



UNIVERSITÄT
REGENSBURG

KLINIKUM



KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I

ACR-Update 2007: Vaskulitis

P. Lehmann
17.11.2007

Riesenzellarteriitis

Riesenzellarteriitis

- Diagnostik -

Krankheitsaktivität und ^{18}F FDG-PET

- 25 Patienten mit bek. GCA mit 30 PET-Untersuchungen
- Erfassung der Krankheitsaktivität mittels visueller Graduierung und SUV
- Korrelation zur klinischen Aktivität (Symptome, Entzündungsparameter) und Gadolinium-Aufnahme im MRT

Krankheitsaktivität und ^{18}F FDG-PET

	klinisch aktiv	klinisch inaktiv	gesamt
PET aktiv	6	10	16
PET inaktiv	6	8	14
gesamt	12	18	30

	MRT aktiv	MRT inaktiv	gesamt
PET aktiv	3	10	13
PET inaktiv	6	6	12
gesamt	9	16	25

Krankheitsaktivität und ^{18}F FDG-PET

	klinisch Aktiv	klinisch Inaktiv	gesamt
PET aktiv	6	10	16
PET inaktiv	6	8	14
gesamt	12	18	30

	MRT aktiv	MRT inaktiv	gesamt
PET aktiv	3	10	13
PET inaktiv	6	6	12
gesamt	9	16	25

Kein Unterschied von BSG, CRP, Haptoglobin bei pos. und neg. PET-Befund

Krankheitsaktivität und ^{18}F FDG-PET

- 28 Patient mit GCA, 37 PET-Untersuchungen
- Erhebung eines Scores mittels visueller Graduierung vordefinierter Gefäßregionen
- Korrelation mit BSG, CRP, Il-6 und klinischer Aktivität

Signifikante Korrelation mit BSG, Il-6 und klinischer Aktivität, nicht jedoch mit CRP

Krankheitsaktivität und ^{18}F FDG-PET

- 7 Patienten mit GCA unter Immunsuppression
- Nachweis klinischer Aktivität und Progression durch BSG, CRP, Symptome und apparative Diagnostik (MR-Angio, konventionelle Angio, Dopplersonographie, Histologie, neue Stenosen)
- Nur bei 2 Patienten gelang der Nachweis von Krankheitsaktivität im PET-CT

Zusammenfassung PET

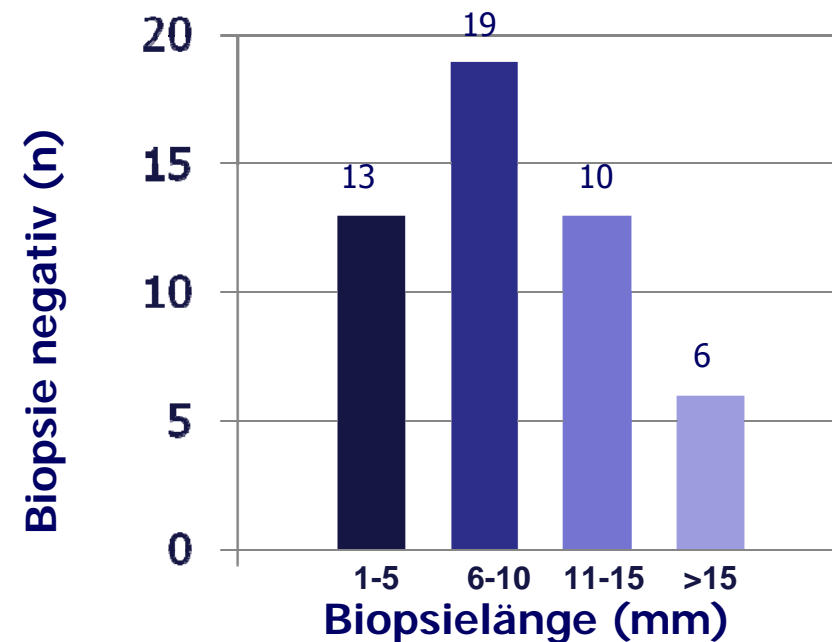
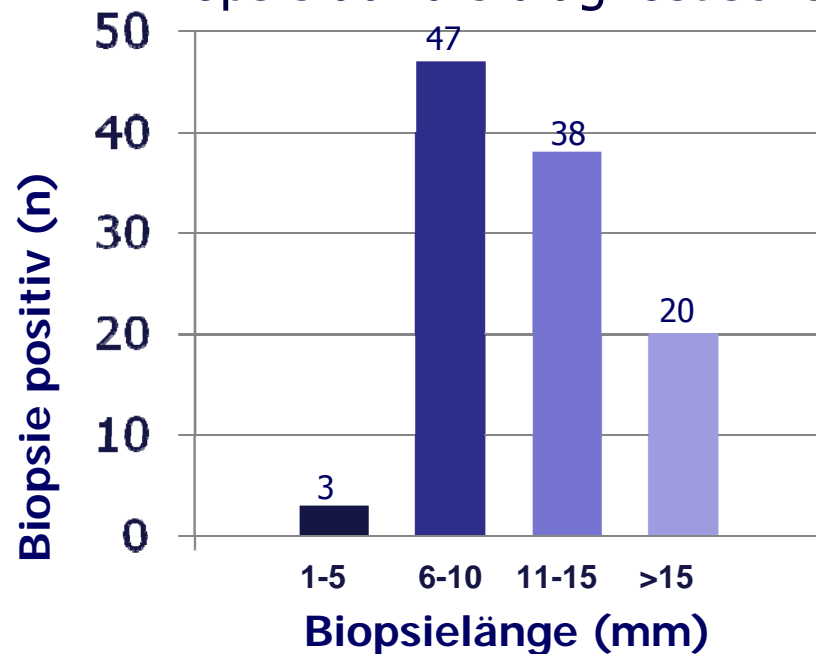
- Diagnostische Aussagekraft und therapeutische Relevanz weiterhin unklar
- Alle Studien retrospektiv, verschiedene Krankheitsstadien
- Klinisches Korrelat zum PET-Befund offen (Entzündung? Heilungsprozess?)
- Können unterschiedliche Studienergebnisse durch mangelnde Objektivierung und Abhängigkeit vom Untersucher bedingt sein?

Erfassung der Krankheitsaktivität durch intravaskuläre Kontrastmittel

- MR-Angiographie mit Gadafosveset (Albumin-gebundenes, intravasales Kontrastmittel)
- Anreicherung in entzündeten Arterienwänden
- Verblindete Auswertung der MRA bei Patienten mit klinisch aktiver (n=5) und klinisch inaktiver GCA (n=7)
- 100%-ige Korrelation der MRA mit dem klinischen Ergebnis

Aussagekraft der Histologie

- Untersuchung des Einfluss von Biopsat-Länge und beidseitiger Biopsie auf die diagnostische Sensitivität



- > 10mm: 50% Sensitivität, 5-10mm: 33% Sensitivität
- TAB in 25% nur einseitig positiv

Riesenzellarteriitis

- Therapie -

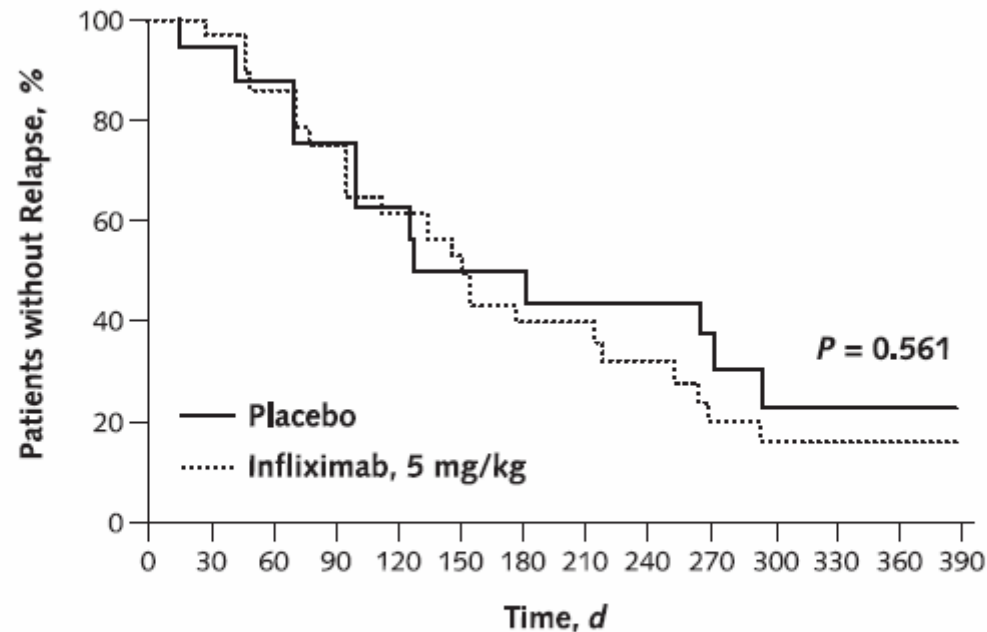
Biologics?

- Hohe IL-6-Spiegel: mögliche Therapieerfolge durch Anti-IL-6-AK
- Rituximab: bisher ein veröffentlichter Heilversuch mit gutem Verlauf, allerdings noch keine vollständige Evaluation
(Mayrbäurl B et al., Clin Rheum 2007; 26: 1597-8)
- Infliximab: Kein Hinweis auf glucokortikoid-sparenden Effekt

Infliximab zur Remissionsinduktion bei GCA

- Randomisierte, doppelblinde Multicenterstudie
 - 44 Patienten, 5 mg/kg Infliximab in Woche 0,2,6, dann alle 8 Wochen
 - Studie nach Interimsanalyse nach 22 Wochen gestoppt, geplant: 54 Wochen
 - Prim. Endpunkt: Rückfallsfreiheit
- Sekundäre Endpunkte: Zeit bis Rückfall, Entzündungsparameter, Glucokortikoiddosis

Rückfallshäufigkeit



Patients at risk, <i>n</i>							
Infliximab	28	28	27	27	26	16	9
Placebo	16	16	16	16	16	13	4

Kein Unterschied bzgl. BSG, CRP, IL-6 und kum. Steroiddosis

Glucokortikoidschema

- randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie
- 27 Patienten, davon erhielten 14 P. eine Induktionstherapie mit 15mg/kg Idealgewicht Methylprednisolon i.v. über 3 Tage
- Vergleichsgruppe: 40 mg p.o./d; Reduktion alle 2 Wochen
- primärer Endpunkt: ≥ 5 mg Prednisolon n. 36 Wochen
sekundäre Endpunkte: Outcome n. 52 u. 78 Wochen, kummulative Steroiddosis, Entzündungsparameter, Rückfallhäufigkeit

Ergebnisse

Table 2. Remission rates and median daily dose of prednisone at 36, 52, and 78 weeks according to intervention*

Weeks treated, treatment group	No. of patients with disease in remission and receiving ≤ 5 mg/day prednisone	Prednisone dosage, median (IQR) mg/day
36		
Placebo	2 of 13	7 (6–9)
IV GC	10 of 14	2 (0–7)
<i>P</i>	0.003	0.007
52		
Placebo	2 of 13	9 (8–11.5)
IV GC	11 of 14	3.5 (0–5)
<i>P</i>	0.001	0.0004
78		
Placebo	4 of 12	7 (5–9)
IV GC	12 of 14	0.5 (0–4)
<i>P</i>	0.006	0.0004

* IQR = interquartile range; IV GC = intravenous glucocorticoid.

- niedrigere kumm. Steroiddosis (5,6 vs. 7,8g; $p=0,001$)
- niedrigere Rückfallsrate ($n=21$ vs. 37 ; $p=0,028$)
- kein signifikanter Unterschied in CRP u. BSG
- kein Unterschied bei Auftreten von AE

Asymptomatische Aortitis

Asymptomatische Aortitis

- 766 OPs thorakaler Aortenaneurysmen an Mayo Clinic zwischen 2000-2006
- 8,4% (n=64) mit histologisch nicht-infektiöser Aortitis

Ergebnisse	
Riesenzellen nachweisbar	72%
BSG (Mittelwert)	16,2+/-23
Weitere Gefäßveränderungen	72%
Vorgeschichte:	
Riesenzellarteriitis	8%
Isolierte PMR	8%
Andere inflammat.	1%

Asymptomatische Aortitis

	Alter (y)	OPs (n)	Prävalenz Aortitis (%)	Davon isolierte Aortitis (%)
Rojo-Leyva, 2000	63	1.204	4,3	69
Miller, 2006	67	514	8,8	47

	Behandelt (Cortison)	Nicht behandelt	Follow-up (y)	Neue Läsionen
Rojo-Leyva, 2000	11	25	3,5	6/25
Miller, 2006	2	19	6,9	1/19

Outcome gut, Screening der großen und mittleren Arterien, regelmäßige Überwachung, Therapie nicht zwingend

Polymyalgia rheumatica

Ausblick auf neue Diagnose-Kriterien

- Neu-Evaluierung diagnostischer Kriterien der PMR im Vgl. zu differentialdiagnostisch ähnlichen Erkrankungen (ACR Study Group)
 - 190 Zentren, je 6 PMR- und 12 Kontrollpatienten (RA, Fibromyalgie, neurologische Erkrankungen, infektiöse wie Lyme/Borreliose, etc.)
 - Evaluierung von 43 Kriterien
 - Erstellung eines Disease Activity Scores
 - Substudie zu Ultraschall (Bursitis/Synovitis Schultergelenk)

Kryoglobulinämie

Kryoglobuline: Klassifikation nach Brouet

- Typ I:
 - monoklonales IgM
 - assoziiert mit hämatologischen Grunderkrankung
- Typ II:
 - monoklonales IgM (Rheumafaktor) und polyklonales IgG
 - essentiell, bei HCV
- Typ III:
 - polyklonales IgM und IgG



gemischte
Kryoglobulinämie

Gemischte Kryoglobulinämie

- Monoklonale B-Zell-Proliferation mit Produktion von pathogenem IgM mit RF-Aktivität und polyklonalem IgG
- Erhöhtes Lymphomrisiko
- HCV-assoziiert (80-90%)
- Nachweisbar in 40-60% der HCV-Patienten
- Vaskulitis nur in 5-10%
 - Arthralgien
 - Purpura
 - Glomerulonephritis
 - PNP

Abhängigkeit der Kryoglobulinämie von HCV-Viruslast, Genotyp und HIV-Coinfektion

- 340 Patienten mit chron. Hepatitis C und Nachweis von Kryoglobulinen
- 73% asymptomatisch, 27% Vaskulitis
- Risiko für symptomatische Kryoglobulinämie bei:
 - HCV-1-Genotyp (25 vs. 10%)
 - Hohe Viruslast (50 vs. 7%)
 - HCV-Monoinfektion (34% vs. 15% bei Co-Infektion mit HIV)

Studie: Kryoglobulinämie bei refraktärer HCV-Infektion

- Prospektive, open-label Studie mit Rituximab und PEG-IFN α in Patienten mit therapierefraktärer HCV-Infektion und symptomatischer Kryoglobulinämie
- 16 Patienten, bisher kein Ansprechen auf antivirale Therapie
- Rituximab 375mg/m² für 4 Wochen + Peg-IFN α für 12 Monate

Ergebnisse

Klinisch:

kompl. Remission	63%
Teilremission	31%
Kein Ansprechen	6%
GFR	67->83 ml/min
Ulcera	2 ->0 (n)
PNP	13->8 (n)
Immunologisch:	
Kryglobuline	-30%
Virämie:	
HCV-RNA- Elimination	50%

Keine SAE

Nicht HCV-assoziierte Kryoglobulinämie

- 20 Patienten mit MC-assoziiierter renaler Glomerulonephritis ohne Nachweis von Hepatitis C

Prim. Sjörgen Syndrom	9
NHL	1
essentiell	10
-> Übergang in NHL	3

- Weitere Charakteristika:
 - Gem. Kryoglobulinämie Typ II
 - Membranoproliferative GN (100%)
 - Hämaturie (100%), Proteinurie (75%), Hypertonie (80%)
 - Initiales Ansprechen auf Therapie (94%)
 - Terminale Niereninsuffizienz (10%)

Vielen Dank!