

Vaskulitis 2010



Priv.-Doz. Dr. med. Eva Reinhold-Keller

Internistisch-Rheumatologische
Gemeinschaftspraxis Hamburg

&

Klinikum Bad Bramstedt

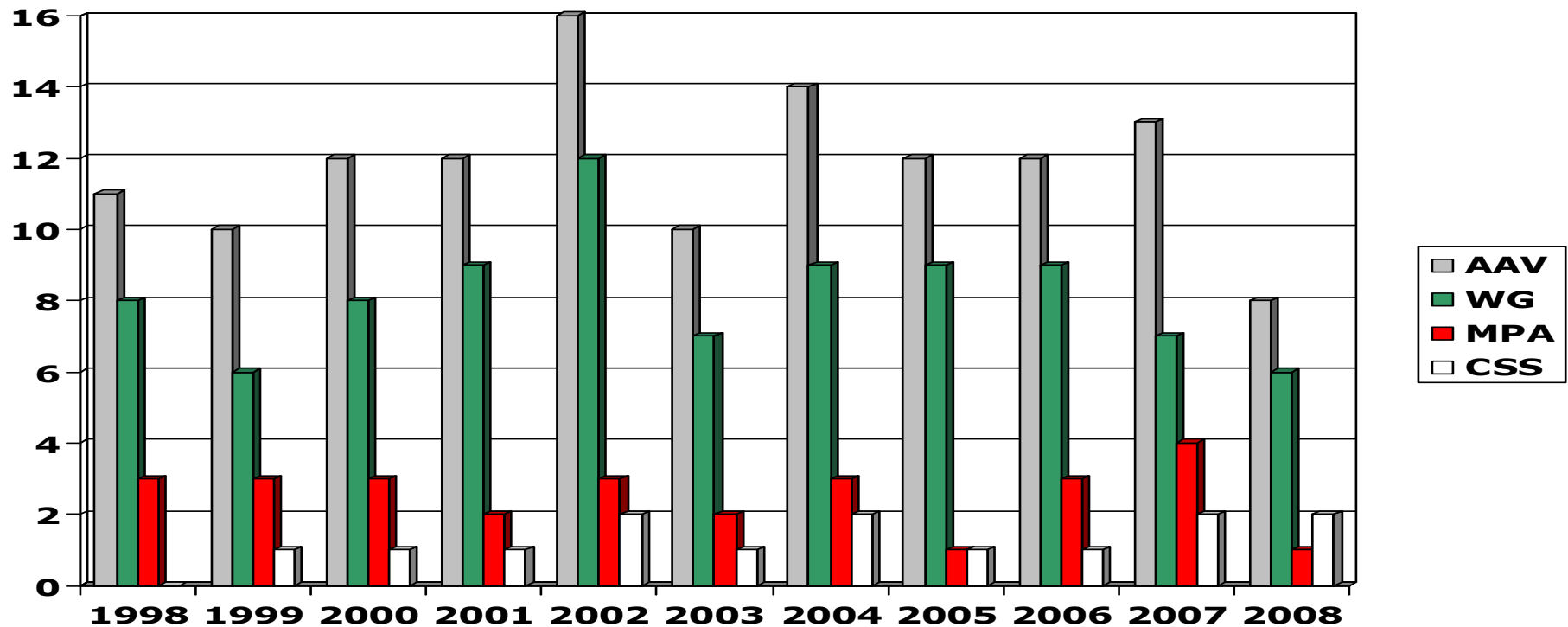


Vaskulitis 2010

Werden Vaskulitiden häufiger?

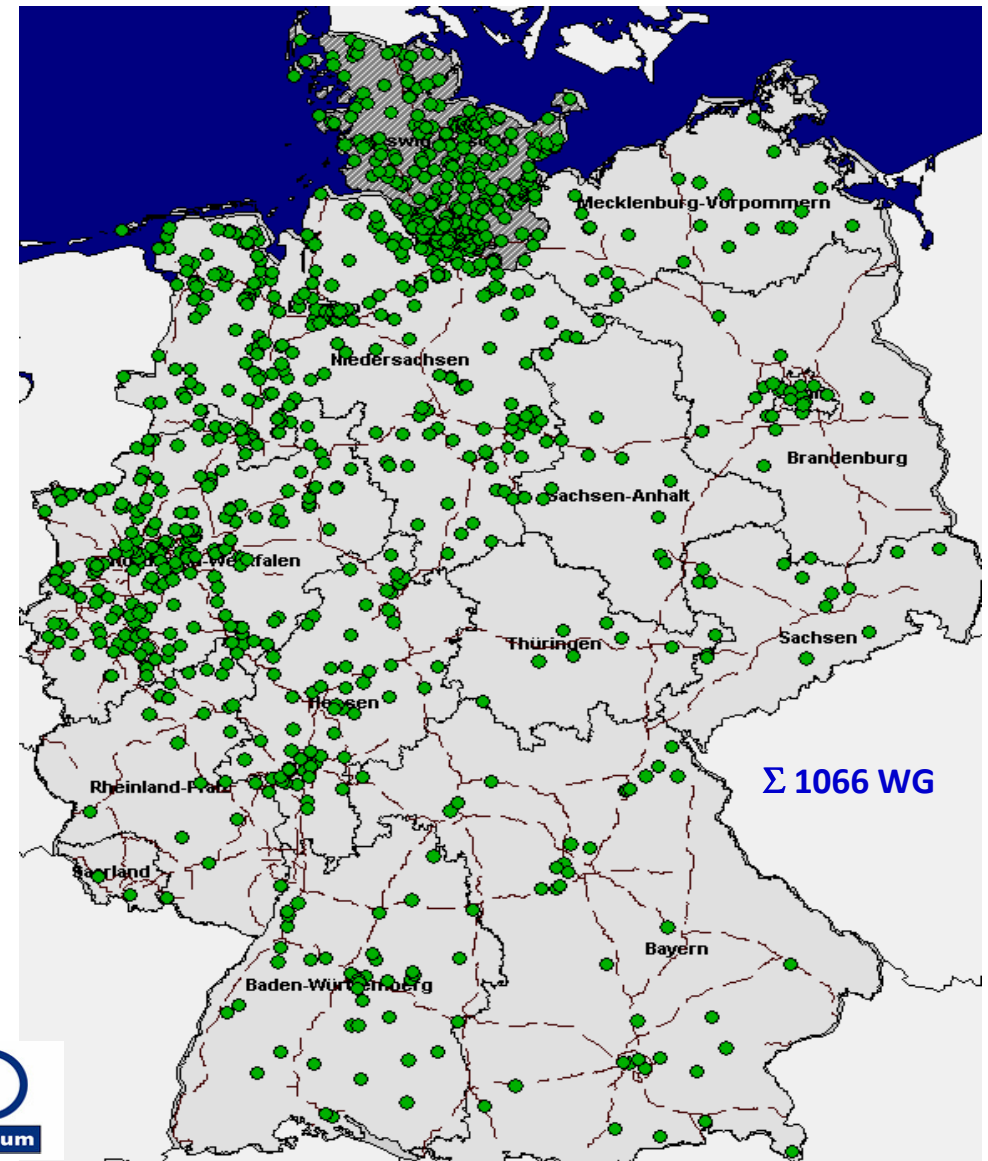
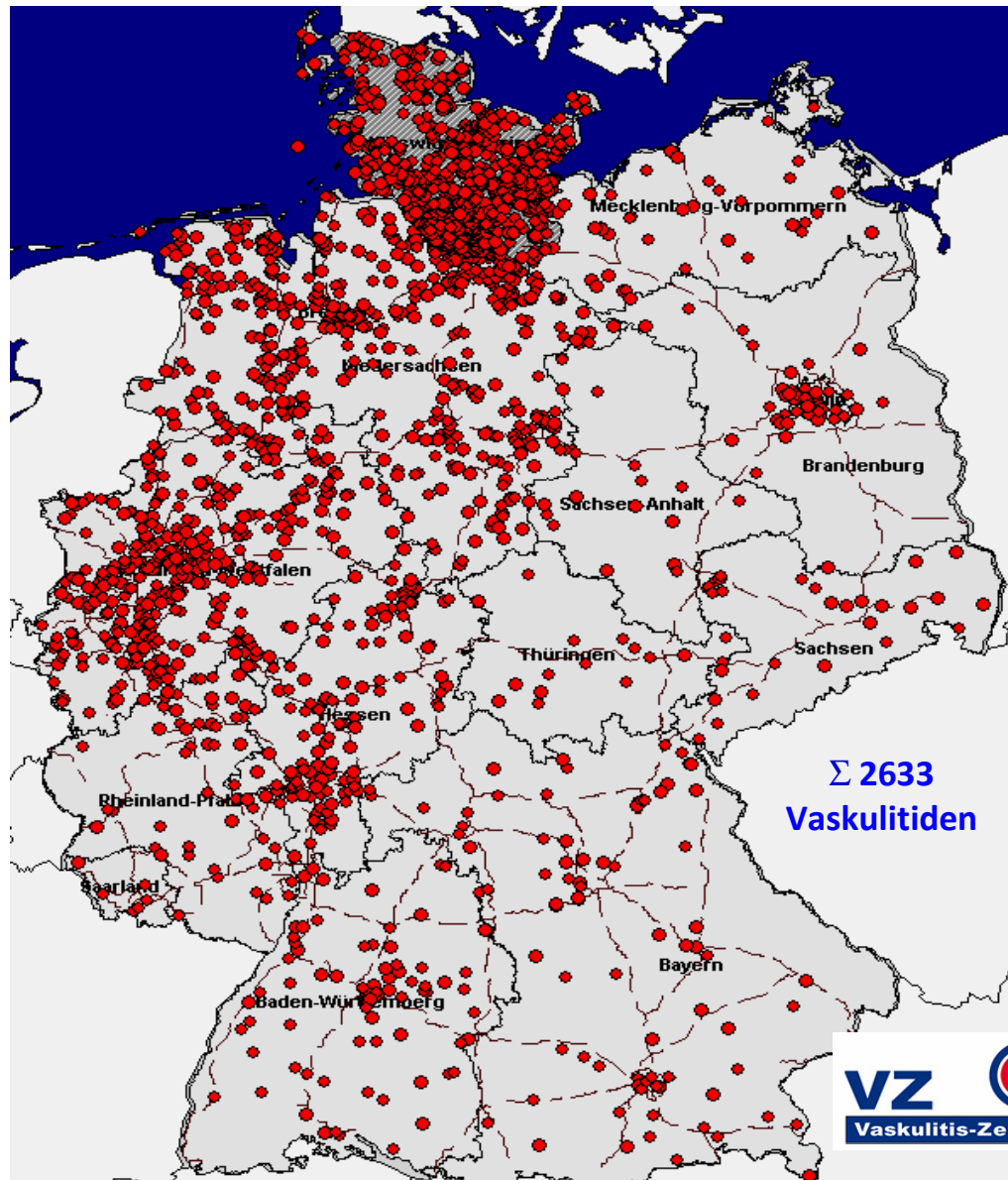
Vaskulitiden nehmen in Schleswig-Holstein seit 1998 nicht zu ! Vaskulitis-Register S-H (ca. 2.8 Mio.)

WG>>>MPA>CSS



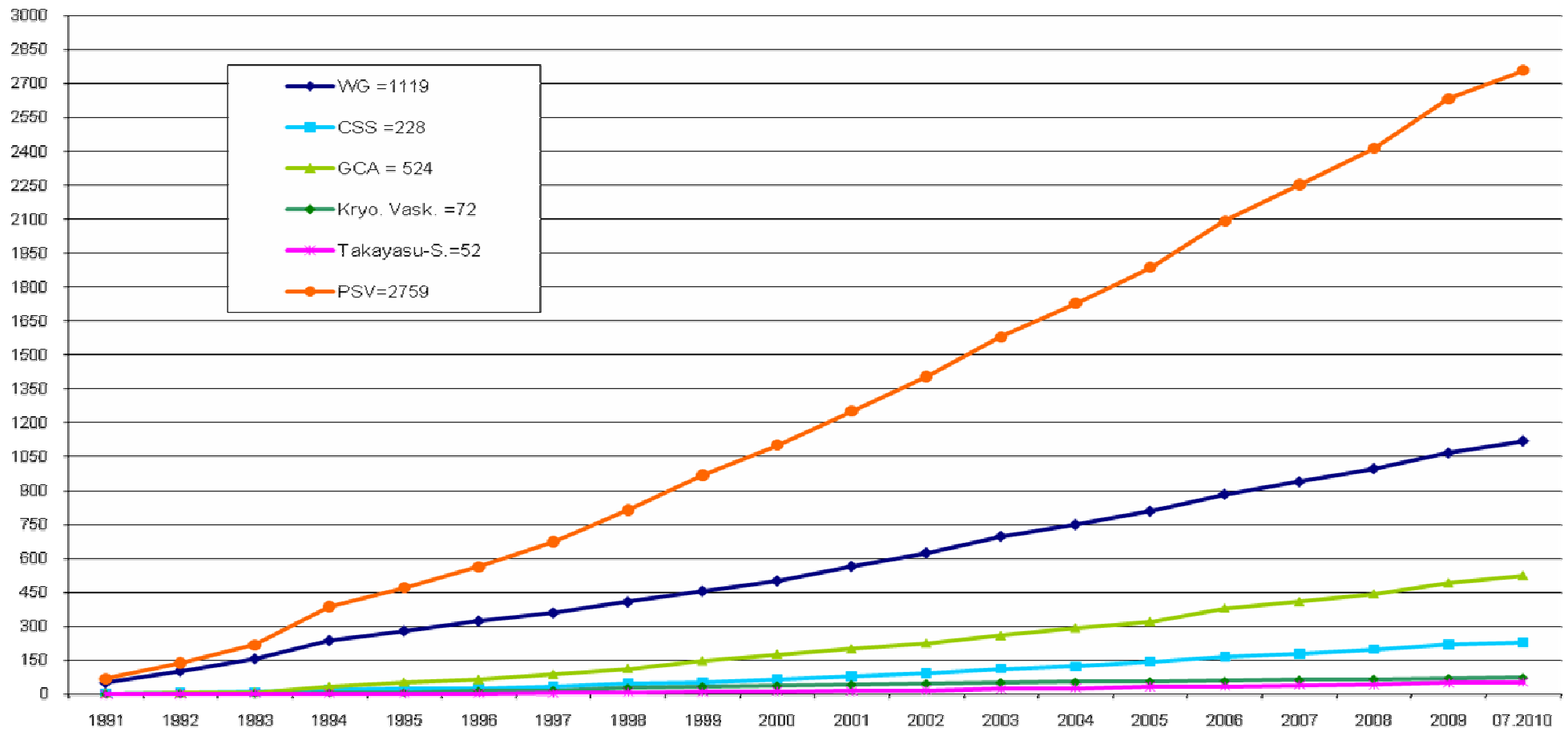
**10-12 /J./ 1 Mio. Neuerkrankungen an WG, CSS, MPA
Wegenersche Granulomatose: 8 / J. / Mio.**

Überregionale Rekrutierung von Vaskulitis- und M. Wegener-Patienten im Vaskulitis-Zentrum Lübeck / Bad Bramstedt



Stand 12.2009

Neuzuweisung von Patienten mit primär systemischer Vaskulitis (1991-07.2010)



Vaskulitis 2010

Langzeitprognose von Vaskulitis-Patienten

1958 Walton: Unbehandelt sterben 80% der WG-Patienten innerhalb eines Jahres

1987-1997 WG-Pat. fast 5fach erhöhte Mortalität (USA, Can)
(multizentrisch)

1988-1998 WG-Pat. 4fach erhöhte Mortalität (Norwegen)
(multizentrisch)

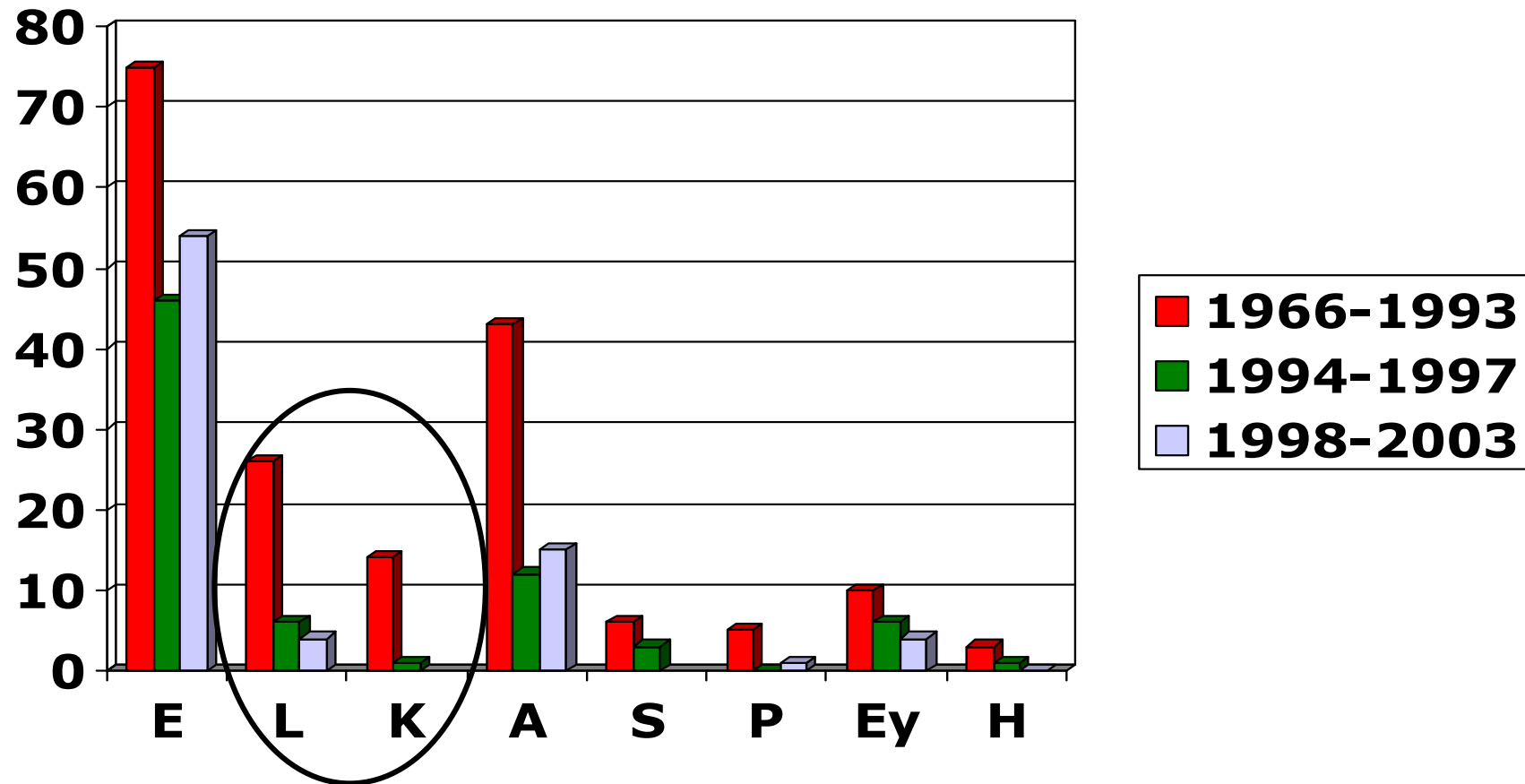
1969-1994 WG-Pat. 4fach erhöhte Mortalität (Schweden)
(multizentrisch)

Langzeit-Prognose von 445 WG-Patienten aus HL/BB

Diagnose	1966-1993	1994-1998	1999-2002	
n	155	123	167	
Follow-up (med.; Jahre)	7	7	4	
Alter b. Dg. (J.)	48 (12-73)	52 (17-77)	55 (16-85)	p=0.001
Erstsymptom-Dg.; Mon. (med.)				
	8 (0-292)	5 (0-195)	4 (0-250)	p=0.007
Übersterblichkeit (SMR)	2.1 (1.34-3.25)	1.41 (0.75-2.42)	1.03 (0.44-2.03)	
Todesfälle WG/Therapie-assoziiert				
	86%	77%	50%	p=0.008

**Die WG wird heute früher und in weniger schweren Stadien diagnostiziert
Normalisierung der Lebenserwartung ab Mitte der 90iger Jahre**

Rückgang schwerer Erstsymptome* der WG über vier Jahrzehnte



Lungen- und Nierensymptome bestehen in den letzten 10 Jahren
nur ausnahmsweise ≥ 3 Mon.
ohne dass die Dg. WG gestellt wird ($p < 0.001$)

* ≥ 3 Monate vor Dg.

Deutliche Übersterblichkeit jüngerer Männer mit WG

Mittleres Alter: 32 J.

	n	beobachtet	erwartet	SMR	CI 95%
Männer	68	9	1.02	8.87	4.05-16.8
Frauen	80	0	0.54		
Gesamt	148	9	1.56	5.77	2.6-10.95

- Die jüngste Altersgruppe hat eine deutlich erhöhte SMR, ausschließlich bei Männern !
- Kein weiblicher WG-Patient verstirbt in dieser Altersgruppe

Sind jüngere Männer mit WG schwerer krank?

Jüngere WG-Pat. (med. Alter 31.7 J.)

	Männer	Frauen	
Niere bei Dg.	54.4 %	33.8%	p-0.011
mit eingeschränkter Nieren-Funktion			
	35.3%	15%	p-0.045
DEI bei Dg.	7 (2-15)	5 (2-19)	p-0.010
DEI kumulativ	11 (2-17)	9 (2-19)	p<0.05

- Jüngere Männer haben bei Diagnose signifikant häufiger eine Nierenbeteiligung mit eingeschränkter Nierenfunktion vs. Frauen
- Jüngere Männer haben bei Dg. und kumulativ eine größere Krankheitsausdehnung (DEI)

Wird die WG bei jüngeren Männern zu spät erkannt?

Nein !

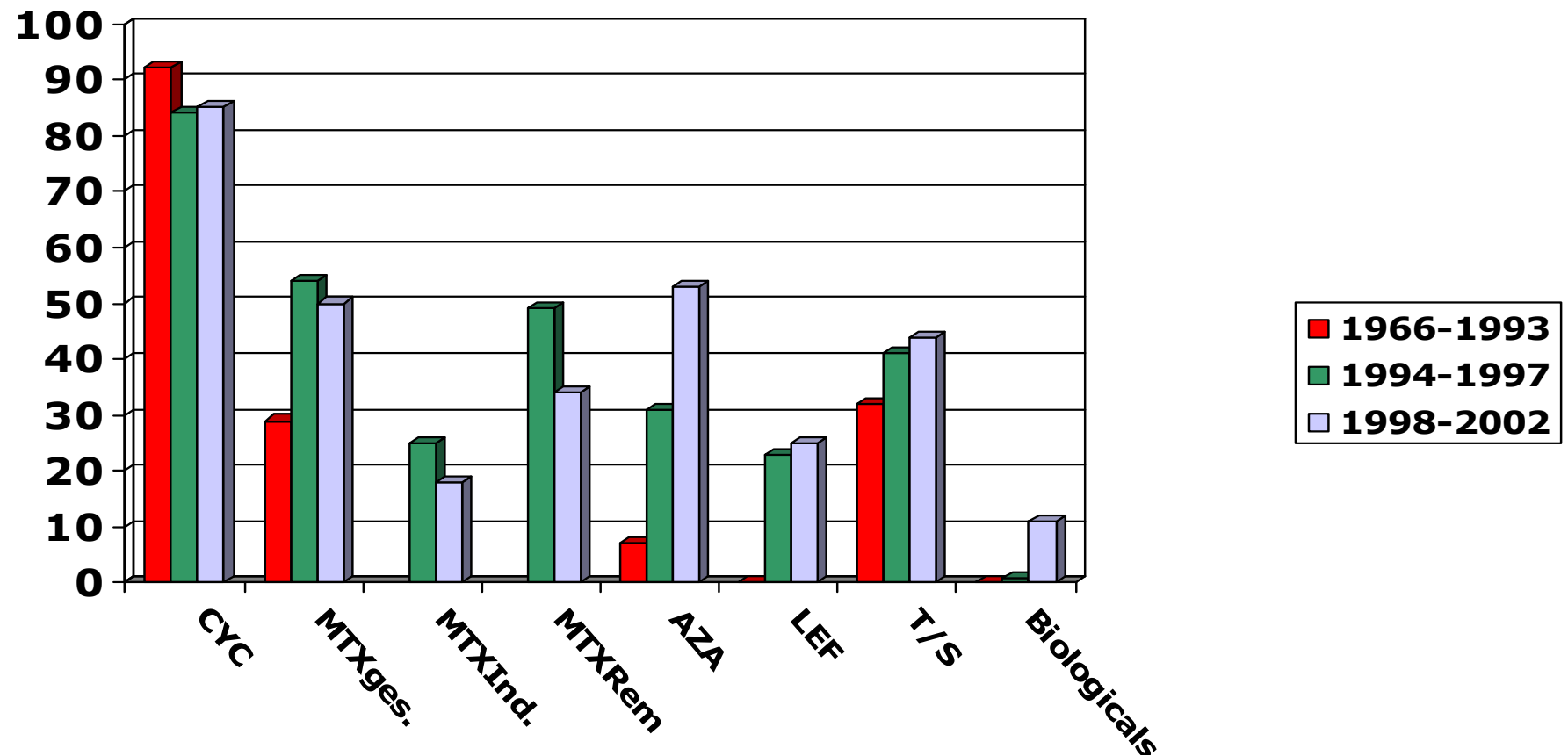
Gruppe 1 (med. Alter 31.7)

	Männer	Frauen	
ES-Dg. bis 3 Mon.	29.4%	28.8%	
ES-Dg. über 12 Mon.	38.2%	48.8%	
ES-Dg. (Monate im Mittel)	6 (0-250)	11 (0-195)	p<0.05

- Die Zeit von Erstsymptom bis Diagnose ist bei jüngeren Männern sogar deutlich kürzer

DD: Geschlechtsunterschiede in der Wahrnehmung.....?.....

Therapie-Strategien bei 445 WG-Patienten über vier Jahrzehnte in Abhängigkeit vom Diagnose-Zeitraum



Der Anteil CYC-behandelter WG-Pat. bleibt über fast 40 Jahre weitgehend konstant.

Therapie:

Deutlicher Rückgang der kumulativen CYC-Dosis

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	
CYC insg.	91.6%	89.4%	85%	n.s.
CYC kumul. (g)	67 (0-378)	36 (0-200)	24 (0-136)	p-0.0001
CYC-Cystitis	17 (11%)	13 (10%)	10 (6%)	n.s.
Blasen-Ca. (n)	1	0	3	n.s.
MDS	11(7%)	12 (9%)	7 (4%)	n.s.
Infektionen	41 (26%)	31 (25%)	33 (20%)	n.s.

Rituximab bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden

**Ca. 10-15% aller AAV-Pat. sind refraktär gegenüber der Standardtherapie
anhaltend aktiv, chron.-rezidivierend oder progredient**

Rituximab: Entfernung der ANCA-produzierenden B-Zellen
Remissionsraten bis zu 80% bei refraktären AAV

**Zahlreiche Studien zu Rituximab bei refraktärer AAV
(im Mittel vorher bis 5 andere Immunsuppressiva)**

Hypothese: RTX gleich wirksam wie CYC,
aber :
weniger Früh- oder Spätkomplikationen als CYC

Erste kontrollierte Studien mit Rituximab zur Remissionsinduktion bei AAV

RAVE (USA)

Multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie

n= 197 (75% WG, 25% MPA)

Remissionsinduktion mit RTX (n=99) vs. oral CYC (n=98) + Prednisolon

Prd-Stopp nach 6 Monaten

50% neu erkrankt, 50% Behandlung bei Rezidiv

Studien-Ende nach 6 Monaten

Erste kontrollierte Studien mit Rituximab zur Remissionsinduktion bei AAV

RAVE (USA) Ergebnisse

Remission nach 6 Mon. und Prd.Stopp:

RTX 64% **oCYC 53%** **n.s.**

Remission nach 6 Mon. und noch Prd. < 10mg/d:

RTX 71% **oCYC 62%** **n.s.**

Schwere Nebenwirkungen

RTX 14% **oCYC 17%** **n.s.**

Tumor-Rate

RTX 5% **oCYC 1%** **n.s.**

Erste kontrollierte Studien mit Rituximab zur Remissionsinduktion bei AAV

RITUXVAS (Europa)

Multizentrische, Placebo-kontrollierte Studie

n= 44

Remissionsinduktion mit RTX (n=33) + 2 CYC-Boli

vs.

CYC-Boli (n=11) + Prednisolon

Prd-Dosis nach 6 Mon. 5mg/d

Nach 3-6 Mon. Umstellung auf Azathioprin

100% neu erkrankt, kein Einschluss von Rezidivpatienten

Studien-Ende nach 12 Mon.

Erste kontrollierte Studien mit Rituximab zur Remissionsinduktion bei AAV

RITUXVAS (EU) Ergebnisse

Remission nach 12 Monaten:

RTX 76%	CYC-Boli 82%	n.s.
----------------	---------------------	-------------

Schwere Nebenwirkungen

RTX 42%	CYC-Boli 36%	n.s.
----------------	---------------------	-------------

Erste kontrollierte Studien mit Rituximab zur Remissionsinduktion bei AAV

Zusammenfassung:

RTX ist der Standardtherapie mit oCYC/CYC-Boli nicht unterlegen

ABER: RTX hat NICHT weniger Nebenwirkungen als CYC !

Hohe Tumorraten innerhalb von 12 Mon. unter RTX

Spätkomplikationen bei Vaskulitis-Pat. unbekannt

Sehr kurze Studiendauer (6 bzw. 12 Mon): Keine Daten zur Rezidivrate

CYC bleibt zunächst primäre Therapie zur Remissionsinduktion:

**Vermeiden hoher kumulativer CYC-Dosen
oCYC so kurz wie möglich
CYC-sparende Bolustherapie
gut kalkulierbare Nebenwirkungen**