



Auch betagte Patienten profitieren von einer Induktionstherapie bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis

Sibylle von Vietinghoff

Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Deutschland

Abstract aus Morris AD, Elsayed ME, Ponnusamy A, et al.: Treatment outcomes of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in patients over age 75 years: a meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2020;51(4):327–336.

Keywords

Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody · Elderly · Immunosuppression · Outcomes · Vasculitis

Abstract

Background: The benefits of treating anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis (AAV) in advancing age remains unclear with most published studies defining elderly as ≥ 65 years. This study aims to determine outcomes of induction immunosuppression in patients aged ≥ 75 years.

Methods: A cohort of patients aged ≥ 75 years with a diagnosis of AAV between 2006 and 2018 was constructed from 2 centres. Follow-up was to 2 years or death. Analysis included multivariable Cox regression to compare mortality and end-stage renal disease (ESRD) based on receipt of induction immunosuppression therapy with either cyclophosphamide or rituximab. A systematic review of outcome studies was subsequently undertaken amongst this patient group through Pubmed, Cochrane and Embase databases from inception until October 16, 2019.

Results: Sixty-seven patients were identified. Mean age was 79 ± 2.9 years and 82% ($n = 55$) received induction immunosuppression. Following systematic review, 4 studies were eligible for inclusion, yielding a combined total of 290 patients inclusive of our cohort. The aggregated 1-year mortality irrespective of treatment was 31% (95% CI 25–36%). Within our cohort, induction immunosuppression therapy was associated with a significantly lower 2-year mortality risk (hazard ratio [HR] 0.29 [95% CI 0.09–0.93]). The pooled HR by meta-analysis confirmed this with a significant risk reduction for death (HR 0.31 [95% CI 0.16–0.57], $I^2 = 0\%$). Treated patients had a lower pooled rate of ESRD, but was not statistically significant (HR 0.71 [95% CI 0.15–3.35]).

Conclusion: This meta-analysis suggests that patients ≥ 75 years with AAV do benefit from induction immunosuppression with a significant survival benefit. Age alone should not be a limiting factor when considering treatment.

© 2020 S. Karger AG, Basel

Transfer in die Praxis

Hintergrund

Bei den ANCA (Anti-Neutrophilen-Zytoplasmatische-Antikörper)-assoziierten Vaskulitiden hat die immunsuppressive Therapie Überleben und Lebensqualität revolutioniert. Es besteht ein weitreichender Konsens, die Behandlung zur Remissionsinduktion mit intensiver Immunsuppression, zumeist hochdosierten Glukokortikoiden in Kombination mit entweder Cyclophosphamid oder Rituximab zu beginnen (Induktionstherapie), bevor die Behandlungsintensität reduziert wird [1]. Dies gilt insbesondere für systemische und lebensbedrohliche Erstmanifestationen z.B. in Niere und Lunge. Die Induktionstherapie hat allerdings teils schwere Nebenwirkungen. Insbesondere wegen Infektionskomplikationen versterben viele Patienten. Deswegen wird sie gerade bei älteren Patienten immer wieder infrage gestellt.

Ergebnisse der Studie

In dieser Arbeit wurden Überleben und terminale Niereninsuffizienz bei Patienten über 78 Jahre aus zwei Zentren (UK und USA), die im Zeitraum von 2008 bis 2018 eine Erstdiagnose einer ANCA-assoziierten Vaskulitis mit Nierenbeteiligung erhielten und bei denen zumindest zwei Jahre Follow-up verfügbar waren, analysiert.

Es wurden 55 Patienten mit Induktionstherapie mit 12 Patienten ohne verglichen. Leider sind die Gründe für die Therapieentscheidung in der Arbeit nicht dargelegt und alle nicht induzierten Patienten stammten aus dem UK-Zentrum. Nach den angegebenen Werten waren die nichttherapierten Patienten eher etwas jünger und hatten eher seltener eine MPO (Myeloperoxidase)-assoziierte Erkrankung, die häufig einen eher indolenten Verlauf nimmt. Nach diesen Kriterien hätte man ein besseres Überleben erwarten können.

In den folgenden zwei Jahren überlebten aber die Patienten mit Induktionstherapie signifikant besser. Leider schränkt auch die Tatsache, dass vier der fünf Todesfälle in der nichtbehandelten Gruppe ätiologisch ungeklärt sind, die Interpretation der Daten ein. Sehr hilfreich ist dagegen die abschließende Literaturübersicht, insbesondere die Einbeziehung vorangegangener Arbeiten [2, 3]. Bei allen drei Untersuchungen reduzierte eine Infektionstherapie das relative Risiko zu versterben in sehr ähnlichem, deutlichen Ausmaß (Abb. 1). Der konsistente Effekt spricht sehr für eine Induktionstherapie bei Älteren, schließt aber natürlich nicht aus, dass die nicht induzierten Patienten schon bei Diagnose an schweren anderen Erkrankungen litten, die unabhängig von der Vaskulitis zum Tod geführt haben.

Eine zeitgleich publizierte retrospektive Analyse einer italienischen Kohorte 2000–2016 ersterkrankter Patienten fand bei den 41 Patienten, die über 65 Jahre alt waren, eine (knapp signifikant) höhere Rate an Infektionen [4]. Auffällig ist hier allerdings die auch nach dem ersten Therapiejahr hohe Infektrate. Auch mag die deutlich kürzere Beobachtungszeit der älteren Patienten zu einer relativen Überrepräsentation der ersten, besonders infektlastigen Therapiezeit beigetragen haben.

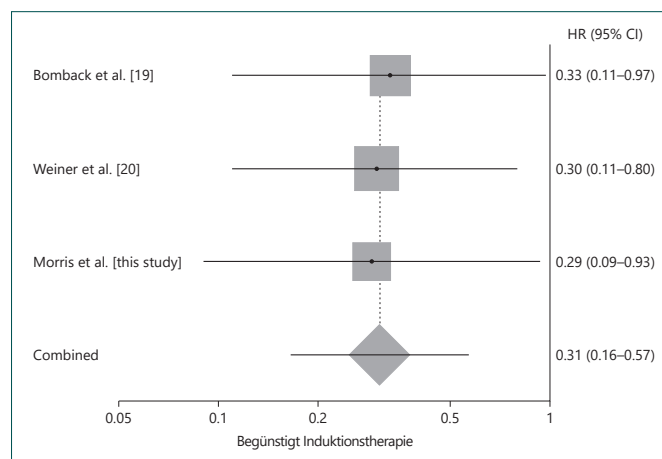


Abb. 1. Metaanalyse des Mortalitätsrisikos für ANCA-Patienten ≥ 75 Jahre, die eine Infektionstherapie erhalten haben. Der Hazard-Ratio (HR) gibt das Risikoverhältnis zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen an.

Um besser zu differenzieren, ob Ältere mehr an Therapiekomplikationen leiden als Jüngere, müsste auf Daten aus randomisierten Studien zurückgegriffen werden. Die Autoren berichten, dass wirklich betagte Patienten (definiert hier als über 78 Jahre) in vielen großen randomisierten Studien nicht eingeschlossen waren. Dies hat sich mit aktuellen Untersuchungen wie PEXIVAS geändert, sodass die Frage nach Infektionskomplexionserhöhung bei Älteren hier nachuntersucht werden kann. Bei PEXIVAS z.B. wurden im ersten Jahr schwere Infektionen je nach Gruppenallokation bei 32–39% der Patienten beobachtet [5]. Dies entspricht ziemlich genau der Rate von 26% hospitalisierungspflichtigen Infekten in der hier vorgestellten Gruppe betagter Patienten mit Induktionstherapie und spricht damit ebenfalls gegen eine exzessive Belastung durch die Therapie.

Fazit für die Praxis

Diese Metaanalyse unterstreicht, dass auch ältere Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitis von einer Induktionstherapie, entweder Cyclophosphamid oder Rituximab, deutlich profitieren können. Allerdings stammen die vorliegenden Daten aus retrospektiven Kohorten, sodass trotz aller Stratifizierung eine Ungleichheit der behandelten und unbehandelten Gruppen nicht ausgeschlossen werden kann. Für die konkrete klinische Therapieentscheidung hilfreich erscheint, dass konstant in allen berichteten Kohorten das Sterberisiko der behandelten Patienten massiv (Hazard Ratio 0,3 in den zwei Jahren nach Induktionstherapie) niedriger lag als bei den Patienten ohne Induktionstherapie.

Disclosure Statement

Hiermit erkläre ich, dass keine Interessenskonflikte in Bezug auf den vorliegenden Kommentar bestehen.

Literatur

- 1 Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al.: EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(9):1583–1594.
- 2 Weiner M, Goh SM, Mohammad AJ, et al.: Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(7):1128–1135.
- 3 Bomback AS, Appel GB, Radhakrishnan et al.: ANCA-associated glomerulonephritis in the very elderly. *Kidney Int*. 2011;79(7):757–764.
- 4 Berti A, Felicetti M, Monti S, et al.: Disease and treatment-related morbidity in young and elderly patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020:S0049–0172(20)30031–7.
- 5 Walsh M, Merkel PA, Peh C-A, et al.: PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622–631.

Kontaktadresse: Prof. Dr. Sibylle von Vietinghoff, Klinik für Nieren- und Hochdruckerkrankungen, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Deutschland, vonVietinghoff.Sibylle@mh-hannover.de