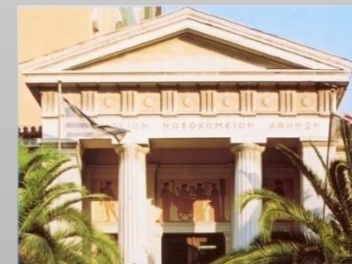


«ANCA Αγγειίτιδες: Νέα κατάταξη και κατευθυντήριες οδηγίες μέσα από παραδείγματα περιστατικών»

**B-depletion / IL5i / C5ai therapy
σε ασθενείς με ANCA αγγειίτιδα:
επιτέλους αποφυγή κορτικοστεροειδών ή όχι;**



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

Καμία σύγκρουση συμφερόντων για τη
σημερινή παρουσίαση

Περίπτωση ασθενούς #1



♀ 45 ετών

- δεκατική πυρετική κίνηση από 3μήνου
- αρθραλγίες άνω και κάτω άκρων

Ατομικό αναμνηστικό
Πρόσφατη διάγνωση
Νευροαισθητήριας βαρηκοίας
ΔΕ

Έλαβε αρχικά κορτικοστεροειδή για 2 εβδομάδες
Υποχώρηση συμπτωμάτων και υποτροπή με τη διακοπή τους

Εργαστηριακός έλεγχος



WBC : 14420 (63% NEUT)

Hb/HCT : 11.1 gr/dl, 35.3%

PLT: 468.000

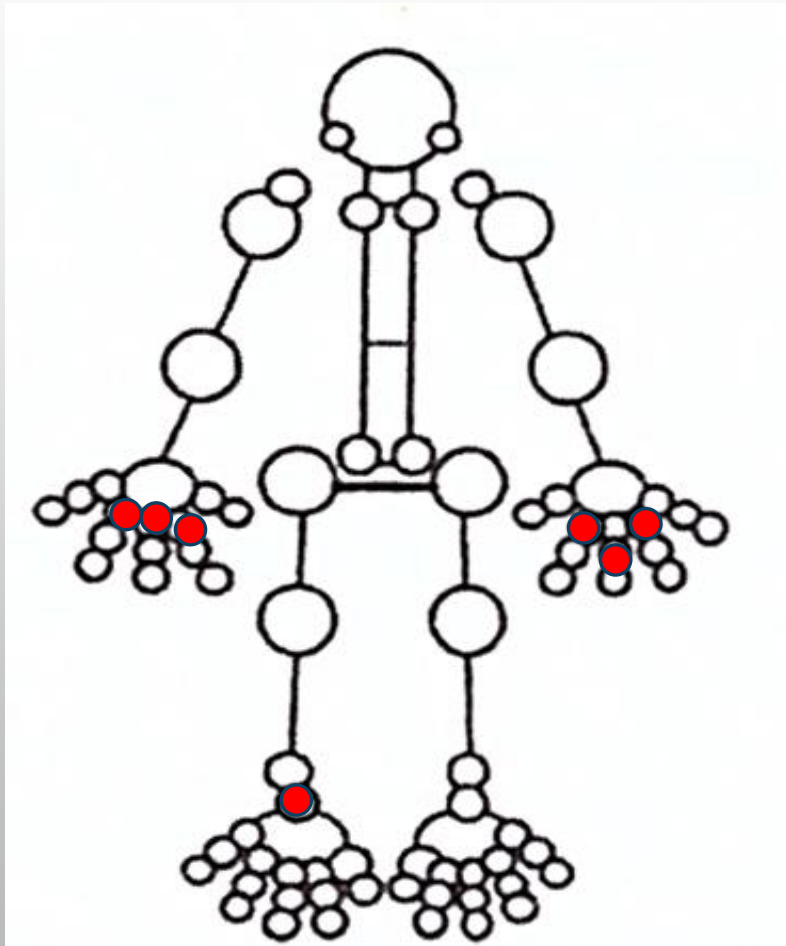
Cr: 0,8 mg/dl, AST/ALT:9/7

TKE: 100mmHr

CRP: 13.03 mg/dl

Περίπτωση ασθενούς #1

Κλινική εξέταση



Θ: 37,8° C

Αναπνευστικό: κφ

Δέρμα: πορφυρικό εξάνθημα στα κάτω άκρα



Από 4 ημέρου

➤ Κουσαλγία σε κάτω άκρα

Αδρή ν/λ: κφ

Περίπτωση ασθενούς #1

❑ Επιπλέον εργαστηριακός έλεγχος

- Γεν ούρων : WBC 0-1, RBC 0-1, ενεργό ίζημα (-)
- **C ANCA (+), PR3 88 U/ml**

❑ Απεικονιστικός έλεγχος

Ct θώρακος/σπλαχνικού κρανίου : χωρίς παθολογικά ευρήματα

ΩστόσοΕπιδείνωση νευρολογικής εικόνας
Εγκατάσταση drop foot AP

Περίπτωση ασθενούς #1

Συστηματική αγγειίτιδα
C ANCA/PR3 θετική

Περιφερικό νευρικό σύστημα

ENT

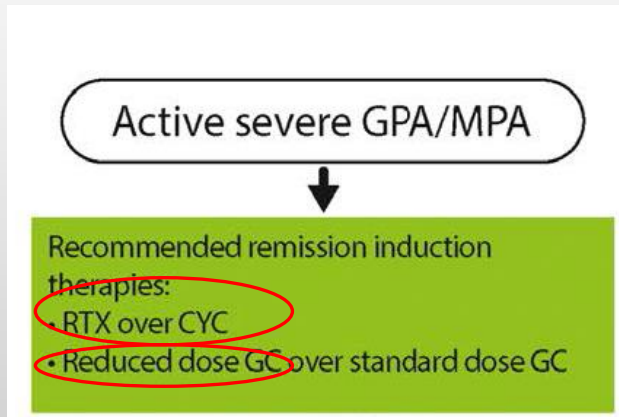
Μυοσκελετικό σύστημα

Δέρμα

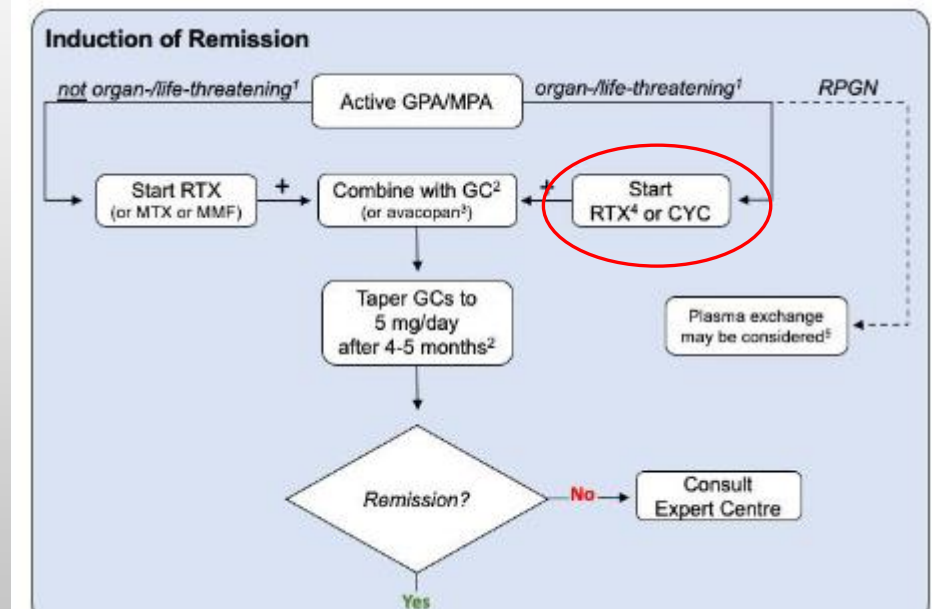
Συστηματικά συμπτώματα

Επαγωγή ύφεσης της νόσου

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



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

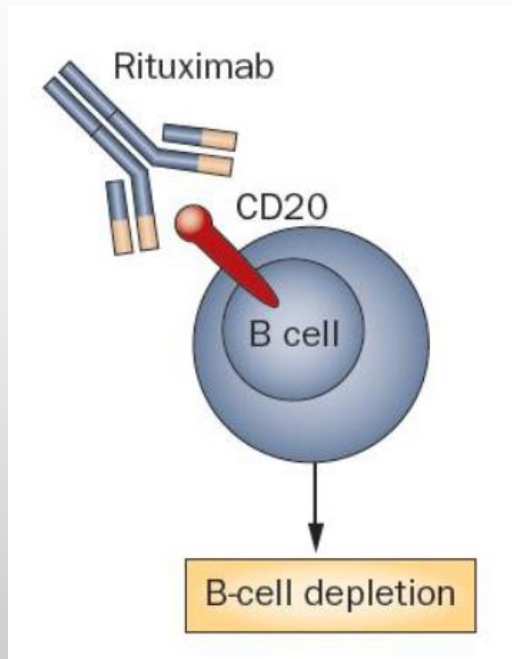


Ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 1gr x 3



Rituximab 1gr (0-15 ημέρες)

GRA/MPA: Θεραπεία – Rituximab (anti- B cell)



Θεραπεία επαγωγής

Νέα διάγνωση
RTX=CYC

Υποτροπιάζουσα νόσος
RTX>CYC

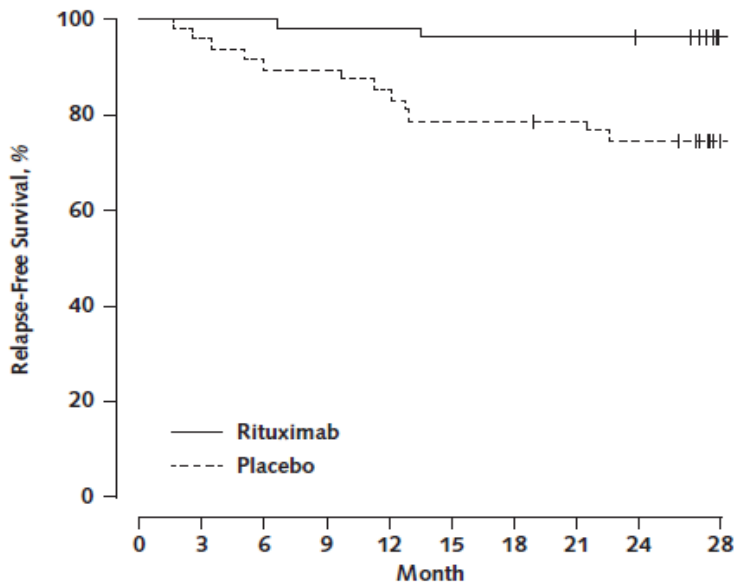


Θεραπεία διατήρησης της ύφεσης (>2έτη)

Υποτροπές ~ 5%
RTX

15-40%
AZA/MTX/MMF

GPA/MPA: Θεραπεία – Rituximab (anti- B cell)



RTX 96%

PCB 74%

Διατήρηση ύφεσης στην 3ετία

Table 2. Adverse Events, According to Treatment Group*

Event	Rituximab Group (n = 50)	Placebo Group (n = 47)
Death	0	0
Patients reporting AEs		
Any AE	46 (92)	44 (94)
AE leading to discontinuation of therapy	4 (8)	1 (2)
Serious AE	12 (24)	14 (30)
Infectious serious AE	6 (12)	4 (9)
Serious AEs		
Infectious	9	6
Septic shock	2	0
Pneumonia	1	4
<i>Pneumocystis jirovecii</i> infection	0	1
Prostatitis	1	0
Pyelonephritis	1	0
Lyme meningitis	1	0
Acute cholangitis (gallstones)	1	0
Febrile neutropenia	1	0
Bronchitis	1	0
Influenza	0	1
Thromboembolic	2	1
Cardiac	1	1
Other	9	10

	RTX	PCB
Cumulative mean glucocorticoid doses	2565 mg	3376 mg
Still receiving glucocorticoids	39%	50%
Major relapse, n	0	6

Κορτικοστεροειδή : μειωμένη ή κανονική δόση

➤ Συστήνεται το μειωμένο δοσολογικό σχήμα κατά PEXIVAS Study

@4-5 μήνες : GC 5mg/d

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		

↓ Κατά 40% της έκθεσης σε GC το πρώτο 6μηνο

Table 3. Secondary Outcomes.*

Secondary Outcome	Plasma Exchange vs. No Plasma Exchange	Reduced-Dose vs. Standard-Dose Glucocorticoid Regimen
	<i>effect size (95% CI)</i>	
Death from any cause	0.87 (0.58–1.29)	0.78 (0.53–1.17)
End-stage kidney disease	0.81 (0.57–1.13)	0.96 (0.68–1.34)
Sustained remission	1.01 (0.89–1.15)	1.04 (0.92–1.19)
Serious adverse events	1.21 (0.96–1.52)	0.95 (0.75–1.20)
Serious infections at 1 year	1.16 (0.87–1.56)	0.69 (0.52–0.93)

AAV και κίνδυνος λοιμώξεων

Arthritis Research & Therapy

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Serious infections in ANCA-associated vasculitides in the biologic era: real-life data from a multicenter cohort of 162 patients

Konstantinos Thomas¹, Evangelia Argyriou^{2†}, Noemin Kapsala^{3†}, Alexandros Panagiotopoulos¹, Aglaia Chalkia⁴, Emilia Hadziyannis¹, Kyriaki Boki², Pelagia Katsimbri³, Dimitrios T. Boumpas³, Panagiota Giannou⁴, Dimitrios Petras⁴ and Dimitrios Vassilopoulos^{1*}

Table 3 Overall and according to the year after diagnosis serious infection incidence rates

	Overall	1st year	2nd year	3rd year	> 4th year
<i>n</i> of events*	67	28	8	6	24
%	100%	42%	12%	9%	36%
Patient-years	891.2	150.77	128.38	105.65	506.08
Incidence rate (per 100 patient-years)	7.5	18.57	6.23	5.67	4.74
Incidence rate ratio (95% CI)	NA	3.91 (2.26–6.81)	1.31 (0.55–2.85)	1.20 (0.44–2.82)	ref

reducing GC exposure in AAV without compromising control of vasculitis is a priority

Περίπτωση ασθενούς #1

Πορεία νόσου

☐ 6 μήνες

υπό tb Medrol 4mg/d, RTX, (bactrimel , CaD3)

- ✓ ύφεση αρθρίτιδας
- ✓ Υποχώρηση εξανθήματος
- ✓ Μικρή βελτίωση νευρολογικών συμπτωμάτων
- ✓ Πτώση δεικτών φλεγμονής

BVAS baseline:20

BVAS 6mo:5

☐ 12 μήνες

Ανευ κορτικοστεροειδών
RTX1gr /6mo, (bactrimel)

Χωρίς υποτροπή νόσου
ANCA (-)

BVAS 12mo:5

Περίπτωση ασθενούς #2



- ♀ 30 ετών
- πυρετό από μηνός
- αρθραλγίες άνω και κάτω άκρων
- βήχας με απόχρεμψη, δύσπνοια

Ιστορικό

- Αλλεργική ρινίτιδα από την παιδική ηλικία
- Βρογχικό άσθμα

Περίπτωση ασθενούς #2



Κλινική εξέταση

- ΑΠ= 110/60mmHg, Σφύξεις=92/min, Θ=37.9 C, Αναπνοές=18/min, SatO2=96%
- **Κεφαλή:** ήπια ευαισθησία σε παραρρίνια
- **Αναπνευστικό:** διάχυτοι μουσικοί ρόγχοι άμφω
- **MSK:** ευαισθησία στην ψηλάφηση ΠΧΚ και των κατά γόνυ αρθρώσεων άμφω

Περίπτωση ασθενούς #2

Εργαστηριακός έλεγχος

Hb: 13.6 g/dl Ht: 39.5%,

WBC: 18,300 (N 40%, L 14%)

Eos: 5673 (31%)

PLTs: 280.000

CRP: **20** (<5 mg/dl), ΤΚΕ 18 mm/h

BUN: 10 mg/dL, Cr:0.7 mg/dl

AST/ALT: 35/22 U/L

Γενική ούρων: WBC 0-1, RBC: 0-1 Hb (-)

Pro: (-)

P anca /MPO (+)

Triplex καρδιάς : κφ

Απεικονιστικός έλεγχος



Διάγνωση : Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα

Έναρξη αγωγής με 1gr solumedrol

→ tb Medrol 32mg με σταδιακό tapering

Περίπτωση ασθενούς #2

Πορεία νόσου

- ✓ Υποχώρηση πυρετού
- ✓ Εξαφάνιση ηωσινοφίλων
- ✓ Βελτίωση αρθραλγιών και συμπτωμάτων αναπνευστικού

□ 4 μήνες αργότερα

Υπό Methylprednisolone 12mg/d

Αναφέρει Δεκαδική πυρετική κίνηση

Δύσπνοια

Διαπιστώνονται

Μουσικοί ρόγχοι άμφω

ήπια ηωσινοφιλία (2200#)

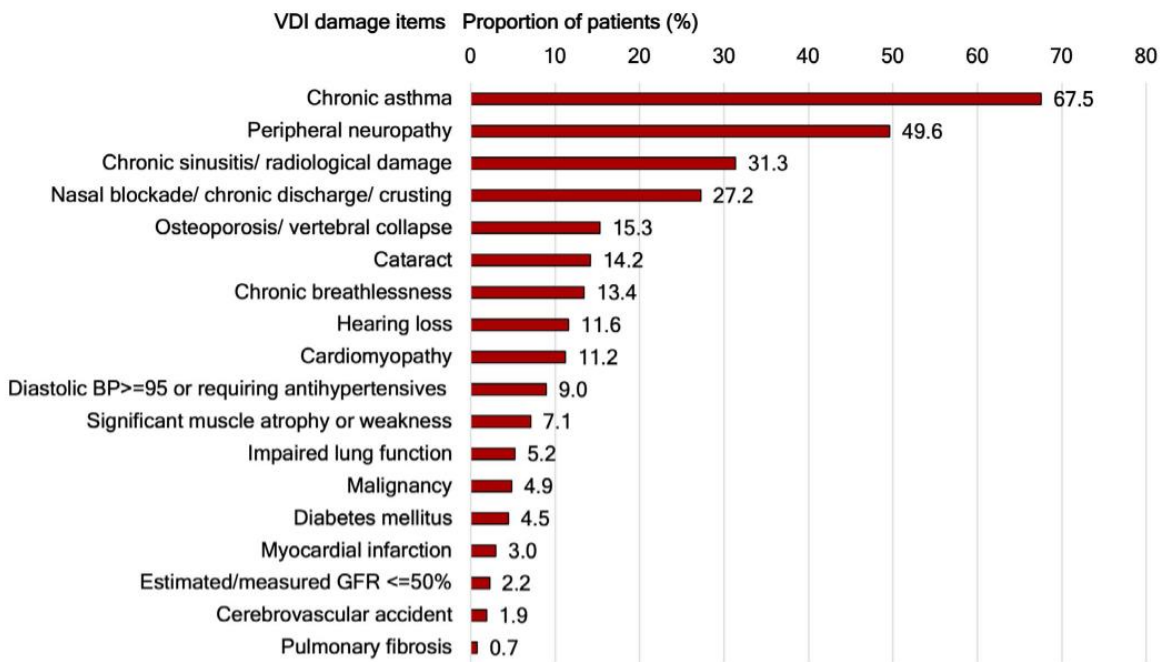
Φλεγμονώδες σύνδρομο

Υποτροπή νόσου

Κλινική πορεία EGPA

>90% Αρχική ανταπόκριση
35-50% Υποτροπές (μετά την ύφεση)
3-5% Θνησιμότητα (5ετία)

- Κορτιζονο-εξαρτώμενη νόσος
- 85-100% παραμένουν σε κορτικοειδή μετά 4-6 χρ.



Παράγοντες που σχετίζονται με μόνιμες βλάβες

- Διάρκεια χρήσης GC
- Υποτροπές

Mepolizumab σε EGPA: MIRRA trial

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

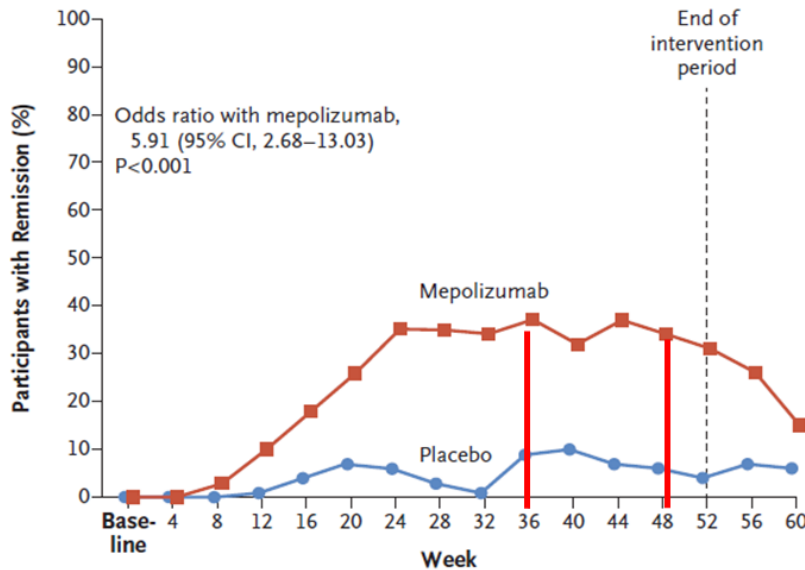
Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

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*

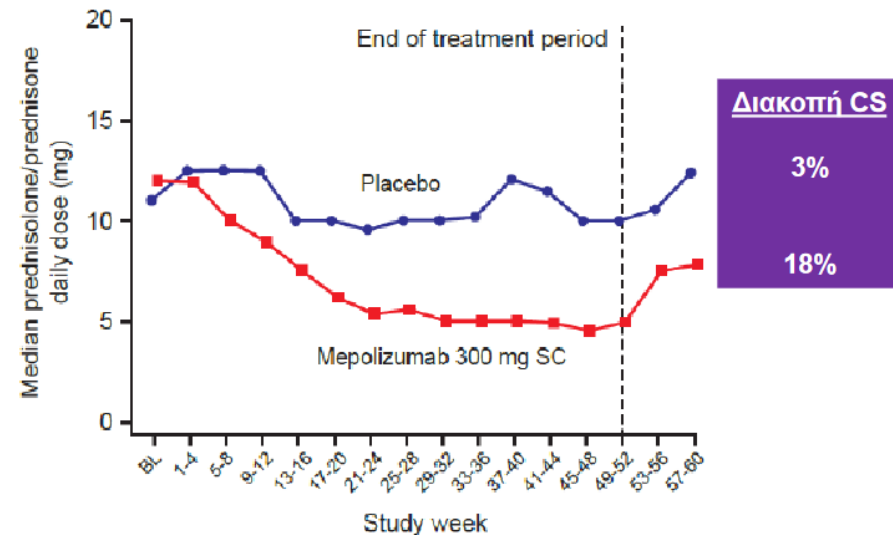
- Υφεση (wks 36 & 48)
32% MEPO vs 3% PBO

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

A Remission

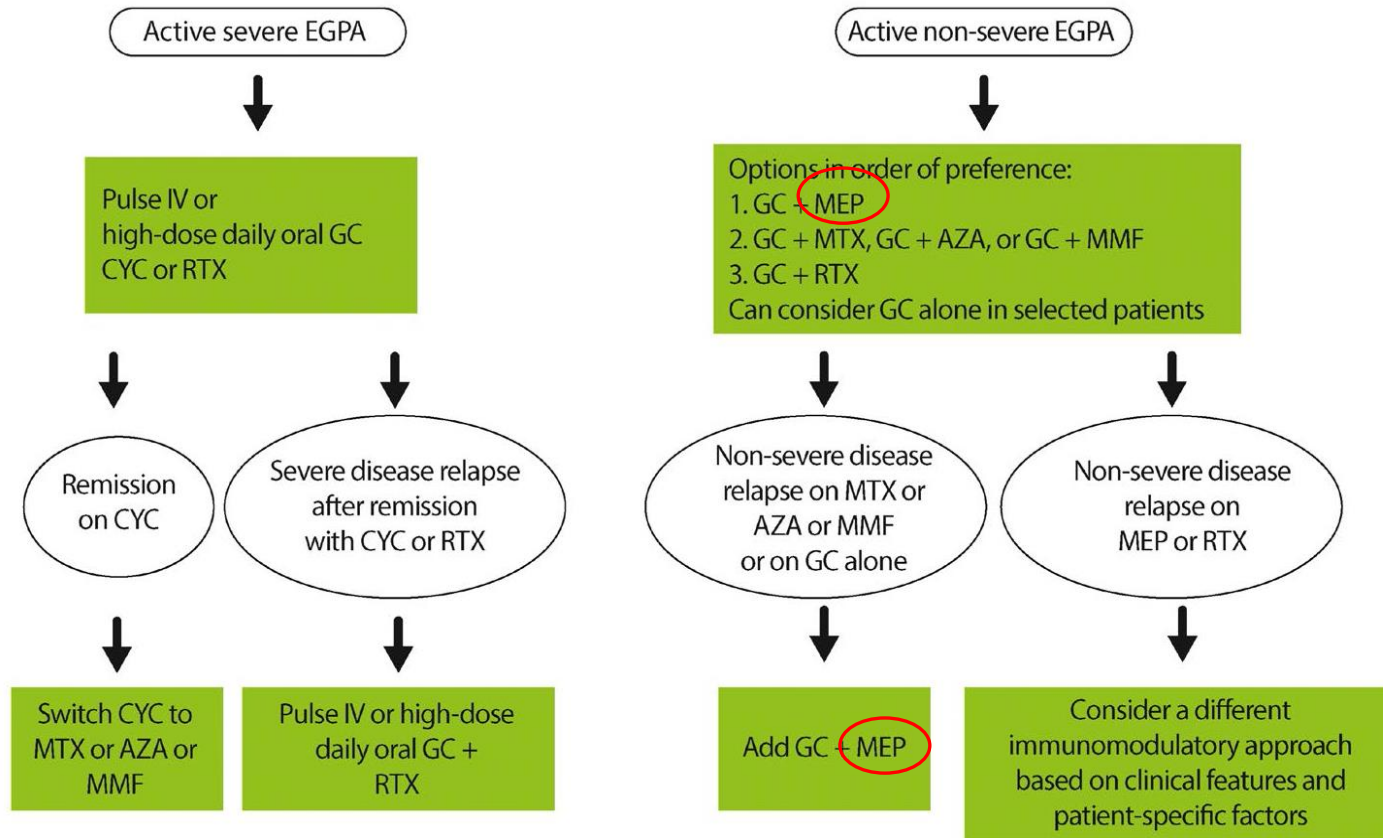


Κορτικοειδή



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)

Πορεία νόσου



- Υποτροπιάζουσα EGPA
- Ασθματικές εκδηλώσεις

➤ Προσθήκη mepolizumab 300mg q 4wks

Βελτίωση κλινικών συμπτωμάτων και εργαστηριακών τιμών (↓ eos)

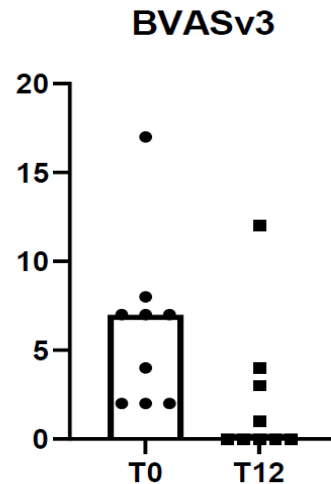
Σταδιακό tapering κορτικοστεροειδών

Τελευταία επανεκτίμηση : διακοπή στεροειδών από 4μήνου
χωρίς νέα υποτροπή

Δεδομένα καθημερινής κλινικής πρακτικής

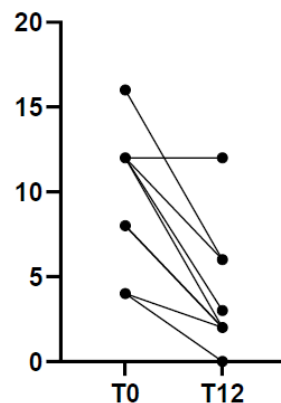
Αναδρομική μελέτη ασθενών με ανθεκτική/υποτροπιάζουσα EGPA

	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%)

Περίπτωση ασθενούς #3

♂ 75 ετών

Δεκατική πυρετική κίνηση από μηνός
Κόπωση, καταβολή δυνάμεων

Ατομικό αναμνηστικό

- ΑΥ
- ΣΔ
- ΣΝ (νόσος 2 αγγείων)



Εργαστηριακός έλεγχος

WBC= 14.000, HB=10gr/dl, Hct=32.3%, PLT=268000

Cr=3.1 mg/dl, U=80 mg/dl

TKE: 75 mmHr, CRP: 15mg/dl

Γενική ούρων

Hb (+++)

Λεύκωμα: 30 mg/dL

RBC = 35-40 /WBC = 2-5 /κοττ

Κλινική εξέταση

Θ 37,5°

Οιδήματα στα κάτω άκρα

Αναπνευστικό : ήπιοι τρίζοντες βάσεων

Απεικονιστικός έλεγχος



Μικροσκοπική ανάλυση ούρων

**Δύσμορφα ερυθρά
και Ερυθροκυτταρικοί Κύλινδροι**

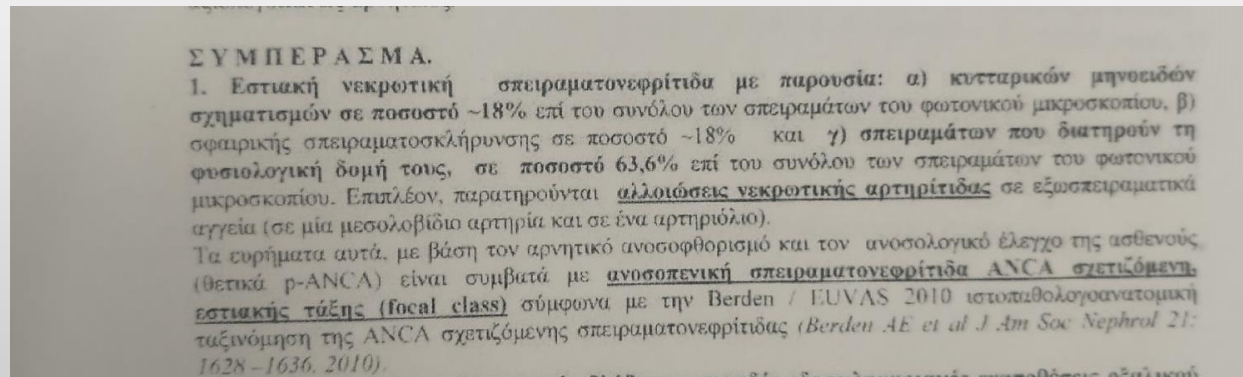


Περίπτωση ασθενούς #3

- P ANCA /MPO (+)

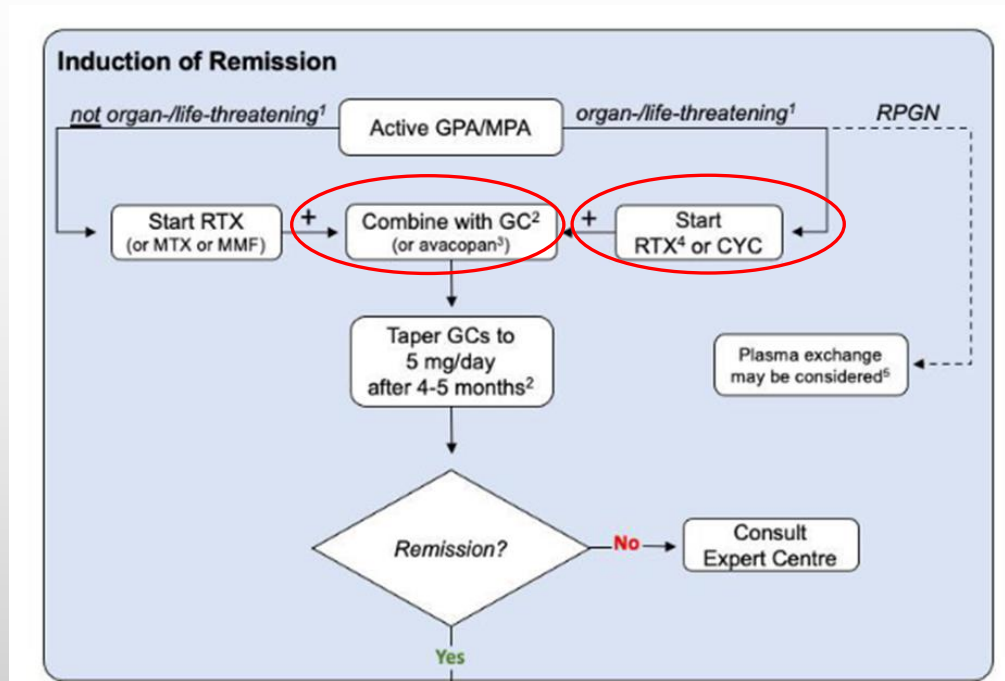
- Βιοψία νεφρού

Ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα



MPO AAV με προσβολή πνεύμονα, νεφρού
Σε έδαφος συννοσηροτήτων (ΣΔ, ΑΥ,ΣΝ)

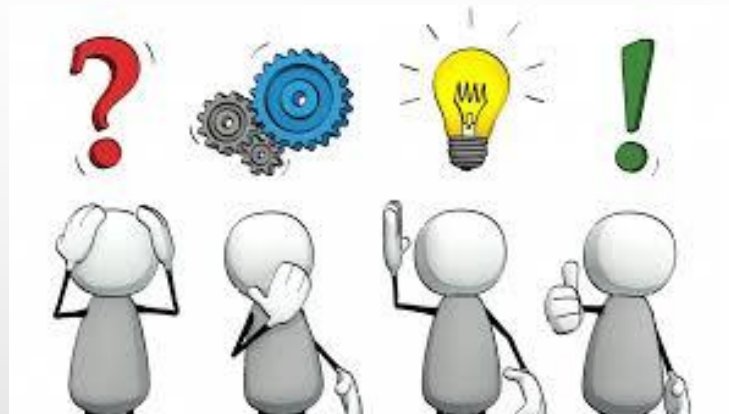
Περίπτωση ασθενούς #3



Ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης 1gr x 3



CYC 1gr
(bactrimel, CaD3)



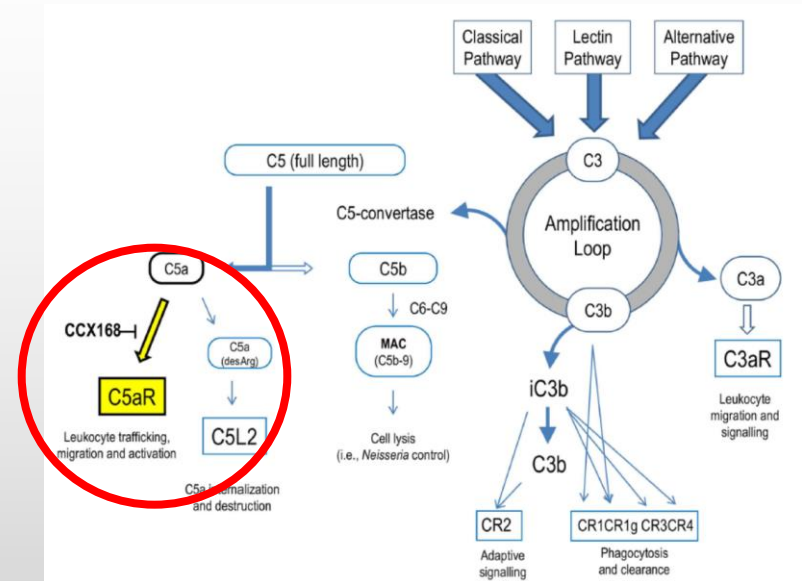
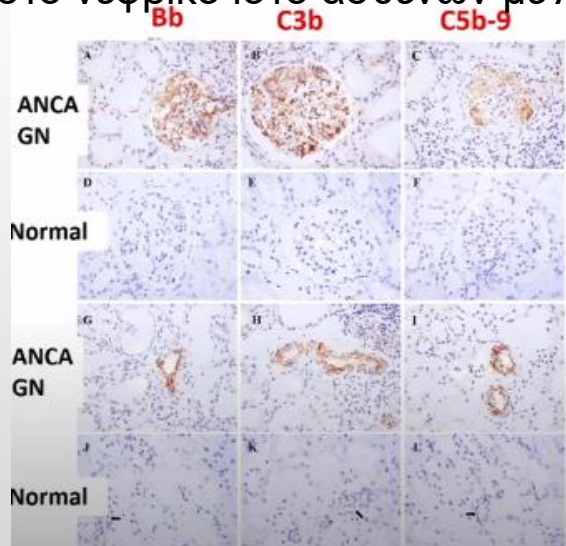
Κορτικοστεροειδή

Συννοσηρότητες

Ανοσοκαταστολή

Ο ρόλος του συμπληρώματος στην παθογένεια και θεραπεία των AAV

Ανεύρεση κλασμάτων του συμπληρώματος στο νεφρικό ιστό ασθενών με AAV



CCX168 (Avacopan)

Μικρό μόριο , ανταγωνιστής του C5aR

Από του στόματος χορήγηση

Αναστέλλει εκλεκτικά την επίδραση του C5a μέσω του υποδοχέα C5aR

Αναστέλλει τη χημειοταξία και την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων

Καλό προφίλ ασφάλειας με απουσία σοβαρών λοιμώξεων

Ρόλος C5a

- Χημειοταξία ουδετεροφίλων
- Ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων
- ↑ αγγειακής διαπερατότητας

Avacopan σε GPA/MPA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 18, 2021

VOL. 384 NO. 7

Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis

David R.W. Jayne, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Thomas J. Schall, Ph.D., and Pirow Bekker, M.D, Ph.D.,
for the ADVOCATE Study Group*

ADVOCATE trial

CYC ή RTX

+

Prednisone

(60 mg → 0 mg σε 5 μήνες)

vs.

Avacopan

(30 mg pos 1x2)

Ύφεση	26wks	52wks
Avacopan	72.3%	65.7%
Prednisone	70%	54.9%

Μη κατώτερο Ανώτερο

- ❖ Συγκρίσιμα ποσοστά ΑΕ
- ❖ Μικρότερη αθροιστική δόση CG (1676 mg vs. 3847mg)
- ❖ Σημαντική βελτίωση eGFR

Avacopan σε GPA/MPA

n=92 pts

avacopan for 1 year duration of therapy + standard remission induction therapy followed by maintenance therapy

Table 2. Induction of remission therapy and glucocorticoid use

Induction regimen	
Combination therapy (RTX + low-dose CYC) ^a	43 (47%)
RTX	44 (48%)
CYC (standard dosing)	2 (2%)
Other	2 (2%)
Plasma exchange	13 (14%)
Methylprednisolone	
Received i.v. pulse	59 (64%)
Cumulative dose, mg	1340 (1319)
Prednisone, mg	
Dose at wk 26	1.8 (3.7)
Dose at wk 52	0.6 (2.5)
Cumulative dose at wk 12	1797 (1104)
Cumulative dose at wk 52	2212 (1550)
Off prednisone (as of last follow-up)	64 (72%)
Time to start avacopan (from start of induction), wk	3.6 (2.1–7.7)
Time to stop prednisone (from start of avacopan), wk	5.6 (3.3–9.5)

Clinical remission

week 26 : 61/68 (90%)

week 52 : 32/38 (84%)

Table 4. Predictors of clinical remission at 26 weeks

Predictors	OR (95% CI)
Age (per/yr)	1.04 (0.99–1.11)
Early avacopan initiation	1.79 (0.37–9.8)
PLEX	0.20 (0.04–1.17)
Pulse methylprednisolone (per 100 mg)	1.01 (0.95–1.07)
RTX therapy (no CYC)	0.64 (0.11–3.11)
Combination therapy (RTX + low-dose CYC)	2.42 (0.48–17.8)
CYC therapy (no RTX)	N/A

Σε ποιους ασθενείς



Personalizing treatment based on patients characteristics

- Patients with severe kidney disease
Consider addition of plasma exchange (if serum creatinine $>300 \mu\text{mol/L}$)
Consider addition of avacopan for lower GFR
- Elderly/frail patients (vulnerable to myelotoxicity and infections)
Consider rituximab over cyclophosphamide
Consider steroid-sparing strategy with avacopan
- Pre-menopausal women and men concerning their fertility
Consider rituximab over cyclophosphamide
- Patients with relapsing disease
Consider rituximab (MPA/GPA)
Consider mepolizumab (EGPA)

Personalized treatment based on choice of treatment

- Combination cyclophosphamide and rituximab
Severe kidney disease
Slow disease response
Refractory disease
High risk of glucocorticoid toxicity (steroid-sparing strategy)
High risk of cyclophosphamide toxicity (cyclophosphamide-sparing strategy)
- Addition of avacopan
Glucocorticoids contraindicated/high risk of toxicity
Lower GFR
Refractory disease
After starting avacopan, consider rapid glucocorticoid taper and withdrawal by end of Week 4
Duration 12 months

Πορεία νόσου

- Προσθήκη Anacoran 30mg x2
- Tapering Medrol και διακοπή σε 4 εβδομάδες

Επανεκτίμηση μετά από 3 μήνες
Υπό CYC + bactrimel+ anacoran
Βελτίωση συμπτωμάτων
Cr: 2mg/dl

Συμπεράσματα

- Η πρόοδος στην κατανόηση της παθογένειας των AAV έχει οδηγήσει σε σημαντικές θεραπευτικές εξελίξεις συμβάλλοντας στον καλύτερο έλεγχο της νόσου με στόχο πάντα τη διατήρηση της ύφεσης.
- Απώτερος στόχος είναι η χρήση μικρότερων δόσεων κορτικοστεροειδών και για το συντομότερο δυνατό διάστημα, ώστε να περιοριστεί η αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και γενικότερης νοσηρότητας που παρατηρείται το 1^ο έτος από τη διάγνωση και είναι από τις βασικές αιτίες θανάτου.
- Η αναστολή των B λεμφοκυττάρων, του παράγοντα C5a του συμπληρώματος και της IL5 συμβάλλει στην επίτευξη και στη διατήρηση της ύφεσης αλλά και στη δυνατότητα μείωσης των κορτικοστεροειδών.