06.12.2019

Immunologie und Immunsuppression im Alter

Prof. Dr. Elisabeth Märker-Hermann
Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken Wiesbaden
Innere Medizin IV (Rheumatologie, klinische Immunologie, Nephrologie)
Vaskulitiszentrum

Helios

Interessenkonflikte

Keine

(Helios-Kliniken: Keine persönlichen Referenten- oder Berater-Honorare)

Agenda

1. Immunologie im Alter:
   Immunseneszenz – Inflammaging

2. Systemische Vaskulitiden und
   Immunsuppressiva im Alter

3. Vermeidung Immunsuppressiva-
   assoziierter Morbidität (Infektionen!)
   - Dosisanpassung, Antibiotikaprophylaxe

(nicht behandelt: Immunsuppression bei NTX)

Agenda

1. **Immunologie im Alter:**
   Immunseneszenz – Inflammaging

2. Systemische Vaskulitiden und Immunsuppressiva im Alter

3. Vermeidung Immunsuppressiva-assoziierter Morbidität (Infektionen!)
   - Dosisanpassung, Antibiotikaprophylaxe

(nicht behandelt: Immunsuppression bei NTX)

Lebenslange Immunhistorie und Herausforderungen

Infektionen | Tumorantigene | Zell-Debris | modifizierte Proteine

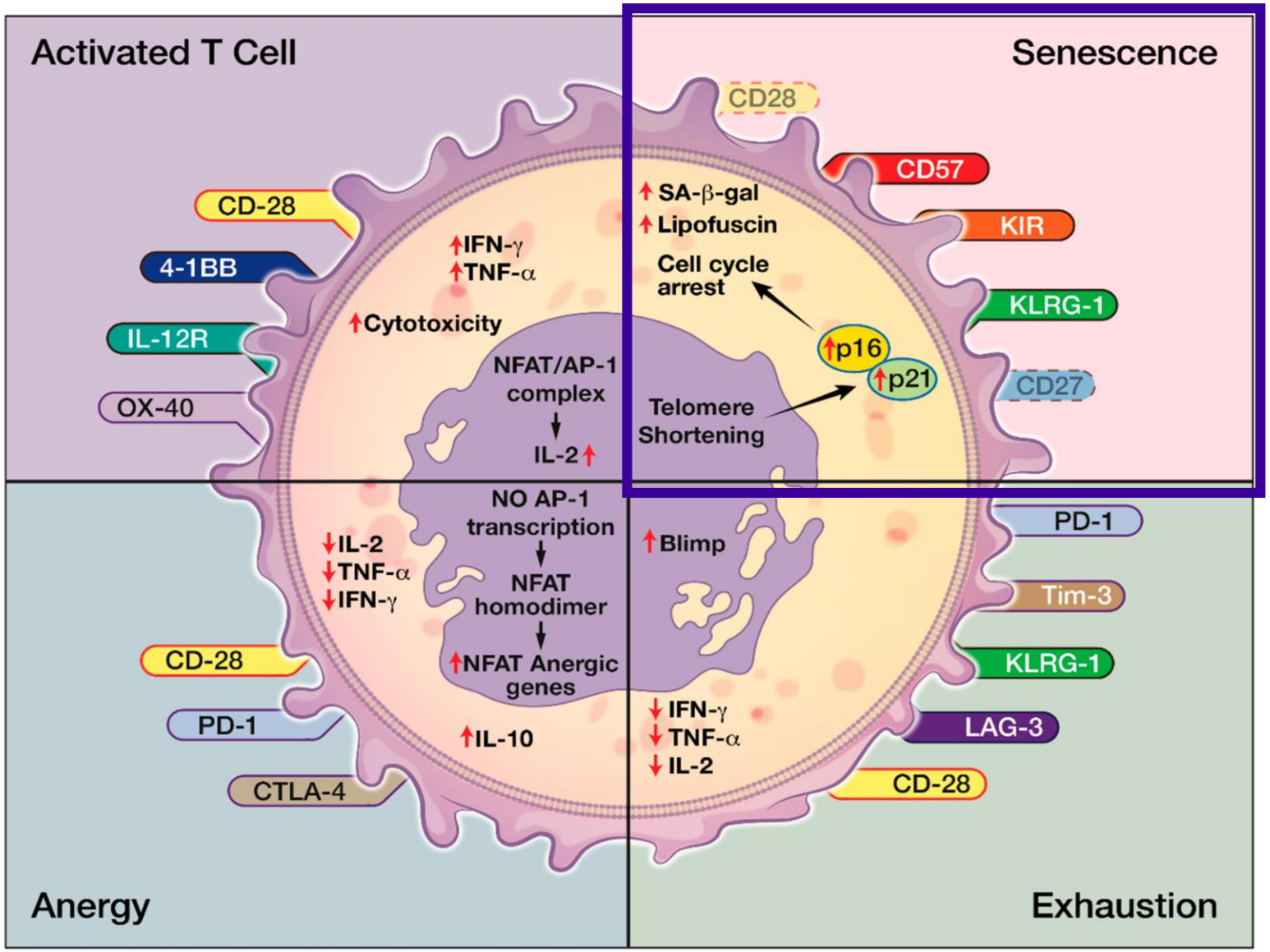
Inflammaging

Aktivierung innates Immunsystem,
Senescence associated secretory phenotype (SASP)

Immun-seneszenz

Zelltyp	Veränderung
T-Lymphozyten	Verringerte T-Zell-Lymphopoese Weniger naive T-Zellen Vermindertes Proliferationsvermögen Niedrigere Signaltransduktion, CD28↓ Schlechtere Reaktion von Gedächtniszellen auf Antigene

T-Lymphozyten : Veränderungen in der Immunseneszenz

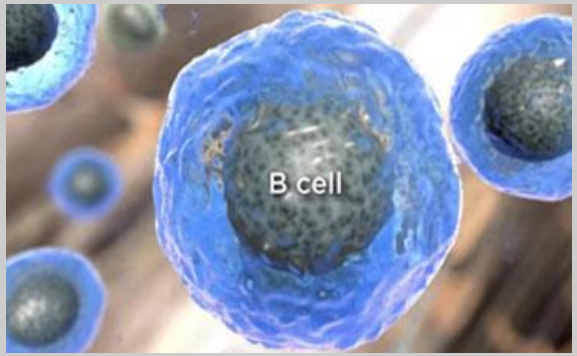


Huff W.X. et al.
Int. J. Mol. Sci. **2019**
20(11), 2810

Helios

Zelltyp	Veränderung
B-Lymphozyten	Verringerte B-Zell-Lymphopoese Geringere Bildung von Immunglobulin, insbes. IgG Antikörper mit verminderter Affinität Gestörte Rezeptorsignalübertragung

Immun-seneszenz



Quelle: Roche

Inflammaging

Claudio Franceschi, 2000

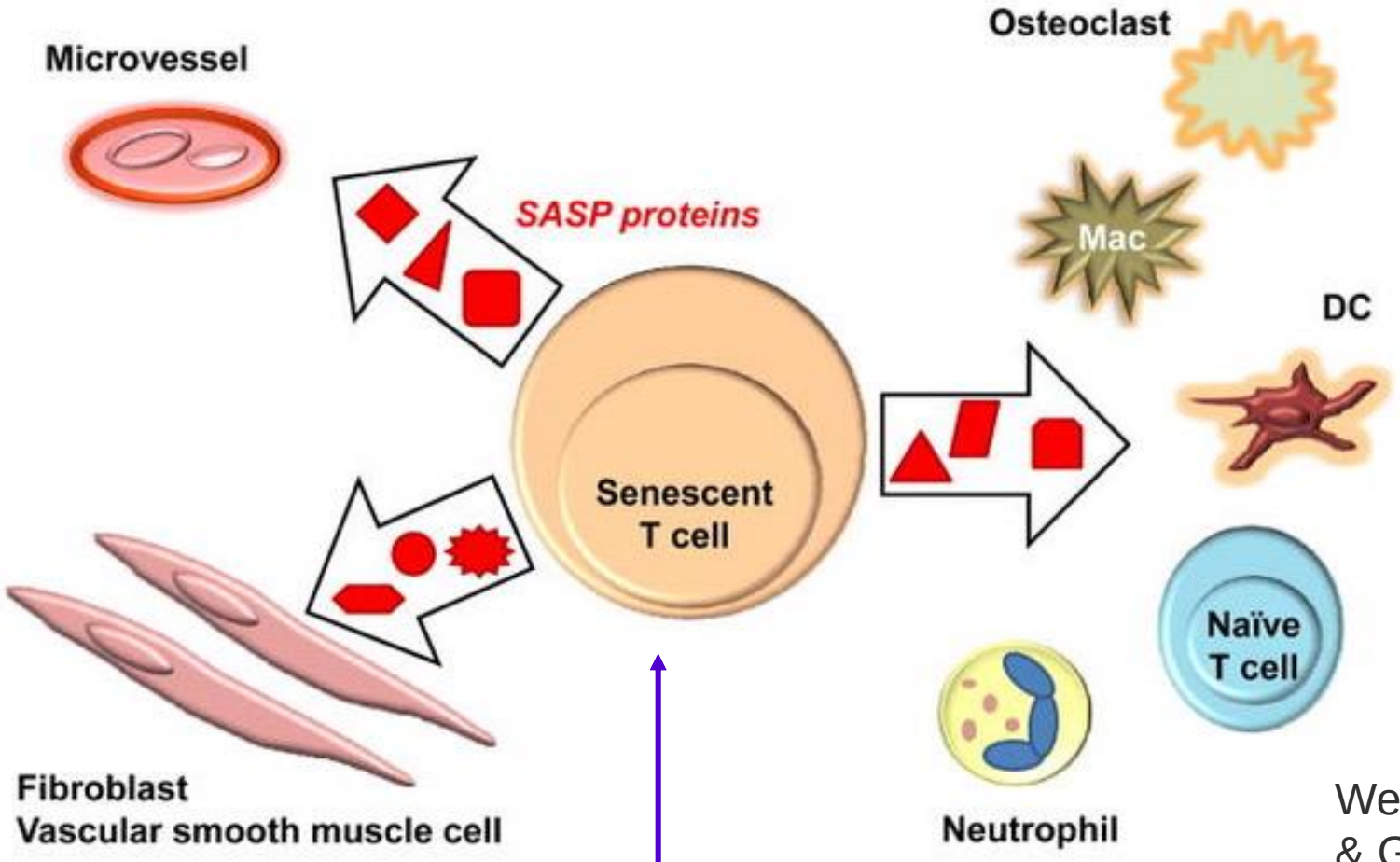
→ im Rahmen des physiologischen Alterungsprozesses werden vermehrt entzündungsfördernde Botenstoffe freigesetzt

Gesteigerter basaler Inflammationszustand im Alter

- Erhöhung der Blutspiegel von TNF-alpha, löslichen TNF-Rezeptoren, IL-6, Prostaglandin E2, Interferon-gamma
- Mehr oxidativer Stress
- *Typische Alterskrankheiten* in Verbindung mit dem Inflammaging: Alzheimer-Demenz, Osteoporose, Arteriosklerose, Arthritis und Diabetes

INFLAMMAGING

Senescence-associated secretory phenotype (SASP) → Zytokine, Chemokine, Prostaglandine → inflammatorische Reaktion → Gewebeschaden



Cells slow their cell cycle progression, eventually stop proliferating

Weyand, C. M., Yang, Z., & Goronzy, J. J. (2014). T-cell aging in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology*, *26*(1), 93–100.

Helios

Die gute Nachricht:

Ca. 70% der Variationen im Gesundheitszustand von Menschen in den hohen 80-ern hängt von gesundheits-bewusstem Verhalten ab, ca. 30% ist genetisch bedingt

Früher: "The older you get, the sicker you get"

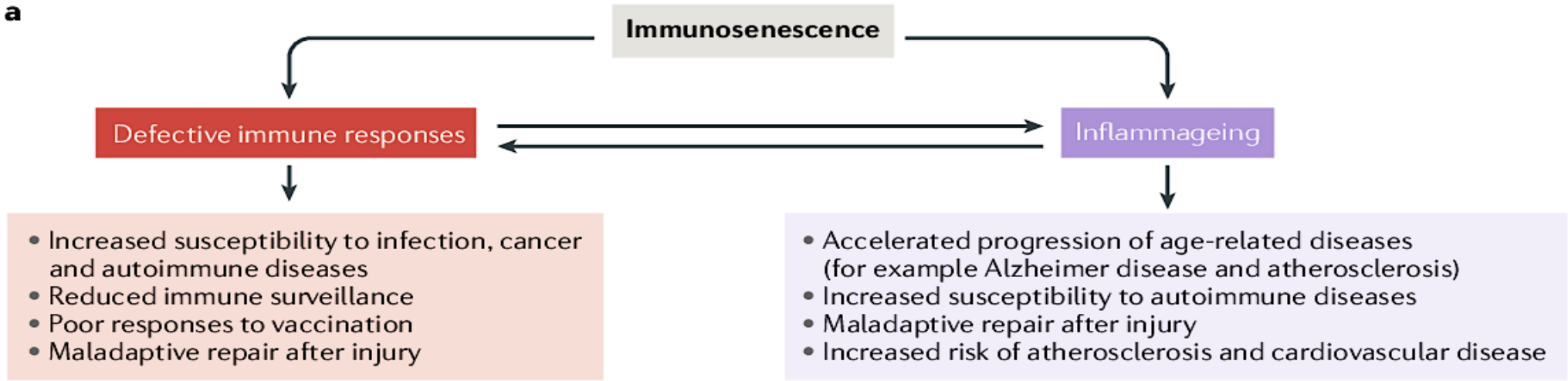
Heute: "The older you get, the healthier you've been"

Prof. Peris, Boston University School of Medicine and Boston Medical Center in Boston, founding director of the New England Centenarian Study

→ Verstehen der Gen-Gen- und Gen-Umwelt- Interaktionen

"A combination of genetics and healthy lifestyle can enable people to live well into (and past) their 90s"

Die schlechte Nachricht: Der Immunstatus von CKD/ESRD-Patienten ähnelt dem von älteren Menschen > 65 Jahre



Helios

Sato, Y., Yanagita, M. Immunology of the ageing kidney. Nat Rev Nephrol 15, 625–640 (2019)

Agenda

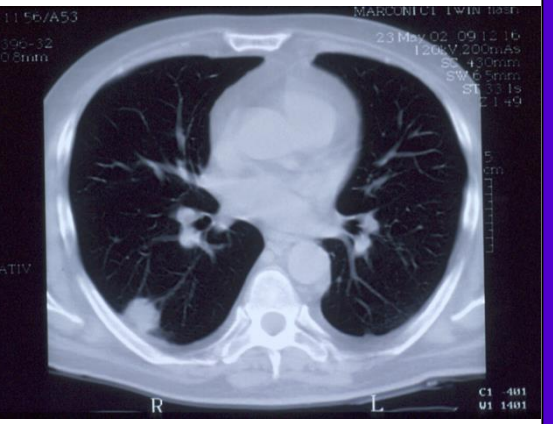
1. Immunologie im Alter:
   Immunseneszenz – Inflammaging

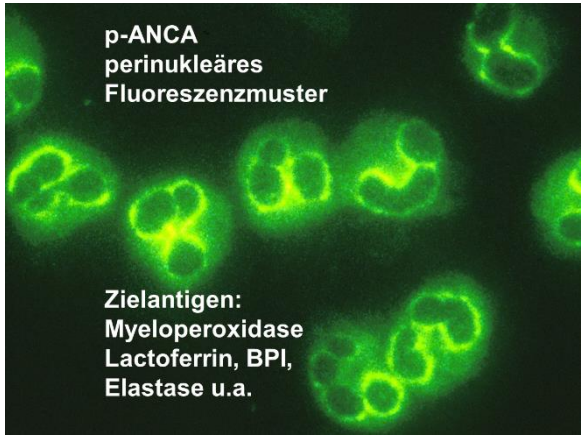
2. Systemische Vaskulitiden und
   Immunsuppressiva im Alter

3. Vermeidung Immunsuppressiva-
   assoziierter Morbidität (Infektionen!)
   - Dosisanpassung, Antibiotikaprophylaxe

(nicht behandelt: Immunsuppression bei NTX)

ANCA-assoziierte Vaskulitiden: Granulomatose mit Polyangiitis/GPA (Wegener), Mikroskopische Polyangiitis (MPA)





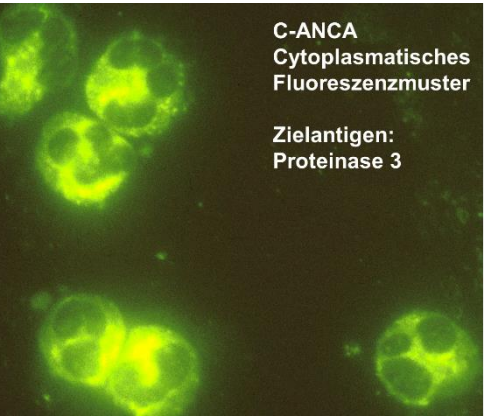
Granulomatose mit Polyangiitis (GPA/Wegener):

Manifestationsgipfel

USA: zwischen 45. und 65. Lebensjahr (mittleres Alter bei Erstdiagnose 48 J.)

Europa: zwischen 65. und 74. Lebensjahr

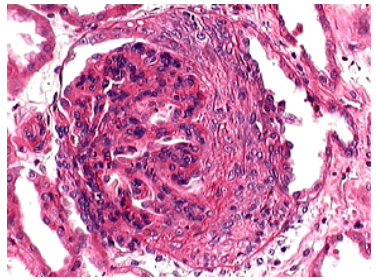
(mittleres Alter bei ED 50 J.)



Mikroskopische Polyangiitis (MPA):

Manifestationsgipfel

Europa 60.-70. LJ



Prognostische Faktoren des Patientenüberlebens bei ANCA-assoziierter Vaskulitis:

Lebensalter, PR3+ und max. Kreatinin

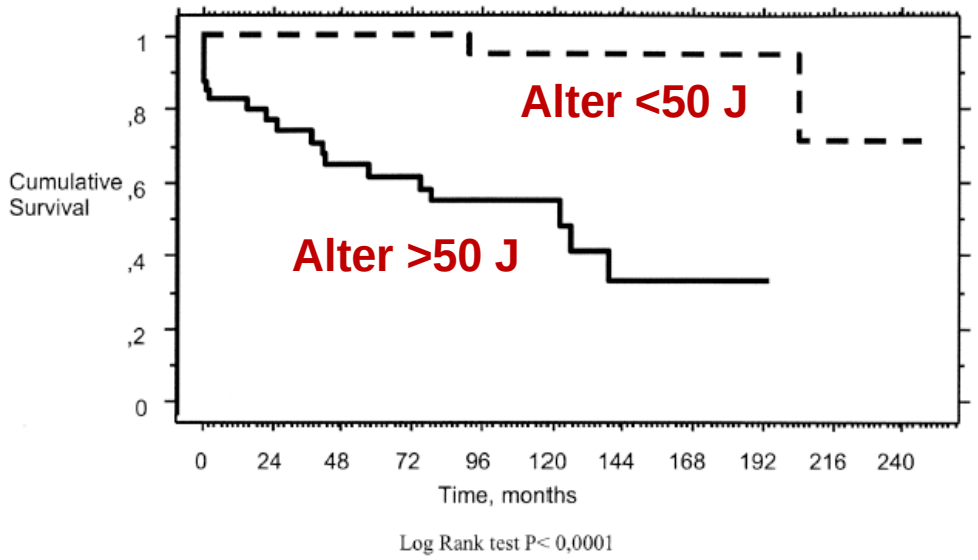


Figure 1. Kaplan Meier survival plots for 79 WG patients with a mean follow up of 76 months, from northern Norway (unpublished).

Norsk Epidemiologi 2008; **18** (1): 37-48

Prognostische Faktoren des Patientenüberlebens

Variable	RR Tod	P
PR3+ vs. MPO+	9.32	0.004
Alter		
alt (>67,6 J.) vs. mittel 56,5-67,6 J)	7.68	0.002
alt vs. jung (<56,5 J)	8.42	0.003
Maximales Kreatinin		
mittel (299-582 µmol/l * vs. niedr. (<299 µmol/l)	4.031	0.075
hoch (>582 µmol/l) vs. niedr. (<299 µmol/l)	5.18	0.04

Weidner et al., Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 1403-1411

*299 µmol/l=3,3 mg/dl 582 µmol/l=6,5 mg/dl

Helios

Frühmortalität bei ANCA-assoziierter Vaskulitis:

Ca. 50% der Todesfälle gehen auf Infektionen zurück!

	All	MEPEX	CYCAZAREM	CYCLOPS	NORAM
All causes (% of patients in the respective group)	**56 (10.7)**	**33 (25)**	**7 (4.5)**	**14 (9.3)**	**2 (2.2)**
Infection (%)	**28 (50)**	17 (51) [1^]	4 (57) [3^]	6 (66) [0^]	1 (50) [0^]
Active vasculitis (%)	**8 (14)**	5 (15)	0 (0)	2 (14)	1 (50)
Cardio / cerebrovascular disease (%)	**7 (13)**	4 (16)	2 (29)	1 (7)	0 (0)
GI bleed / duodenal ulcer (%)	**3 (5)**	2 (6)	1 (14)	0 (0)	0 (0)
PE^ or complication of anticoagulation (%)	**3* (5)**	1 (3)	0 (0)	2 (14)	0 (0)
Malignancy (%)	**1 (2)**	0 (0)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
Pulmonary fibrosis (%)	**2 (4)**	1 (3)	0 (0)	1 (7)	0 (0)
Other (%)	**4 (7)**	3 (9)	0 (0)	1 (7)	0 (0)

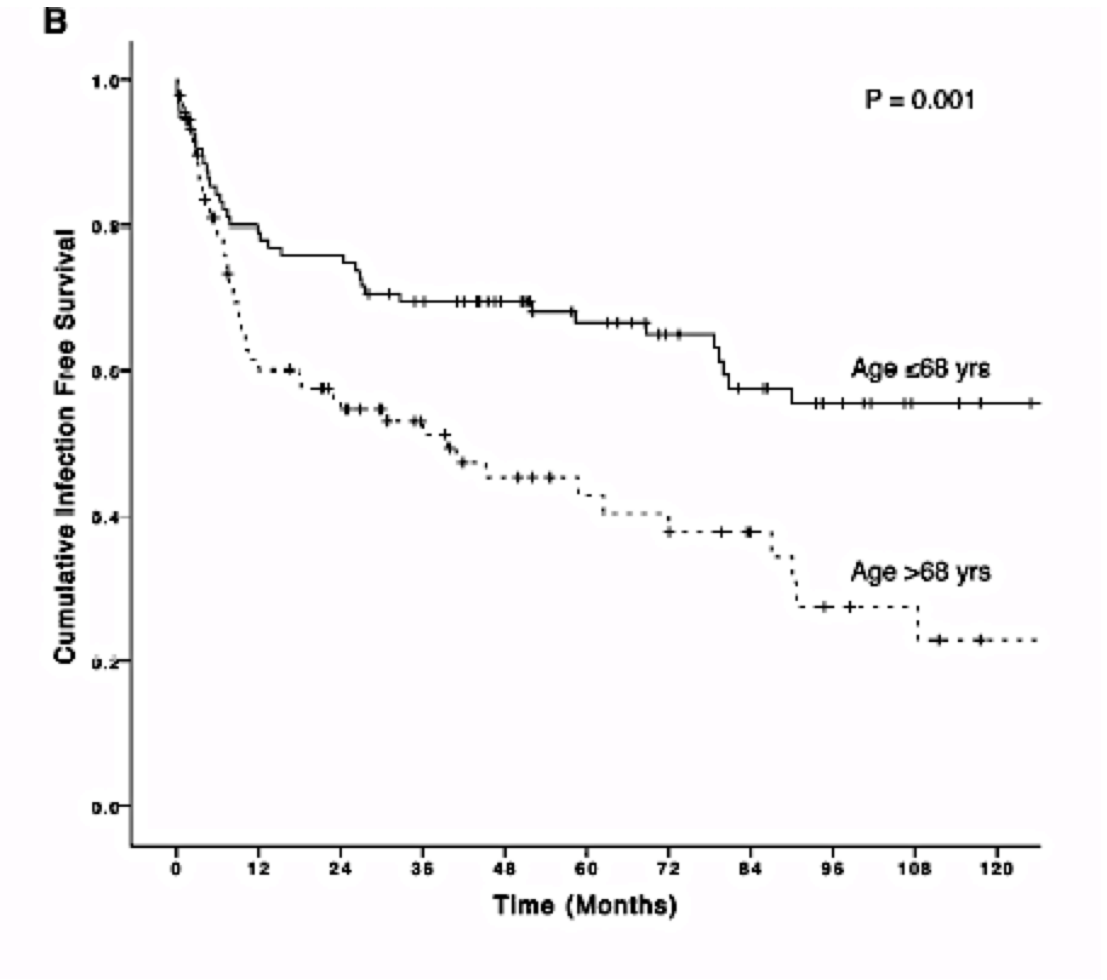
Little MA, et al. Ann Rheum Dis 2009 published online 1 July

Helios

Infektionsrisiko bei AAV

Mohammad AJ et al. J Rheumatol. 2017;44:1468-1475

- Risikofaktoren: <u>erhöhtes Kreatinin und höheres Lebensalter</u>
- Fast die Hälfte (46,5%) der von schwerwiegenden Infektionen Betroffenen verstarb im Beobachtungszeitraum, ohne Infektion nur ein Viertel (26%)



➡ besonders ältere AAV-Patienten und die mit Nierenbeteiligung erleiden schwere Infektionen, nicht nur zu Beginn der Therapie

Helios

Early predictors of one-year mortality in patients over 65 presenting with ANCA-associated renal vasculitis: a retrospective, multicentre study.

Variable	RR [95%CI]	*p* value
Age	**1.34 [1.01–1.68]**[a]	**0.03**
Female	1.10 [0.94–1.28]	0.20
Diabetes mellitus	1.90 [0.90–4.02]	0.10
PR3 vs. MPO	0.75 [0.31–1.78]	0.50
Peak SCr	1.13 [1.02–1.24][b]	0.01
Dialysis	2.40 [1.26–4.55]	0.007
Serum albumin	0.94 [0.89–0.99]	0.02
Haemoglobin	0.67 [0.52–0.86]	0.002
BVAS	1.04 [1.00–1.09]	0.05
FFS	**3.48 [2.10–5.79]**	**< 0.001**
CYC	0.50 [0.22–1.12]	0.09
PLEX	1.66 [0.75–3.66]	0.21
Co-trimoxazole prophylaxis	**0.40 [0.20–0.84]**	**0.02**
Infection at M1	**3.47 [1.84–6.54]**	**< 0.001**
Leukopenia at M1	2.05 [0.76–5.56]	0.15

Faktoren, die die 1-J.-Mortalität bei ANCA-assoziierter renaler Vaskulitis beeinflussen – univariate Analyse, 149 Pat. Mittl. Alter 72.7 [68.5–76.8]

Titeca-Beauport D, Francois A, Lobbedez T. et al. BMC Nephrol. 2018;19:317

Helios

Early predictors of one-year mortality in patients over 65 presenting with ANCA-associated renal vasculitis: a retrospective, multicentre study.

Beste Prädiktoren in der multivariaten Analyse

- **Auftreten einer schweren Infektion im 1. Monat**
  RR [95%CI] = 2.74 [1.27–5.92]; $p = 0.01$

- **Hoher FFS (5-Faktoren-Score)**
  1. Alter > 65 Jahre
  2. kardiale Symptome
  3. gastrointestinale Beteiligung
  4. Serum-Krea ≥150 µmol/L (≥1,7 mg/dl)
  5. Fehlen einer HNO- oder thorakalen Manifestation

  RR [95%CI] = 2.57 [1.30–5.09]; $p = 0.006$

Titeca-Beauport D, Francois A, Lobbedez T. et al. BMC Nephrol. 2018;19:317.

Kann die Toxizität immunsuppr. Therapien systemischer Vaskulitiden im Alter >65 J. reduziert werden?

in der Corticosteroid- und Cyclophosphamid-Induktionstherapie

- CORTAGE Studie – 104 Pat. systemische nekrotisierende Vaskulitis (GPA, MPA, EGPA, PAN)

- Multicenter, open-label, randomisiert, kontrolliert (French Vasculitis study group)

- **Standard-Therapie:** Corticosteroide plus 500mg/m^2 IV CYC-Pulse alle 2-3 Wo bis zur Remission, danach Erhaltungstherapie für alle mit einem FFS $\geq$1, Dauer ca. 26 Mon

- **Experimenteller Arm:** Corticosteroide ca. 9 Monate, maximal 6 Zyklen fixe Dosis 500mg IV CYC-Pulse alle 2-3 Wo, Erhaltung AZA oder MTX

Prim. Outcome > 1 SEA innerhalb von 3 Jahren Followup

Helios

Pagnoux C, et al. Arthritis Rheumatol. 2015;67:1117–1127

Reduktion der IS-bedingten Toxizität im Alter >65 J.

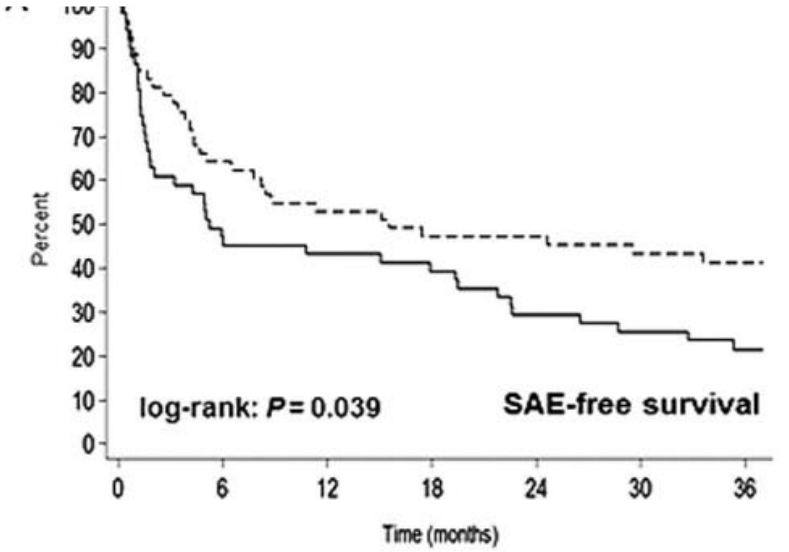
in der Corticosteroid- und Cyclophosphamid-Induktionstherapie

- CORTAGE Studie – 104 Pat. systemische nekrotisierende Vaskulitis (GPA, MPA, EGPA, PAN)

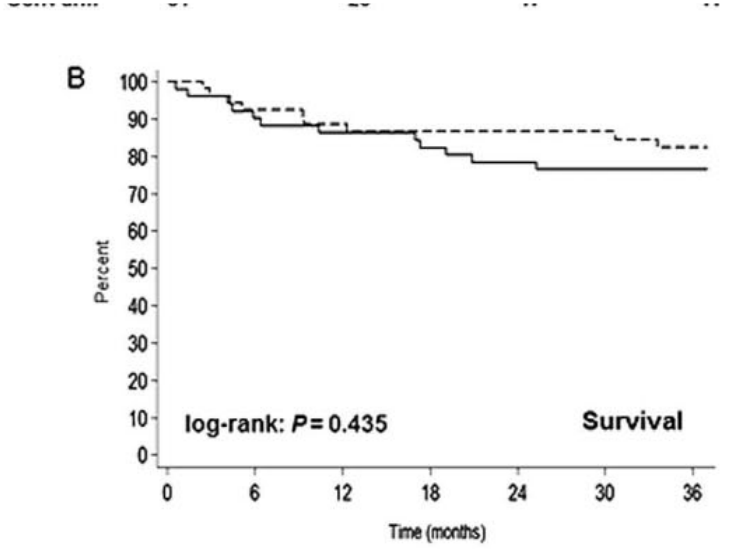
→

Signifikante und frühe Reduktion der SAE, insbes. der Infektionen (A)

bei gleicher Effizienz wie Standard-Protokoll (B und C)



No of patients				
Exp arm	53	29	25	19
Conv arm	51	23	17	11



No of patients				
Exp arm	53	47	44	33

Helios

Pagnoux C, et al. Arthritis Rheumatol. 2015;67:1117–1127

PJP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol auch bei hoch dosierten Kortikosteroiden ?

Wen behandeln ? Wie lange ?

Erfassung von 1522 Steroidtherapien (≥4 Wochen, hohe Dosis ≥30 mg/Tag bei 1092 Patienten (Fallsammlung)

Behandlungsepisoden: TMP-SMX: n=262

Keine Prophylaxe: n=1360

Patienten mit Risikofaktoren für PJP wie Lymphopenie, wiederholter Steroidtherapie, ANCA-assoziierte Vaskulitiden, CYC-Therapie u.a. erhielten **eher Prophylaxe (Bias !)**

Helios

Park JW et al. Ann Rheum Dis 2018, epub ahead of print

PJP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol auch bei hoch dosierten Kortikosteroiden ?

Park JW et al. Ann Rheum Dis 2018, epub ahead of print

Ergebnisse:

Ohne Prophylaxe: In 1474,4 PJ 30 PCP-Fälle (**2,37/100 PJ**)

Mortalität 36.7%

nur ein Fall in der Prophylaxe-Gruppe (hat überlebt);
Verminderung des Risikos einer PCP um 93% (HR: 0,07)

TMP-SMX reduziert die Mortalität (adHR 0,88)

PJP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol auch bei hoch dosierten Kortikosteroiden ?

Park JW et al. Ann Rheum Dis 2018, epub ahead of print

Ergebnisse:

NW unter TMP-SMX: 21,2/100 PJ, nur zwei schwere AEs (ein Steven-Johnson-Syndrom)

NNT um eine PCP zu verhindern (52) war geringer als die für schwere AEs (131)

10% der Fälle traten bei einer Prednisolondosis < 15 mg/Tag auf

➡ TMP-SMX reduziert das Auftreten eine PJP signifikant bei akzeptablem Sicherheitsprofil

Wann PJP-Prophylaxe (Cotrimoxazol)bei Steroidtherapie ? Wie lange ?

Winthrop KL, Baddley JW. Ann Rheum Dis 2018, epub ahead of print

	Prophylaxis at glucocorticoid dose (Y/N)†		Discontinuation of prophylaxis at glucocorticoid dose (Y/N)
Underlying disease	**15–30 mg**	**>30 mg**	**<15 mg**
Granulomatosis with polyangiitis	Y	Y	Y‡
Microscopic polyangiitis	Y	Y	Y‡
Systemic sclerosis	Y§	Y	Y
Dermatomyositis/ polymyositis	Y§	Y	Y
Systemic lupus erythematosus	N	Y	Y
Rheumatoid arthritis	N	Y§	Y

Risikofaktoren: Lymphopenie, CD4-Verminderung, CYC-, RTX- oder anti-TNF-Therapie, GC>60 mg

Helios

Wann PJP-Prophylaxe bei Steroidtherapie ? Wie lange ?

Winthrop KL, Baddley JW. Ann Rheum Dis 2018, epub ahead of print

§ zu empfehlen bei mindestens einem Risikofaktor

	Prophylaxis at glucocorticoid dose (Y/N)†		Discontinuation of prophylaxis at glucocorticoid dose (Y/N)
Underlying disease	15–30 mg	>30 mg	<15 mg
Granulomatosis with polyangiitis	Y	Y	Y‡
Microscopic polyangiitis	Y	Y	Y‡
Systemic sclerosis	Y§	Y	Y
Dermatomyositis/ polymyositis	Y§	Y	Y
Systemic lupus erythematosus	N	Y	Y
Rheumatoid arthritis	N	Y§	Y

Risikofaktoren: Lymphopenie, CD4-Verminderung, CYC-, RTX- oder anti-TNF-Therapie, GC>60 mg

Helios

Wann PJP-Prophylaxe bei Steroidtherapie ? Wie lange ?

Winthrop KL, Baddley JW. Ann Rheum Dis 2018, epub ahead of print

+ Fortführung der Therapie zu empfehlen
+ bei mindestens 2 Risikofaktoren

	Prophylaxis at glucocorticoid dose (Y/N)†		Discontinuation of prophylaxis at glucocorticoid dose (Y/N)
Underlying disease	15–30 mg	>30 mg	<15 mg
Granulomatosis with polyangiitis	Y	Y	Y‡
Microscopic polyangiitis	Y	Y	Y‡
Systemic sclerosis	Y§	Y	Y
Dermatomyositis/ polymyositis	Y§	Y	Y
Systemic lupus erythematosus	N	Y	Y
Rheumatoid arthritis	N	Y§	Y

Risikofaktoren: Lymphopenie, CD4-Verminderung, CYC-, RTX- oder anti-TNF-Therapie, GC>60 mg

Helios

Schlußfolgerungen Immunsuppressive Therapie der systemischen (ANCA)-Vaskulitis bei > 65-Jährigen

- i.v.-Pulse Cyc: fix dosierte 500 mg-Pulstherapien statt 500mg/m^2
- Orales Cyc (s. Fachinformation):Dosisreduktion um 25% bei über 60-Jährigen und um 50% bei über 70-Jährigen
- Dosisreduktion von Rituximab kann zu einer Halbierung der Inzidenz schwerer Infektionen führen
- konsequente PJP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol (z.B. an 3 Tagen pro Wo.)
  - unter Therapie mit Cyc oder RTX
  - bei Lymphopenie
  - und – als relativ neue Erkenntnis – auch bei einer Prednisolonthrapie >30mg tgl. > 4 Wochen
  - dies gilt auch für die RZA/Arteriitis temporalis

Systemische (ANCA)-Vaskulitis und ESRD – Deeskalation der immunsuppressiven (IS) Therapie

- Dialysepflichtigkeit nach 1 Monat → Assoziation mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit einer Erholung der Nierenfunktion oder eines neuen Krankheitsschubs
- Beim Fehlen anderer organgefährdender Manifestationen → drastische Deeskalation der IS
- KDIGO guidelines → Beendigung von CYC nach 3 Monaten Dialyse-Abhängigkeit
- Frühe Reduktion oder individuell auch frühes Beenden der IS

Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. Kidney inter. Suppl. 2012;2:139–274

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Helios