



ANCA Αγγειίτιδες: Νέα κατάταξη και κατευθυντήριες οδηγίες μέσα από παραδείγματα περιστατικών

Άλλαξε κάτι στην καθημερινή κλινική πρακτική μας στη διάγνωση και αντιμετώπιση περιστατικών με ANCA αγγειίτιδα;

Χρήστος Κουτσιανάς MD, PhD

*Ρευματολόγος – Ειδικός παθολόγος
Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας - Ρευματολογίας,
B Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»*

*Honorary Consultant, Research & Development Department
The Dudley Group NHS Foundation Trust*



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ

NHS
The Dudley Group
NHS Foundation Trust

Σύγκρουση συμφερόντων

Καμία για αυτή την ομιλία

- Honoraria for lectures:
Genesis Pharma, Abbvie, Novartis, Eli-Lilly, Pfizer, Aenorasis, UCB, GSK, Boehringer
- Honoraria for advisory boards:
Genesis Pharma, Pfizer, Abbvie, Viatris, Aenorasis, Janssen
- Hospitality:
Eli-Lilly, Novartis, Viatris, UCB, Genesis Pharma, Abbvie, Rafarm
- Research:
Sub-investigator: Roche, UCB, Eli-Lilly, Novartis, BMS, Pfizer, Genesis Pharma, AMGEN, Merck, Abbvie, Aenorasis

Η ομιλία θα επικεντρωθεί στην GPA και MPA

Περίπτωση ασθενούς #1

Περίπτωση ασθενούς #1



Γυναίκα 30 ετών

- Παντρεμένη με ένα παιδί
- Ιστορικό μίας αποβολής στο α τρίμηνο
- Κάπνισμα (+) ~ 5 pack.years
- Κοινωνική λήψη αλκοόλ



ΜΗx:

- Αλλεργική ρινίτιδα
- Βαρηκοΐα ΔΕ ωτός – χολοστεάτωμα
εξαίρεση 2016

Rx

- Bilastin 10mgOD

Αιτία προσέλευσης

Μείωση ακουστικής οξύτητας και στο AP ους (2019)

Μαστοειδίτιδα (υποτροπιάζουσα)

Συχνές λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού

Περίπτωση ασθενούς #1

Μείωση ακουστικής οξύτητας στο AP ους

- ✓ Trial Methylpred
- ✓ Αρχική βελτίωση

2019

2020

Εμμένοντα συμπτώματα με βαρηκοΐα άμφω

- ✓ CT λιθοειδών: κατάληψη του ΔΕ τυμπάνου και της AP κατώτερης τυμπανικής κοιλότητας από φλεγμονώδες υλικό

Περίπτωση ασθενούς #1

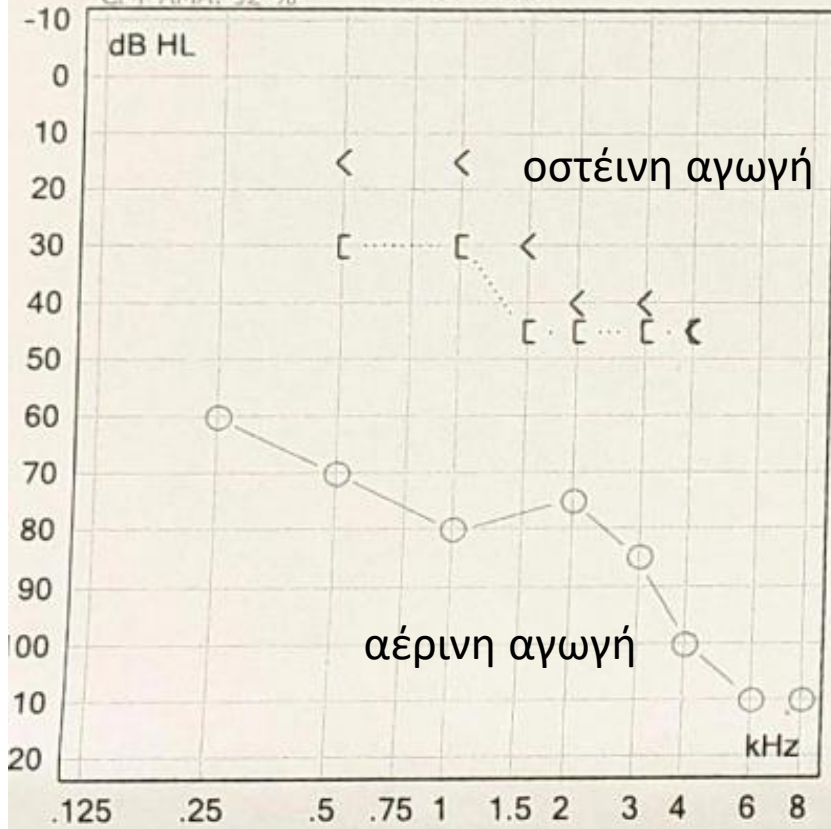
ΑΚΟΟΜΕΤΡΙΚΟΝ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ

Επώνυμο

Όνομα

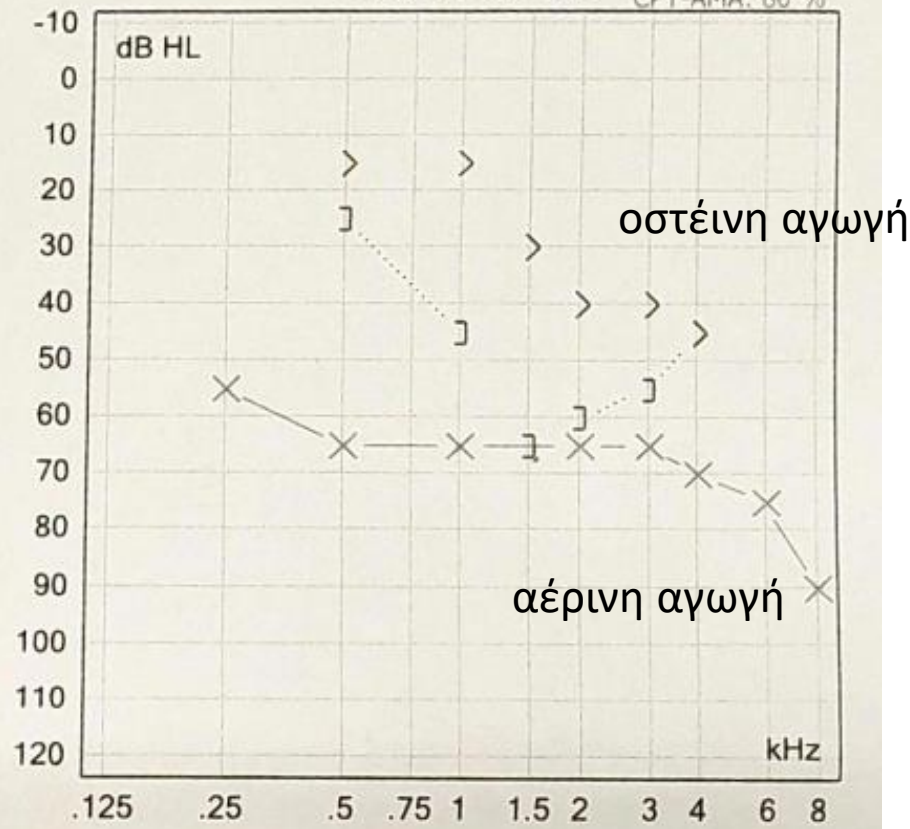
AC PTA: 81 dB
CPT-AMA: 92 %

Δεξί / Right



AC PTA: 66 dB
CPT-AMA: 80 %

Αριστερό / Left



**Σοβαρή
βαρηκοΐα
αγωγιμότητας
άμφω**

Περίπτωση ασθενούς #1

Μείωση ακουστικής οξύτητας στο AP ους

- ✓ Trial Methylpred
- ✓ βελτίωση

Θεραπευτικές δοκιμές

Πολλαπλά αντιβιοτικά σχήματα και κορτικοειδή

2019

2020

Εμμένοντα συμπτώματα με βαρηκοΐα άμφω

- ✓ CT λιθοειδών: κατάληψη του ΔΕ τυμπάνου και της AP κατώτερης τυμπανικής κοιλότητας από φλεγμονώδες υλικό

Περίπτωση ασθενούς #1

Μείωση ακουστικής οξύτητας στο AP ους

- ✓ Trial Methylpred
- ✓ βελτίωση

2019

2020

2022

2023

Εμμένοντα συμπτώματα

- ✓ MRI σπλαχνικού κρανίου: Φλεγμονώδη στοιχεία άμφω [ΔΕ>ΑΡ τύμπανο και μαστοειδείς κυψέλες] παχυβλεννογονιδικές αλλοιώσεις

Εμμένοντα συμπτώματα με βαρηκοΐα άμφω

- ✓ CT λιθοειδών: κατάληψη του ΔΕ τυμπάνου και της ΑΡ κατώτερης τυμπανικής κοιλότητας από φλεγμονώδες υλικό

Προγραμματισμός χειρουργείου για μαστοειδεκτομή ΔΕ

- ✓ Προσπάθεια διασωλήνωσης χωρίς ευόδωση – αναβολή χειρουργείου
- ✓ Υποεπιγλωττιδική στένωση

Περίπτωση ασθενούς #1

Κεφαλή: Ευαίσθησία στην περιοχή των μαστοειδών αποφύσεων

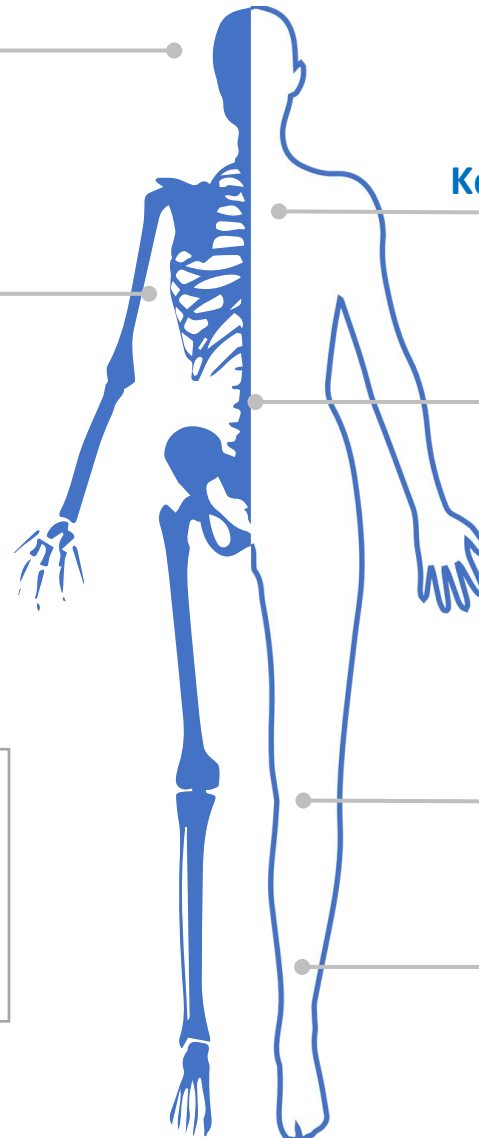
Πνεύμονες: ΑΨ ομότιμο στα πνευμονικά πεδία, αλλά παρουσία εισπνευστικού συριγμού

ΜΣΚ: χωρίς εικόνα αρθρίτιδας

ΑΠ=120/70mmHg, Σφύξεις=80/min,

Θ=36.2 °C, Αναπνοές=15/min

SatO₂=98%



Καρδιά: S1,S2, ρυθμικοί, χωρίς φυσήματα

Κοιλιά: ΜΕΑ, Ήπαρ – Σπλην (-)

Δέρμα: χωρίς εξανθήματα

ΠΝΣ: χωρίς παθολογικά ευρήματα

Περίπτωση ασθενούς #1



Περίπτωση ασθενούς #1



Περίπτωση ασθενούς #1

Γενική Αίματος

WBC (Neut / Lymph / Eos) 7920 (65/24/1)

Hb / Hct 13 / 40.7

MCV 81.2

PLT 384.000

Βιοχημικές Εξετάσεις

Ουρία/ Κρεατινίνη 22 / 0.6

SGOT / SGPT 17 / 11

LDH 210

PT / INR / APTT 11.5 / 1.0 / 28.3

Ολικά Λευκώματα / Αλβουμίνη 5.9 / 3.4

Βιοχημικές-

Ανοσολογικές Εξετάσεις

CRP / ESR 6.2 / 22

C3/C4 109/19

RF (-)

ANA / ENA (-)

IgG / IgM / IgA 1680/209/249

SPEP / IF (-)

Cryos (-)

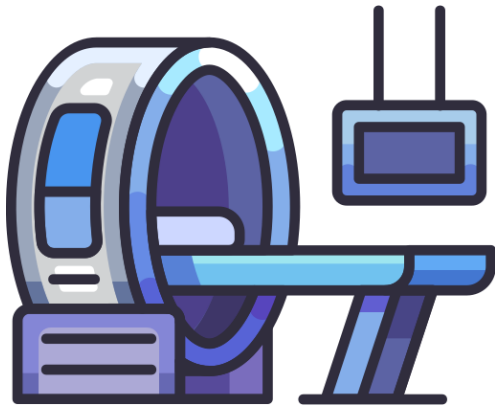
Γενική ούρων

Wbc : 0-1

RBC : 0-1

Λεύκωμα (-)

Περίπτωση ασθενούς #1



CT thorax:

Υπεζωκοτική ή περικαρδιακή συλλογή (-)

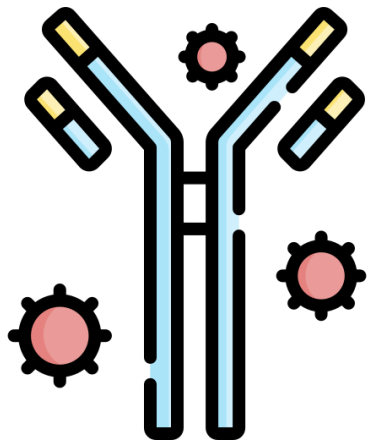
Οστικός έλεγχος κφ.

Χωρίς LN διογκώσεις

Στην έσω παρυφή του AP κάτω λοβού ομαλών ορίων όζος με υπόπυκνη απεικόνιση περιφερικά και υπέρπυκνα στοιχεία στο εσωτερικό του

9.6x10.5mm

??? **αμάρτωμα**



ANCA αντισώματα

c-ANCA (-) / PR3 negative

p-ANCA (+) / MPO (+) 52 (<20)

Περίπτωση ασθενούς #1: σύνοψη



Γυναίκα 30 ετών



Βαρηκοΐα άμφω



Saddle-nose deformity



Προσβολή παραρρινίων κόλπων /
μαστοειδίτιδα



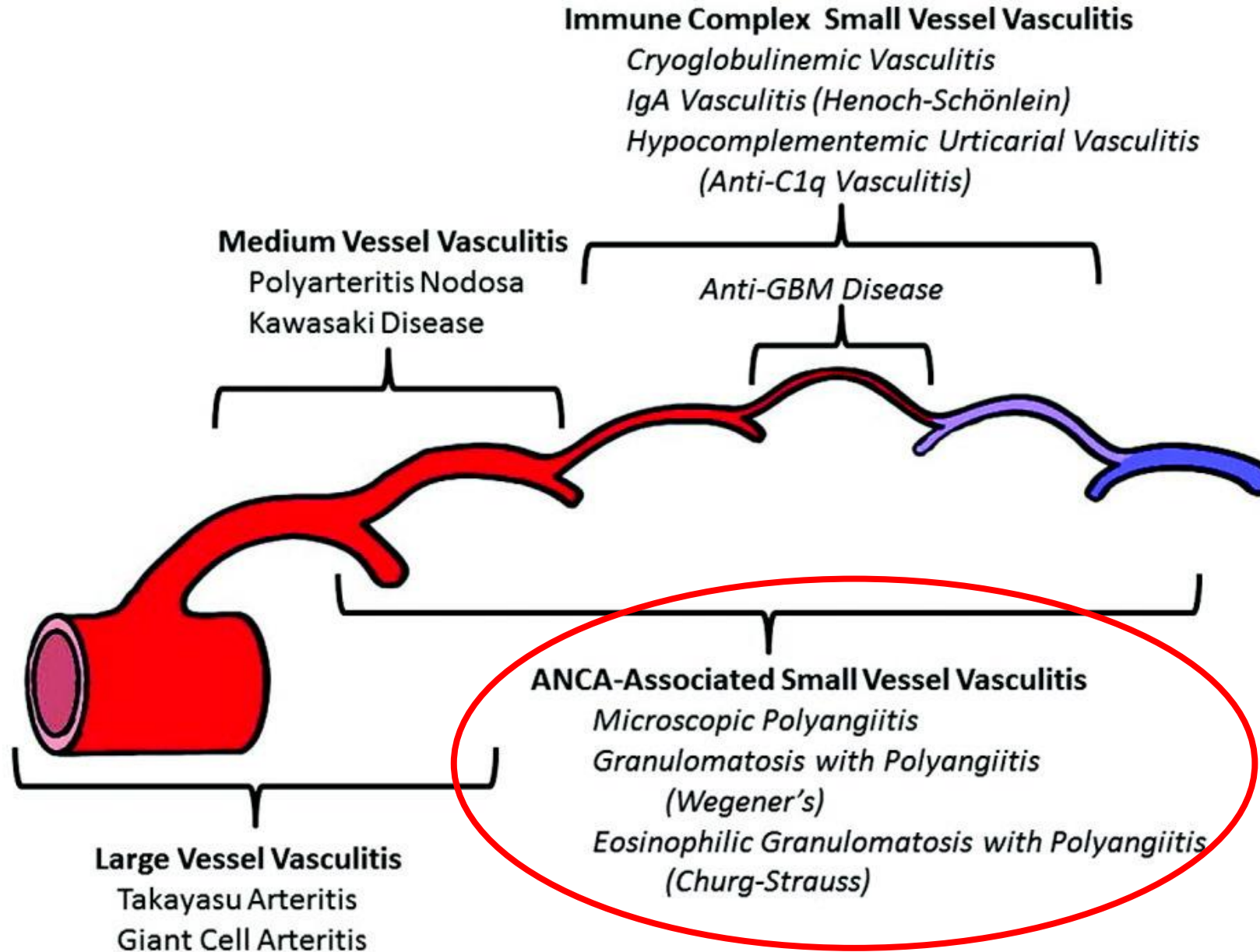
Υποεπιγλωττιδική στένωση



Θετικά MPO αντισώματα



ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες: αγγειίτιδες μικρών αννείων



ANCA αγγειίτιδες: συστηματικά νοσήματα

Eyes^{1,2}

(GPA: 7–8%)

Severe inflammation of the sclera

Lungs^{1,2}

(GPA & MPA: 60–80%)

Alveolar haemorrhage

Nerves^{1,2}

(GPA: 25%; MPA: 35%)

Painful neuropathy

Ears^{1,2}

(GPA: 50–95%; MPA: 2–30%)

Deafness

Nose^{1,2}

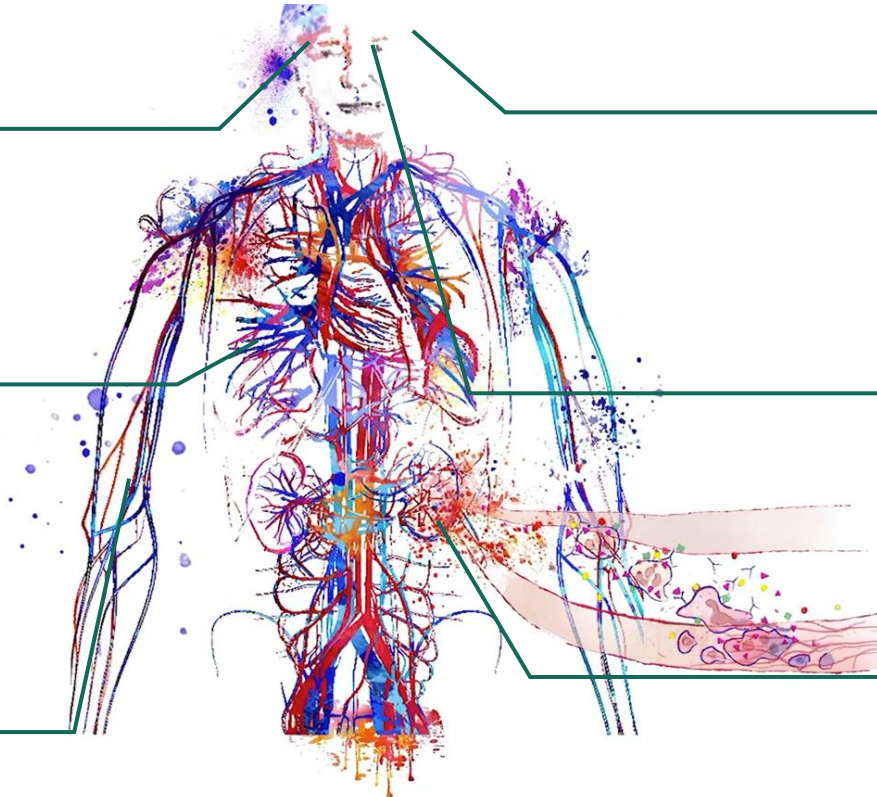
(GPA: 50–95%; MPA: 2–30%)

Nasal/sinus ulceration and destruction

Kidneys^{1,2}

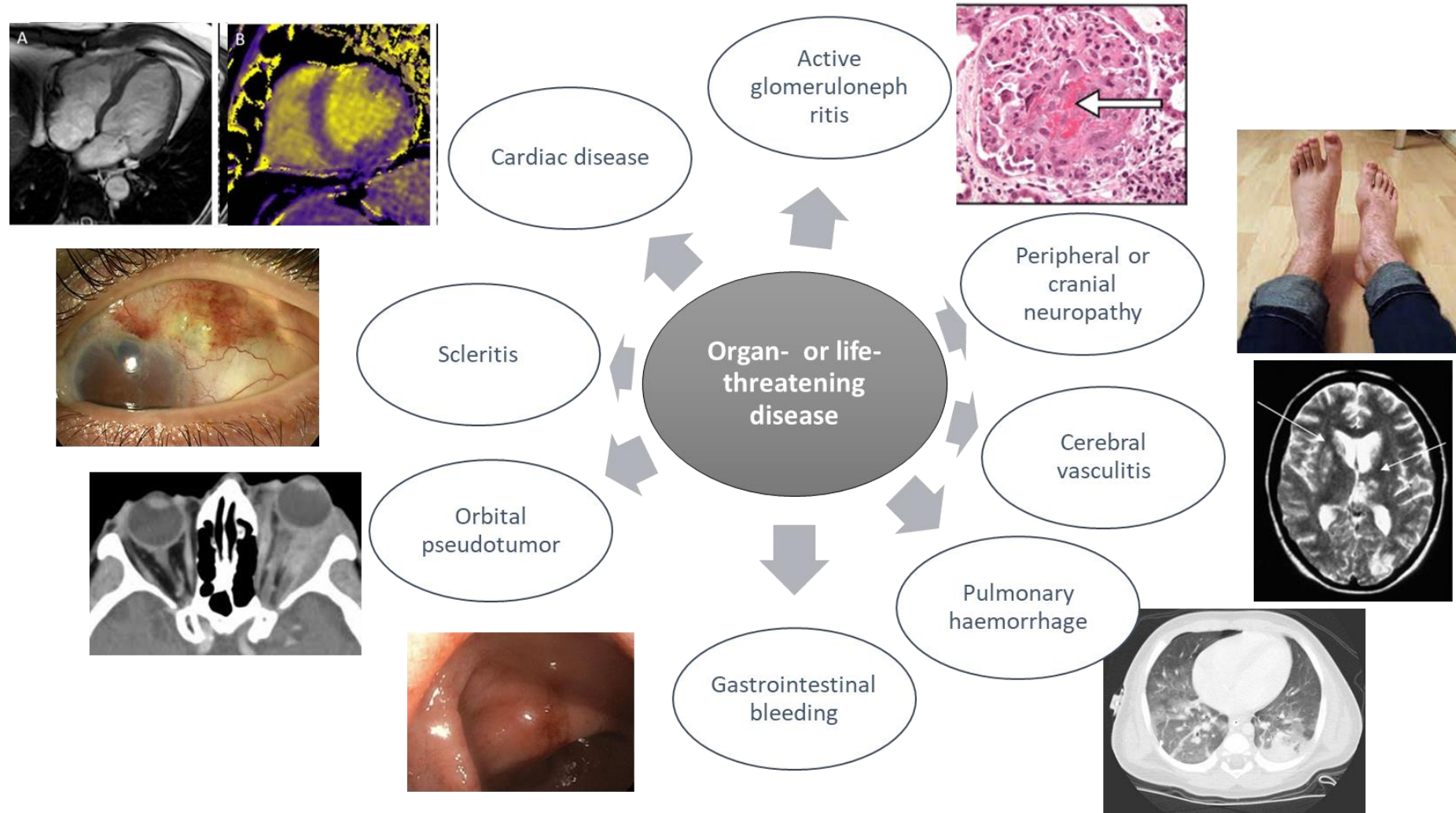
(GPA: 60–80%; MPA: 80%)

Renal impairment/failure



ANCA αγγειίτιδες: συστηματικά νοσήματα

Προσβολή απειλητική για το όργανο ή τη ζωή



ANCA αγγειίτιδες: κριτήρια κατάταξης

Arthritis & Rheumatism

Official Journal of the American College of Rheumatology

THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY 1990 CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF VASCULITIS

THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY 1990 CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF WEGENER'S GRANULOMATOSIS

RANDI Y. LEAVITT, ANTHONY S. FAUCI, DANIEL A. BLOCH, BEAT A. MICHEL,
GENE G. HUNDER, WILLIAM P. AREND, LEONARD H. CALABRESE, JAMES F. FRIES, J. T. LIE,
ROBERT W. LIGHTFOOT, JR., ALFONSE T. MASI, DENNIS J. McSHANE, JOHN A. MILLS,
MARY BETTY STEVENS, STANLEY L. WALLACE, and NATHAN J. ZVAIFLER

Table 3. 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis (traditional format)*

Criterion	Definition
1. Nasal or oral inflammation	Development of painful or painless oral ulcers or purulent or bloody nasal discharge
2. Abnormal chest radiograph	Chest radiograph showing the presence of nodules, fixed infiltrates, or cavities
3. Urinary sediment	Microhematuria (>5 red blood cells per high power field) or red cell casts in urine sediment
4. Granulomatous inflammation on biopsy	Histologic changes showing granulomatous inflammation within the wall of an artery or in the perivascular or extravascular area (artery or arteriole)

* For purposes of classification, a patient shall be said to have Wegener's granulomatosis if at least 2 of these 4 criteria are present. The presence of any 2 or more criteria yields a sensitivity of 88.2% and a specificity of 92.0%.

ANCA αγγειίτιδες: κριτήρια κατάταξης 2022 ACR/EULAR

Arthritis & Rheumatology

Vol. 74, No. 3, March 2022, pp 393–399

DOI 10.1002/art.41986

© 2022 American College of Rheumatology

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Granulomatosis With Polyangiitis

Joanna C. Robson,¹  Peter C. Grayson,²  Cristina Ponte,³ Ravi Suppiah,⁴ Anthea Craven,⁵ Andrew Judge,⁶ Sara Khalid,⁵ Andrew Hutchings,⁷ Richard A. Watts,⁸  Peter A. Merkel,⁹  and Raashid A. Luqmani⁵





Arthritis & Rheumatology

Vol. 74, No. 3, March 2022, pp 400–406

DOI 10.1002/art.41983

© 2022 American College of Rheumatology

2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis

Ravi Suppiah,¹ Joanna C. Robson,²  Peter C. Grayson,³  Cristina Ponte,⁴ Anthea Craven,⁵ Sara Khalid,⁵ Andrew Judge,⁶ Andrew Hutchings,⁷ Peter A. Merkel,⁸  Raashid A. Luqmani,⁵ and Richard A. Watts⁹ 

- ✓ 5-stage approach
- ✓ data from the multinational prospective DCVAS study
- ✓ informed by expert review and consensus at each stage

ANCA αγγειίτιδες: κριτήρια κατάταξης 2022

ACR/EULAR

Step 1

Generation of
candidate
classification
items

Step 2

DCVAS
prospective
observational
study

Step 3

refinement of
candidate
items
specifically for
AAV

Step 4

expert review
to derive a
gold standard
defined set of
cases of AAV

Step 5

derivation and
validation of
the final
classification
criteria

GPA: κριτήρια κατάταξης 2022 ACR/EULAR

2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY / EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY CLASSIFICATION CRITERIA FOR **GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**

CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having granulomatosis with polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

CLINICAL CRITERIA

Nasal involvement: bloody discharge, ulcers, crusting, congestion, blockage, or septal defect /perforation	+3
Cartilaginous involvement (inflammation of ear or nose cartilage, hoarse voice or stridor, endobronchial involvement, or saddle nose deformity)	+2
Conductive or sensorineural hearing loss	+1

LABORATORY, IMAGING, AND BIOPSY CRITERIA

Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies	+5
Pulmonary nodules, mass, or cavitation on chest imaging	+2
Granuloma, extravascular granulomatous inflammation, or giant cells on biopsy	+2
Inflammation, consolidation, or effusion of the nasal/paranasal sinuses, or mastoiditis on imaging	+1
Pauci-immune glomerulonephritis on biopsy	+1
Positive test for perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) or antimyeloperoxidase (anti-MPO) antibodies	-1
Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9$ /liter	-4

Cut-off of 5

Ευαισθησία 92.5% [86.9-96.2%]
Ειδικότητα 93.8% [88.9–97.0%]
Area under the curve (AUC) 0.98

Sum the scores for 10 items, if present. A score of ≥ 5 is needed for classification of **GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**.

MPA: κριτήρια κατάταξης 2022 ACR/EULAR

2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY / EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY CLASSIFICATION CRITERIA FOR **MICROSCOPIC POLYANGIITIS**

CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having microscopic polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

CLINICAL CRITERIA

Nasal involvement: bloody discharge, ulcers, crusting, congestion, blockage or septal defect / perforation **-3**

LABORATORY, IMAGING, AND BIOPSY CRITERIA

Positive test for perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) or antimyeloperoxidase (anti-MPO) antibodies ANCA positive **+6**

Fibrosis or interstitial lung disease on chest imaging **+3**

Pauci-immune glomerulonephritis on biopsy **+3**

Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies **-1**

Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9$ /liter **-4**

Cut-off of 5

Ευαισθησία 90.8% [84.9-95.0%]
Ειδικότητα 94.2% [91.5-96.3%]
Area under the curve (AUC) 0.98

Sum the scores for 6 items, if present. A score of ≥ 5 is needed for classification of **MICROSCOPIC POLYANGIITIS**.

AAV: κριτήρια κατάταξης 2022 ACR/EULAR

- ✓ Κριτήρια κατάταξης!!!
- ✓ Σκοπός τους είναι η διαφοροποίηση της διάγνωσης σε ασθενείς με αγγειίτιδα ώστε να μπορέσουν να τυχαιοποιηθούν σε μελέτες σε setting έρευνας
- ✓ Πρέπει λοιπόν να εφαρμόζονται μόνο όταν
 - η διάγνωση της αγγειίτιδας έχει τεθεί
 - οι πιθανοί μιμητές αγγειίτιδας έχουν αποκλεισθεί

Περίπτωση ασθενούς #1

CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having granulomatosis with polyangiitis when a diagnosis of small- or medium-vessel vasculitis has been made
- Alternate diagnoses mimicking vasculitis should be excluded prior to applying the criteria

CLINICAL CRITERIA

Nasal involvement: bloody discharge, ulcers, crusting, congestion, blockage, or septal defect / perforation

Cartilaginous involvement (inflammation of ear or nose or stridor, endobronchial involvement, or saddle nose deformity)

Conductive or sensorineural hearing loss

+3

LABORATORY, IMAGING, AND BIOPSY CRITERIA

Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (c-ANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies

Pulmonary nodules, mass, or cavitation on chest imaging

Granuloma, extravascular granulomatous inflammation, or giant cells on biopsy

Inflammation, consolidation, or effusion of the nasal/paranasal sinuses, or mastoiditis on imaging

+1

Pauci-immune glomerulonephritis on biopsy

+1

Positive test for perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (pANCA) or antimyeloperoxidase (anti-MPO) antibodies

-1

Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9$ /liter

-4



Βαρηκοΐα άμφω



Saddle-nose deformity



Παραρρινίων κόλπων /
ιδιαιτιολογία



Πνευμονική στένωση



Θετικά ΜΡΟ αντισώματα



Total score 4
Not fulfilling definition for GPA!!!

AAV: κριτήρια κατάταξης 2022 ACR/EULAR

- ✓ Κριτήρια κατάταξης!!!
- ✓ Σκοπός τους είναι η διαφοροποίηση της διάγνωσης σε ασθενείς με αγγειίτιδα ώστε να μπορέσουν να τυχαιοποιηθούν σε μελέτες σε setting έρευνας
- ✓ Πρέπει λοιπόν να εφαρμόζονται μόνο όταν
 - η διάγνωση της αγγειίτιδας έχει τεθεί
 - οι πιθανοί μιμητές αγγειίτιδας έχουν αποκλεισθεί
- ✓ Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση των AAV

Περίπτωση ασθενούς #2

Περίπτωση ασθενούς #2



Άνδρας 67 ετών

- Παντρεμένος, συνταξιούχος τραπεζικός
- Κάπνισμα: πρώην ~ 25 pack.years
- Κοινωνική λήψη αλκοόλ



ΜΗx:

- Στεφανιαία νόσος
- ΤΒ παχυπλευρίτιδα (πλήρης αγωγή)

Rx

- Amlodipine 10mgOD
- ASA 100mg OD
- Metoprolol 50mg BD
- Rosuvastatin 10mg OD

Αιτία προσέλευσης

Πυρετός

Επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας

Δύσπνοια - υποξυγοναιμία

Περίπτωση ασθενούς #2

Κεφαλή: χωρίς παθολογικά ευρήματα

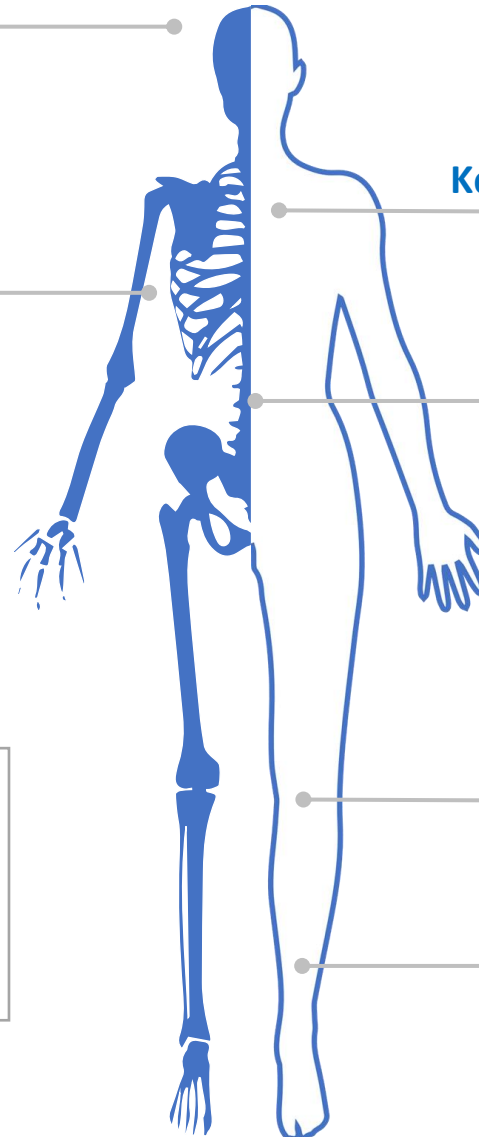
Πνεύμονες : ΑΨ ομότιμο, μη μουσικοί
ρόγχοι στα κάτω πνευμονικά πεδία

ΜΣΚ : ευαισθησία στην ψηλάφηση
των μετακαρποφαλαγγικών άμφω

ΑΠ=**150/85mmHg**, Σφύξεις=**101**/min,

Θ=**37.4** °C, Αναπνοές=**16**/min

SatO₂=95%



Καρδιά : S1,S2, ρυθμικοί, χωρίς φυσήματα

Κοιλιά : ΜΕΑ, Ήπαρ – Σπλην (-)

Δέρμα : χωρίς εξανθήματα

ΠΝΣ : χωρίς παθολογικά ευρήματα

Περίπτωση ασθενούς #2

Γενική Αίματος

WBC (Neut / Lymph / Eos) 9450 (75/18/1)

Hb / Hct 10.1 / 30.7

MCV 84

PLT 414.000

Βιοχημικές Εξετάσεις

Ουρία/ Κρεατινίνη 44 / 1.2 (eGFR: 61ml/min)

SGOT / SGPT 15 / 18

LDH 210

PT / INR / APTT 13.8 / 1.05 / 34.1

Ολικά Λευκώματα / Αλβουμίνη 7.4 / 4.1

Βιοχημικές-

Ανοσολογικές Εξετάσεις

CRP / ESR 98 / 120

C3/C4 118/25

RF (+) 44.2

ANA / ENA (-)

IgG / IgM / IgA 1680/209/249

SPEP / IF (-)

Cryos (-)

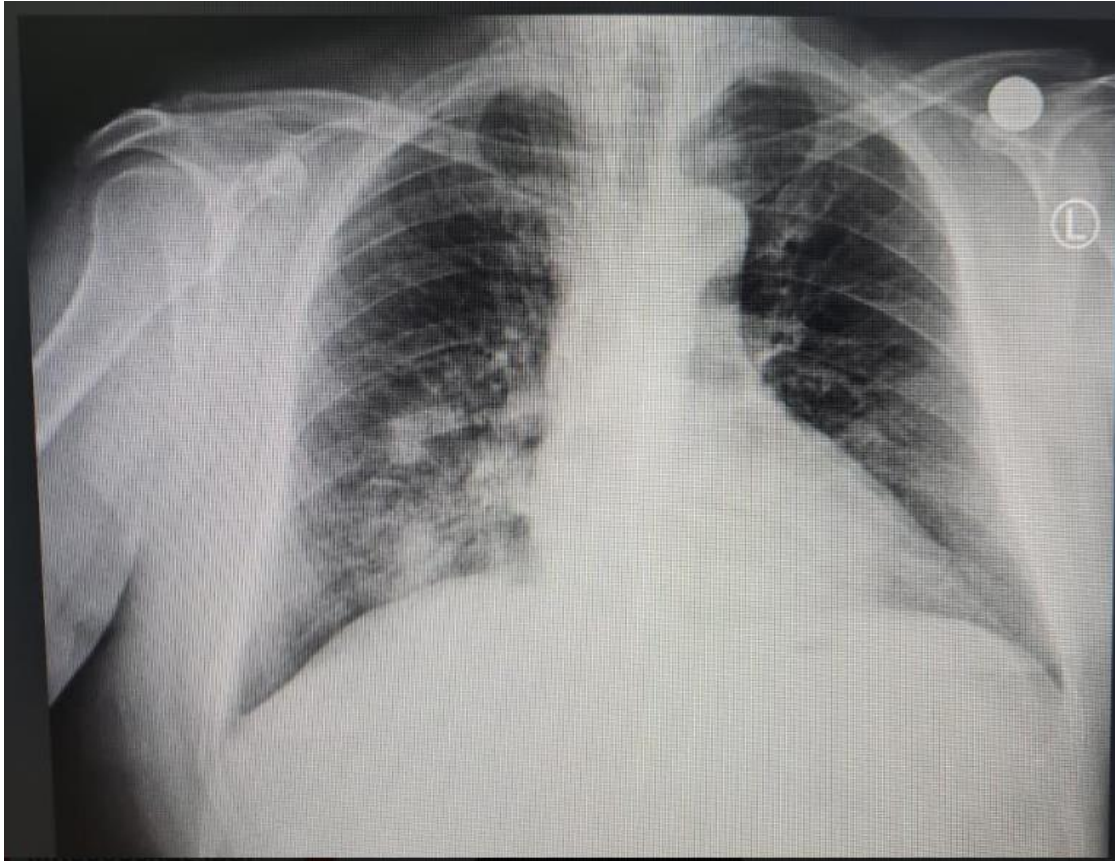
Γενική ούρων

Wbc : 4-5

RBC : 15-20

Λεύκωμα (++)

Περίπτωση ασθενούς #2



Βρογχοσκόπηση:
 Αναμνηστικό:
 Χημειο-ακτινοθεραπεία-ανοσοκαταστολή:
 Καπνιστής: ΝΑΙ ΟΧΙ

Ποσότης υγρού (ml) εισάγεται : #
 εξάγεται : #

Αριθμός κυττάρων/ml: **21.5** x10⁴ ml

Φυσιολογικές τιμές <13 x10⁴ ml

Υπότυποι λεμφοκυττάρων(επί % λεμφοκ.)

	Ευρημ.	Φυσ. Τιμ.		Ευρ.	Φυσ. Τιμ.
Αναλογία κυττάρων :			B - Ολικά:		(0-12)
Μακροφάγα:	75.7%	> 83%	T - Ολικά:		(63-88)
Λεμφοκύτταρα :	3%	10%-15%	T - Helper:		(36-70)
Ηωσινόφιλα:	3%	< 1%	T - Suppresor:		(20-40)
Λοιπά πολυμορφοπύρρηνα:	18.1%	< 3%	T - Helper / T - Suppresor:		(0,9-2,5)
Πλασματοκύτταρα :		0%	Natural Killer :		(2-14)
Μαστοκύτταρα :		< 0,5%	CD1a (% όλων των κυττάρων)		<5
			Σωματίια αμιάντου :		

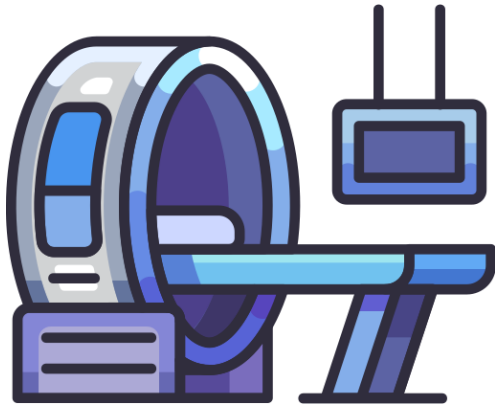
Αρνητικό: για κακοήθεια.

Υποπτο:

Θετικό:

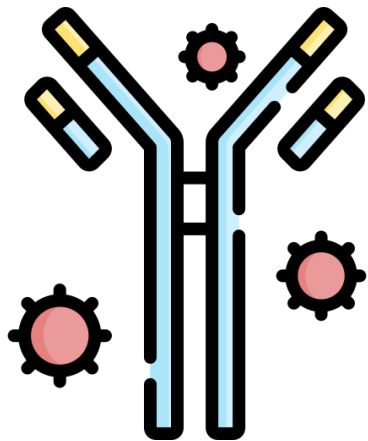
Παρατηρήσεις: Χρώση αιμοσιδηρίνης (+). Σιδηροφάγα 90% των μακροφάγων.

Περίπτωση ασθενούς #2



CT thorax:

εκτεταμένα πνευμονικά διηθήματα άμφω κάτω λοβών, μεσότητας και άνω λοβού δεξιά



ANCA αντισώματα

c-ANCA (+) / PR3 (+) 63.2 (<20)

p-ANCA (-) / MPO negative

Περίπτωση ασθενούς #2: σύνοψη



Άνδρας 67 ετών



Πνευμονικά διηθήματα / κυψελιδική αιμορραγία



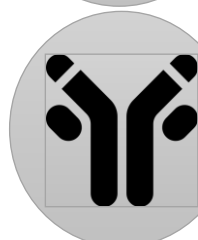
Προσβολή νεφρού (ενεργό ίζημα, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας)



Αρθρίτιδα



Συστηματικά συμπτώματα



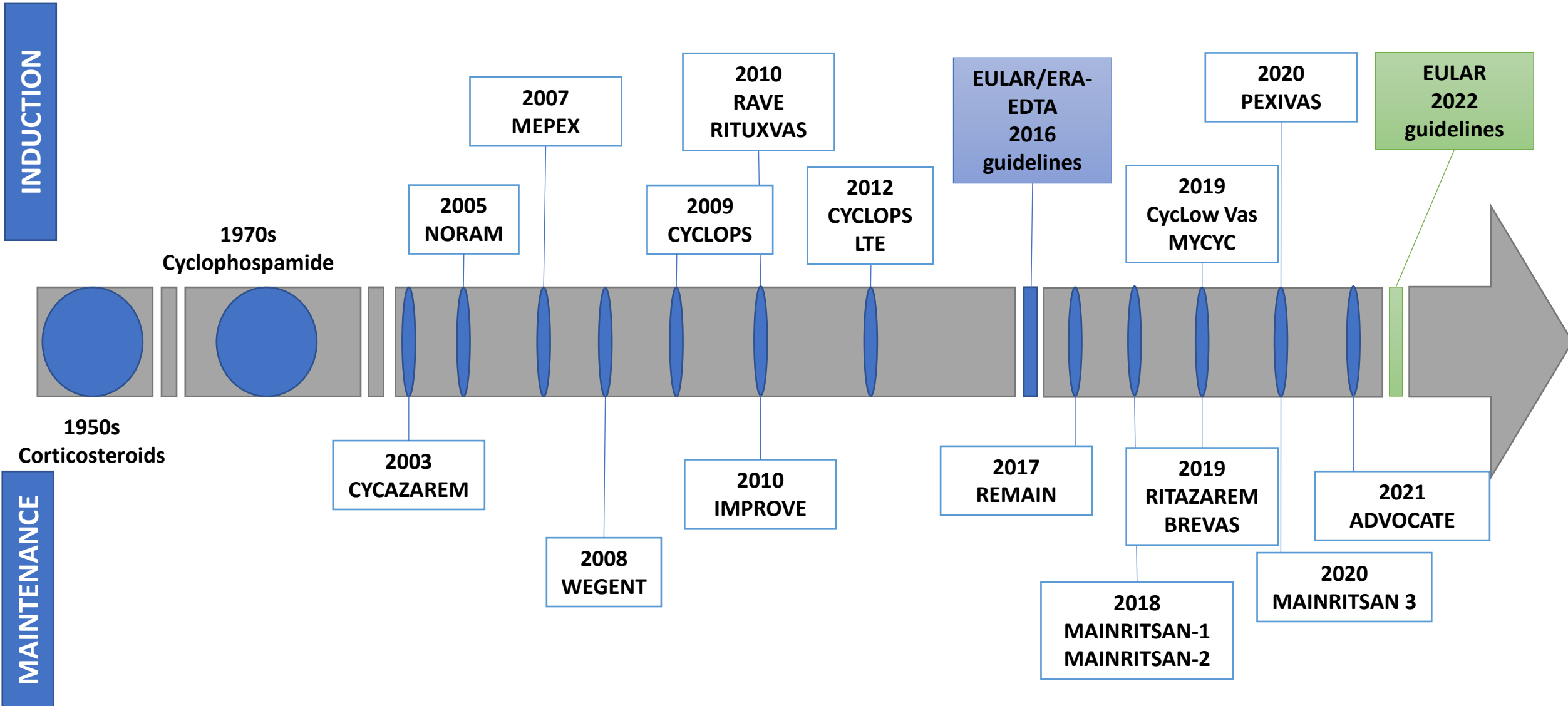
Θετικά PR3 αντισώματα



GPA

ACR/EULAR 2022 criteria
score 7

ANCA αγγειίτιδες: θεραπευτική



GPA/MPA management guidelines

Arthritis & Rheumatology

Vol. 0, No. 0, Month 2021, pp 1-18

DOI 10.1002/art.41773

© 2021, American College of Rheumatology

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology



2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis

Sharon A. Chung,¹ Carol A. Langford,² Mehrdad Mazza,³ A. Doyt L. Conn,⁸ Kathy A. Full,⁹ Peter C. Grayson,¹⁰ Maria Rennie L. Rhee,¹² Philip Seo,¹³ John H. Stone,¹⁴ Sa Ann Warner,¹⁸ Kevin Byram,¹⁹ Anisha B. Dua,⁷ Nedaa H. Yih Chang Lin,²³ Jason M. Springer,³ Marat Turgunbaev,¹¹ Reem A. Mustafa²⁵

Recommendation



EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

Bernhard Hellmich,¹ Beatriz Sanchez-Alamo,² Jan H Schirmer,³ Alvis Bertoni,^{4,5} Daniel Blockmans,⁶ Maria C Cid,⁷ Julia U Holle,⁸ Nicole Hollinger,¹ Omer Karadag,⁹ Andreas Kronbichler,^{10,11} Mark A Little,¹² Raashid A Luqmani,¹³ Alfred Mahr,¹⁴ Peter A Merkel,¹⁵ Aladdin J Mohammad,^{11,16} Sara Monti,^{17,18} Chetan B Mukhtyar,¹⁹ Jacek Musial,²⁰ Fiona Price-Kuiper,²¹ Y K Onno Teng,²² Benjamin Terrier,²³ Gunnar Tonboe,²⁴ Augusto Vaglio,²⁶ Dimitrios Vassilopoulos,²⁷ Peter van der Woude,²⁸ David Jayne¹¹

contents

www.kidney-international.org

VOL 105 | ISSUE 3S | MARCH 2024

kidney
INTERNATIONAL

KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis



GPA/MPA guidelines: definitions

Table 1. Definitions of selected terms used in the recommendations and ungraded position statements for GPA, MPA, and EGPA*



Term	Definition
Disease states	
Active disease	New, persistent, or worsening clinical signs and/or symptoms attributed to GPA, MPA, or EGPA and not related to prior damage
Severe disease	Vasculitis with life- or organ-threatening manifestations (e.g., alveolar hemorrhage, glomerulonephritis, central nervous system vasculitis, mononeuritis multiplex, cardiac involvement, mesenteric ischemia, limb/digit ischemia)
Nonsevere disease	Vasculitis without life- or organ-threatening manifestations (e.g., rhinosinusitis, asthma, mild systemic symptoms, uncomplicated cutaneous disease, mild inflammatory arthritis)
Remission	Absence of clinical signs or symptoms attributed to GPA, MPA, or EGPA, on or off immunosuppressive therapy
Refractory disease	Persistent active disease despite an appropriate course of immunosuppressive therapy
Relapse	Recurrence of active disease following a period of remission



Table 1 EULAR consensus definitions for disease activity states in AAV

Activity state	EULAR consensus definition
Active disease	Presence of typical signs, symptoms or other features (such as glomerulonephritis or pulmonary nodules) of active AAV
Remission	Absence of typical signs, symptoms, or other features of active AAV with or without immunosuppressive therapy
Sustained remission	Absence of typical signs, symptoms, or other features of active AAV over a defined time period with or without immunosuppressive therapy
Response	≥50% reduction of disease activity score and absence of new manifestations
Relapse	Recurrence of active AAV after a period of remission
Refractory	Unchanged or increased signs, symptoms or other features of active AAV after a period of standard induction therapy. Damage, infections, side effects of treatment or comorbidities as potential causes of the persistent or worsened disease manifestations need to be ruled out.

AAV, antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.



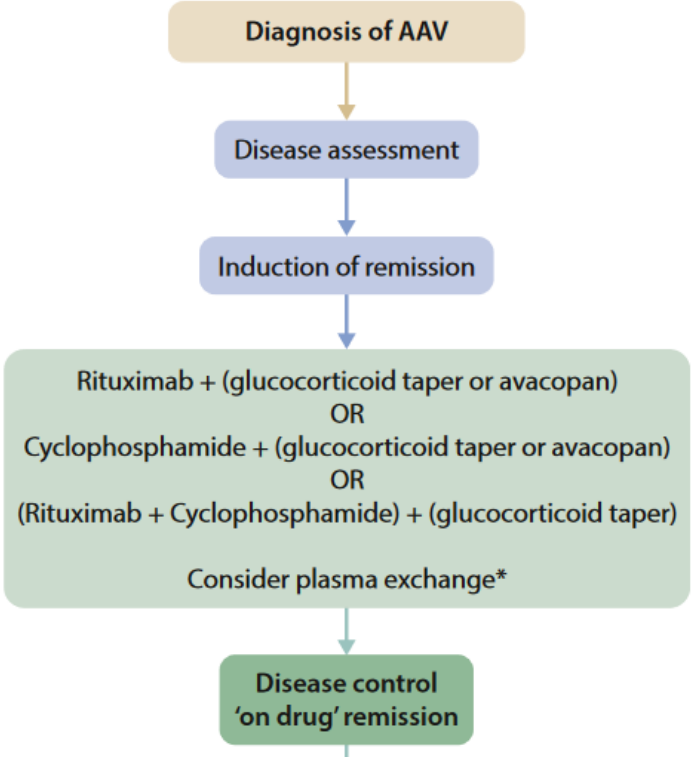
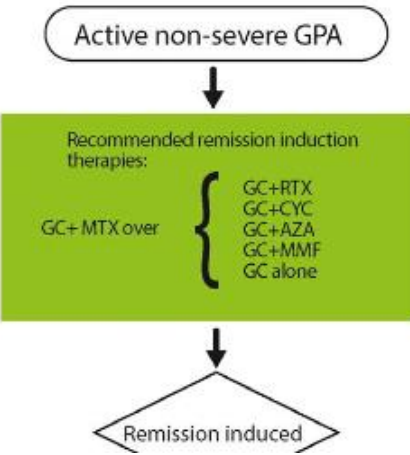
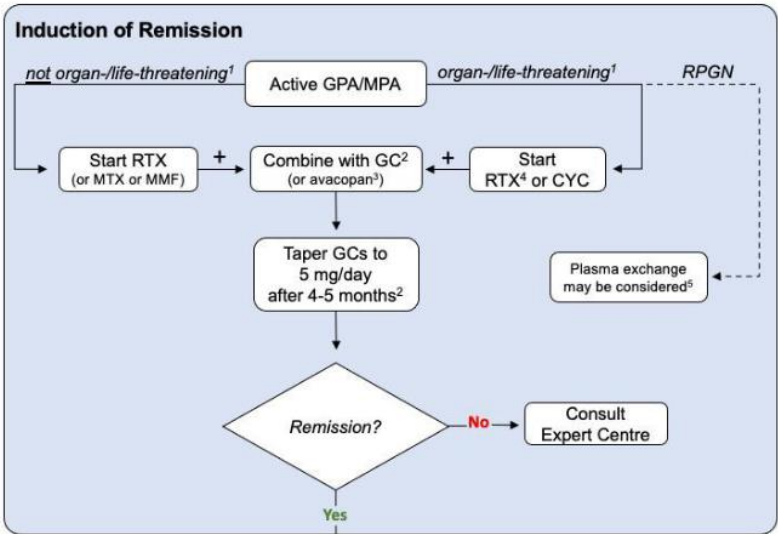
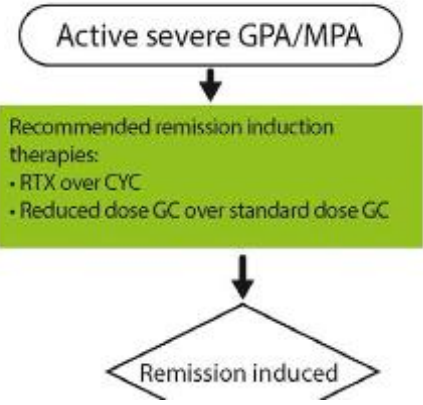
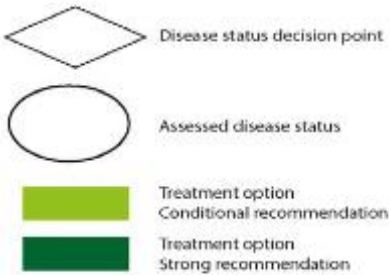
Disease activity of ANCA-associated vasculitis represents signs or symptoms attributable to active disease in any organ system.

Remission is defined as the absence of manifestations of vasculitis and GN (BVAS=0). For GN, it is defined as a stable or improved glomerular filtration rate. While hematuria and proteinuria are present at times of active disease and can resolve completely, their persistence does not necessarily imply active disease.

Relapse is defined as the occurrence of increased disease activity after a period of partial or complete remission. A return or increase of hematuria with proteinuria may indicate a kidney relapse. Relapse can be divided into major or minor, with major relapses defined as life- or organ-threatening. Examples of major relapse include diffuse alveolar hemorrhage, subglottic stenosis, GN or vasculitis threatening vision.

Treatment-resistant disease is defined as the persistence of or appearance of kidney and/or systemic manifestations of vasculitis, while receiving treatment equal in intensity to initial immunosuppressive therapy.

GPA/MPA guidelines: remission induction



RTX vs CYC in induction remission

Rituximab

- Favorable side effect profile
 - Neutropenia
 - Fertility
 - Alopecia
 - Concern for malignancy
- Previously treated with CYC



Cyclophosphamide

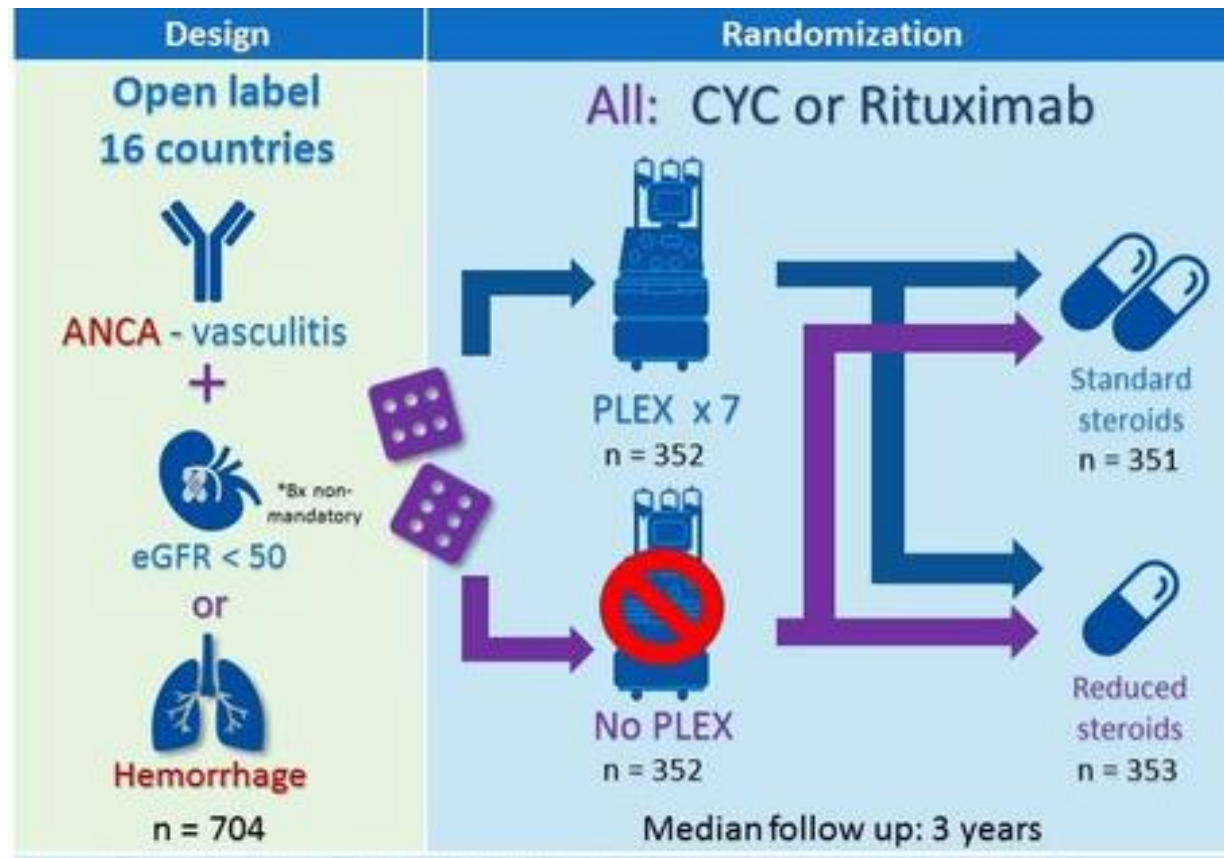
- More severe disease:
 - Pulmonary haemorrhage
 - Severe kidney disease
- Previously treated with RTX

Combination?

RITUXVAS
CycLowVas

Other considerations in induction remission

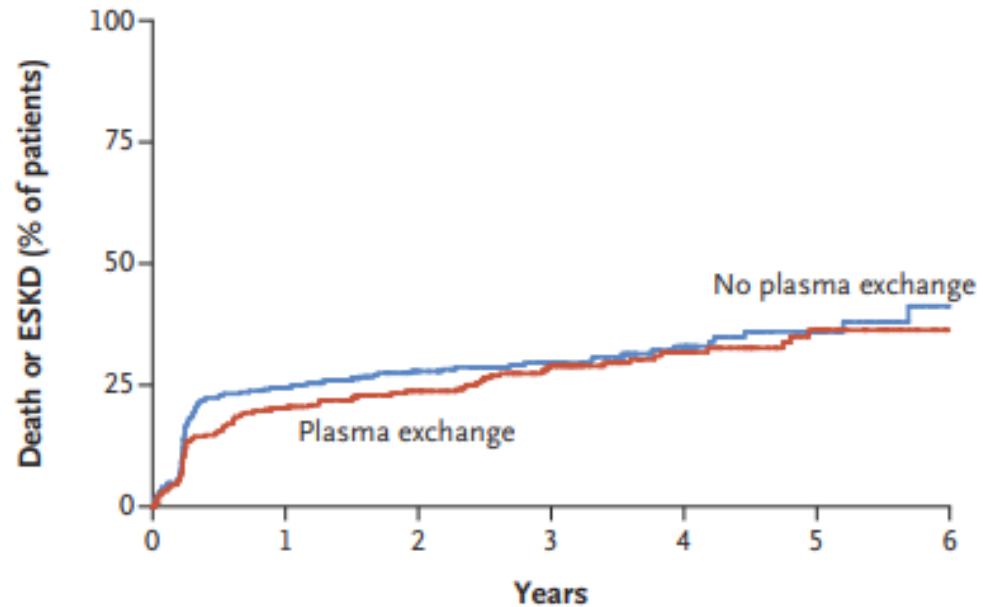
PEXIVAS: Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis



- ✓ 2-by-2 factorial design attempting to answer 2 questions:
 - PLEX
 - Steroid regimen
- ✓ **N=704 patients**
 - ~29% creat > 500 μ mol/L or dialysis
 - ~27% DAH (severe DAH <10%)
- ✓ Primary outcome: Composite of death or ESRD

To PLEX or not to PLEX: that is the question...

A Primary Outcome According to Plasma Exchange

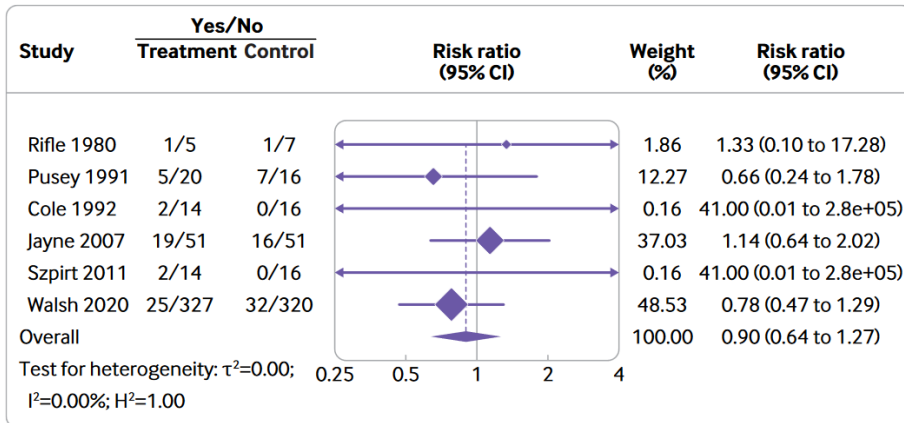


No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
No plasma exchange	352	244	183	136	82	44	10
Plasma exchange	352	252	186	135	82	43	10

PLEX	No PLEX	HR (95%CI)
28.4%	31.0%	0.86 (0.65-1.13)

PLEX did not result in a lower incidence of death or ESKD than no PLEX

To PLEX or not to PLEX: that is the question...

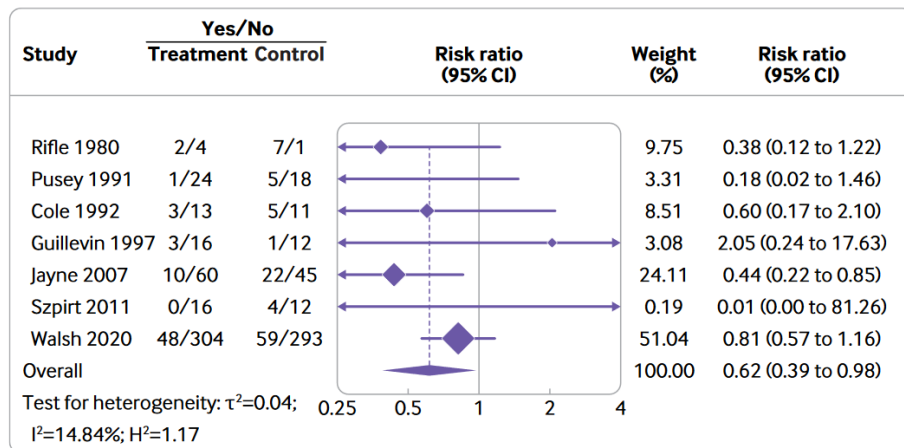


No effect of PLEX on mortality

Consider PLEX

1. at high risk for kidney failure
(large chance of benefit)
2. At low risk for infections
(low risk of harm)

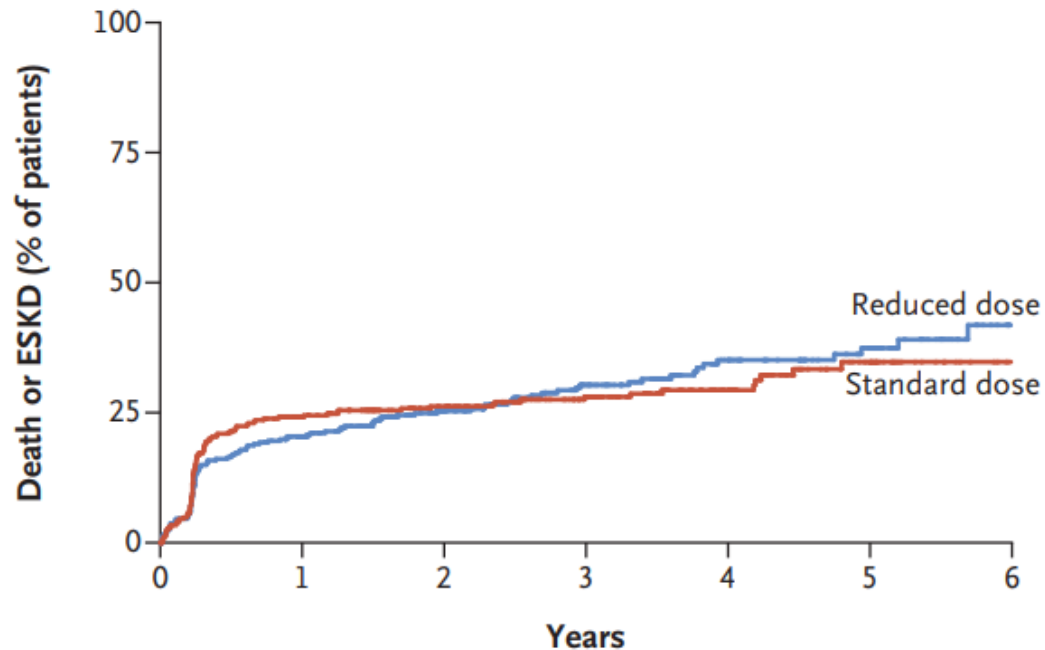
Young patient with high creatinine at baseline and need for dialysis



Likely protective for ESRD

Use less steroids: there is no question!

B Primary Outcome According to Glucocorticoid Regimen



No. at Risk

Reduced dose	353	256	185	133	80	48	9
Standard dose	351	240	184	138	84	39	11

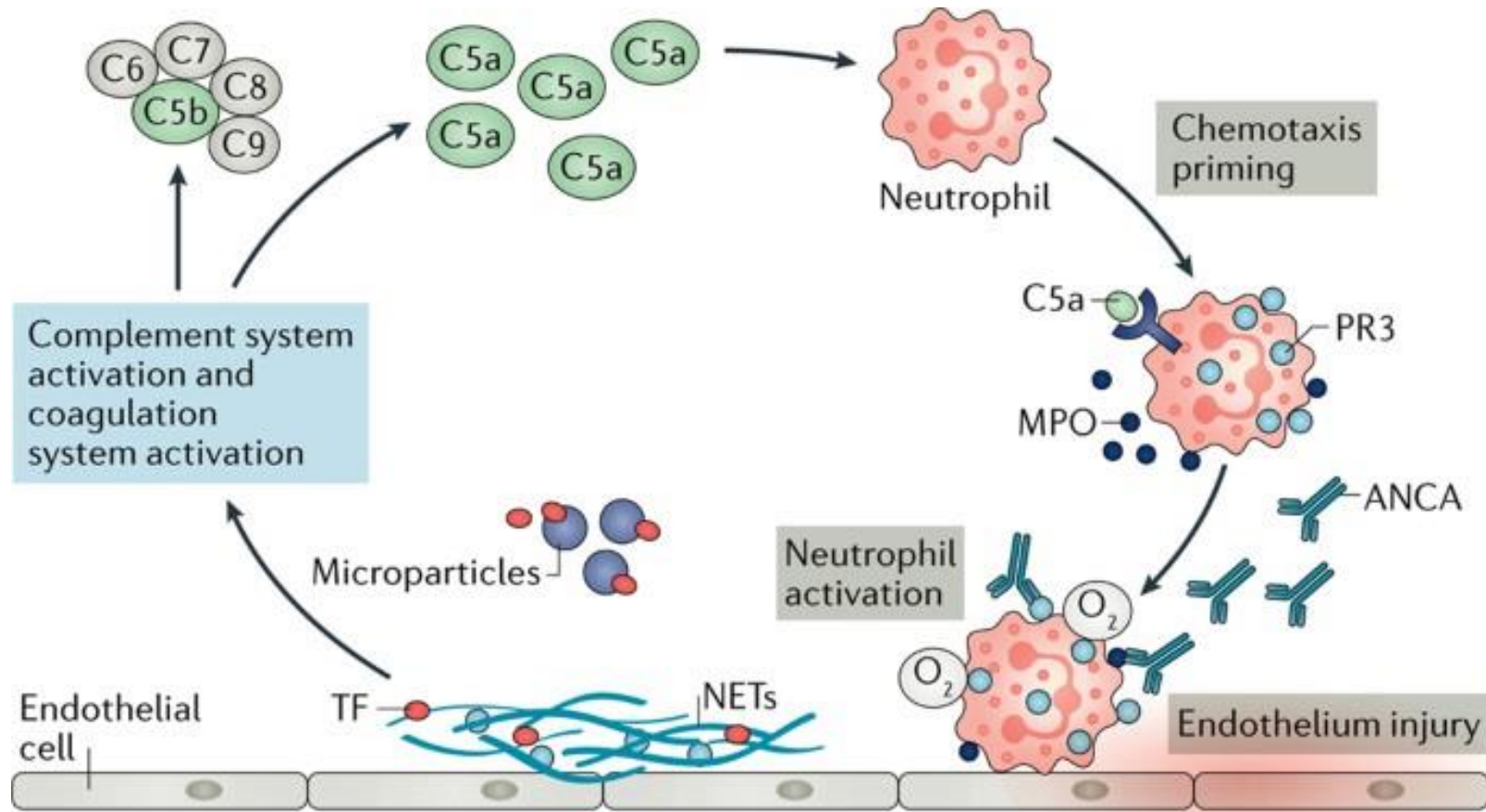
	Standard dose	Reduced dose	
Primary outcome	25.5%	27.9%	ARD=2.3% (-4.5 - 9.1 CI)
Serious infections	33.0%	27.2%	IRR=0.69 (0.52-0.93 CI)

Το σχήμα με τη μειωμένη δόση GCs δεν ήταν κατώτερο της συνήθους δόσης και συσχετίστηκε με λιγότερες λοιμώξεις

Use less steroids: there is no question!

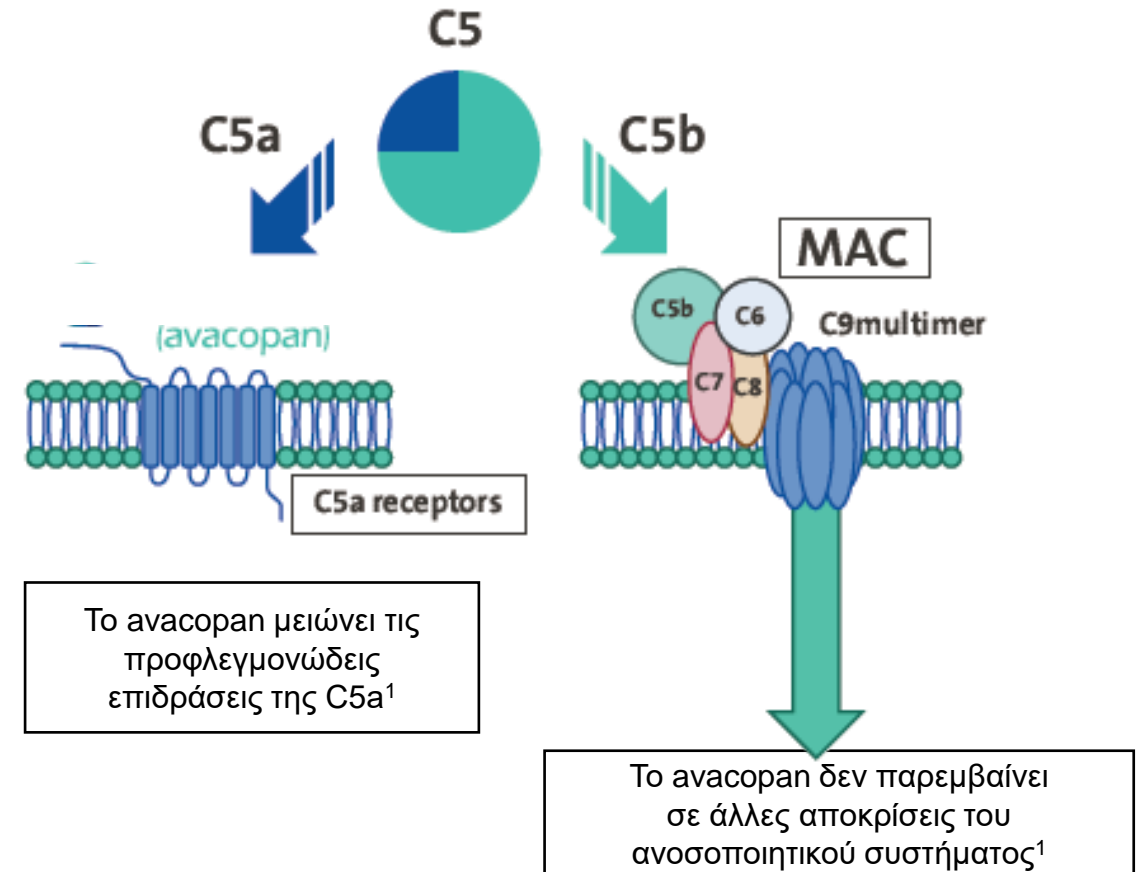
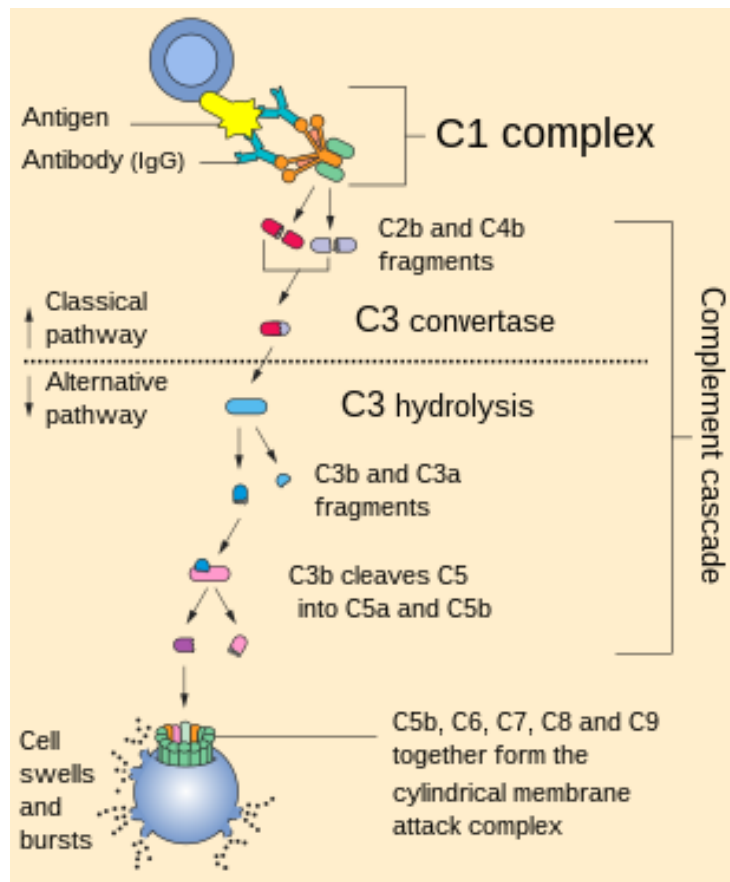
Week	Standard			Reduced-dose		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
	pulse	pulse	pulse	pulse	pulse	pulse
1	50	60	75	50	60	75
2	50	60	75	25	30	40
3-4	40	50	60	20	25	30
5-6	30	40	50	15	20	25
7-8	25	30	40	12.5	15	20
9-10	20	25	30	10	12.5	15
11-12	15	20	25	7.5	10	12.5
13-14	12.5	15	20	6	7.5	10
15-16	10	10	15	5	5	7.5
17-18	10	10	15	5	5	7.5
19-20	7.5	7.5	10	5	5	5
21-22	7.5	7.5	7.5	5	5	5
23-52	5	5	5	5	5	5
>52	Investigators' Local Practice			Investigators' Local Practice		

AAV pathophysiology and the role of complement



Avacopan: C5aR inhibitor

Το avacopan στοχεύει εκλεκτικά τον C5aR – δεν επηρεάζει το σχηματισμό του MAC^{1,2}



• AAV, ANCA-associated vasculitis; ANCA, anti-neutrophil cytoplasm antibodies; C, complement protein; MAC, membrane attack complex; MoA, mechanism of action.

1. Bekker P, et al. *PLoS One* 2016;11(10):e0164646.
2. Thurman JM, Holers VM. *J Immunol* 2006;176(3):1305–10.

ADVOCATE trial: avacopan vs PBO on top of SOC

Aim¹⁻³

To compare the ability of an Avacopan-based regimen to achieve and sustain remission in AAV (GPA/MPA) vs a GC-based regimen



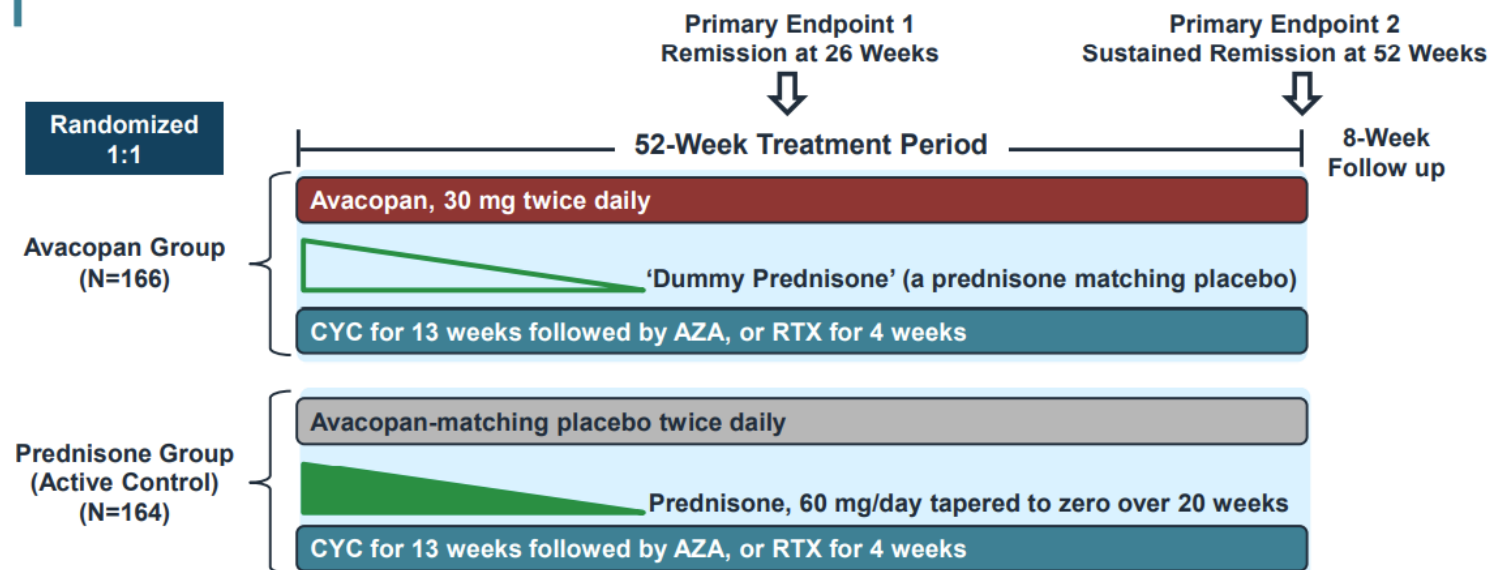
All arms of the study received one of three SoC regimens¹

- IV RTX for 4 weeks **OR**
IV CYC (CYCLOPS) **OR**
oral CYC for 14 weeks
- From Week 15 onward, CYC was followed by oral AZA at 2 mg/kg/day



Inclusion criteria:¹

- Age ≥ 12 years
- Newly diagnosed or relapsing GPA/MPA
- PR3 or MPO-ANCA positive
- An eGFR of ≥ 15 mL/min/1.73 m²

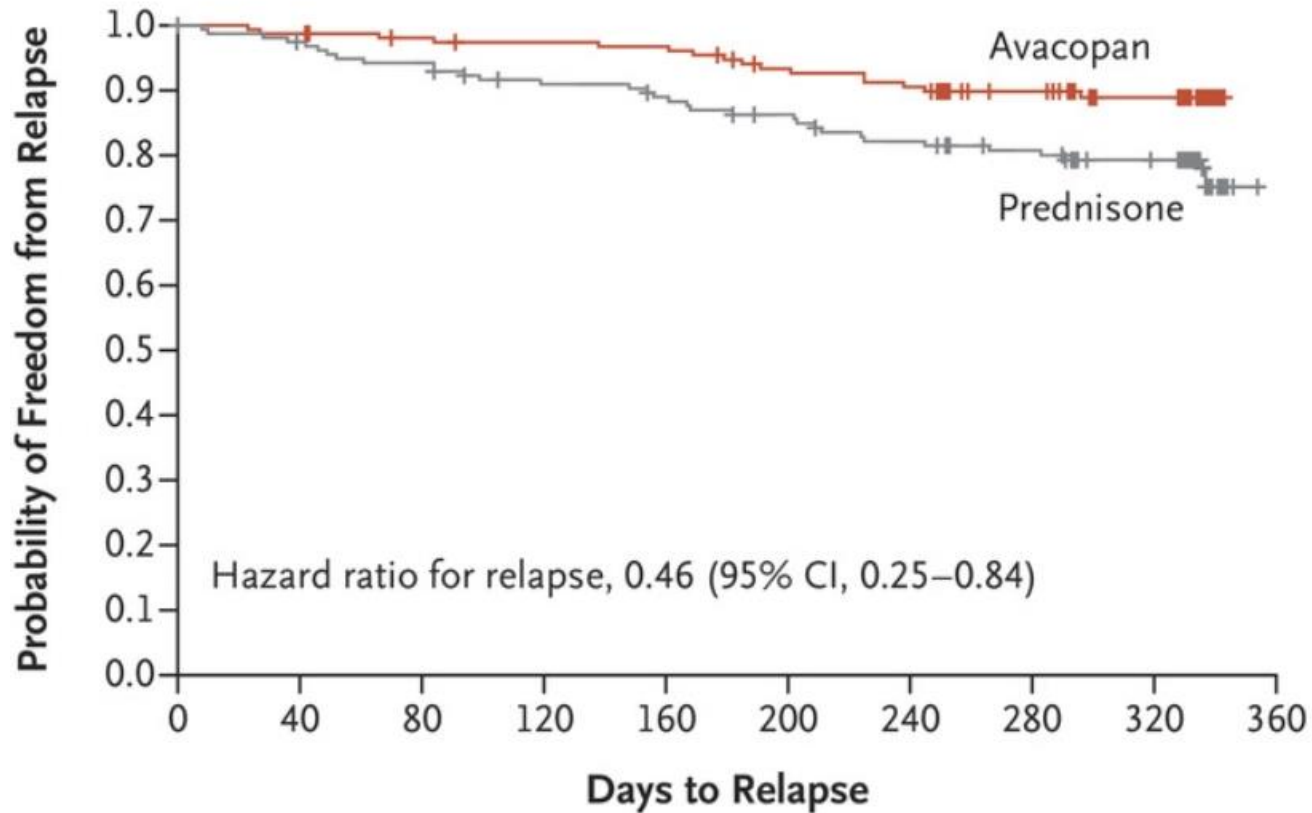


1. Merkel PA, et al. *JMIR Res Protoc* 2020;9(4):e16664.

2. Jayne D, et al. *N Engl J Med* 2021;384(7):599–609.

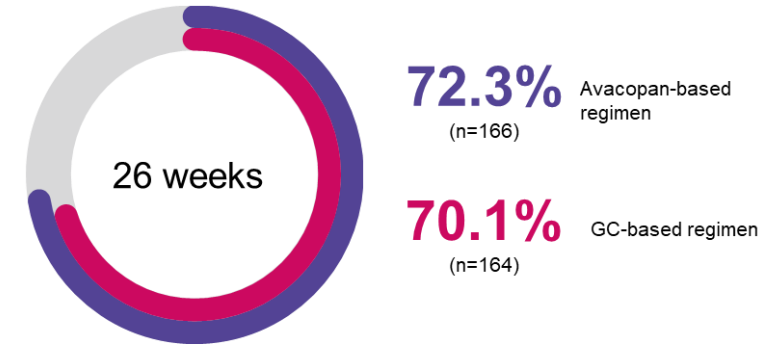
3. ClinicalTrials.gov. NCT02994927.

ADVOCATE trial: results



Equivalent disease remission (week 26)

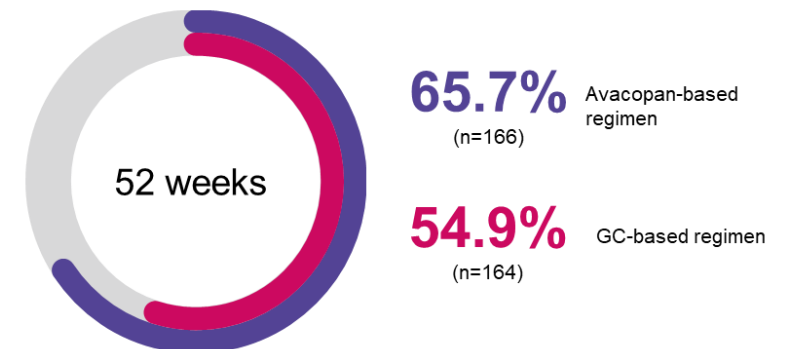
Avacopan-based regimen demonstrated equivalent remission at 26 weeks vs GC-based regimen



P<0.0001 for non-inferiority

Superior sustained remission (week 52)

Avacopan-based regimen demonstrated superior sustained remission at 52 weeks vs GC-based regimen



P=0.007 for superiority

Avacopan: when to consider

- ✓ Early
- ✓ In patients with severe kidney involvement
- ✓ In patients with high for CS related complications

GPA/MPA guidelines: remission maintenance



Severe GPA

Remission induced

Yes

No

Recommended remission maintenance therapies in order of preference:
 1. RTX
 2. MTX or AZA
 3. MMF or LEF

Recommend switching to a different remission induction agent (RTX or CYC) over combining remission induction agents

Non-severe GPA

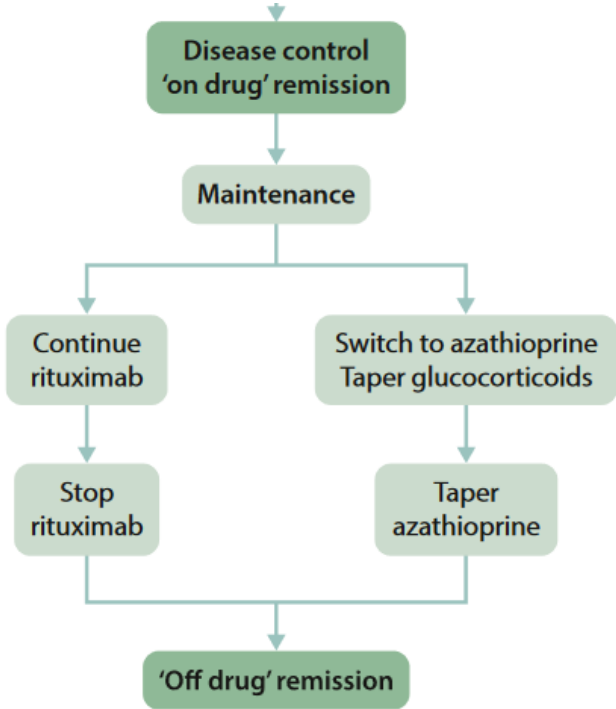
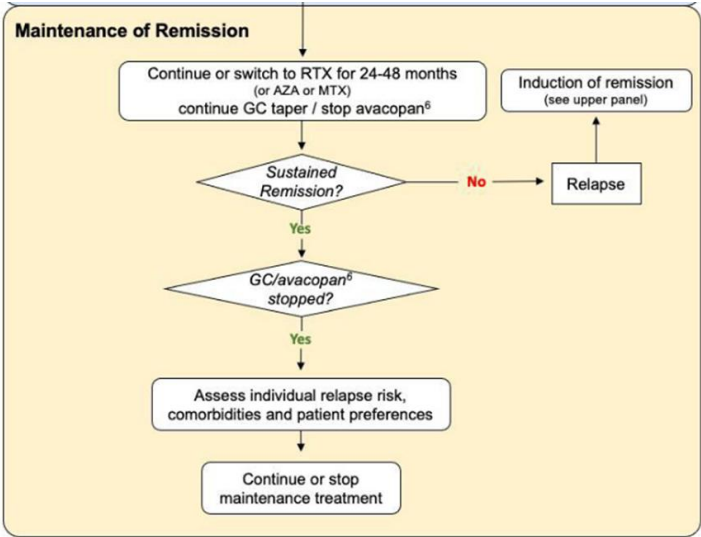
Remission induced

Yes

No

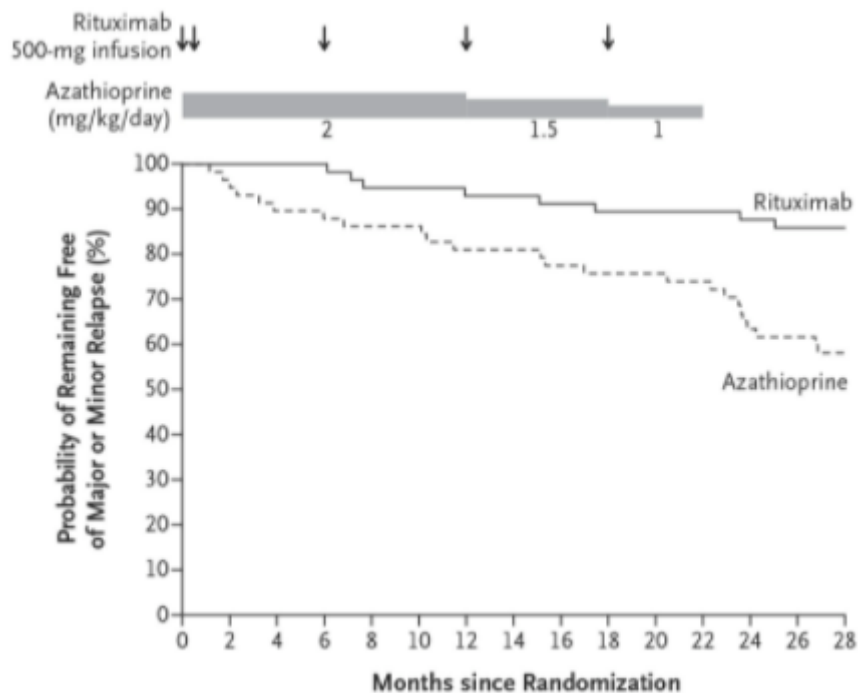
Remission on MTX, AZA, or MMF: Continue same medication for remission maintenance;
 Remission on RTX or CYC: consider RTX, MTX, AZA, LEF for remission maintenance

Consider switching to a different remission induction agent listed in previous box



RTX is invaluable in remission maintenance

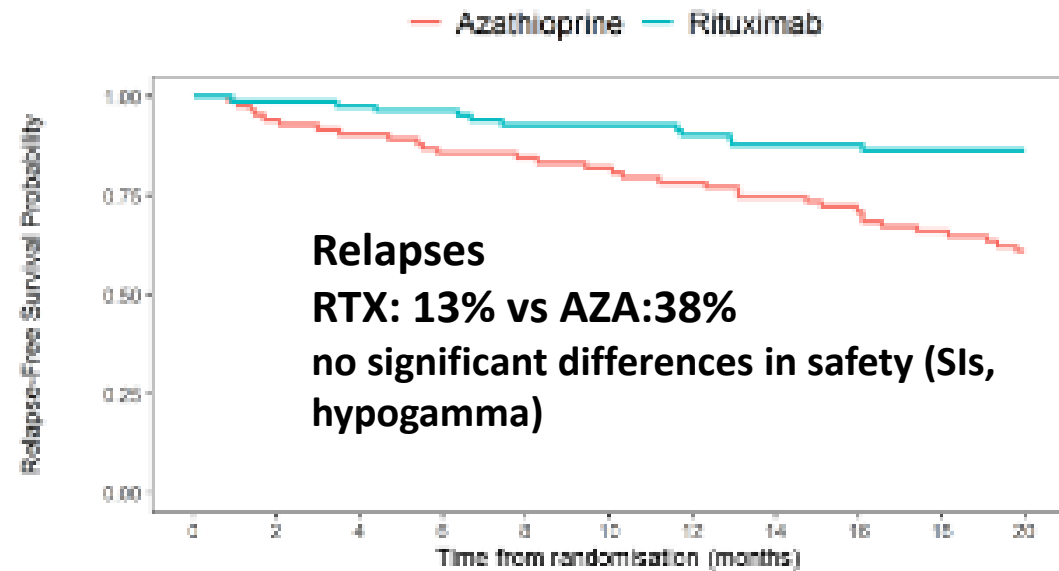
MAINRITSAN



RTX superior to AZA in maintaining sustained remission at month 28

Guillevin et al NEJM 2014

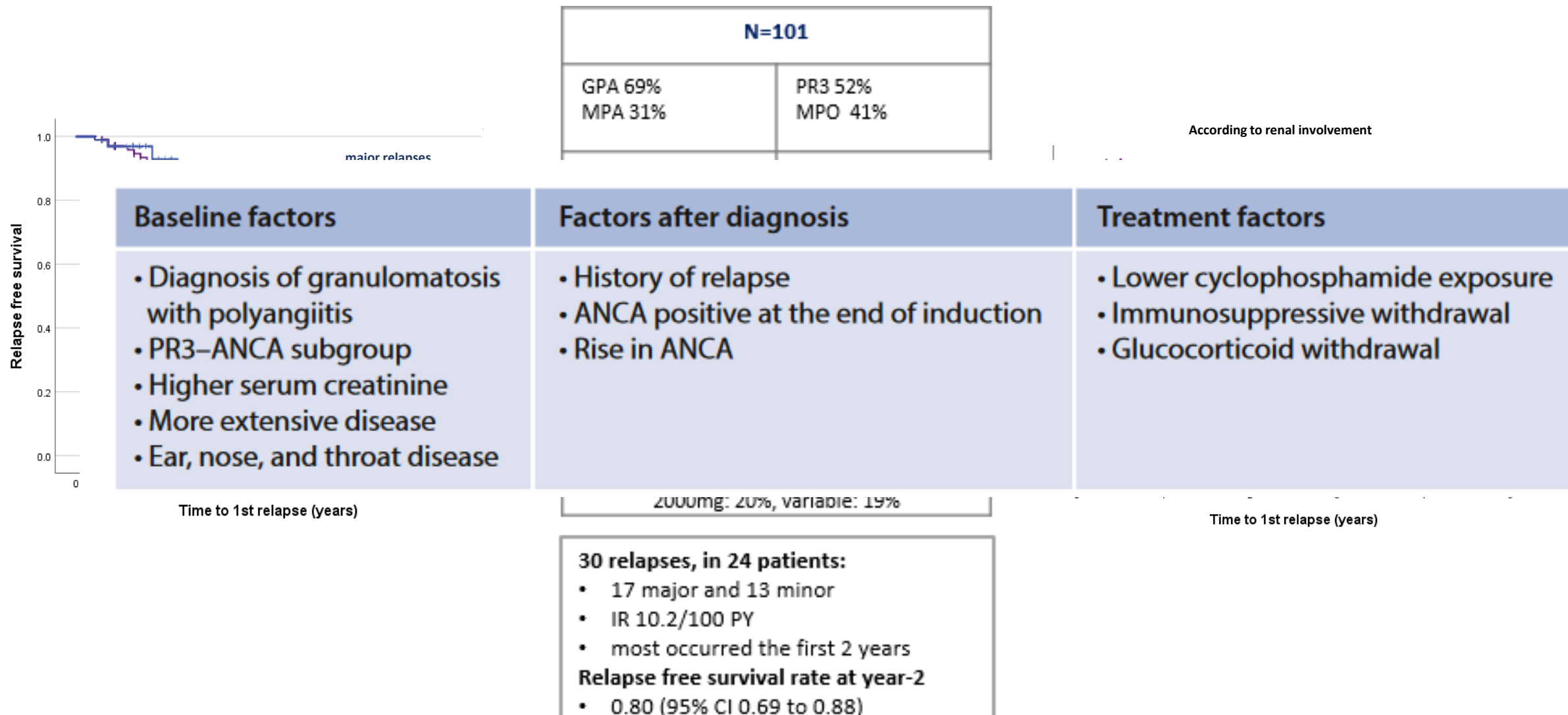
RITAZAREM



RTX superior to AZA in maintaining remission in AAV patients who have relapsed after induction

Smith et al OP0026 ARD 2020

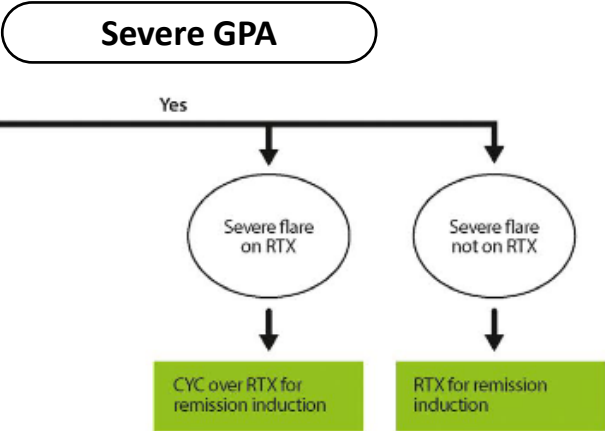
GPA/MPA guidelines: relapse



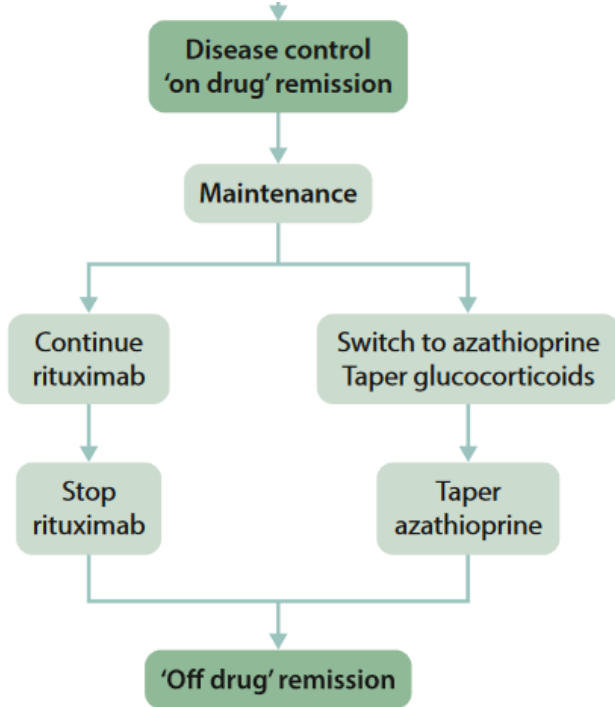
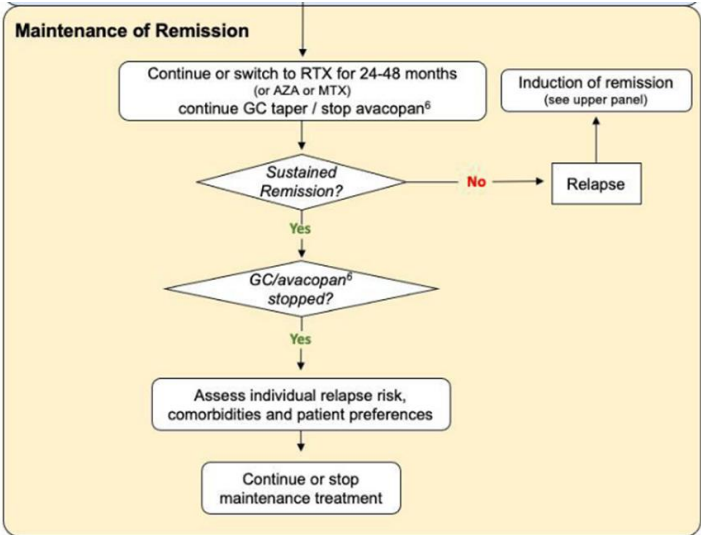
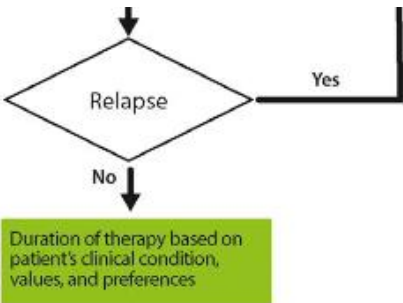
N=101	
GPA 69% MPA 31%	PR3 52% MPO 41%

According to renal involvement

GPA/MPA guidelines: relapse



Non-severe GPA





Συμπερασματικά

Συμπερασματικά: Άλλαξε κάτι στη...

Διάγνωση των ANCA αγγειίτιδων

- Νέα κριτήρια κατάταξης
Θα βοηθήσουν στην καλύτερη ομαδοποίηση των ασθενών και την ομογενοποίηση των πληθυσμών προς μελέτη
- Πρακτικά **ΌΧΙ** στη διάγνωση

Θεραπευτική αντιμετώπιση των ANCA αγγειιτίδων

- Λιγότερα κορτικοστεροειδή
- Απομακρυνόμαστε από την πλασμαφαίρεση
- αντι-CD20 θεραπεία: πολύτιμη στην επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης
- Αναστολή συμπληρώματος (anacorap): σημαντική βοήθεια στο μέλλον (και στο παρόν?) της αντιμετώπισης δύσκολων ασθενών

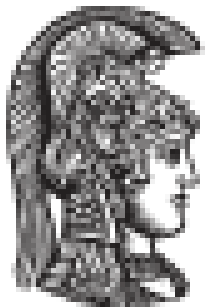
THANK YOU!



rheumhippo@gmail.com



ckoutsianas@gmail.com



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



Ι Ι Ι Ι Ο Κ Ρ Α Τ Ε Ι Ο



MJR
@MJR_journal