestanden weiterhin. Dieser Zustand war für den Patienten sehr belastend. Es wurde die Antibiose von Cotrim auf Clindamycin umgestellt, darunter besserte sich die Heiserkeit.

Im Dezember dann wieder Verschlechterung der Heiserkeit nach einer Erkältung.

Auch im neuen Jahr gab es keine Verbesserung der Klinik. Es fanden sich weiterhin eine verstopfte Nase mit Borken und ein verminderter Allgemeinzustand. Sonst fanden sich keine Aktivierungszeichen. Es wurde eine Antibiose mit Rifampicin über drei Wochen angesetzt wegen dem Nachweis von MRSA in der Nase.

Im Mai 2010 erfreulicherweise erstmaliger Rückgang der Borkenbildung. Nasenabstrich war ohne MRSA-Nachweis. Die Steroide konnten wieder reduziert werden.

Ende Mai wurde dann die dritte Dosis von RTX gegeben. Sie wurde gut vertragen. Ein weiterer Kontrolltermin im August 2010 zeigte wenig Borken der Nase und einen insgesamt stabilen Zustand.

Im September 2010 wurde nochmals ein MRT durchgeführt: Raumforderung führend im Sinus sphenoidalis mit Einbruch in die Orbita links eher regredient, rückläufige Schleimhautschwellungen im rechten Sinus frontalis und anterioren Ethmoidalzellen.

Patient 9 - Krankengeschichte

Bei dem 1964 geborenen männlichen Patienten manifestierte sich die GPA erstmals Ende Mai 1997 als ein Pfeifen im Ohr und mit grippeartigen Symptomen mit Temperaturen über 39°C. Die Symptome hielten über ca. 6 Wochen an. Dazu kamen rezidivierendes Nasenbluten und eine Hörminderung bds. links mehr als rechts und Dyspnoe. Bei der stationären Aufnahme zeigte ein Röntgenbild des Thorax multiple Rundherde unterschiedlicher Größe. In einem CT der Nasennebenhöhlen wurden keine typischen Befunde im Sinne einer GPA gesehen, bis auf geringe Schleimhautschwellungen im Bereich der Mastoidzellen. In einer Probenentnahme

aus dem Nasenseptum mit nachfolgender histologischer Untersuchung fand sich eine granulomatöse nekrotisierende Rhinitis mit fibrinoider Nekrose kleinerer Gefäße. Es wurde eine Steroidstoßtherapie mit Solu Decortin i.v. in absteigender Dosierung eingeleitet. Darunter linderten sich die Symptome deutlich. Es wurde eine Therapie mit MTX p.o. begonnen. Der weitere Verlauf unter MTX und Decortin war sehr erfreulich. Der Patient zeigte bis zum September 1998 keine Aktivierungszeichen der GPA. Bis auf die noch bestehenden aber regredienten Lungenherde wies der Patient keine klinischen Symptome mehr auf.

Im September traten Hämoptysen auf. Diese wurden durch eine Erhöhung der Steroiddosis und anschließender Reduktion beantwortet.

Im Dezember kam es dann vermehrt zu Nasenbluten und zu einer Hörminderung. Die Therapie wurde weiter geführt mit MTX und Decortin.

Im Februar 1999 klagte der Patient über rechtsthorakale Schmerzen, die Nase war mehr verstopft und er hatte Husten mit bräunlichem Auswurf. Er wies Fieber von 39°C auf. Im Verlauf besserten sich aber die Symptome unter beibehalten der MTX Dosis und Erhöhung der Steroide. Das Fieber ging zurück und die pleuritischen Schmerzen verschwanden ebenfalls.

Im August 1999 hatten die Lungenherde sich wieder vergrößert. Die Medikation wurde daraufhin angepasst. Sonst waren keine klinischen Veränderungen aufgetreten.

Bis zum November 1999 ergaben sich keine neuen Aspekte der Krankheit. Weiterhin leicht blutiges Nasensekret, leicht tränende Augen. Dann entwickelte sich Fieber bis 40°C und Müdigkeit, eine Rhinitis aber kaum blutiges Sekret, die Nase war borkig, ein Röntgen-Thorax zeigte eine erneute Größenprogredienz der Rundherdinfiltrate. Im Verlauf wurde dann die Therapie von MTX auf CYC umgestellt.

Unter der Therapie mit CYC oral und Prednison stabilisierte sich das Krankheitsbild mit leichter Nasensymptomatik und gelegentlichem Augentränen. Die Lungenherde waren regredient.

Im Dezember 2001 wurde CYC abgesetzt bei Stabilisierung der Klinik und es wurde eine Therapie mit AZA p.o. eingeleitet. Darunter trat Nachtschweiß und vermehrte Schlapheit aber sonst keine Veränderung der bisherigen Klinik auf. Bei reichlich Nachweis von Staphylokokkus aureus im Nasenabstrich wurde Clindamycin verabreicht, bei sonst unveränderter Therapie.

Im März wurde Cotrim forte als Dauertherapie veranlasst, da es zu einer verstärkten Rhinitis und Husten gekommen war. Ein Röntgen-Thorax zeigte einen weiteren Rückgang der Herde in der Lunge.

Das Krankheitsbild stabilisierte sich weiter. Der Patient war zwischenzeitlich beschwerdefrei.

Bei stabilem gutem Krankheitsverlauf und fehlendem Nachweis von Raumforderungen in der Lunge wurde im Frühjahr 2005 die Therapie mit AZA beendet. Dem Patienten ging es weiter gut mit wenigen klinischen Symptomen.

Im November 2007 trat dann vermehrt Schlapheit auf, permanente Kopfschmerzen, vermindertes Hörvermögen links und Nachtschweiß. Im Röntgen-Thorax war ein aktiver Herd im Bereich der rechten Lunge detektierbar. Ein CT des Felsenbeins zeigte eine Gewebsvermehrung im Cavum tympani, welche bis in den Canalis tubae auditiva reichte, keine knöchernen Veränderungen, evtl. Sekretverhalt in den Mastoidzellen links. Ein MRT Schädel zeigte eine ausgeprägte Beteiligung der NNH im Sinne der Grunderkrankung, Befall der linken Felsenbeinspitze, Nasopharynxraum, der Meningen im Bereich des Tentoriums und der Cisterna cerebello-medullaris linksseitig. Eine orbitale Beteiligung links war ebenfalls in einem MRT nachzuweisen. Es wurde eine Dexamethason-Stoßtherapie eingeleitet. Darunter verschwanden die Kopfschmerzen, das Hörvermögen besserte

sich. Es wurde wieder eine Therapie mit CYC p.o. begonnen. Des Weiteren bildete sich noch ein bronchopulmonaler Infekt aus, der mit Ampicillin/Sulbactam behandelt wurde.

Im August 2008 wurde zusätzlich RTX verabreicht, da es weiterhin zu keiner Beschwerdefreiheit unter CYC und hohen Steroiden gekommen war und weiterhin Kopfschmerzen bestanden.

Im April 2009 berichtete der Patient über Konzentrationsschwächen. Ein MRT zeigte einen unveränderten Befund mit Schleimhautverdickungen in den Nasenhaupthöhlen, und zweischichtiger Verdickung der Meningen. Der Befund stellte sich unverändert zu den Voraufnahmen dar.

Im Januar 2009 wurde die Therapie auf MTX gewechselt. Darunter hatte der Patient keine Kopfschmerzen mehr. Außer einer leicht verkrusteten Nase wies er keine Beschwerden auf.

Unter der Therapie mit MTX kam es wieder zu einem stabilem symptomarmen Krankheitsverlauf der GPA ohne serologische oder klinische Aktivierungszeichen.

Patient 10 - Krankengeschichte

Die 1938 geborene Patientin erhielt von 1989 bis 1996 eine Therapie mit CYC bei Augensymptomen (in den Unterlagen nicht näher beschrieben). Eine Umstellung auf AZA war fehlgeschlagen. In dieser Zeit kam es trotz Therapie zu einer Enukleation des linken Auges bei perforierender Skleritis.

Im April 1993 führte eine akzentuierte Trigeminalneuralgie und eine massive Orbitalschwellung bei V.a. eine Phlegmone zu einer stationären Aufnahme. Hochdosierte Steroide und Antibiose besserten den Zustand. Zu Beginn 1994 bildete sich blutig-eitriges Sekret im rechten Ohr und Bronchialsekret und Cephalgien traten auf. Unter leichter Veränderung der Medikation (keine genauen Angaben in den Unterlagen) kam es zu einer Stabilisierung des Krankheitsbildes.

Im August 1996 Umstellung der Therapie auf MTX p.o. (keine Angaben über Grund der Umstellung), bis hierher gab es keine Akzentuierung der Krankheit. Die Hauptprobleme der Patientin lagen bei immer wiederkehrenden Cephalgien, ohne Detektion einer Aktivierung der GPA. Die Cephalgien wurden mit wechselnden Dosierungen an Steroiden behandelt, mit auch vorübergehender Besserung. Im Verlauf wurden dann Amitriptylin und Gabapentin eingesetzt. Darunter kam es zu einer Besserung der Kopfschmerzen. Ebenfalls klagte sie immer wieder über Arthralgien, die aber nicht in Zusammenhang mit der der GPA gesehen wurden. Zur Behandlung dieser wurde Diclofenac eingesetzt.

Im August 2001 wurde eine rezidivierende Makrohämaturie diagnostiziert, die auf einen Blasentumor zurückzuführen war. Ein Urothelkarzinom wurde im September rezidiert. Die Vaskulitis wies weiterhin keine Aktivität auf.

Im November 2003 bildete sich ein Tumorrezidiv der Blase mit nachfolgender TUR-Blase im Januar 2004.

Im August 2006 manifestierte sich ein Diabetes mellitus II. Von Seiten der Vaskulitis ergaben sich keine neuen Aspekte.

Im Jahre 2008 war ein Spinaliom bei der Patientin entfernt worden und eine Bestrahlungstherapie folgte.

Im Juli 2008 ließ sich dann eine deutliche Aktivität der GPA am rechten Auge nachweisen im Form von einer Skleritis, Keratomalazie und einer progressiven muskulären Beteiligung, die eine eingeschränkte Beweglichkeit des rechten Auges bedingte.

Im August 2008 folgte die zusätzliche Therapie mit IFX 300mg i.v. alle 4 Wochen die zu einer Stabilisierung des Augenbefundes führte.

Im Oktober 2008 bildete sich eine TVT links in der V.femoralis bis in die V. iliaca externa. Es wurde auch erneut ein Tumorrezidiv des früher bekannten Urothel-Karzinoms der Blase nachgewiesen. Im November 2008 wurde erneut eine TUR-Blase durchgeführt. Eine Aktivierung der GPA lag zu diesem Zeitpunkt nicht vor.

Im Januar 2009 manifestierte sich eine Dyspnoe mit blutig tingiertem, borkigem Auswurf, die durch eine Inhalation therapiert wurde. Diese Tracheitis wurde laut Wortlaut des Arztbriefes „nicht als vaskulitisbedingt“ eingestuft.

Subjektiv klagte die Patientin um eine Sehverschlechterung in den kommenden Monaten, die augenärztlich aber nicht objektiviert werden konnte. Von Seiten der Augenärzte war der Befund stabil.

Im August 2009 folgte dann eine radikale Zystektomie mit pelviner Lymphadenektomie bds. und Anlage eines Ileumconduits bei erneutem Blasentumorrezidiv. Von Seiten der GPA waren keine Symptome detektierbar.

Patient 11 - Krankengeschichte

Die 1956 geborene Patientin stellte sich erstmals im November 1996 in der Uniklinik Düsseldorf vor mit seit Juli 1996 „kribbeln“ und „brennen“ in der Nase, Ohrenscherzen und Cephalgien. Weiterhin bestanden Sekretionen aus dem Ohr und Nase mit Schleim und Blut, es war eine Rötung des rechten Auges und eine Bulbusverdrängung zu sehen. CT-Bilder zeigten eine deutliche Beteiligung der Nasennebenhöhlen. Ein Röntgen-Thorax wies zwei pulmonale Rundherde nach. Es wurde eine Therapie mit CYC begonnen. Hierunter entwickelte die Patientin eine Leukopenie im Januar 1997. Der NNH-Befund stellte sich schlechter dar im CT, wobei die Lungenherde kleiner geworden waren. Nach einer Pause von CYC wurde es nach Anstieg der Leukozytenzahl wieder angesetzt.

Im Mai 1997 Beginn einer Therapie mit AZA bei gebesserter Klinik und Leukopenie unter CYC. Bis November stabiler Krankheitsverlauf, dann Verschlechterung der Augensymptomatik mit zunehmendem Exophthalmus rechts sowie Episkleritis und erneuter Befall des Ohres mit Hörverlust. Es erfolgte eine Therapieumstellung auf CYC p.o..

Bis September 1998 zeigte sich eine stabile Klinik. Dann trat ein akzentuierter Hörverlust, Belastungsdyspnoe, Exophthalmus rechts und V.a. Episkleritis rechts auf. Daraufhin wurde CYC abgesetzt (keine Begründung in den Unterlagen beschrieben) und die Therapie auf MTX umgestellt. Aufgrund eines Transaminasenanstieges musste MTX im Oktober 1998 wieder abgesetzt und die Therapie mit CYC-Bolustherapie fortgeführt werden. Die Erkrankung blieb weiter aktiv unter CYC. Im November 1998 wurde zusätzlich eine Bestrahlungstherapie des rechten Auges vorgenommen.

Im Januar 1999 wurde eine Induktions-CYC-Therapie und Stammzellapharese bei der Patientin durchgeführt. Danach war zunächst eine Besserung der Klinik zu erkennen, dann aber Befundverschlechterung im Bereich der rechten Orbita mit V.a. Phlegmone. Eine operative Entlastung der Phlegmone wurde durchgeführt.

Während des stationären Aufenthaltes bestand weiterhin eine Protrusio bulbi sowie eine retroorbitale Raumforderung rechts, ohne Abszessbildung. Im Verlauf traten rezidivierende klinische Exazerbation mit ausgeprägter Schwellung des rechten Ober- und Unterlides auf und Skleritis und Dakryozystitis links. Unter intravenöser und oraler Antibiose sowie systemischer Steroid-Stoßtherapie stabilisierte sich der Befund. Dann wurde die CYC-Therapie oral wieder aufgenommen und eine Orbita-Bestrahlung rechts mit insgesamt 58 Gray durchgeführt. Die Bestrahlung führte zu einem Rückgang der Orbitaschwellung. Am 4.4.1999 wurde die Patientin mit einer Therapie mit CYC p.o. und Prednison entlassen.

Ende April 1999 manifestierte sich eine erneute Schubsymptomatik mit starken Kopfschmerzen, Stridor, Jucken des rechten Auges und Proptosis, die eine erneute stationäre Aufnahme erforderlich machte. Es wurde eine

Therapie mit Etanercept begonnen, darunter besserte sich die Augensymptomatik deutlich (Rückgang der Lidschwellung und der Sklerokeratitis). Die Therapie wurde auch nach der Entlassung am 23.06.1999 fortgeführt. Etanercept musste im September 1999 abgesetzt werden, da es keine Kostenübernahme von der Krankenkasse für diese Therapie gab. Insgesamt konnte unter Etanercept eine deutliche Besserung der Augensymptomatik dokumentiert werden. Nach Beendigung der Etanercept-Therapie wurde CYC und Prednison weiter geführt. Darunter verschlechterte sich der Allgemeinzustand der Patientin erneut und eine Trachealstenose manifestierte sich. Die zunehmende Stenose wurde mit einer Steroidstoß-Therapie (keine Dosisangaben beschrieben) über 5 Tage beantwortet. Darunter stabilisierte sich die Symptomatik.

Im Verlauf der ersten 3 Monate im Jahre 2000 blieb der Zustand der Patientin bei einem Visus rechts mit Fingersehen und links 0,9 konstant. Die subglottische Stenose blieb stabil und die Borkenbildung der Nase wurden etwas weniger.

Im Juni 2000 wurde eine Amaurosis des rechten Auges festgestellt. Im Juli dann Progredienz der subglottischen Stenose. Nach klinischer Stabilisierung wurde IFX i.v. am 09.08.00 gegeben. Am 28.09.00 machten schlechteres Allgemeinbefinden und stärkere Kopfschmerzen eine Anhebung der IFX-Dosis i.v. nötig. Ergänzend bestand die medikamentöse Therapie aus CYC und Prednison. Am 19.10.00 wurde die Patientin stationär aufgenommen aufgrund eines Zoster ophthalmicus links. Unter antiviraler Therapie heilte dieser ab und sie bekam Gabapentin gegen eine Zoster-Neuralgie.

Im Dezember 2000 wurde die Enukleation des rechten Auges notwendig. Eine Visusverschlechterung links führte im Februar 2001 zur erneuten stationären Aufnahme. Es war eine Zoster neuritis optici links aufgetreten. Eine antivirale Therapie und hochdosierte Steroide besserten den Visus und die Klinik.

Im März 2001 erneute Visusminderung links durch Fortschreiten des retroorbitalen Krankheitsprozesses und V.a. Affektion des N. opticus links im Bereich des Chiasmus. Eine Erhöhung der Steroide besserte den Visus. Zu diesem Zeitpunkt bestand keine systemische Aktivität.

Am 25.04.01 wurde die Therapie mit IFX i.v. in 4 Wochen Abständen wieder aufgenommen, die vor Enukleation des rechten Auges beendet wurde. Unter der wieder aufgenommenen Therapie mit IFX besserte sich der Visus.

Bis Dezember 2003 wurde IFX weiter gegeben für insgesamt 34.Gaben. Unter der IFX-Therapie war die Klinik stabil geblieben. Im Dezember 2003 verminderte sich der Visus links bei retroorbitalem Krankheitsprogress wieder. Die Therapie wurde auf eine AZA-Bolus-Therapie umgestellt. Diese Therapie wurde vom 09.12.03 bis 22.09.05 verabreicht. Im Verlauf der Therapie war eine Keratokonjunktivitis aufgetreten, eine Konjunktivitis sowie eine Randkeratitis. Intermittierend verschlechterte sich der Visus. Ab dem 6. AZA-Bolus wurde, aufgrund des intermittierenden Visusverlust, eine Kortisonstoßtherapie während der 36 stündigen AZA-Gabe durchgeführt. Nach den Steroidgaben besserte sich der Visus, verschlechterte sich dann aber wieder bis zur nächsten AZA-Gabe. Ab dem 21. AZA-Bolus wurde der Kortisonstoß durch eine IFX- Gabe ersetzt bei nachlassendem Effekt des Kortisons. Unter der Gabe von zusätzlichem IFX konnte zuerst eine schnellere Besserung des Visus erreicht werden, bei der 23. Gabe von AZA war aber kein Effekt von IFX auf den Visus mehr zu verzeichnen. IFX wurde abgesetzt und wieder durch die Steroidstoßtherapie ersetzt. Ergänzend wurde bei dem 24. Bolus von AZA auch Adalimumab s.c. verabreicht. Der retroorbitale Krankheitsprozess blieb während der ganzen Zeit stabil.

Vom 03.10.05 bis zum 02.12.05 wurde die Patientin stationär bei progredienten retrobulbären und periorbitalen Schmerzen mit Druckgefühl, verschlechtertem Exophthalmus, Übelkeit und Erbrechen aufgenommen. Des

Weiteren wurde eine 4-Etagen-Thrombose festgestellt. AZA und Adalimumab wurden abgesetzt, es wurden hochdosiert Steroide verabreicht und eine Therapie mit Alemtuzumab begonnen. Unter der Therapie hatte sich der Exophthalmus gebessert. Bei der Entlassung wurde die Patientin auf Marcumar eingestellt und des Weiteren nahm sie Prednison.

In den folgenden Monaten ergaben sich unter Prednison, außer einer zwischenzeitlich geröteten Konjunktiva links, keine außerordentlichen Probleme von Seiten der GPA.

Im November 2006 wurde bei erneutem progredienten Exophthalmus links mit geröteter Konjunktiva eine Therapie mit LEF p.o. begonnen. Unter LEF gab es keinen Progress der Klinik. Im September 2008 traten Arthralgien, Schlapheit, Müdigkeit, wässrige Durchfälle und Erbrechen sowie ein reduzierter Allgemeinzustand auf. Die Patientin wurde stationär aufgenommen. Nach einer Antibiosegabe besserte sich dieser gastrointestinale Infekt.

Im November 2008 erlitt die Patientin eine Hämoglobin-relevante Epistaxis unter Marcumartherapie. Sie kollabierte und hatte einen minimalen Hämoglobinwert von 7,9 mg/dl. Es wurde eine Antibiose und Steroide bei V.a. lokaler Aktivierung der Krankheit verabreicht.

Bis zum Juni 2009 ergaben sich keine Besonderheiten im klinischen Verlauf in Hinsicht auf die GPA. Nun wieder Hämoglobin-Abfall unter Antikoagulation bei V.a. eine gastrointestinale Blutung. Die Patientin fühlte sich aber gut. Bei den Untersuchungen war keine gastrointestinale Blutung detektierbar. Marcumar wurde abgesetzt und durch Fondaparinux ersetzt. Von Seiten der GPA ergaben sich keine neuen Aspekte. Die Krankheit war unter LEF p.o. und Prednison gut kontrolliert.

Im März 2010 manifestierte sich eine Hyperthyreose und die Patientin erkrankte an einer Bronchopneumonie rechts zentral. Eine Antibiose brachte Besserung. Seither kam es zu keinen stationären Aufenthalten mehr. Die GPA zeigt keine Aktivitätszeichen bis einschließlich 28.10.2010.

Patient 12 - Krankengeschichte

Bei der 1973 geborenen Patientin manifestierte sich die GPA zuerst im Jahre 1989 durch Ulzera im Nasen-Rachen-Raum. Im Januar 1990 folgte ein grippaler Infekt mit Schnupfen, Husten und NNH-Entzündung. Die Symptome besserten sich nach Antibiose, eine Nasenatmungsbehinderung bestand weiterhin. Im Mai 1990 kam Heiserkeit hinzu. Der HNO-Arzt erkannte nekrotisierende Veränderungen im Larynx. Im Juli folgten zusätzlich Arthralgien, Arthritiden, blutige Zahnfleischentzündungen und eine pulmonale Beteiligung. Ebenfalls war eine Erythrozyturie und Proteinurie detektierbar. Vom 15.08.90 – 07.09.90 wurde die Patientin aufgrund schlechten Allgemeinbefindens, blutiger Durchfälle, Aphonie und Heiserkeit sowie weiterhin bestehender Erythrozyturie und Proteinurie stationär aufgenommen. Es wurde eine Therapie mit CYC p.o. und Steroiden eingeleitet. Diese Therapie wurde fortgeführt, bei Besserung der Symptome konnte CYC und die Steroide reduziert werden.

Am 31.05.91 bildete sich eine akzentuierte Atemnot mit Stridor aus, die durch eine subglottische Stenose bedingt war und laserchirurgisch versorgt wurde. Bis Ende 1993 traten immer wieder Restenosen durch Granulations- und Narbengewebe an der Subglottis auf unter verschiedener Medikation. Verschiedene lokale Interventionen (Laserresektion, Bougierung) wurden durchgeführt. Am 27.02.92 wurde eine Tracheotomie nötig. CYC war in der Zeit abgesetzt worden. Die Therapie mit Steroiden wurde weiter geführt.

Im Mai 1994 verschlechterte sich das Krankheitsbild in Form von blutiger Sekretion aus dem Tracheostoma, Cephalgien, erhöhter Temperatur und Proteinurie. Eine neue Einstellung der Medikation mit Erhöhung der Steroide und wieder Ansetzen von CYC p.o. brachte Besserung.

Weiterhin standen die Manifestation an der Glottis im Vordergrund sowie eine schwankende Klinik der Nase in Form von Sekret und blutigem Schnupfen.

Im März 1997 erfolgte der Verschluss des Tracheostomas. Im Juli desselben Jahres manifestierten sich erstmalig auch Augensymptome in Form von Skleritis und einer Tränenkanalstenose mit eitrigem Sekret aus dem linken Tränenkanal unter MTX, welches zuvor angesetzt worden war, nachdem unter CYC die Symptome stabil waren. Nun wurde von MTX wieder auf CYC p.o. gewechselt. Unter CYC besserten sich die Symptome. Wegen hoher kumulativer Dosen von CYC wurde es dann aber im November 1997 abgesetzt und die medikamentöse Therapie mit Steroiden fortgeführt. Die Tränengangstenose konnte nicht behoben werden, sodass es im Oktober 1998 zu einer operativen Dakryozystorhinostomie links kam.

Im September 1999 zeigten sich bei der Patientin Cephalgien in wechselnder Intensität, und eine behinderte Nasenatmung. Die bekannte Trachealstenose blieb konstant. Zeitweise litt die Patientin auch unter Arthralgien. Die Tränengangstenose bestand auch nach der lokalen Intervention weiterhin und machte intermittierend Probleme durch Sekretionen. Ein medikamentöser Therapieversuch mit LEF p.o. brachte zuerst Besserung für die Augensymptome, verlor aber im Laufe der Zeit wieder an Wirkung. Es traten intermittierend wieder Cephalgien auf und die Nasensekretion bestand weiter. Im Juni 2001 unter LEF Aktivierung der Klinik in Form eines roten und geschwollenen Auges und Schmerzen. Weiterhin nahmen die nasale Borkenbildung und der blutige Schnupfen zu. Der bekannte Stridor und die Dysphagie waren gleichbleibend.

Im September 2001 war ein weiterer Progress der granulomatösen Formationen im Bereich des Gesichtsschädels detektierbar und infolge wurde LEF abgesetzt und ein neues Therapieregime mit IFX-Infusionen i.v. angewendet. Darunter besserte sich die wieder aufgetretene Augentzündung und auch die Arthralgien und die blutige, nasale Sekretion ließen nach. Zwischen den Intervallen der Therapie verschlechterte sich immer wieder der Allgemeinzustand, Arthralgien traten auf sowie vermehrte Borkenbildung mit blutigem Schnupfen. Verschiedene Optimierungsversuche des Therapieregimes (Verkürzung der Intervalldauer der IFX-Gaben, Steroiderhöhung, zusätzliche Gabe von MTX) brachten jeweils nur kurzzeitige Erfolge die GPA zu stabilisieren.

Im Mai 2003 wurde dann letztendlich das Therapieregime nach 28 Gaben IFX beendet und durch eine AZA-Hochdosistherapie ersetzt, da es zu einem Progress der Granulome in der Orbita links gekommen war mit zunehmenden Cephalgien. Die Cephalgien waren unter der Therapie auch nicht zufriedenstellend zu beherrschen. Bis August 2003 war die Augenschwellung links progredient und vereinzelt trat gelblicher Auswurf auf. Ein MRT zeigte ein Fortschreiten der Granulome in der linken Orbita. Bis November 2003 wurde der Visus schlechter und der Exophthalmus links schritt voran. Die AZA-Hochdosis-Therapie wurde daraufhin beendet und eine kombinierte Therapie mit Adalimumab s.c. und MTX wurde begonnen. Darunter verminderte sich die Schmerzsymptomatik und der Exophthalmus besserte sich. Im April 2004 wurde die Medikation von MTX auf CYC p.o. umgestellt, da es wieder zu einer Verschlechterung des Exophthalmus und des Visus gekommen war. Unter der Umstellung stabilisierte sich die Klinik wieder.

Im August 2004 wurde eine 3-Etagen-Thrombose bei der Patientin diagnostiziert die eine Marcumarisierung erforderlich machte.

Der V.a. auf eine medikamentenassoziierte Zystitis wurde im Februar 2005 gestellt. Daraufhin wurde CYC abgesetzt.

Die Augensymptomatik war unter alleiniger Therapie mit Adalimumab und Steroiden nicht ausreichend kontrolliert. Es bestand ein schwankender Visus und immer wieder Schmerzen am linken Auge. Die Nasenklarinierung stellte sich weiterhin mit krustigem Schnupfen dar und es bestand Heiserkeit. Daraufhin wurde zusätzlich zu

Adalimumab wieder CYC verabreicht, dieses Mal als i.v.-Bolus-Therapie. Im Dezember 2005 wurde Adalimumab abgesetzt aufgrund eines erhöhten Malignomrisikos in Kombination mit CYC. Bis hierher war der Visus stabil geblieben, Krusten und Borken der Nase waren weiter vorhanden.

Im Verlauf wurde versucht die Klinik durch verschiedene Steroiddosen zu kontrollieren als Unterstützung zur immunsuppressiven CYC-Bolus-Therapie. Hier gab es nur kurzzeitige Erfolge.

Im März 2007 wurde ein neues Therapieregime mit MMF begonnen. Hierunter kam es zunächst nicht zu einer Verschlechterung der Klinik, was als ein Erfolg angesehen werden konnte bei dem Verlauf der GPA. Im September 2007 wurde die Enukleation des linken Auges nötig, da sich eine Orbitaphlegmone entwickelt hatte und eine Spontanperforation des Bulbus drohte.

Es entwickelte sich im Dezember 2007 ein trachealer Stridor mit Dyspnoe, woraus als Konsequenz eine Tracheotomie notwendig wurde. Im Februar 2008 wurde entschieden die bestehende Therapie mit MMF durch Adalimumab zu ergänzen. Trotz erweiterter Therapie kam es im April 2008 zu einer Bougierung der trachealen Enge und lasern sowie Stentimplantation.

Im Verlauf von 2008 waren immer wieder Bougierungen der Trachealstenose nötig trotz intensivierter Medikation.

Im November 2008 wurde Adalimumab beendet, da ein Zusammenhang zwischen der Adalimumabgabe und einer vermehrten Eindickung des Trachealsekretes gesehen wurde. Daraufhin wurde eine B-Zell-Depletion mit RTX eingeleitet. Darunter zunächst stabiler Verlauf in Hinsicht auf die Stenose. Im Januar 2009 trat wieder Dyspnoe auf und eine Bougierung der Trachealstenose wurde notwendig. Im Februar war eine zweite Bougierungen nötig. Aufgrund dessen wurde eine Gabe von Immunglobulinen durchgeführt. Unter Immunglobulingaben, MMF, Prednison und Theophyllingaben waren bis Mai 2009 keine operativen Interventionen an der Trachealstenose notwendig. Im Mai trat vermehrt Dyspnoe auf und der Nachweis einer neuen Stenose wurde erbracht. Es wurde eine Bougierung und eine Laserresektion durchgeführt. Auch im Juni war eine Resektion der Stenose mittels Laser notwendig. Ein Schädel-MRT zeigte keinen Nachweis florider Granulome, insbesondere eine freie rechte Orbita.

Im September 2009 wurde die dritte Infusion RTX verabreicht. Außer das lokale Problem am linken Hauptbronchus in Form der Stenose gab es keine weitere Krankheitsaktivität.

In 2010 waren weiterhin lokale Interventionen in Form von Bougierungen notwendig, die allerdings an Dringlichkeit und Schwere rückläufig waren. Andere Probleme waren in Bezug auf die GPA nicht aufgetreten.

Im Juli wurde eine vierte Infusion RTX verabreicht unter Fortführung von MMF, Prednison, Immunglobulinen und Theophyllin.

VI. Diagramme