

VEXAS-Syndrom

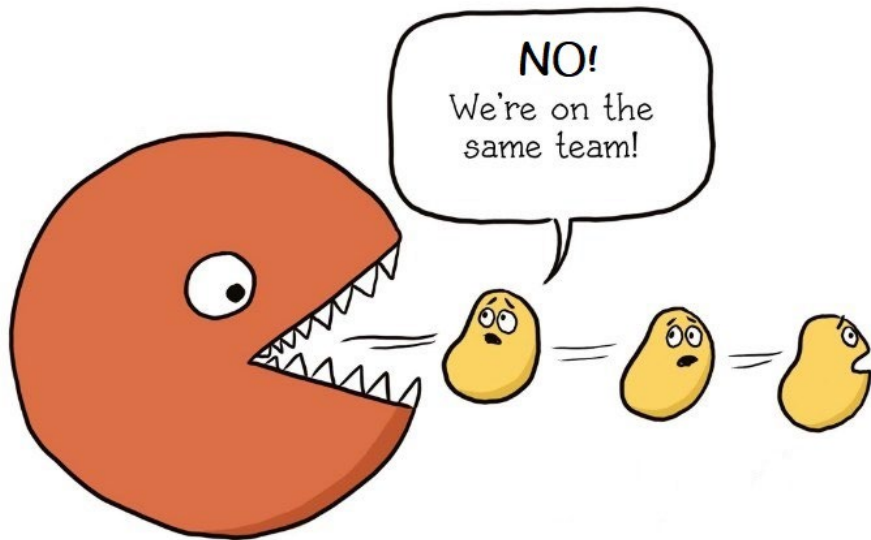
Dr. med. Aylin Canbek, Oberärztin

Agenda

1. Einführung
2. Pathogenese
3. Klinik
4. Wann an VEXAS-Syndrom denken?
5. Diagnostik
6. Therapie
7. Take Home Messages

Einführung

Kennen Sie das?



Patient:innen in hochinflammatorischem Zustand



Etliche blande Abklärungen bezgl. Infektfokus und Neoplasie



Letztlich Annahme einer autoimmunen/-inflammatorischen Genese und Beginn Steroidtherapie



SUPER Ansprechen!!! ☺



Mehrere csDMARDs, TCZ, RTX, CYC, etc...



Man kommt einfach nicht weg von den Steroiden... ☹

...und dann:

> N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834. Epub 2020 Oct 27.

Somatic Mutations in *UBA1* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease

David B Beck¹, Marcela A Ferrada¹, Keith A Sikora¹, Amanda K Ombrello¹, Jason C Collins¹, Wuhong Pei¹, Nicholas Balanda¹, Daron L Ross¹, Daniela Ospina Cardona¹, Zhijie Wu¹, Bhavisha Patel¹, Kalpana Manthiram¹, Emma M Groarke¹, Fernanda Gutierrez-Rodriguez¹, Patrycja Hoffmann¹, Sofia Rosenzweig¹, Shuichiro Nakabo¹, Laura W Dillon¹, Christopher S Hourigan¹, Wanxia L Tsai¹, Sarthak Gupta¹, Carmelo Carmona-Rivera¹, Anthony J Asmar¹, Lisha Xu¹, Hirotugu Oda¹, Wendy Goodspeed¹, Karyl S Barron¹, Michele Nehrebecky¹, Anne Jones¹, Ryan S Laird¹, Natalie Deutch¹, Dorota Rowczenio¹, Emily Rominger¹, Kristina V Wells¹, Chyi-Chia R Lee¹, Weixin Wang¹, Megan Trick¹, James Mullikin¹, Gustaf Wigerblad¹, Stephen Brooks¹, Stefania Dell'Orso¹, Zuoming Deng¹, Jae J Chae¹, Alina Dulau-Florea¹, May C V Malicdan¹, Danica Novacic¹, Robert A Colbert¹, Mariana J Kaplan¹, Massimo Gadina¹, Sinisa Savic¹, Helen J Lachmann¹, Mones Abu-Asab¹, Benjamin D Solomon¹, Kyle Retterer¹, William A Gahl¹, Shawn M Burgess¹, Ivona Aksentijevich¹, Neal S Young¹, Katherine R Calvo¹, Achim Werner¹, Daniel L Kastner¹, Peter C Grayson¹

Affiliations + expand

PMID: 33108101 PMID: PMC7847551 DOI: 10.1056/NEJMoa2026834

Abstract

Background: Adult-onset inflammatory syndromes often manifest with overlapping clinical features. Variants in ubiquitin-related genes, previously implicated in autoinflammatory disease, may define new disorders.

Methods: We analyzed peripheral-blood exome sequence data independent of clinical phenotype and inheritance pattern to identify deleterious mutations in ubiquitin-related genes. Sanger sequencing, immunoblotting, immunohistochemical testing, flow cytometry, and transcriptome and cytokine profiling were performed. CRISPR-Cas9-edited zebrafish were used as an in vivo model to assess gene function.

Results: We identified 25 men with somatic mutations affecting methionine-41 (p.Met41) in *UBA1*, the major E1 enzyme that initiates ubiquitylation. (The gene *UBA1* lies on the X chromosome.) In such patients, an often fatal, treatment-refractory inflammatory syndrome develops in late adulthood, with fevers, cytopenias, characteristic vacuoles in myeloid and erythroid precursor cells, dysplastic bone marrow, neutrophilic cutaneous and pulmonary inflammation, chondritis, and vasculitis. Most of these 25 patients met clinical criteria for an inflammatory syndrome (relapsing polychondritis, Sweet's syndrome, polyarteritis nodosa, or giant-cell arteritis) or a hematologic condition (myelodysplastic syndrome or multiple myeloma) or both. Mutations were found in more than half the hematopoietic stem cells, including peripheral-blood myeloid cells but not lymphocytes or fibroblasts. Mutations affecting p.Met41 resulted in loss of the canonical cytoplasmic isoform of *UBA1* and in expression of a novel, catalytically impaired isoform initiated at p.Met67. Mutant peripheral-blood cells showed decreased ubiquitylation and activated innate immune pathways. Knockout of the cytoplasmic *UBA1* isoform homologue in zebrafish caused systemic inflammation.

Conclusions: Using a genotype-driven approach, we identified a disorder that connects seemingly unrelated adult-onset inflammatory syndromes. We named this disorder the VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrome. (Funded by the NIH Intramural Research Programs and the EU Horizon 2020 Research and Innovation Program.).

...und dann:

> N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2628-2638. doi: 10.1056/NEJMoa2026834. Epub 2020 Oct 27.

Somatic Mutations in *UBA1* and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease

David B Beck¹, Marcela A Ferrada¹, Keith A Sikora¹, Amanda K Ombrello¹, Jason C Collins¹, Wuhong Pei¹, Nicholas Balanda¹, Daron L Ross¹, Daniela Ospina Cardona¹, Zhijie Wu¹, Bhavisha Patel¹, Kalpana Manthiram¹, Emma M Groarke¹, Fernanda Gutierrez-Rodriguez¹, Patrycja Hoffmann¹, Sofia Rosenzweig¹, Shuichiro Nakabo¹, Laura W Dillon¹, Christopher S Hourigan¹, Wanxia L Tsai¹, Sarthak Gupta¹, Carmelo Carmona-Rivera¹, Anthony J Asmar¹, Lisha Xu¹, Hirotugu Oda¹, Wendy Goodspeed¹, Karyl S Barron¹, Michele Nehrebecky¹, Anne Jones¹, Ryan S Laird¹, Natalie Deutch¹, Dorota Rowczenio¹, Emily Rominger¹, Kristina V Wells¹, Chyi-Chia R Lee¹, Weixin Wang¹, Megan Trick¹, James Mullikin¹, Gustaf Wigerblad¹, Stephen Brooks¹, Stefania Dell'Orso¹, Zuoming Deng¹, Jae J Chae¹, Alina Dulau-Florea¹, May C V Malicdan¹, Danica Novacic¹, Robert A Colbert¹, Mariana J Kaplan¹, Massimo Gadina¹, Sinisa Savic¹, Helen J Lachmann¹, Mones Abu-Asab¹, Benjamin D Solomon¹, Kyle Retterer¹, William A Gahl¹, Shawn M Burgess¹, Ivona Aksentijevich¹, Neal S Young¹, Katherine R Calvo¹, Achim Werner¹, Daniel L Kastner¹, Peter C Grayson¹

Affiliations + expand

PMID: 33108101 PMID: PMC7847551 DOI: 10.1056/NEJMoa2026834

Abstract

Background: Adult-onset inflammatory syndromes often manifest with overlapping clinical features. Variants in ubiquitin-related genes, previously implicated in autoinflammatory disease, may define new disorders.

Methods: We analyzed peripheral-blood exome sequence data independent of clinical phenotype and inheritance pattern to identify deleterious mutations in ubiquitin-related genes. Sanger sequencing, immunoblotting, immunohistochemical testing, flow cytometry, and transcriptome and cytokine profiling were performed. CRISPR-Cas9-edited zebrafish were used as an in vivo model to assess gene function.

Results: We identified 25 men with somatic mutations affecting methionine-41 (p.Met41) in *UBA1*, the major E1 enzyme that initiates ubiquitylation. (The gene *UBA1* lies on the X chromosome.) In such patients, an often fatal, treatment-refractory inflammatory syndrome develops in late adulthood, with fevers, cytopenias, characteristic vacuoles in myeloid and erythroid precursor cells, dysplastic bone marrow, neutrophilic cutaneous and pulmonary inflammation, chondritis, and vasculitis. Most of these 25 patients met clinical criteria for an inflammatory syndrome (relapsing polychondritis, Sweet's syndrome, polyarteritis nodosa, or giant-cell arteritis) or a hematologic condition (myelodysplastic syndrome or multiple myeloma) or both. Mutations were found in more than half the hematopoietic stem cells, including peripheral-blood myeloid cells but not lymphocytes or fibroblasts. Mutations affecting p.Met41 resulted in loss of the canonical cytoplasmic isoform of *UBA1* and in expression of a novel, catalytically impaired isoform initiated at p.Met67. Mutant peripheral-blood cells showed decreased ubiquitylation and activated innate immune pathways. Knockout of the cytoplasmic *UBA1* isoform homologue in zebrafish caused systemic inflammation.

Conclusions: Using a genotype-driven approach, we identified a disorder that connects seemingly unrelated adult-onset inflammatory syndromes. We named this disorder the VEXAS (vacuoles, E1 enzyme, X-linked, autoinflammatory, somatic) syndrome. (Funded by the NIH Intramural Research Programs and the EU Horizon 2020 Research and Innovation Program.).

- Beck et al. beschreiben 2020 ein neues Krankheitsbild (NEJM)
- «VEXAS-Syndrom»

...und dann:



Das war's also die ganze Zeit!!!

Pathogenese

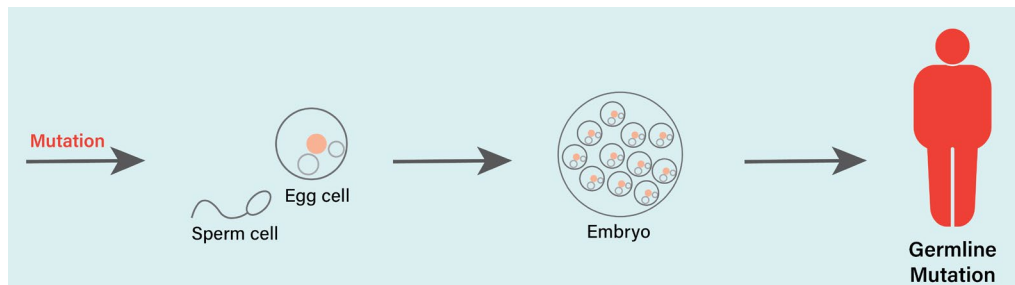
V	Vakuolen
E	E1-Enzym
X	X-chromosomal
A	Autoinflammatorisch
S	Somatische Mutation

V	Vakuolen
E	E1-Enzym
X	X-chromosomal
A	Autoinflammatorisch
S	Somatische Mutation

Ausflug in die Genetik

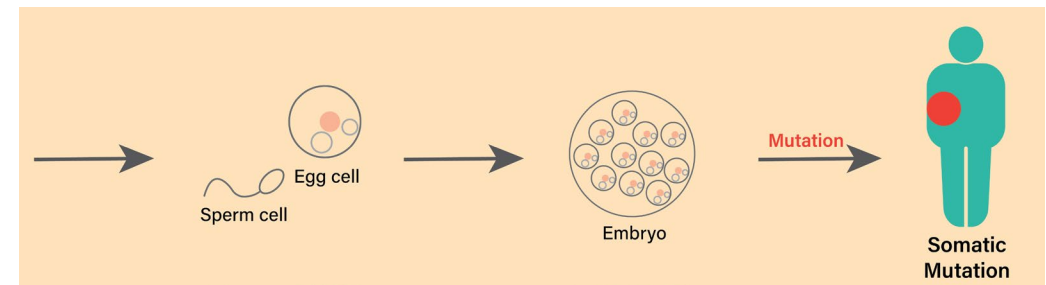
Keimbahnmutation

- Betrifft Keimzellen (=Gameten)
- Mutation in Eizelle oder Spermium
- Werden über Spermien oder Eizellen an die Nachkommen vererbt
- D.h. bei Befruchtung wird die Mutation ins Genom des Embryos aufgenommen



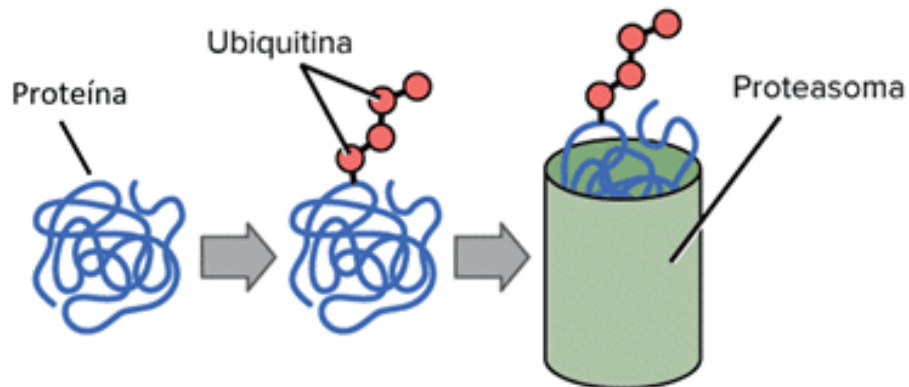
Somatische Mutation

- Betrifft somatische Zellen (=alle Körperzellen ausser Gameten)
- Erworbene Mutation (entsteht nach der Befruchtung / im Laufe des Lebens)
- Mutation befindet sich nur in dieser Zelle sowie in allen Zellen, die durch Teilung aus der Ursprungszelle hervorgehen
- Häufige Ursache für Malignome.... aber auch Antikörpervielfalt des adaptiven Immunsystems!



Das Ubiquitin-Proteasom-System

- Neben Autophagie (Lysosomen) ein intrazelluläres **Abbausystem** für Proteine
- Dysfunktionale oder nicht mehr benötigte Proteine werden durch **Ubiquitin** markiert
- Erkennung und Abbau durch das **Proteasom**
- Ubiquitinierung: Regulierung von **inflammatorischen pathways**



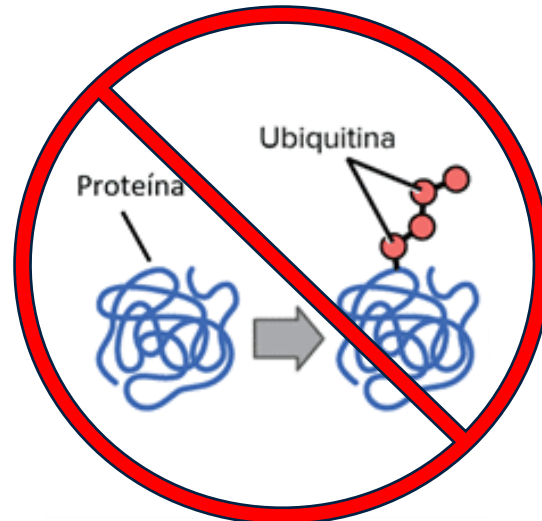
=



V	Vakuolen
E	E1-Enzym
X	X-chromosomal
A	Autoinflammatorisch
S	Somatische Mutation

Genetik beim VEXAS-Syndrom

- Somatische Mutation im **UBA1-Gen**
- Kodiert für Ubiquitin-aktivierendes Enzym 1 (UBA1 od. **E1**), welches den 1. Schritt der Ubiquitinierung katalysiert
- Durch **Mutation**: Verlust der UBA1-Expression
- **Verlust der Ubiquitinierung**
 - Aktivierung von pathways des angeborenen Immunsystems
 - Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen (inkl. TNF- α , IL-1, IL-6, IFN- γ)
 - Autoinflammation



V	Vakuolen
E	E1-Enzym
X	X-chromosomal
A	Autoinflammatorisch
S	Somatische Mutation

V	Vakuolen
E	E1-Enzym
X	X-chromosomal
A	Autoinflammatorisch
S	Somatische Mutation

Genetik beim VEXAS-Syndrom

- UBA1-Gen: auf **X-Chromosom** lokalisiert
- Häufiger **Männer** betroffen, da Männer i.d.R. nur eine Kopie von X-chromosomalen Genen aufweisen
- Vereinzelt auch bei Frauen (v.a. bei Monosomie X)
- Medianes **Alter** bei EM: 64 J. (45-80 J.)

V	Vakuolen
E	E1-Enzym
X	X-chromosomal
A	Autoinflammatorisch
S	Somatische Mutation

Epidemiologie

Observational Study > JAMA. 2023 Jan 24;329(4):318-324. doi: 10.1001/jama.2022.24836.

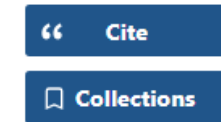
Estimated Prevalence and Clinical Manifestations of UBA1 Variants Associated With VEXAS Syndrome in a Clinical Population

David B Beck^{1 2 3}, Dale L Bodian⁴, Vandan Shah⁵, Uyenlinh L Mirshahi⁵, Jung Kim⁶, Yi Ding⁷, Samuel J Magaziner², Natasha T Strande⁵, Anna Cantor^{2 3}, Jeremy S Haley⁵, Adam Cook⁵, Wesley Hill⁵, Alan L Schwartz⁸, Peter C Grayson⁹, Marcela A Ferrada⁹, Daniel L Kastner¹, David J Carey⁵, Douglas R Stewart⁶

FULL TEXT LINKS



ACTIONS

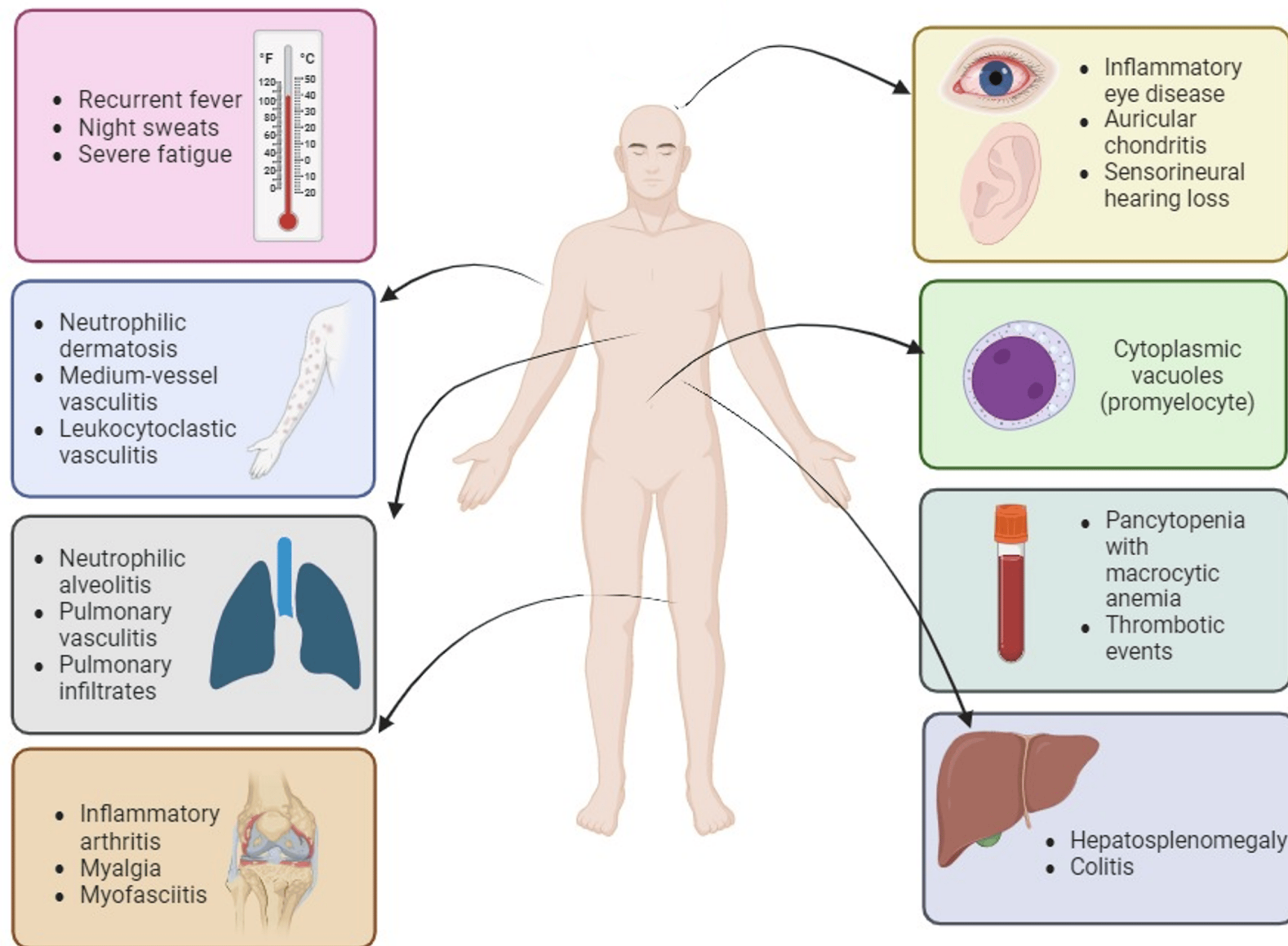


- Retrospektive Observationsstudie
- 163'096 Individuen
- Exom-Analyse aus Datenbank aus Pennsylvania (Geisinger MyCode Community Health Initiative)
- 11 hatten UBA1-Variante mit passender Klinik (hämatologisch, autoimmun, pulmonal, dermatologisch)
- 9 Männer, 2 Frauen
- **1:13'591 Personen** (vgl. GPA: 1:18'000, PAN: 1:33'000*)

*Beck DB et al., Estimated Prevalence and Clinical Manifestations of UBA1 Variants Associated With VEXAS Syndrome in a Clinical Population. JAMA. 2023, doi: 10.1001/jama.2022.24836

Klinik

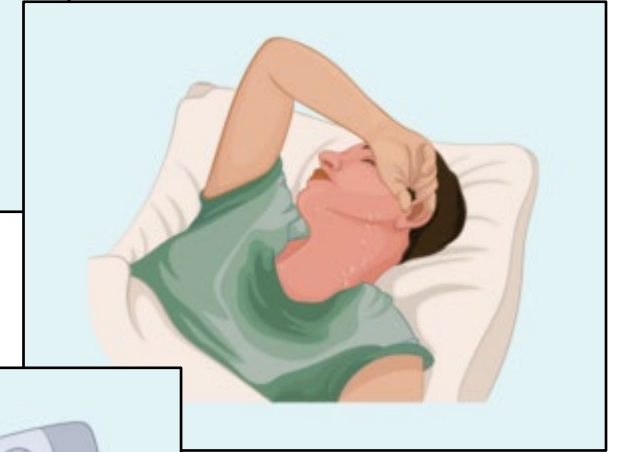
Multisystemisch



Padureanu et al, Clinical Manifestations in Vacuoles, E1 Enzyme, X-Linked, Autoinflammatory, Somatic (VEXAS) Syndrome, Cureus. 2024

Allgemein

- Fieber (in 65-100%)
- Lymphadenopathie (34.5%)
- Gewichtsverlust (31-56%)
- Nachtschweiss
- Fatigue



Haut

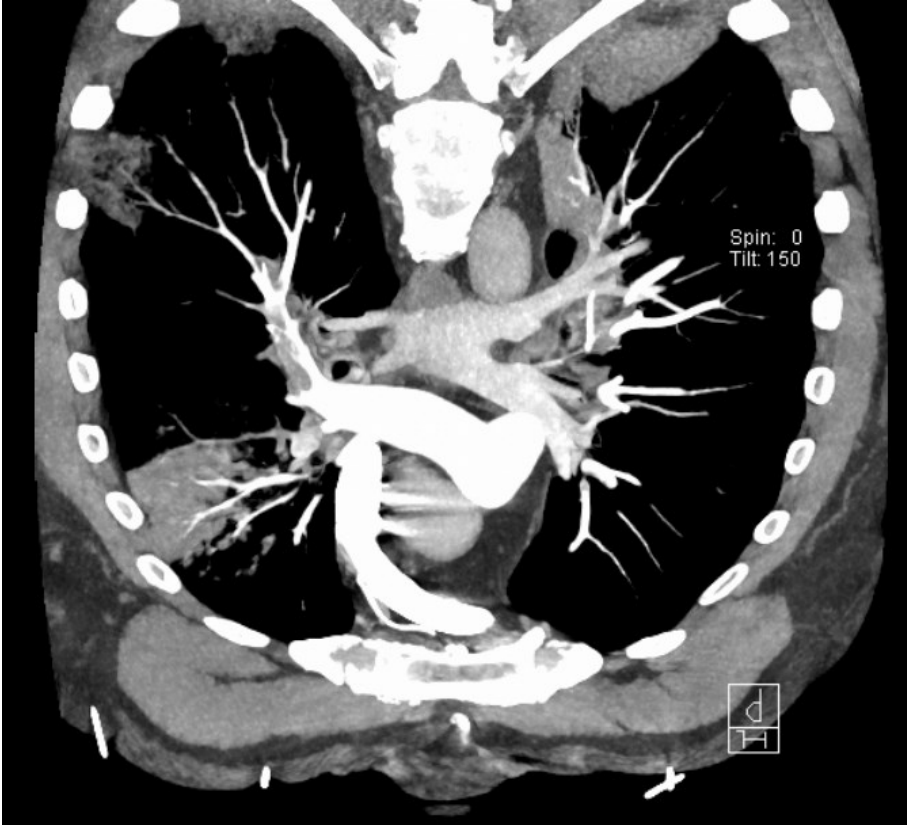
- Neutrophile Dermatose
- Leukozytoklastische Vaskulitis (26-38%)



Loeza-Urbe MP et al, VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2024, doi: 10.1016/j.reumae.2023.12.004

Bilder: Nicholson, Lowell & Cowen et al, VEXAS Syndrome—Diagnostic Clues for the Dermatologist and Gaps in Our Current Understanding: A Narrative Review. *JID Innovations*, 2023

Gefässe

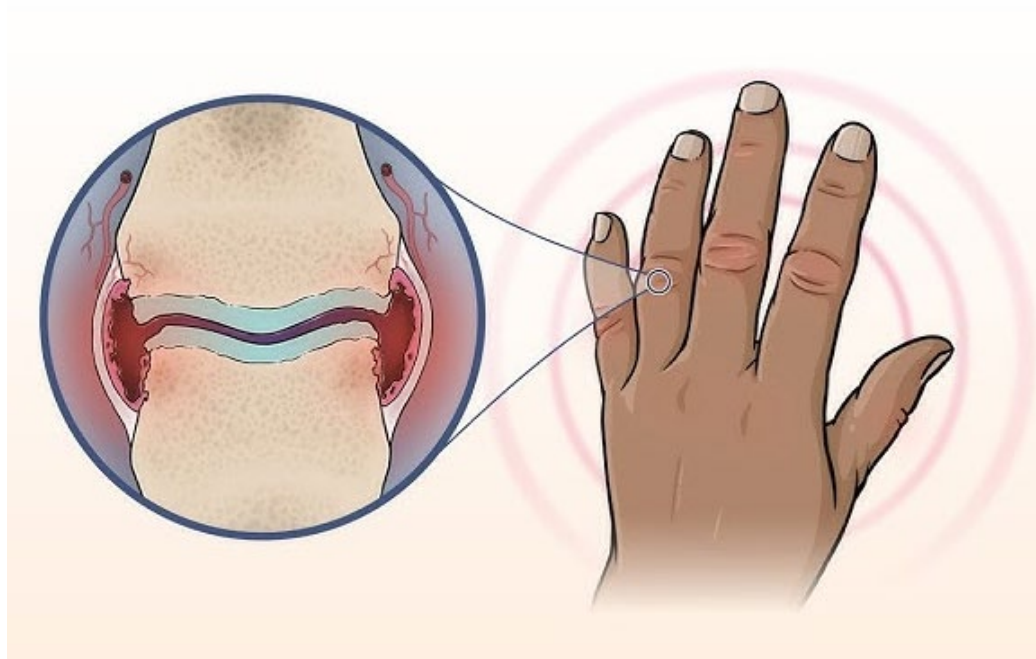


Lungenembolien bei VEXAS-Syndrom, USZ, mit freundlicher Genehmigung des Patienten

- Vaskulitis kleiner, mittlerer oder grosser Gefässe (20-64%)
- Thrombembolien

Muskuloskelettal

- Arthralgien (28%)
- Oligo- bis Polyarthritis (58%), kleine und grosse Gelenke der oberen/unteren Extremitäten

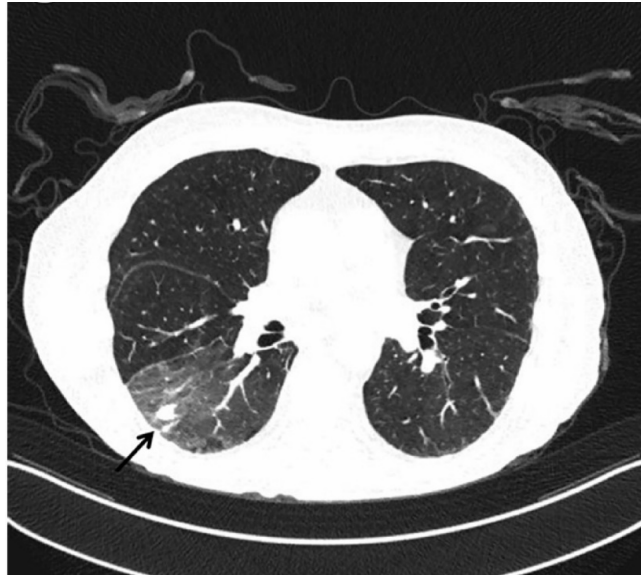


Loeza-Urbe MP et al, VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2024, doi: 10.1016/j.reumae.2023.12.004

Bild: Youtube, What Is Rheumatoid Arthritis?, NEJM, Abruf am 23.03.25

Pulmonal

- Alveolitis
- Pleuritis
- NSIP
- COP



Okulär/HNO

- Nasale oder aurikuläre Chondritis (46-100%)
- Episkleritis, Uveitis, retinale Vaskulitis (24-46%)
- Periorbitale Inflammation, z.B. Dakryoadenitis, orbitale Myositis (9-30%)
- Sensorineuraler Hörverlust (29%)



nose chondritis

ear chondritis

Loeza-Urbe MP et al, VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2024, doi: 10.1016/j.reumae.2023.12.004
Bild: diacarta.com, Early Detection of the Vexas Syndrome, Abruf am 23.03.25

Hämatologisch

- **Akut-Phase-Reaktion** (CRP, BSR, Ferritin↑)
- **Makrozytäre Anämie** (97-100%!)
 - MDS 24-63%
 - Plasmazell-Neoplasien
 - Lymphoproliferative Erkrankungen
- **Thrombozytopenie** (50-83%)
- **Lymphopenie** (80%)
- **Hämatologische Neoplasien**

BLUTSTATUS			
Blutstatus			
Hämoglobin	134-170	g/l	87 L
Hämatokrit	0.400-0.500	l/l	0.277 L
Erythrozyten	4.2-5.7	T/l	2.63 L
MCV	80-100	fl	105.6 H
MCH	26-34	pg	33.1
MCHC	310-360	g/l	314
Mikrozyten	0-2.0	%	0.4
Makrozyten	0-2.0	%	22.5 H
Hypochrome Ec	0-2.0	%	13.5 H
Hyperchrome Ec	0-2.0	%	0.2
RDW	11.0-14.8	%	20.7 H
Blutstatus Reti			
Retikulozyten (automatisch)	0.4-2.5	%	
Retikulozyten (automatisch)	27.0-132.0	G/l	
Reti.-MFR (automatisch)	1-11	%	
Reti.-HFR (automatisch)	0-2	%	
RET-He	30.5-35.5	pg	
Reti-Produktionsindex			
Blutstatus Thrombo			
Thrombozyten	143-400	G/l	78 L
Blutstatus Leuk			
Vd. L-SHIFT (automatisch)	Keine (0)	+	0
Leukozyten	3.0-9.6	G/l	1.77 L

Loeza-Urbe MP et al, VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Rheumatol Clin (Engl Ed). 2024, doi: 10.1016/j.reumae.2023.12.004

Wann an VEXAS-Syndrom denken?

Vorangehende, klinische Diagnosen

Rheumatologisch

- Relapsing polychondritis
- Polyarteritis nodosa
- Giant cell arteritis
- ANCA associated vasculitis
- IgA vasculitis
- Cryoglobulinaemic vasculitis
- Behçet's syndrome
- Polymyalgia rheumatica
- Rheumatoid arthritis
- Spondyloarthritis
- Dermatomyositis
- Systemic lupus erythematosus
- Undifferentiated autoinflammatory/fever syndrome
- IgG4-related disease
- Sarcoidosis

Dermatologisch

- Sweet syndrome
- Cutaneous polyarteritis nodosa
- Eosinophilic pustular folliculitis
- Erythema nodosum
- Lupus tumidus

Hämatologisch

- Myelodysplastic syndrome
- Multiple myeloma
- Monoclonal gammopathy of undetermined significance
- Monoclonal B-cell lymphocytosis
- Chronic myeloid leukaemia
- Myelofibrosis

Loeza-Urbe MP et al, VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Reumatol Clin (Engl Ed). 2024, doi: 10.1016/j.reumae.2023.12.004

Vorangehende, klinische Diagnosen

Rheumatologisch

- Relapsing polychondritis
- Polyarteritis nodosa
- Giant cell arteritis
- ANCA associated vasculitis
- IgA vasculitis
- Cryoglobulinaemic vasculitis
- Behcet's syndrome
- Polymyalgia rheumatica
- Rheumatoid arthritis
- Spondyloarthritis
- Dermatomyositis
- Systemic lupus erythematosus
- Undifferentiated autoinflammatory/fever syndrome
- IgG4-related disease
- Sarcoidosis

Chamäleon!

Dermatologisch

- Sweet syndrome
- Cutaneous polyarteritis nodosa
- Eosinophilic pustular folliculitis
- Erythema nodosum
- Lupus tumidus

Hämatologisch

- Myelodysplastic syndrome
- Multiple myeloma
- Monoclonal gammopathy of undetermined significance
- Monoclonal B-cell lymphocytosis
- Chronic myeloid leukaemia
- Myelofibrosis

Wann an VEXAS-Syndrom denken?

- **Männliche** Patienten ab ca. **40.-50. LJ**
- Klinisches Bild einer **autoinflammatorischen** Erkrankung (v.a. Relapsing Polychondritis, Polyarteriitis nodosa, Riesenzellarteriitis, Sweet-Syndrom)
- **Hämatologische** Auffälligkeiten (makrozytäre Anämie, Thrombozytopenie, Neoplasien)
- **Therapierefraktärer** Verlauf bis auf Steroide



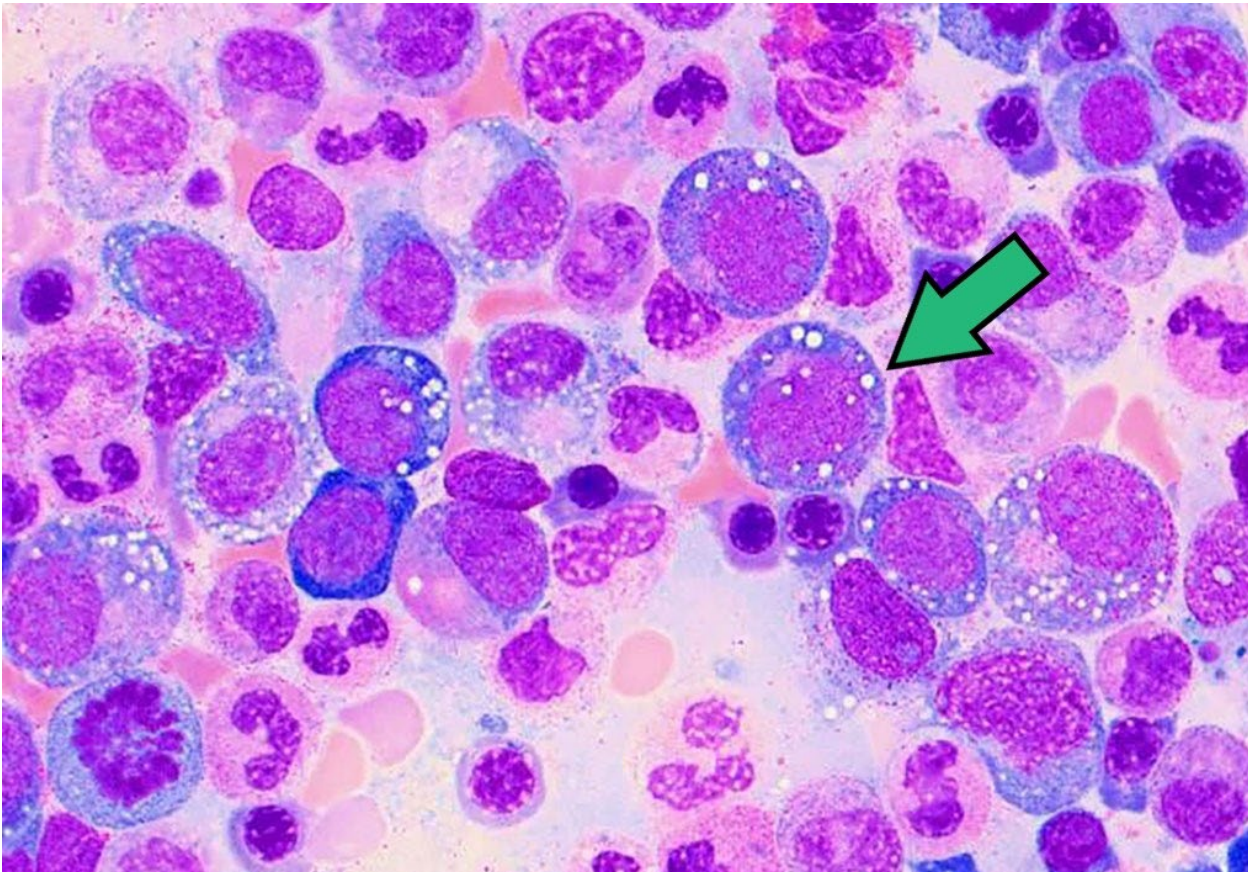
Diagnostik

V	Vakuolen
E	E1-Enzym
X	X-chromosomal
A	Autoinflammatorisch
S	Somatische Mutation

Diagnostik: 1. Schritt

Knochenmarksbiopsie:

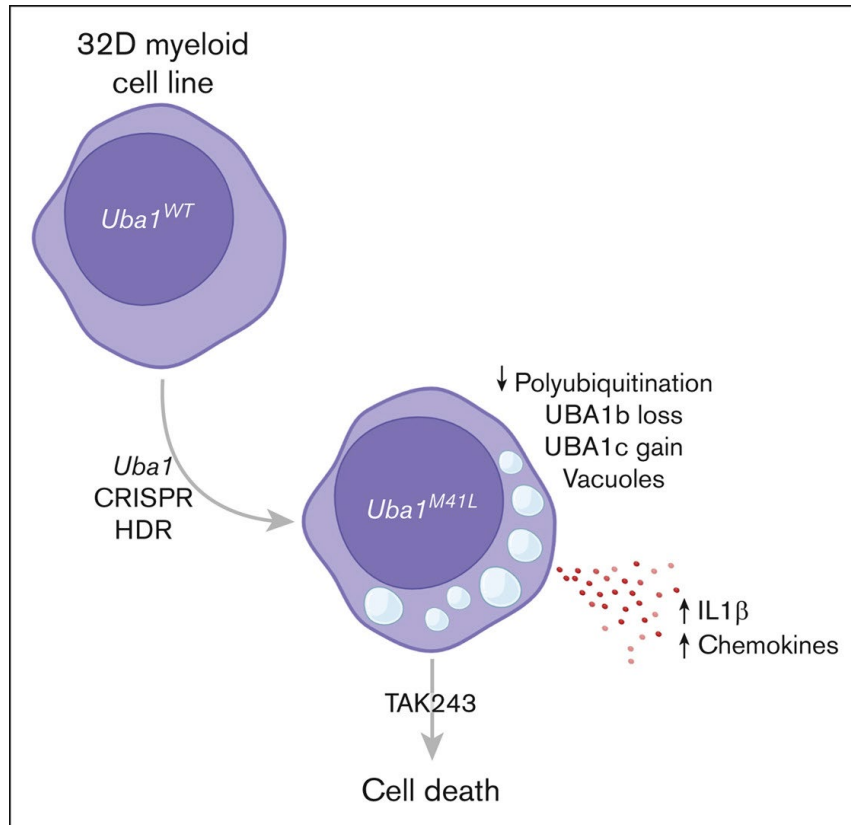
- Zytoplasmatische Vakuolen in myeloischen und erythrozytären Vorläuferzellen (15% der Zellen)
- Beinhalten degenerierte Organellen und Lipide



V	Vakuolen
E	E1-Enzym
X	X-chromosomal
A	Autoinflammatorisch
S	Somatische Mutation

Bild: Labmedica.com, Genetic Mutations Identified for Rare VEXAS Syndrome, Abruf am 03.10.2023, Foto von Katherine Calvo, MD, PhD, und Marcela Ferrada, MD

Diagnostik: 2. Schritt



Definitive Diagnose:

- **Molekulargenetischer Nachweis** einer pathognomischen Mutation im UBA1-Gen
- UBA1-Mutationen in Zellen der **myeloiden und erythroiden Linie** beschrieben
- Daher Detektion an Lokalisationen, wo sich diese Zellen befinden (**peripheres Blut, Knochenmark**)
- 2023 auch UBA1-Mutation in Nägeln nachgewiesen, evtl. auch Diagnostik im Ektoderm möglich?

Obiorah IE et al, Benign and malignant hematologic manifestations in patients with VEXAS syndrome due to somatic mutations in UBA1. Blood Adv. 2021, doi: 10.1182/bloodadvances.2021004976

Lytle A, Bagg A. VEXAS: a vivid new syndrome associated with vacuoles in various hematopoietic cells. Blood 2021, doi: 10.1182/blood.2021010714. PMID: 34196684.

Mascaro JM et al, Spanish cohort of VEXAS syndrome: clinical manifestations, outcome of treatments and novel evidences about *UBA1* mosaicism. Ann Rheum Dis. 2023

Bild: Chiaramida A et al, Sensitivity to targeted UBA1 inhibition in a myeloid cell line model of VEXAS syndrome. Blood Adv. 2023

HAD Hämatologie / Gerinnung

Rothlin Alexandra (W), 28.07.1999

ca. 954.9 TP Fehler: 0 Hinweise: 2

Betriebszustand Normalbetrieb

Auftrags-Nr. (neuer Auftrag) ?

☐ Notfall für 24.03.2025 13:30 Einsender KIM CG5G Tel. 0763779107 Ärztin/Arzt Canbek Aylin <CANAY> Mobil 308 Befundmail an

☒ Blut ☐ Knochenmark ☐ Liquor ☐ BAL ☐ Aszites ☐ Pleura ☐ Gelenkspunktat ☐ Dialysat ☐ Lymphknoten

Nur für Stammzellbeutel
 Gewicht ml

☐ Anderes:

Genetische Untersuchungen (NGS-Analysen, F V Leiden-, Prothrombin-Mutation, Zytogenetik):
☒ Der Patient hat die Informationen über die genetische Analyse erhalten und die entsprechenden Formulare unterzeichnet.

Diagnose
 Klinische Angaben
 Weitere Bestimmungen
 Antikoagulantien ☐ Ja ☐ Nein

Suche uba in dieser Karte

- UBA1 (Abklärung VEXAS Syndrom)
- UBA1 (Abklärung VEXAS Syndrom)

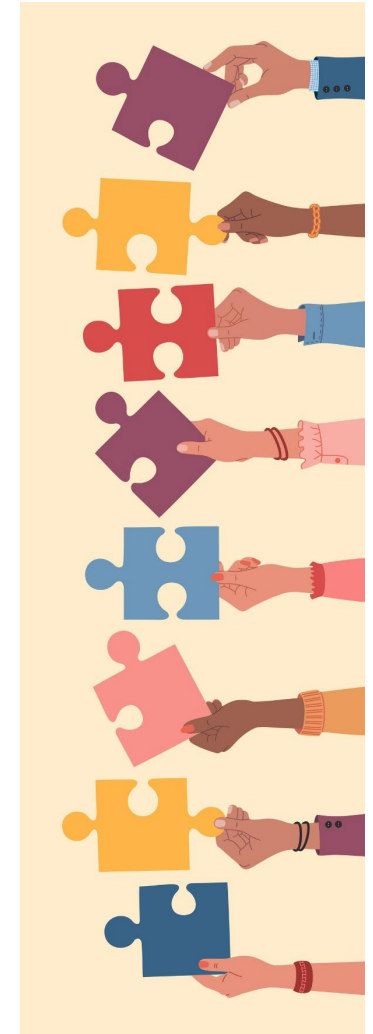
UBA1 (Abklärung VEXAS Syndrom)

Therapie

Therapie

Keine standardisierten Protokolle oder Leitlinien!
(retrospektiv, Case reports)

- **Prednison** 20-40 mg/d (Reduktion <10-20 mg/d häufig nicht möglich)
- **JAK-Inhibitoren:** v.a. Ruxolitinib (Baricitinib, Upadacitinib, Tofacitinib)
Cave: Infekte, Hämatotoxizität, thrombotische Ereignisse
- **Tocilizumab** (IL-6-R)
- **Anakinra, Canakinumab** (IL-1): schwere lokale Hautreaktionen



Therapie: ferner...

- **Azacitidin** (Antimetabolit) – bei assoziiertem MDS
- **Cyclosporin** (Case Reports: Kombinationstherapien)
- **Allogene Stammzelltransplantation** (Cave graft-versus-host-disease, Infekte, Mortalität)

Kein/ungenügendes Ansprechen:

Methotrexat, Azathioprin, MMF, TNF- α -Inhibitoren, Cyclophosphamid, Rituximab, IL-17 (Secukinumab), IL-23 (Ustekinumab)

Vitale A et al, Efficacy and safety profile of biotechnological agents and Janus kinase inhibitors in VEXAS syndrome. Front Pharmacol. 2025

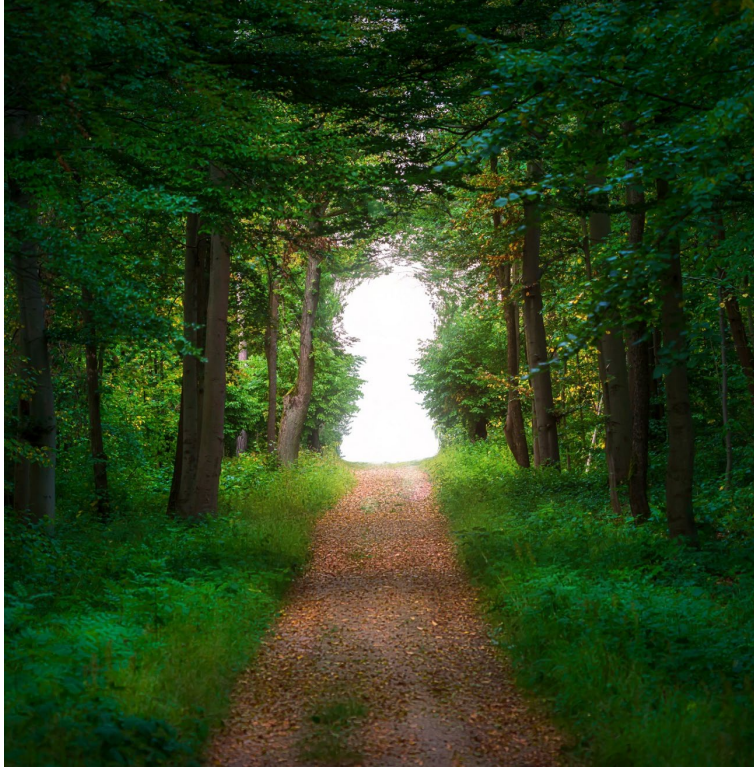
Hadjadj J et al, Efficacy and safety of targeted therapies in VEXAS syndrome: retrospective study from the FRENVEV, Ann Rheum Dis. 2024

Loeza-Urbe MP et al, VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. Reumatol Clin (Engl Ed). 2024

Diarra A et al, Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with VEXAS syndrome, Blood Adv. 2022 Koster MJ et al, VEXAS Syndrome-A

Review of Pathophysiology, Presentation, and Prognosis, J Clin Rheumatol. 2023

Prognose



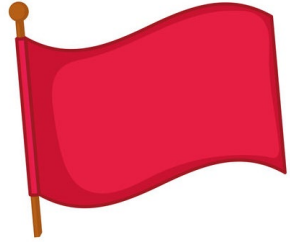
- Nur wenig Daten / Langzeitstudien
- Mortalität 15.5% - 50% zwischen 3-10 Jahren
- Haupt-Todesursachen:
 - Krankheitsassoziierte Komplikationen
 - UAW immunsuppressiver Medikamente & Glucocorticoide

Loeza-Urbe MP et al, VEXAS syndrome: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2024, doi: 10.1016/j.reumae.2023.12.004

Bild: iStock, David Ziegler, Stock-Fotografie-ID:1181636407

Take Home Messages

Take Home Messages

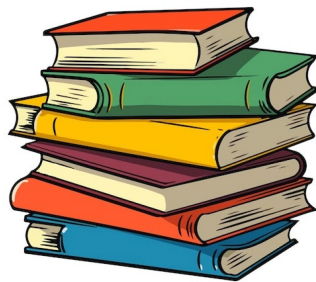


Red Flags:

- **Hartnäckiger** Verlauf, Ansprechen nur auf Steroide
- Männer ab **5. Lebensdekade**
- **Hämatologie**: Makrozytäre Anämie, Thrombozytopenie, Neoplasie



Therapeutisch beste Daten aktuell für **JAK-Inhibitoren** (v.a. Ruxolitinib), IL6-R-Agonisten, IL1-Inhibitoren



Keep updated! Verhält sich der Verlauf einer Erkrankung atypisch, lohnt sich eine aktuelle **Literaturrecherche**

Bilder:
de.123rf.com, lar01joka
de.freepik.com, arifinzainal1728
Vecteezy.com, Astrit Lindawati

**Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit**