

Η θεραπεία με βιολογικό παράγοντα σε ασθενείς με EGPA: Αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και κλινική εμπειρία



Τσαλαπάκη Χριστίνα
Ρευματολόγος, Επιμελήτρια Α'
Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

Καλαμάτα 31/05/2024



Conflict of interest

Τα τελευταία 2 έτη έχω λάβει τιμητική αμοιβή από τις εταιρίες
UCB, Amgen, Eli-Lilly, Abbvie, Pfizer

Τιμητική αμοιβή από την εταιρία GSK για τη
σημερινή παρουσίαση

Θέματα συζήτησης

- ✓ Βασική παθοφυσιολογία EGPA
- ✓ Θεραπευτικός αλγόριθμος για την EGPA/ EULAR guidelines (updated)
- ✓ Βιολογικοί παράγοντες στην EGPA, αποτελεσματικότητα-ασφάλεια.

Περίπτωση ασθενούς #1

♀ 45 ετών

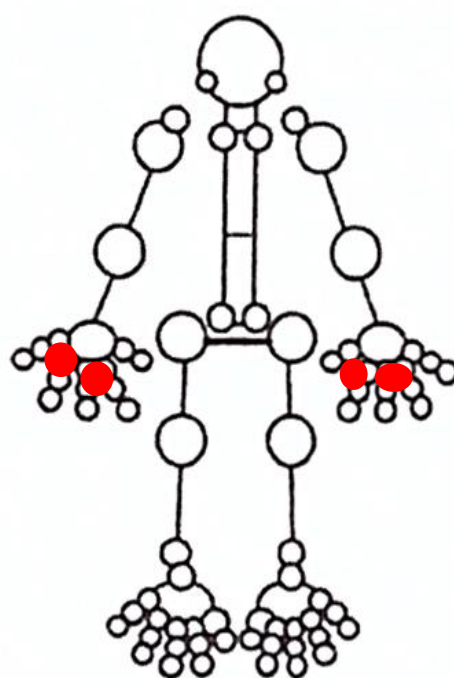
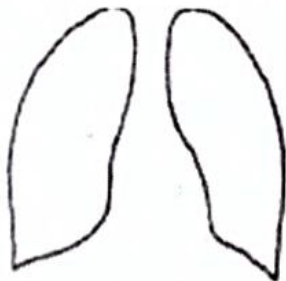
- πυρετό από μηνός
- αρθραλγίες άνω άκρων

Ατομικό αναμνηστικό
Άσθμα
Ρινικοί πολύποδες
ΣΔ 1

Αντικειμενική εξέταση

Θ 38,2° C

Αναπνευστικό: κφ



WBC (EOS)	12.100 (4535 #)
HB/Hct	12.6/39
PLTs	250.000
Cr	0.9
AST/ALT	25/30
TKE	60mmHr
CRP	22 mg/dl
ANCA	MPO (+)

CLASSIFICATION CRITERIA FOR **EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**

CONSIDERATIONS WHEN APPLYING THESE CRITERIA

- These classification criteria should be applied to classify a patient as having eosinophilic 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

Obstructive airway disease	+3
Nasal polyps	+3
Mononeuritis multiplex	+1

LABORATORY AND BIOPSY CRITERIA

Blood eosinophil count $\geq 1 \times 10^9$ /liter	+5
Extravascular eosinophilic-predominant inflammation on biopsy	+2
Positive test for cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) or antiproteinase 3 (anti-PR3) antibodies	-3
Hematuria	-1

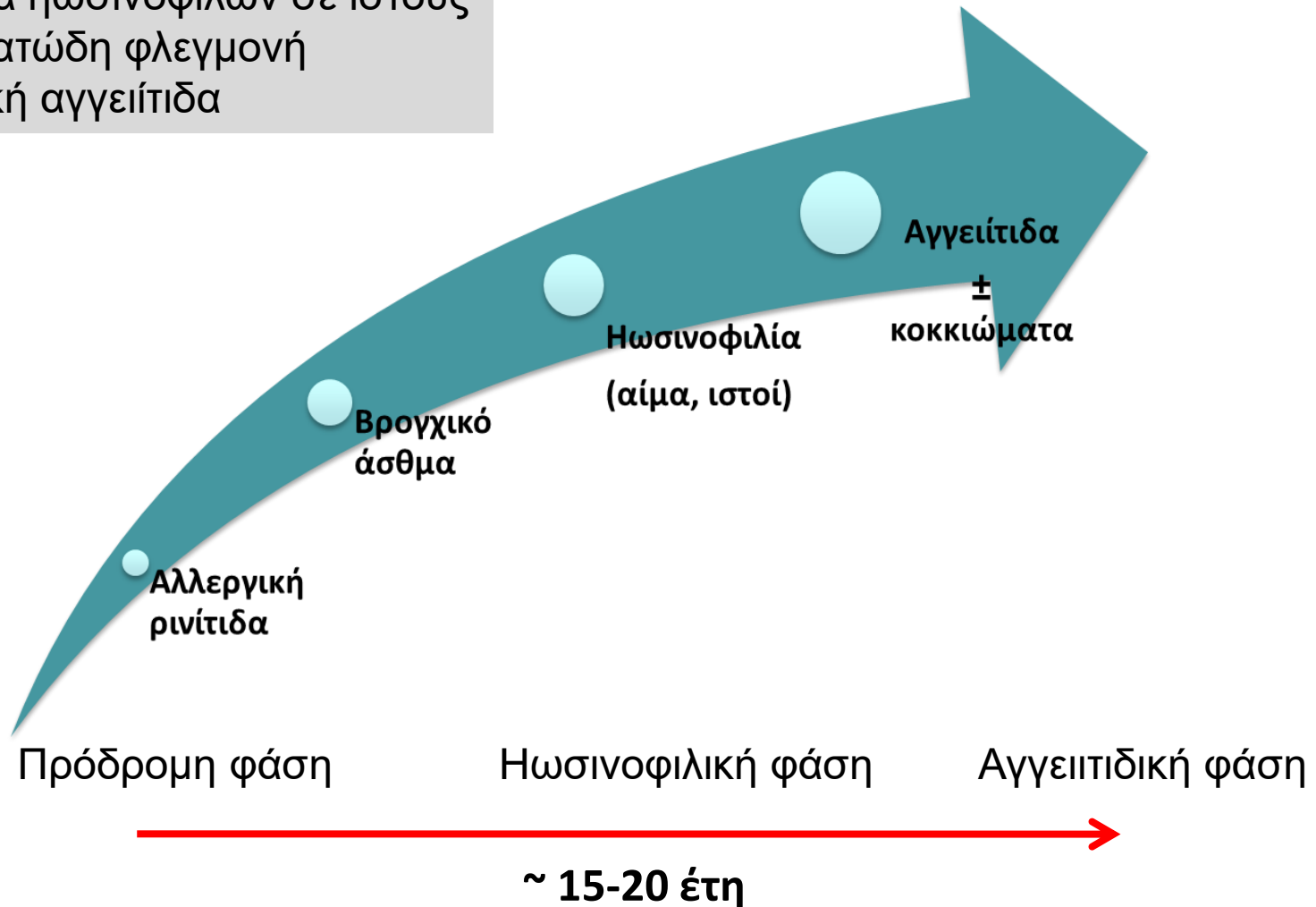
Sum the scores for 7 items, if present. A score of ≥ 6 is needed for classification of **EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS**.

Sensitivity 85%, Specificity 99%

➤ **Διάγνωση : Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα**

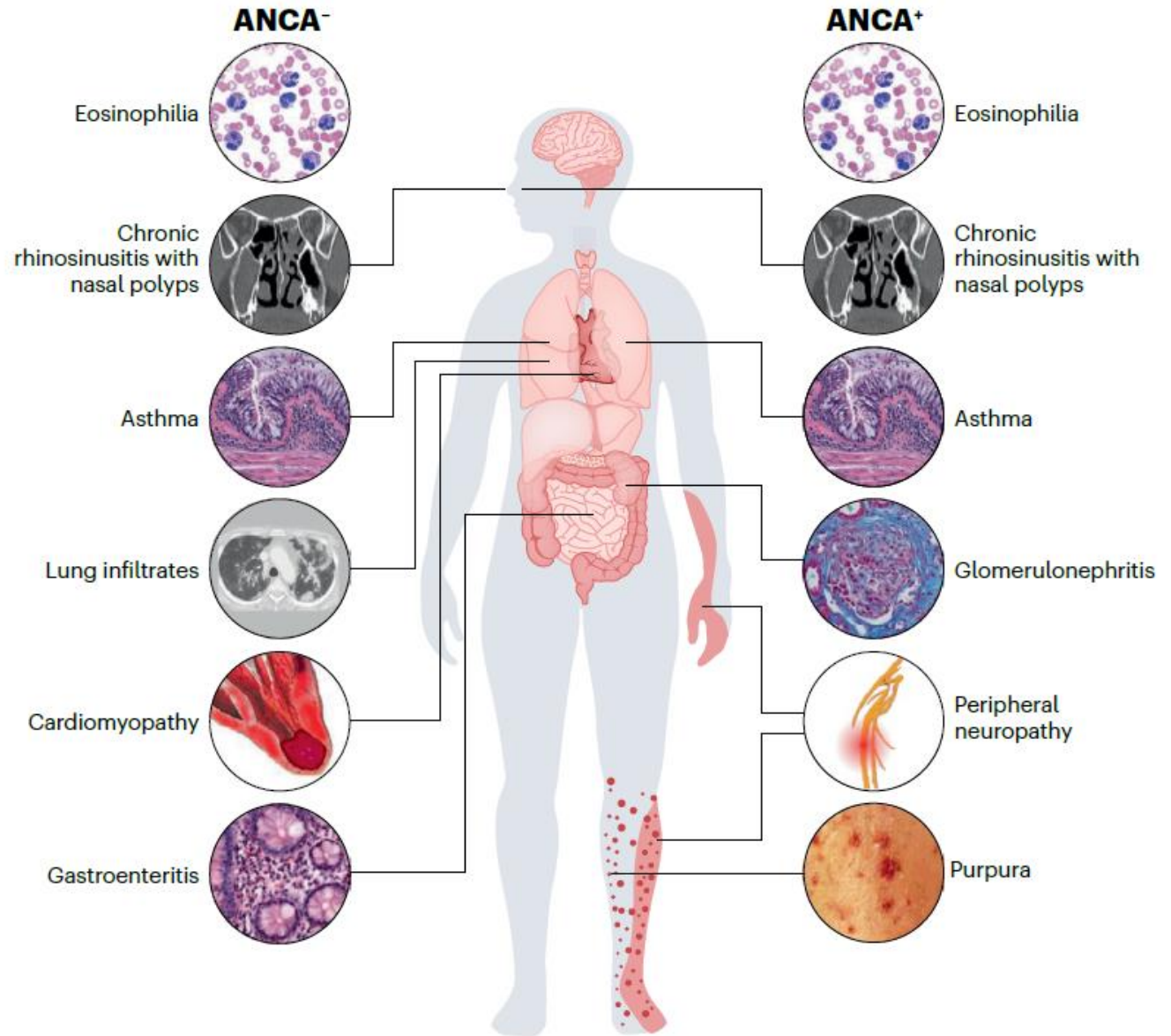
Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα

Παρουσία ηωσινοφίλων σε ιστούς
Κοκκιωματώδη φλεγμονή
Νεκρωτική αγγειίτιδα



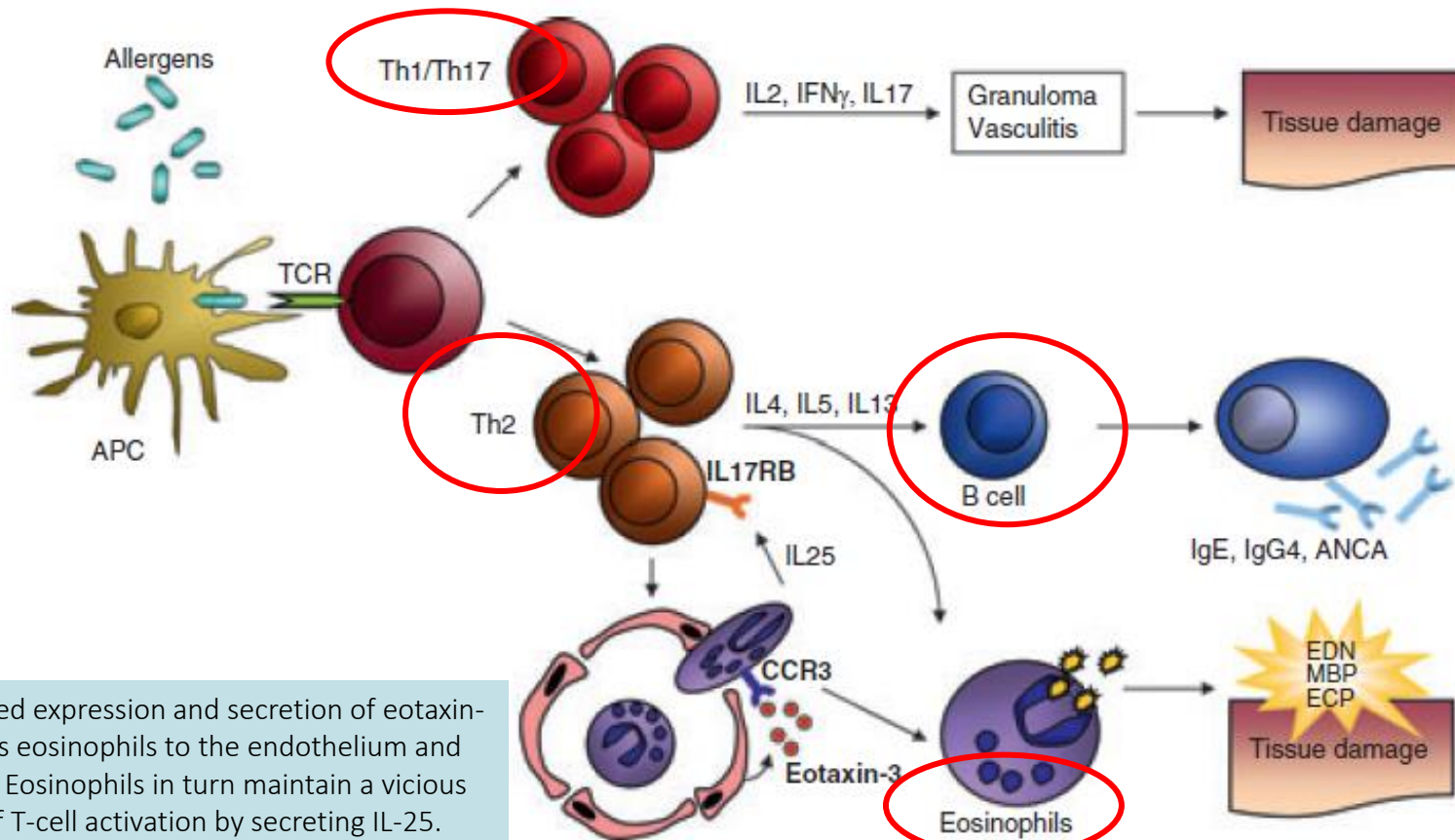
Κλινική εικόνα : ANCA (+) / (-)

ANCA (+) : 40%
Συνήθως P ANCA



Παθοφυσιολογία νόσου

T cells secrete Th1- (IFN- γ), Th17- (IL-17) and Th2- (IL-4, IL-13, IL-5) associated cytokines and activate eosinophils.

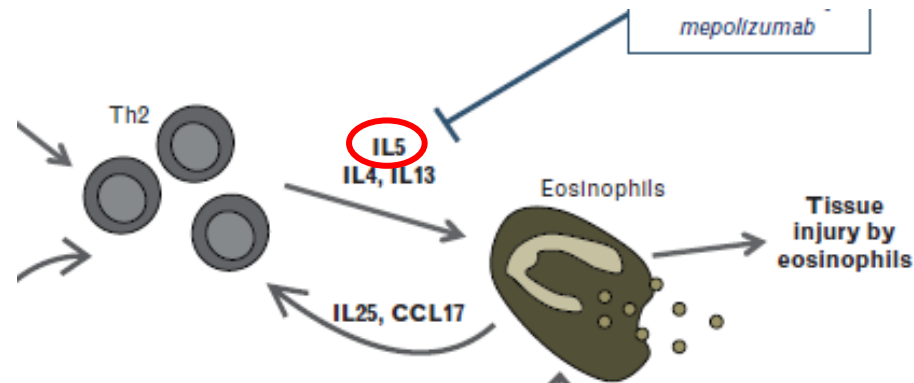


Increased expression and secretion of eotaxin-3 guides eosinophils to the endothelium and tissues. Eosinophils in turn maintain a vicious circle of T-cell activation by secreting IL-25.

Local degranulation of activated eosinophils finally causes damage, necrosis and fibrosis to tissues and vessels.

Στοχεύοντας το ηωσινόφιλο

Βιολογικοί παράγοντες ως θεραπευτική επιλογή στην EGPA



➤ Ρόλος IL-5

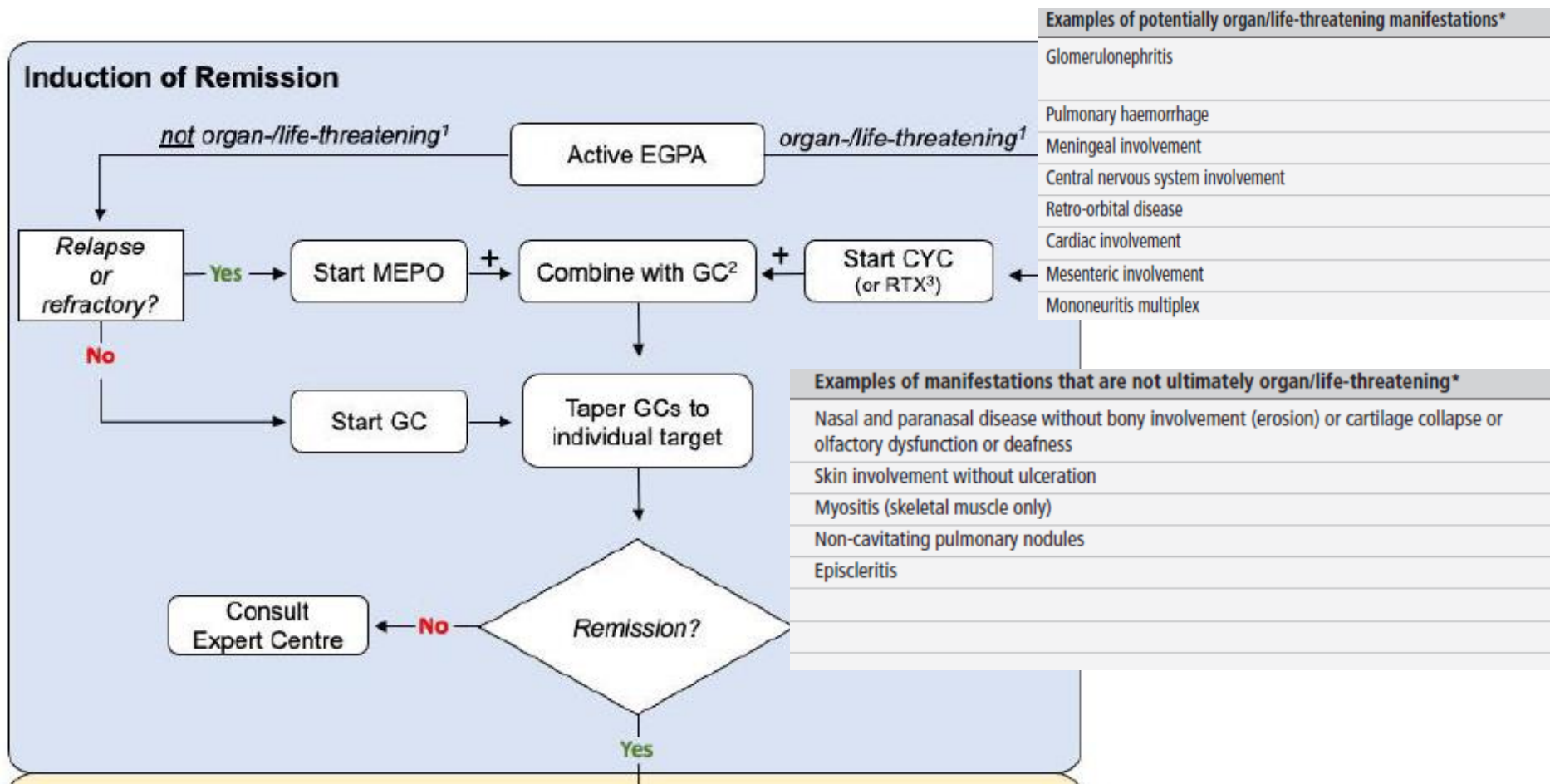
Ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό,
την ωρίμανση και τη διαφοροποίηση των ηωσινοφίλων
↑ επίπεδα σε EGPA

➤ Mepolizumab

Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι IL-5
Ένδειξη: Ηωσινοφιλικό άσθμα (100mg qmo)

Θεραπευτική προσέγγιση

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



Mepolizumab σε EGPA: MIRRA trial

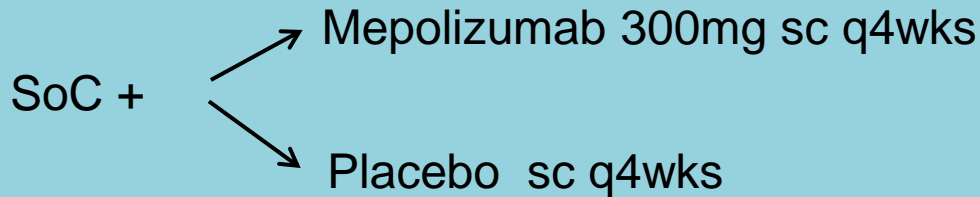
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

M.E. Wechsler, P. Akuthota, D. Jayne, P. Khoury, A. Klion, C.A. Langford, P.A. Merkel, F. Moosig, U. Specks, M.C. Cid, R. Luqmani, J. Brown, S. Mallett, R. Philipson, S.W. Yancey, J. Steinfeld, P.F. Weller, and G.J. Gleich, for the EGPA Mepolizumab Study Team*

n=136 ασθενείς
υποτροπιάζουσα/ανθεκτική EGPA



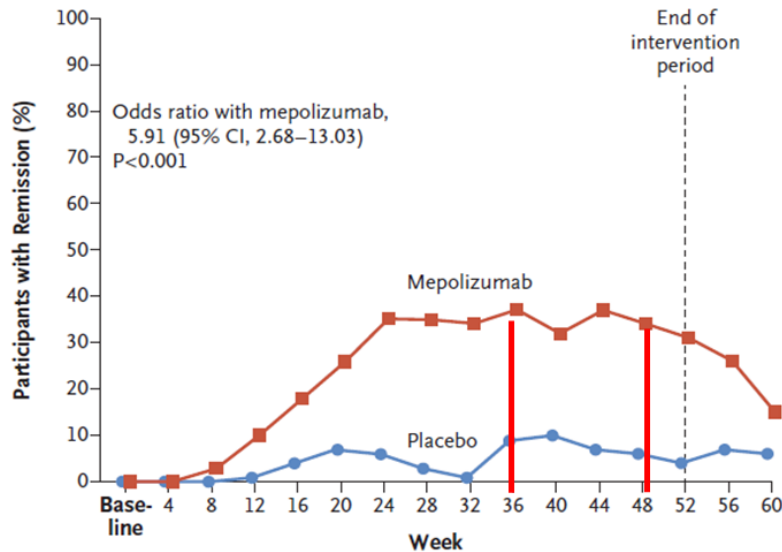
Για 52 εβδ.

Στόχος
Επίτευξη και διατήρηση ύφεσης
BVAS 0, Pre <4mg/d

Characteristic	Mepolizumab (N = 68)	Placebo (N = 68)
Age — yr	49±12	48±14
Male sex — no. (%)	26 (38)	30 (44)
ANCA-positive status — no. (%) [†]	7 (10)	6 (9)
Absolute eosinophil count per cubic millimeter [‡]	177±1.29	172±1.35
BVAS >0 — no. (%) [§]	37 (54)	48 (71)
Prednisolone or prednisone dose — mg/day		
Median	12.0	11.0
Range	7.5–40.0	7.5–50.0
Immunosuppressive therapy at baseline — no. (%)	41 (60)	31 (46)
EGPA diagnostic disease characteristics — no. (%)		
Asthma with eosinophilia	68 (100)	68 (100)
Biopsy evidence [¶]	25 (37)	31 (46)
Neuropathy	32 (47)	24 (35)
Nonfixed pulmonary infiltrates	50 (74)	48 (71)
Sinonasal abnormality	64 (94)	64 (94)
Cardiomyopathy ^{**}	13 (19)	7 (10)
Glomerulonephritis	1 (1)	0
Alveolar hemorrhage	3 (4)	1 (1)
Palpable purpura	9 (13)	8 (12)
ANCA-positive status	13 (19)	13 (19)
Relapsing disease — no. (%)	51 (75)	49 (72)
Refractory disease — no. (%)	34 (50)	40 (59)
Duration since diagnosis of EGPA — yr	5.2±4.4	5.9±4.9
Immunosuppressive therapy since diagnosis — no. (%)	56 (82)	49 (72)

Μεπολιζουμαβ σε EGPA: MIRRA trial

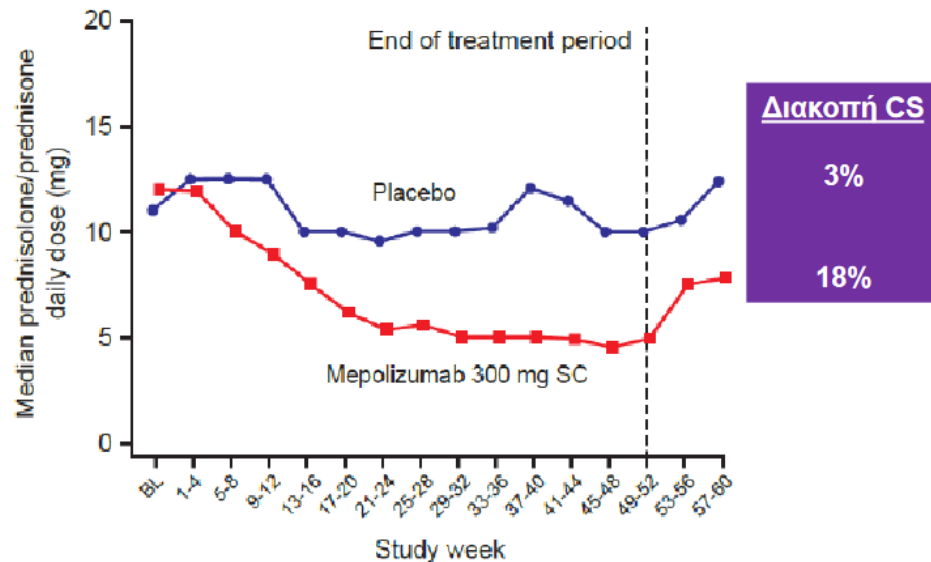
A Remission



Ύφεση (wks 36 & 48)
32% MEPO vs 3% PBO

	MEPO	PCB
Vasculitis relapses	43%	65%
asthma relapses	37%	60%
sinonasal relapses	35%	51%

Κορτικοειδή



Mepolizumab σε EGPA: MIRRA trial

CLINICAL BENEFIT: DEFINITION 1

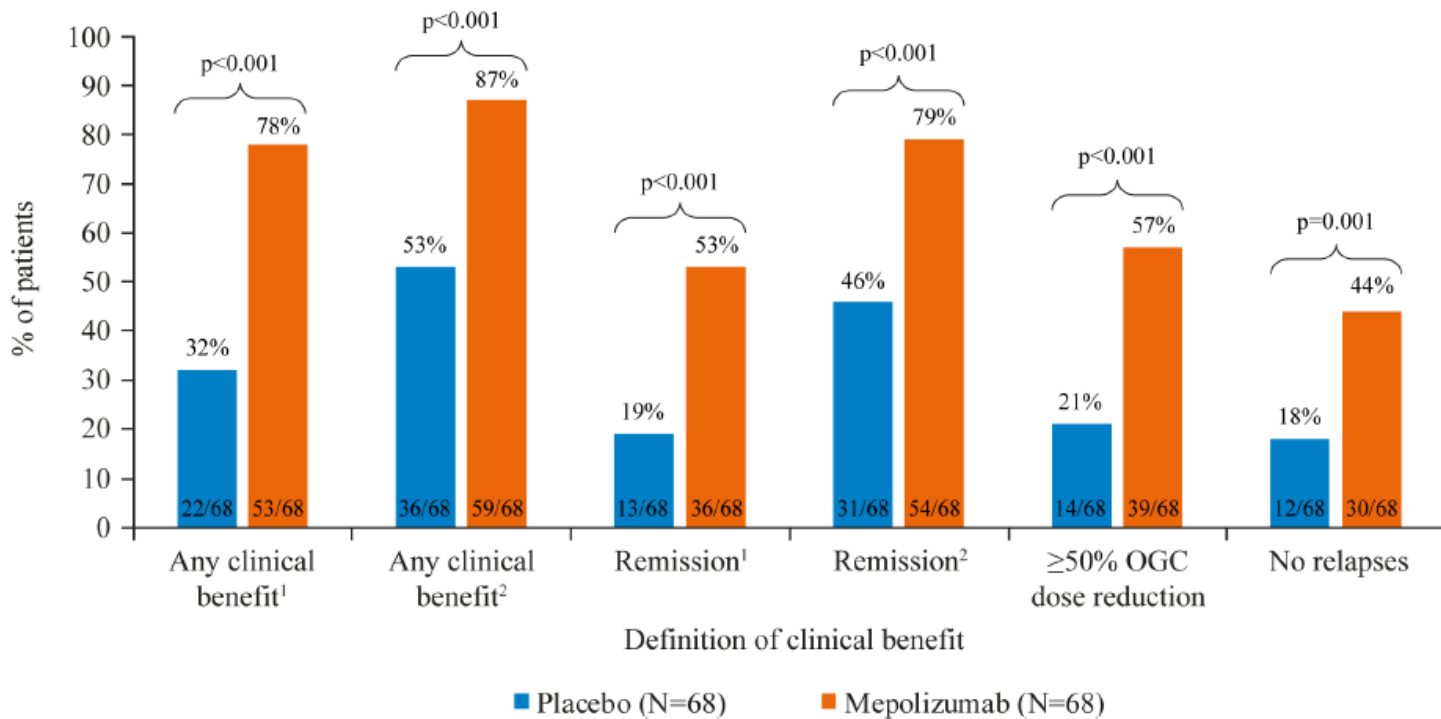
Remission (BVAS 0 and ≤ 4 mg/day GC)
or
 $\geq 50\%$ reduction in GC dose
or
relapse-free

78% MEPOLIZUMAB vs 32% PLACEBO

CLINICAL BENEFIT: DEFINITION 2

Remission (BVAS 0 and ≤ 7.5 mg/day GC)
or
 $\geq 50\%$ reduction in GC dose
or
relapse-free

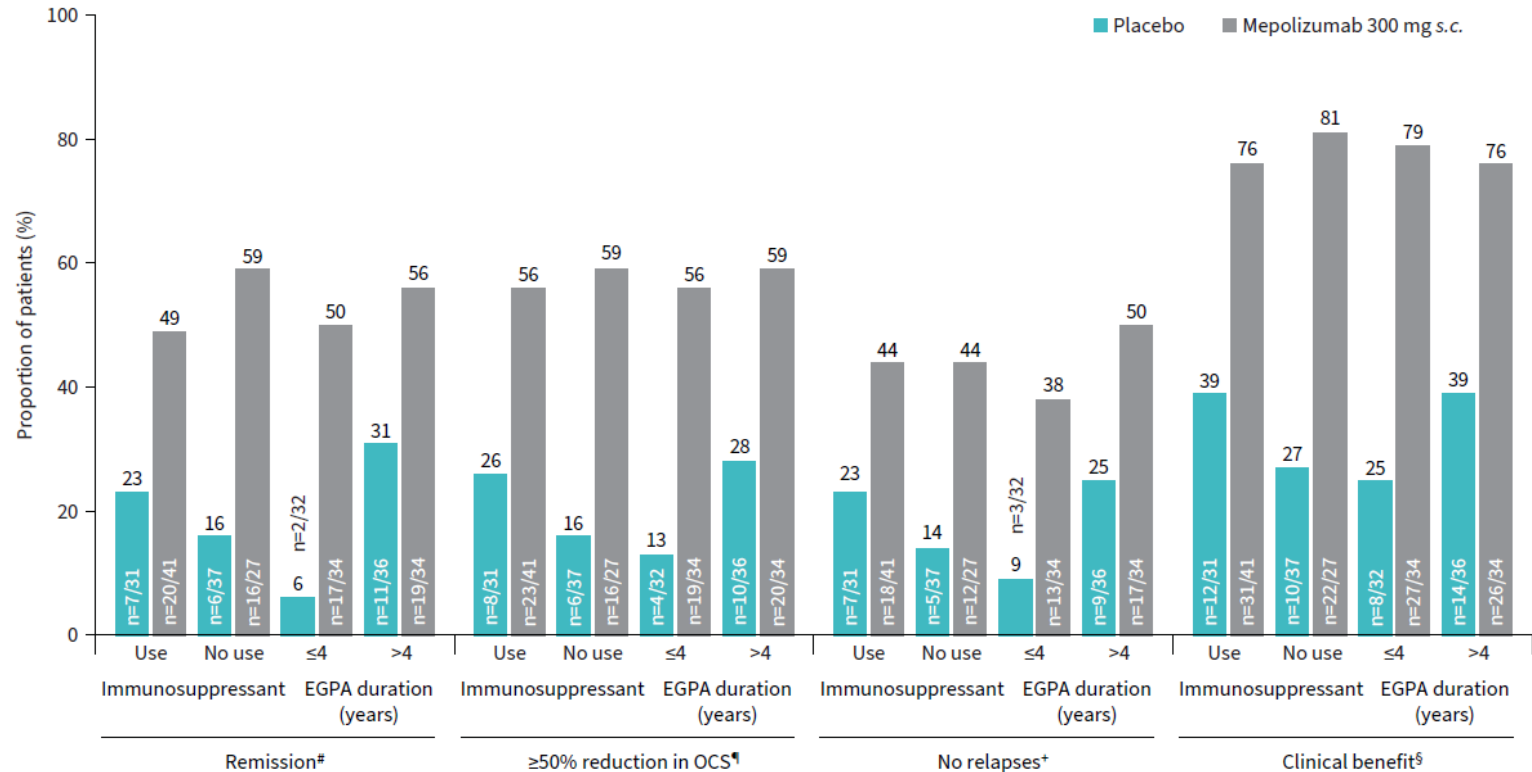
87% MEPOLIZUMAB vs 53% PLACEBO



Μεπολιζουμαβ σε EGPA: MIRRA trial

Ανεξαρτήτως baseline χαρακτηριστικών νόσου
(διάρκειας νόσου ή χρήσης άλλων ανοσοκατασταλτικών)

- Επίτευξη και διατήρηση ύφεσης, χωρίς υποτροπή
- Μείωση >50% OCS dose



Mepolizumab σε EGPA: Ασφάλεια (MIRRA trial)

Adverse Events and Serious Adverse Events *

Event	Mepolizumab (N = 68)	Placebo (N = 68)
	<i>no. of participants (%)</i>	
Adverse event		
Any event	66 (97)	64 (94)
Event considered by the investigator to be related to the trial agent	35 (51)	24 (35)
Event leading to trial-agent discontinuation or trial withdrawal	2 (3)	1 (1)
Death	1 (1) [†]	0
Serious adverse event [‡]		
Any event	12 (18)	18 (26)
Event considered by the investigator to be related to the trial agent	3 (4)	3 (4)
Systemic or local-site reaction [§]		
Systemic reaction	4 (6)	1 (1)
Local-site reaction	10 (15)	9 (13)
Anaphylaxis considered by the investigator to be related to the trial agent	0	0
Cardiovascular adverse event [¶]		
Arrhythmia	2 (3)	3 (4)
Stroke or TIA	1 (1)	0
Congestive heart failure	0	1 (1)
Myocardial infarction or unstable angina	1 (1)	1 (1)

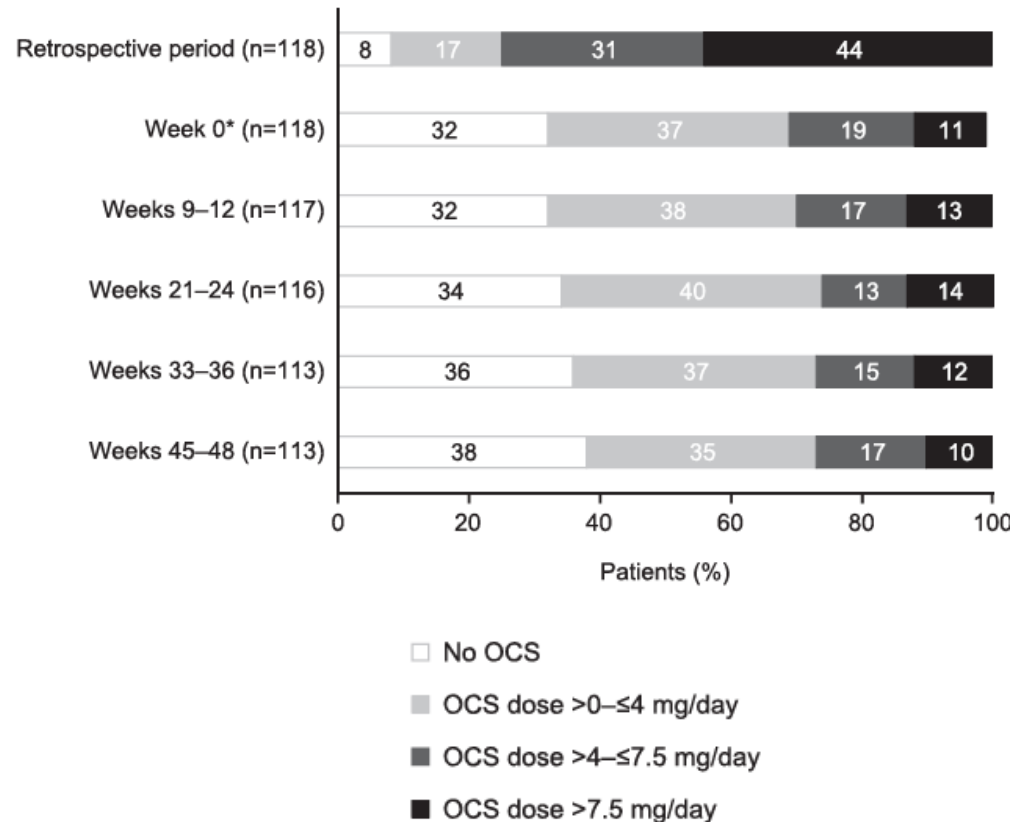
Μεπολιζουμαβ σε EGPA (MARS study)

Table 2. AEs from baseline to Week 48 (Treated Population).

	Total patients reporting AEs (n = 118)
AEs, n (%)	
Any	34 (29)
Drug related	0 (0)
Leading to permanent treatment discontinuation or study withdrawal ^a	2 (2)
AEs by system organ class, n (%)	
Infections and infestations	10 (8)
Injury, poisoning and procedural complications	4 (3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	4 (3)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	4 (3)
Gastrointestinal disorders	4 (3)
Eye disorders	3 (3)
Nervous system disorders	3 (3)
Immune system disorders	2 (2)
Vascular disorders	2 (2)
Cardiac disorders	1 (<1)
Hepatobiliary disorders	1 (<1)
Investigations ^b	1 (<1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (<1)
Renal and urinary disorders	1 (<1)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (<1)
SAEs, n (%)	
Any	15 (13)
Drug related	0 (0)
Fatal ^c	1 (<1)
SAEs by system organ class, n (%)	
Gastrointestinal disorders	4 (3)
Infections and infestations	4 (3)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)	4 (3)
Injury, poisoning, and procedural complications	3 (3)
Vascular disorders	2 (2)
Cardiac disorders	1 (1)
Eye disorders	1 (1)
Hepatobiliary disorders	1 (1)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (1)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	1 (1)
AESIs, n (%)	
Infections (any event)	10 (8)
Malignant tumours (any event)	3 (3)
Hypersensitivity (including anaphylaxis) (any event)	1 (<1)

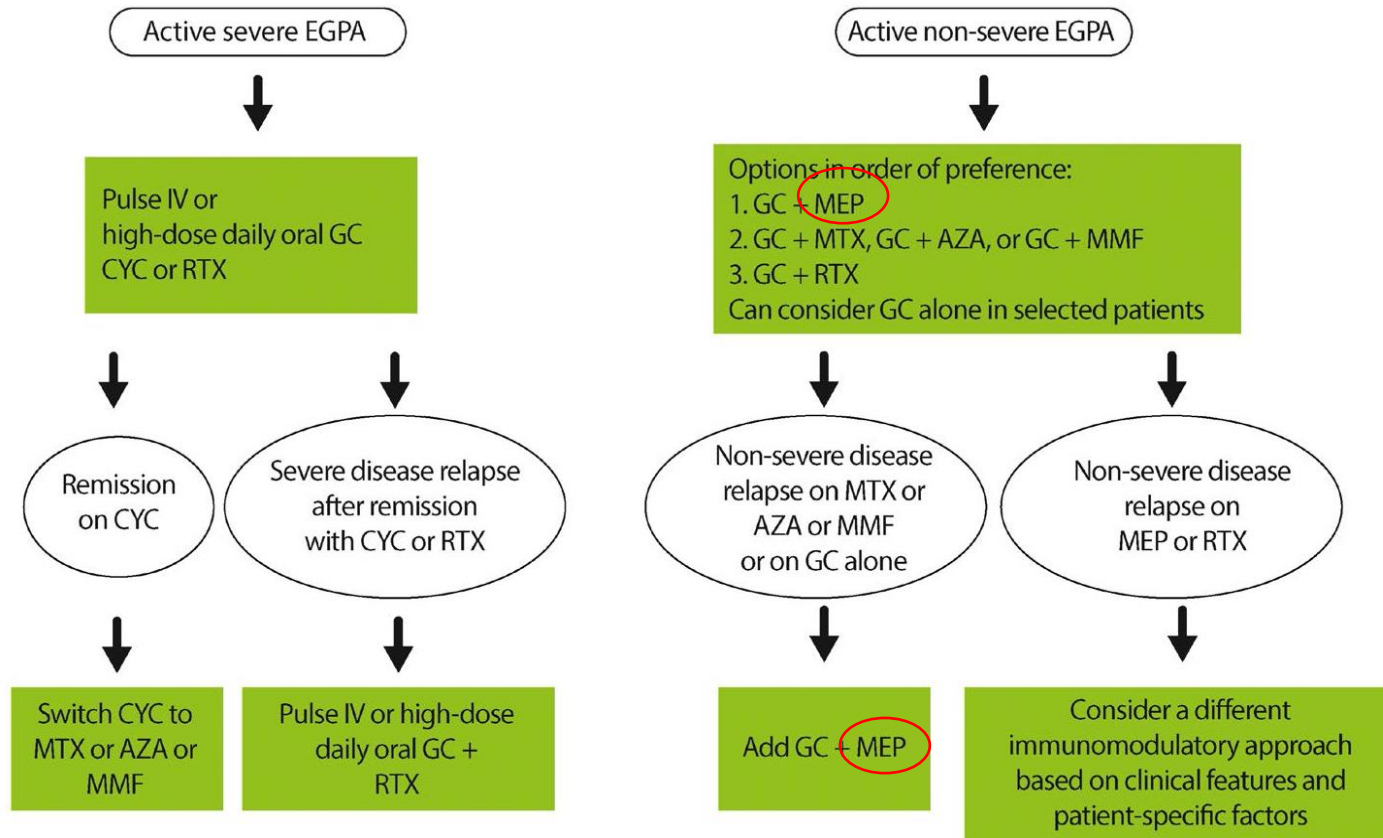
n=118 pts

- ✓ Ασφάλεια θεραπείας
- ✓ Δυνατότητα μείωσης GCs



Θέση του Mepolizumab στη θεραπεία της EGPA

2021 ACR/VF GUIDELINE FOR AAV



Mepolizumab (300mg sc q4wks)
Επαγωγή ύφεσης σε μη σοβαρή νόσο
Υποτροπιάζουσα νόσος (ηωσινοφιλικές εκδηλώσεις)

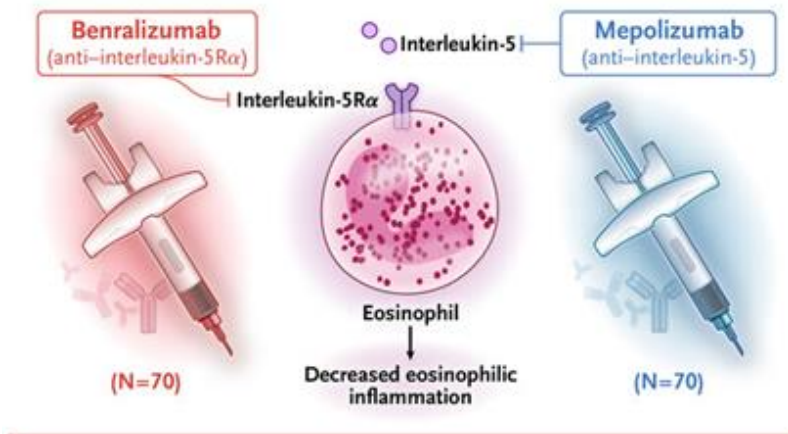
Βιολογικοί παράγοντες ως θεραπευτική επιλογή στην EGPA

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

RESEARCH SUMMARY

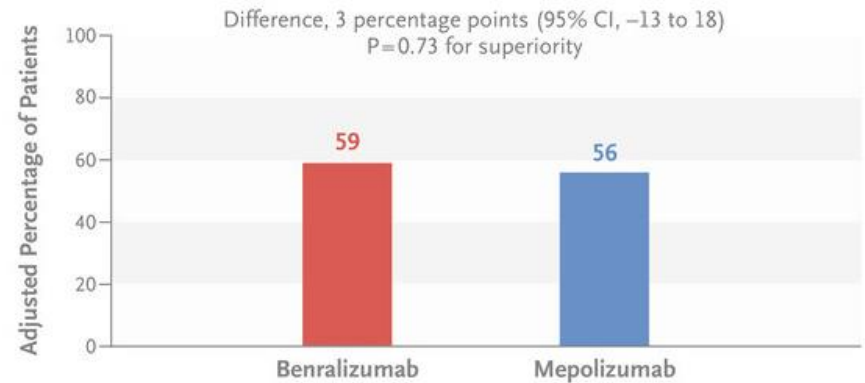
Benralizumab versus Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

Wechsler ME et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2311155

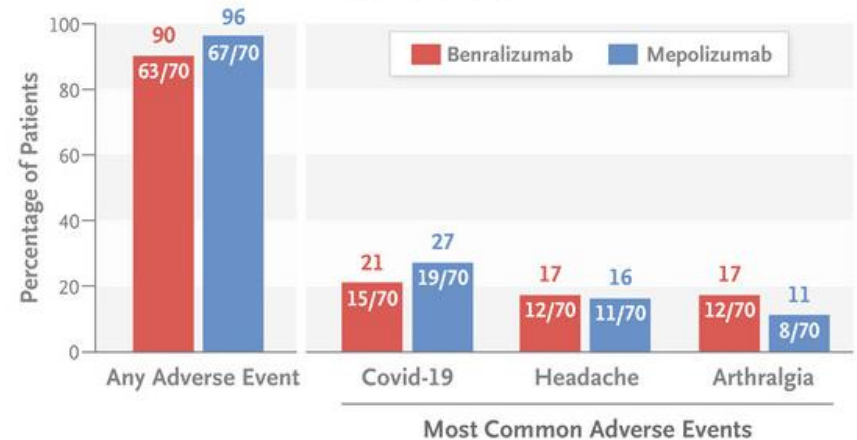


Benralizumab noninferior to mepolizumab

Remission at Weeks 36 and 48



Adverse Events



Πορεία νόσου



- μη σοβαρή νόσο
- συννοσηρότητα (ΣΔ)

➤ Έναρξη tb Methylprednisolone 32mg/d + mepolizumab 300mg q 4wks

Βελτίωση κλινικών συμπτωμάτων και εργαστηριακών τιμών (↓ eos)

Επανεκτίμηση με σταδιακό tapering κορτικοστεροειδών χωρίς υποτροπή

Περίπτωση ασθενούς #2

♂ 50 ετών

Αιτία προσέλευσης

- ✓ Κοιλιακό άλγος στο αριστερό υποχόνδριο αιφνίδιας έναρξης
- ✓ Κηλιδοβλατιδώδες κνησμώδες εξάνθημα στον κορμό και τα κάτω άκρα από εβδομάδος

Ατομικό Αναμνηστικό

Άσθμα από 10ετίας

Φαρμακευτική Αγωγή

Bilastine 20 mg ημερησίως από 10 ημερών

Έξεις

Κάπνισμα (-)

Αλκοόλ (-)

Κλινική εξέταση

- ❑ Κοιλιά : ΜΕ , Άλγος κατά την εν τω βάθει ψηλάφηση του αριστερού υποχονδρίου
- ❑ Δέρμα : Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα σε άνω και κάτω άκρα



Εργαστηριακός έλεγχος



Γενική αίματος

WBC : 13.620 Eos : 40 % (# 4.448)

Hb : 13,9 mg/dl Hct : 43,5 % MCV : 86 MCH : 27

PLT : 277.000

Βιοχημικές Εξετάσεις

Ur : 13 mg/dl Cr : 0,8 mg/dl

SGOT : 21 U/L SGPT : 32 U/L ALP : 122 U/L γ-GT : 47 U/L

ESR : 35 mm CRP : 25 mg/dl (<5)

Ποσοτικός Προσδιορισμός Ανοσοσφαιρινών

IgG : 1200 IU/dl

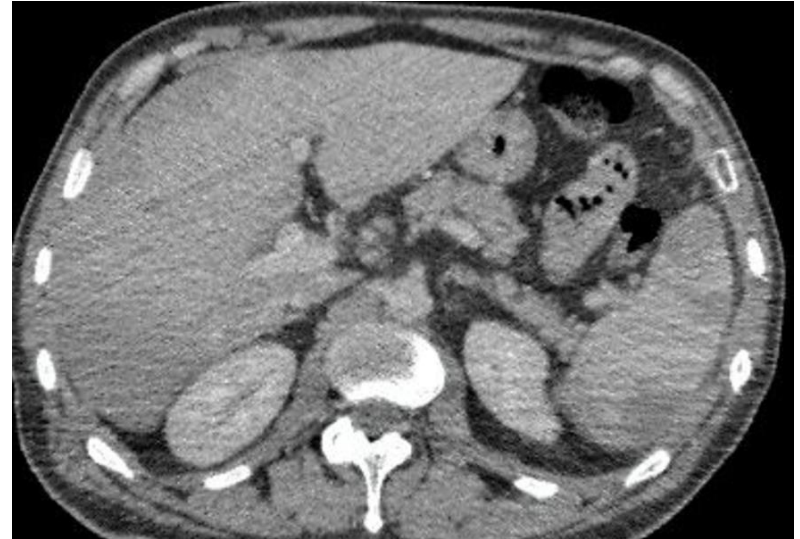
IgM : 50 IU/dl

IgA : 30 IU/dl

IgE : 480 IU/dl (<100)

Διαγνωστικός έλεγχος

- ❑ **Αξονική τομογραφία θώρακος:**
ηπατικά έμφρακτα στις κατώτερες τομές του θώρακος
- ❑ **Αξονική τομογραφία ΑΚΚ :** Σπλήνας με πολλαπλά έμφρακτα.
Διογκωμένοι (2-2,5εκ) παρααορτικοί και λαγονομηριαίοι λεμφαδένες
- ❑ **Υπερηχοτομογράφημα καρδιάς :** κφ



♂ 50 ετών

Ηωσινοφιλία

Εξάνθημα άνω και κάτω άκρων

Σπληνικά έμφρακτα



Αγγειίτιδα;

Μυελουπερπλαστικό νόσημα;

Παρανεοπλασματική εκδήλωση;

Παρασιτική λοίμωξη;

Διαγνωστικές εξετάσεις

- Ορολογικός έλεγχος έναντι παρασίτων: αρνητικός
- Έλεγχος για JAK-2 αρνητικό
- Οστεομυελική βιοψία χωρίς παθολογικά ευρήματα
- Ανοσολογικός έλεγχος: ANCA (-), ENA screening (-)

- Βιοψία **Δερματική προσβολή και σπληνικά έμφρακτα σε έδαφος Ηωσινοφιλικής κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα**

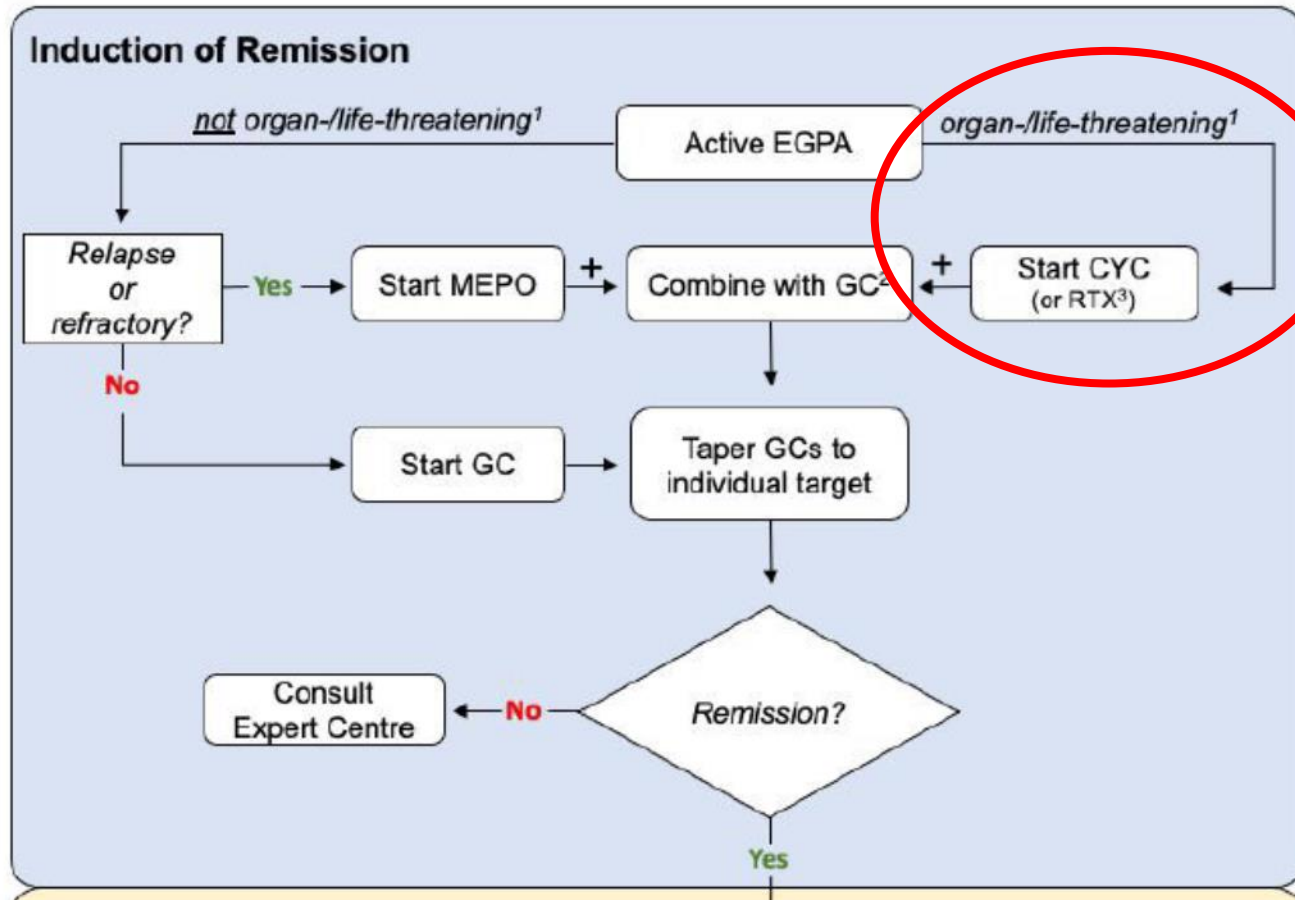
Αρ. Πρ
2.9 x 1

Ιστολογικώς, πρόκειται για τμήμα δέρματος μετά της υποδορίου στοιβάδος με αλλοιώσεις λευκοκυτταροκλαστικής αγγειίτιδος, αφορούσα μικρού και μέσου μεγέθους αγγεία στο χόριο και μέσου μεγέθους αγγεία στην υποδόριο στοιβάδα, με στοιχεία αγγειακής θρόμβωσης και ινδοειδούς νέκρωσης του αγγειακού τοιχώματος έως και τις βαθύτερες μοίρες αυτής. Συνυπάρχει προβάλλουσα ηωσινοφιλική φλεγμονώδης διήθηση με περιαγγειακή, περιεξαρτηματική και διάχυτη κατανομή μεταξύ των κολλαγόνων ινών και τον αγγειολιπώδη ιστό της υποδορίου στοιβάδος. Συμμετοχή και αρκετών ιστοκυττάρων, λίγων πολυμορφοπυρήνων λευκοκυττάρων και λευκοκυττάρων στο φλεγμονώδες κυτταρικό διήθημα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:

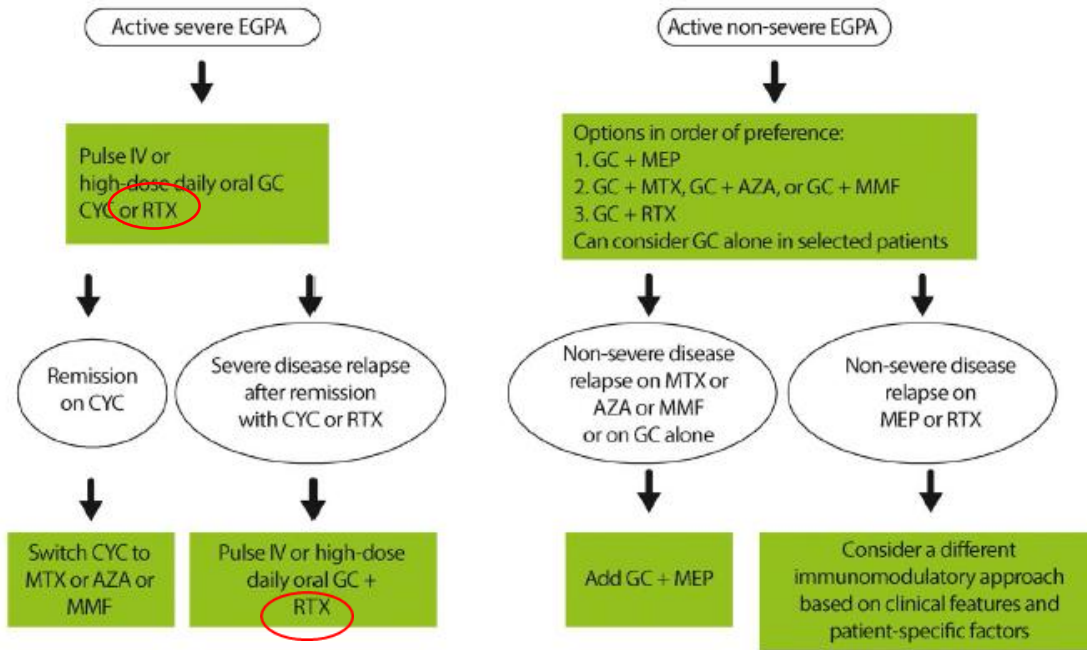
- Εικόνα Νεκρωτικής Λευκοκυτταροκλαστικής Αγγειίτιδος, μικρού και μέσου μεγέθους αγγείων με προβάλλουσα παρουσία ηωσινοφίλων λευκοκυττάρων.
- Λαμβάνοντας υπόψιν και τις κλινικές πληροφορίες, οι αλλοιώσεις μπορούν να υπαχθούν στο πλαίσιο μίας Νεκρωτικής Λευκοκυτταροκλαστικής ANCA (-) Συστηματικής Αγγειίτιδος.
- Κρίνεται σκόπιμος η κλινικοεργαστηριακή συνεκτίμηση.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

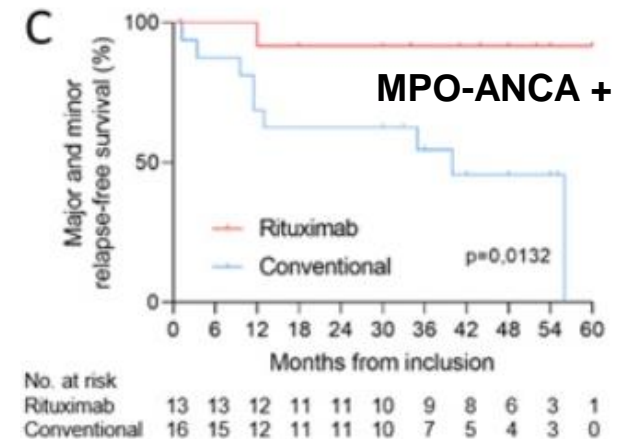
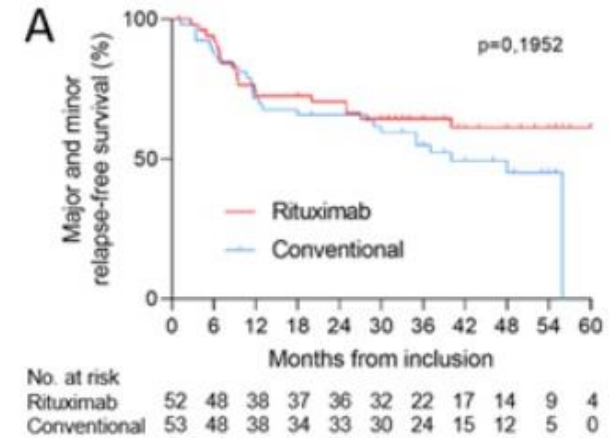


Θεραπεία σοβαρής EGPA

2021 ACR/VF GUIDELINE FOR AAV



REOVAS TRIAL



Rituximab

Επαγωγή ύφεσης σε σοβαρή νόσο
 Ισοδύναμο CYC (καλή και συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα
 για την επίτευξη και τη διατήρηση της ύφεσης)
 Σε υποτροπή μετά από CYC

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Θεραπεία εφόδου με Rituximab
(1 gr 12/6/2023 & 26/6/2023)



Tb methylprednisolone 16mg 2x1
Sc enoxaparin 0,6 mg 1x2
Tb calcium, cholecalciferol 1000mg 1x1
Tb pantoprazole 40mg 1x1

Πορεία νόσου

- Πτώση της τιμής των ηωσινοφίλων
Όχι νέο θρομβωτικό επεισόδιο
Ύφεση κοιλιακού άλγους
Βελτίωση εξανθήματος

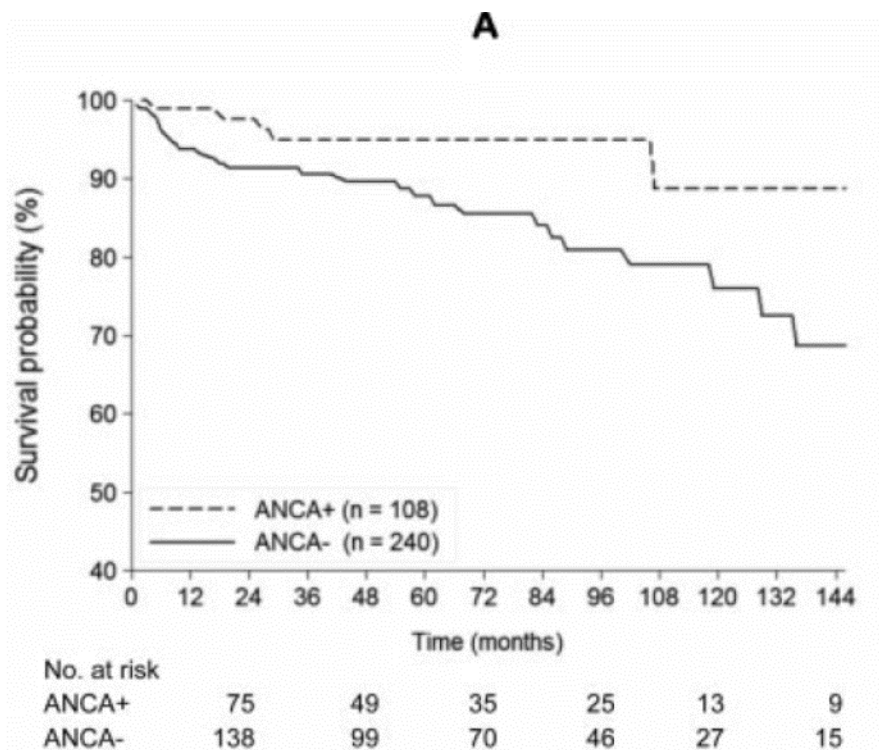
- Προσήλθε σε 6 μήνες για RTX
- Υπό tb Medrol 4mg/d, ΗΧΜΒ

Υποτροπή άσθματος εργαστηριακός έλεγχος

Eos : **2000** #

Crp : **13mg/dl**

Κλινική πορεία EGPA



5ετής επιβίωση 89%
10ετής επιβίωση 79%

35-50% θα υποτροπιάσουν κατά τη μείωση των κορτικοστεροειδών



Ανάγκη για μακρόχρονη θεραπεία με GC

Πορεία νόσου

Υποτροπή : μη σοβαρή , ηωσινοφιλική εκδήλωση

- Προσθήκη mepolizumab 300mg q4wks σε RTX/ GC
- Εισπνεόμενα κορτικοειδή - Βρογχοδιασταλτικά

Επανεκτίμηση μετά από 3 μήνες

Βελτίωση συμπτωμάτων

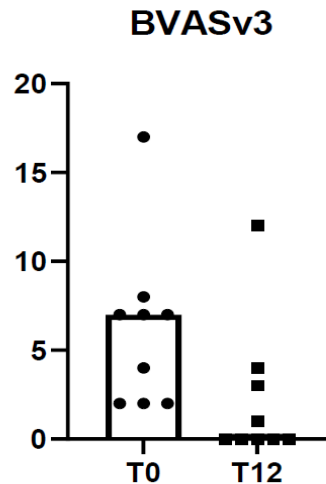
Χωρίς υποτροπή άσθματος

Πτώση τιμής ηωσινοφίλων

Δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής

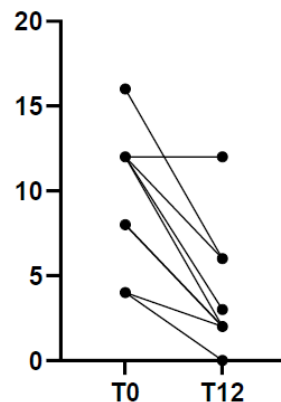
Αναδρομική μελέτη ασθενών με ανθεκτική/υποτροπιάζουσα EGPA

	n=9
Γυναίκες (n,%)	9 (100%)
Ηλικία (mean, SD)	47.6 (15.3)
Διάρκεια νόσου (mean, SD)	8.1 (7.5)
Γενικευμένη νόσος (n, %)	8 (89%)
Αριθμός υποτροπών πριν την έναρξη mepolizumab (mean, SD)	2.2 (1.2)
Ιστορικό ανθεκτικού άσθματος	100%
Ιστορικό ρινικών πολυπόδων	78%
Προσβολή συστημάτων (%)	
- Ανώτερο αναπνευστικό	100%
- Κατώτερο αναπνευστικό	89%
- Καρδιά	56%
- Αρθρώσεις	45%
- Δέρμα	22%
- Περιφερικό νευρικό σύστημα	22%
- Γαστρεντερικό	22%



Αύξηση 1/9
Σταθερό 1/9
Μείωση 7/9 (77.7%)

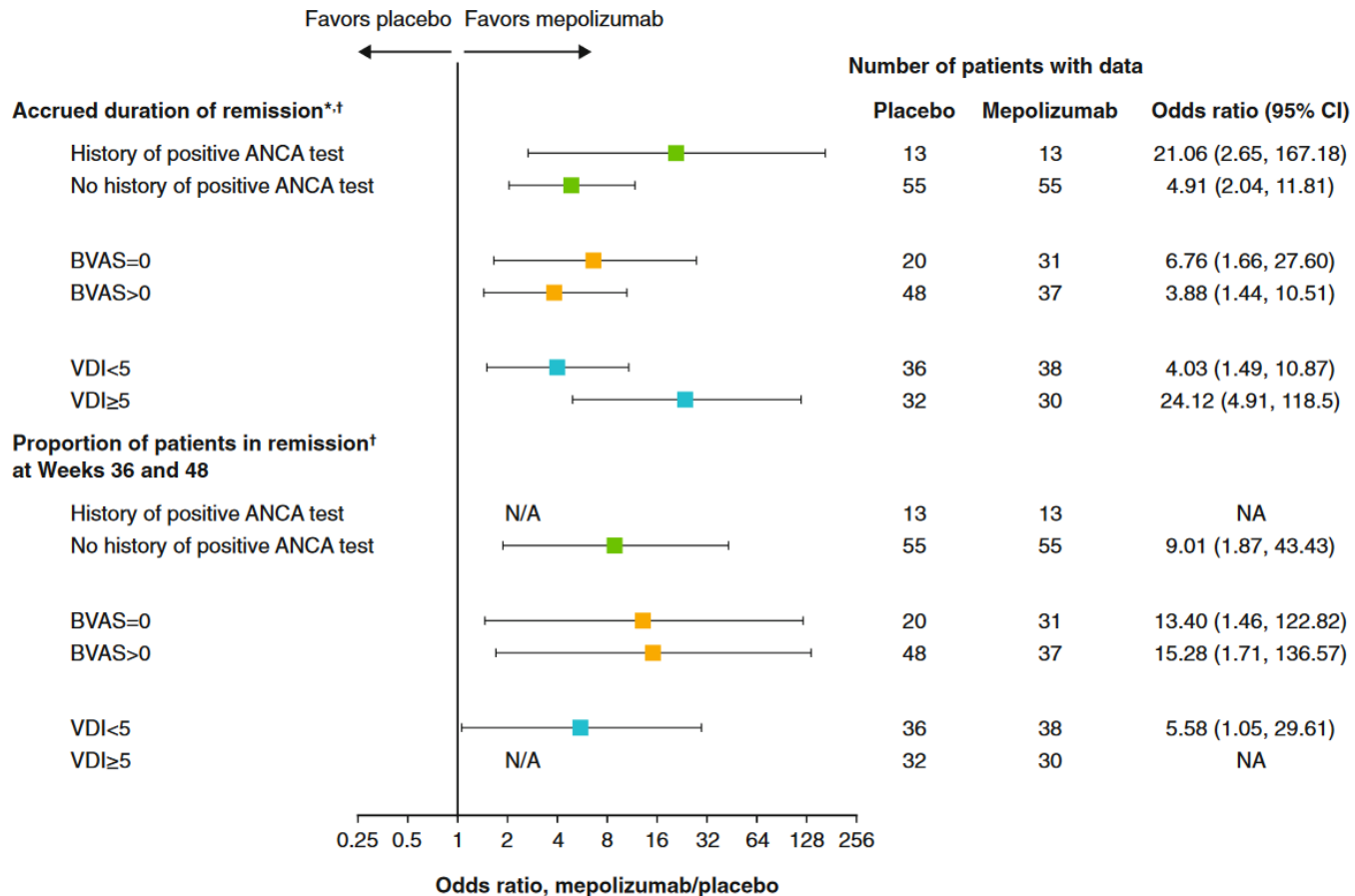
Methylprednisolone (mg/day)



Αύξηση δόσης 0/9
Σταθερή δόση 1/9
Μείωση δόσης 8/9 (88.8%)

Διαφέρει το κλινικό όφελος ανάλογα με τον κλινικό φαινότυπο?

Οι ασθενείς με αγγειιτιδικό φαινότυπο είχαν το ίδιο κλινικό όφελος από τη χορήγηση mepolizumab με αυτούς χωρίς.



n=5 ασθενείς

- Υποτροπιάζουσα νόσο αγγειιτιδικό + ηωσινοφιλικό φαινότυπο
- RTX+Μερο για μέση διάρκεια 1,5 έτη

80% ♀

Διάμεση διάρκεια νόσου 4 έτη

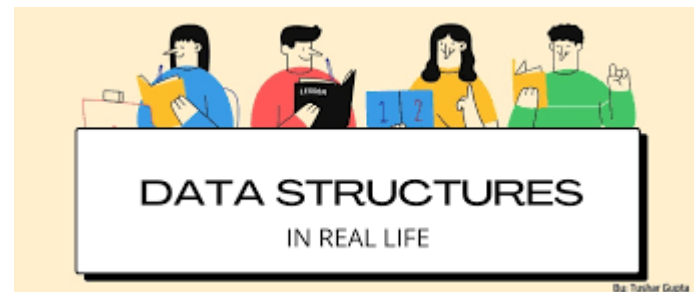
Κλινικές εκδηλώσεις στο baseline της συγχορήγησης

Άσθμα	100%
Ρινικοί πολύποδες	20%
Προσβολή ΓΕΣ	80%
ΠΝΣ	60%
Προσβολή καρδιάς	20%

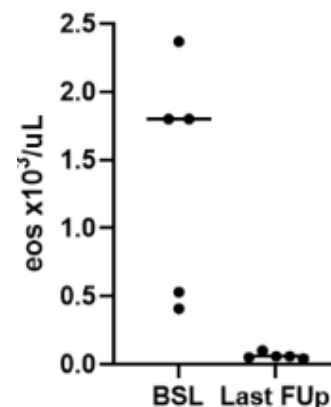
Ανεπιθύμητες ενέργειες

Ήπια υπογαμμασφαιριναιμία
Καλή ανοχή

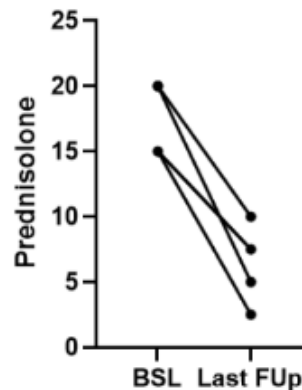
Data courtesy Koutsianas Christos



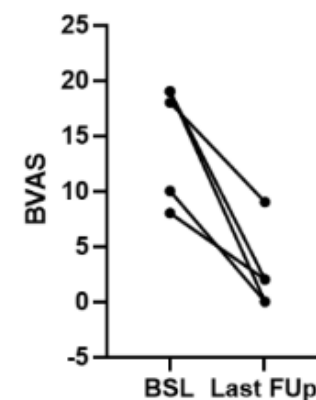
Absolute eosinophil count



Prednisolone dose mg/day



BVASv3



Συμπεράσματα

- Η EGPA είναι μια πολυσυστηματική νόσος με σημαντική κλινική ετερογένεια, καλή ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία αλλά συχνές υποτροπές κατά τη μείωση των κορτικοστεροειδών.
- Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι ανάλογα με τη βαρύτητα
 - Μόνο GCs ± mepo σε μη σοβαρή νόσο
 - GCs + CYC/RTX σε προσβολή ΓΕΣ, καρδιάς, νεφρών, νευρικού συστήματος
- Η χρήση βιολογικών θεραπειών και ειδικότερα του mepolizumab 300mg συμβάλλει στην επίτευξη και στη διατήρηση ύφεσης, στη μείωση των χορηγούμενων κορτικοστεροειδών, στη μείωση των επιπέδων των ηωσινοφίλων , ενώ διακρίνεται για την ασφάλεια στη χορήγηση.
- Η χρήση του mepolizumab συστήνεται σε ασθενείς με μη-σοβαρή νόσο, τόσο στην επίτευξη της ύφεσης αρχικά όσο και στην υποτροπή, αλλά και ως πολύτιμη βοήθεια στη διατήρηση της ύφεσης ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου.

Συμπεράσματα

