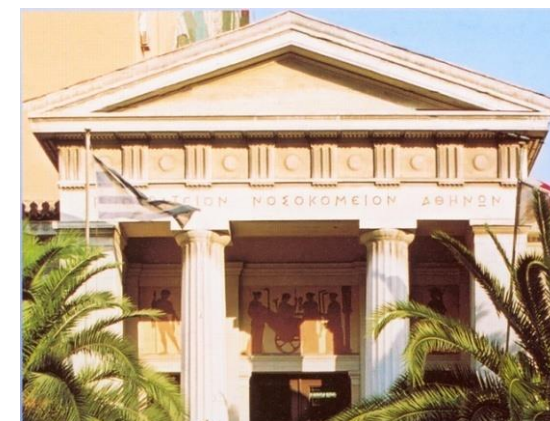


4^ο ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2022-24

ANCA θετικές αγγειΐτιδες

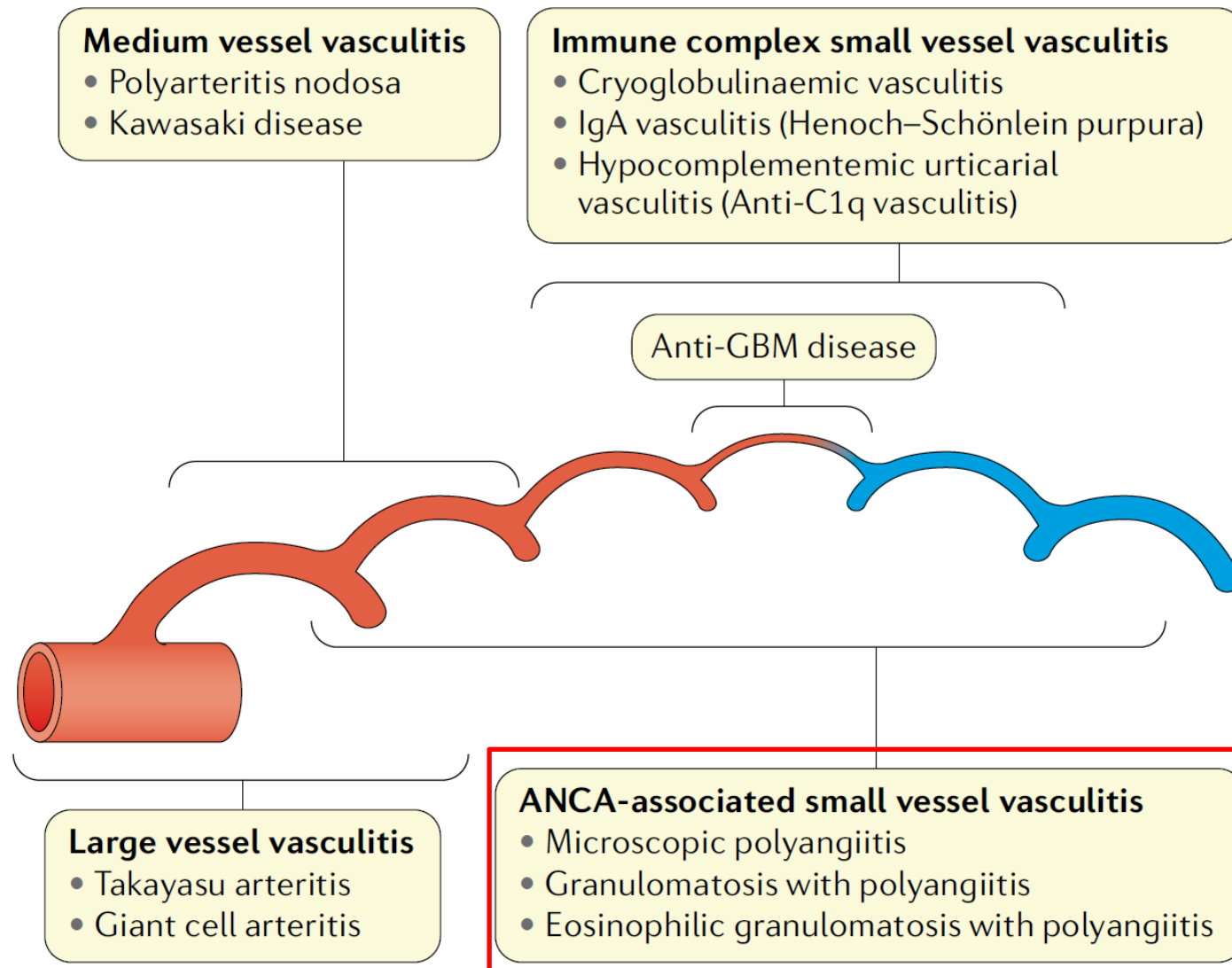


Δημήτριος Α. Βασιλόπουλος
Κοινό Πρόγραμμα Ρευματολογίας
Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
ΓΝΑ Ιπποκράτειο



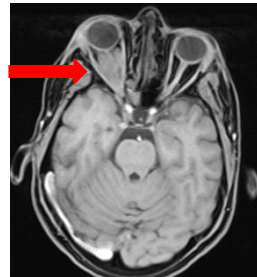
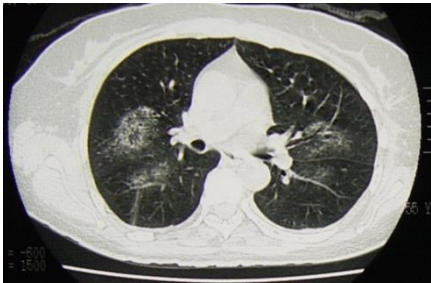


ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΩΝ





ANCA-αγγειίτιδες (AAVs): GPA – MPA - EGPA



Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA-Wegener's)



Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)



Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (EGPA-Churg-Strauss)

- Οι πιο **σοβαρές μορφές** αγγειίτιδας
- Όργανα-στόχοι:
 - Ανώτερο αναπνευστικό
 - Κατώτερο --/--
 - Νεφροί
- Χαρ/κα:
 - Αγγειίτιδα μικρών αγγείων (όλες)
 - Ανοσοπενική ΣΝ (Pauci-immune GN-όλες)**
 - Τριχοειδίτιδα (MPA)
 - Ουδετεροφιλικά αποστημάτια (GPA)
 - Κοκκιώματα (GPA/EGPA)**
 - Αλλεργικές εκδηλώσεις (EGPA)
 - Διήθηση ιστών από ηωσινόφιλα (EGPA)**
- Αυτο-αντισώματα

PR3-ANCA	GPA:	80-90%
MPO-ANCA	MPA:	60-70%
	EGPA:	30-40%



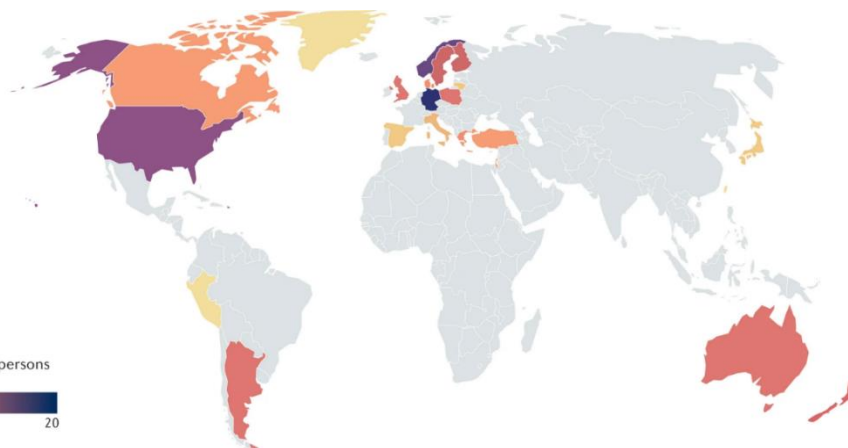
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΑΝ



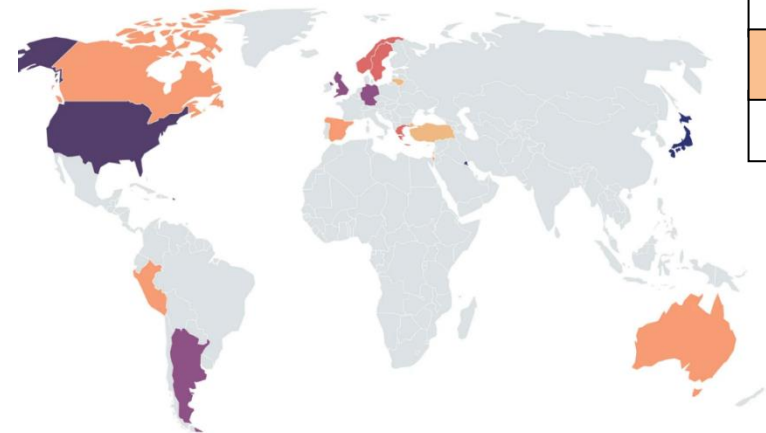
GPA¹

Incidence	Prevalence
10/10 ⁶	90/10 ⁶
Greece¹⁻²	
65	1000

GPA



MPA

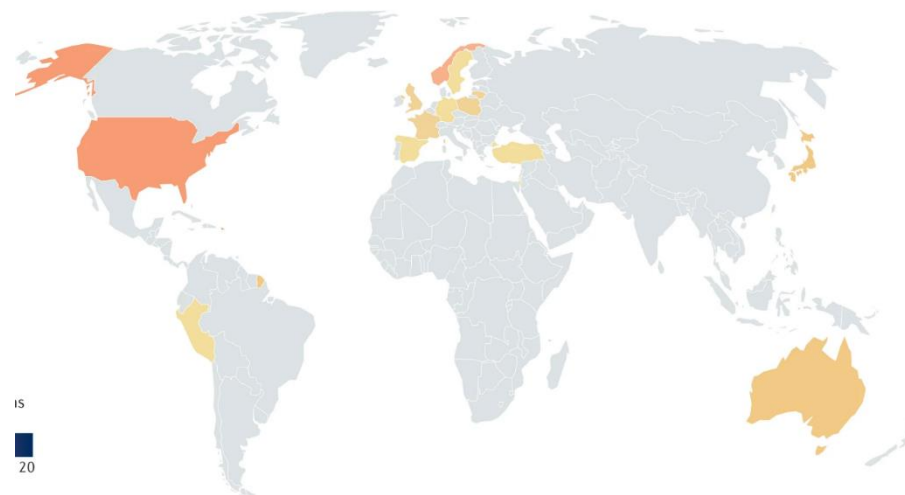


MPA¹

Incidence	Prevalence
10/10 ⁶	60/10 ⁶
Greece¹⁻²	
65	600

Incidence per 100,000 persons aged >50 years

EGPA



EGPA¹⁻²

Incidence	Prevalence
0,1-4/10 ⁶	13/10 ⁶
Greece¹⁻²	
1-40	150

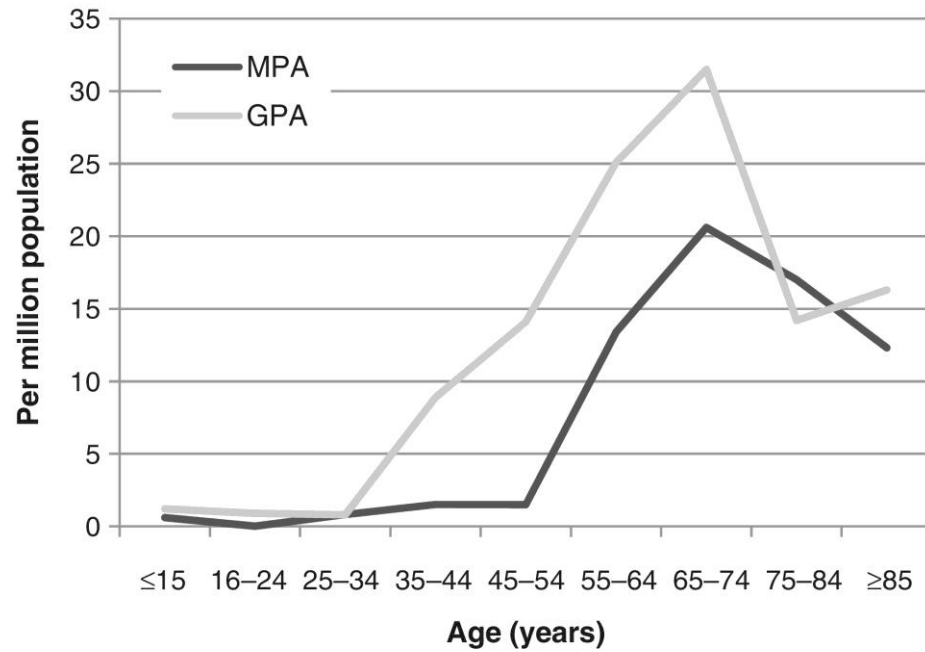
Watts RA et al, Nature Rev Rheumatol 2022

¹ Mohammad AJ, Rheumatology 2020;59:1142-50

² Panayotakis SH et al, Clin Exp Rheumatol 2009



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΑV



Watts R A, *Rheumatology* 2012

AAVs ^{1,4}	
Incidence	Prevalence
22/10 ⁶	160/10 ⁶
Greece ¹⁻³	
150	1750

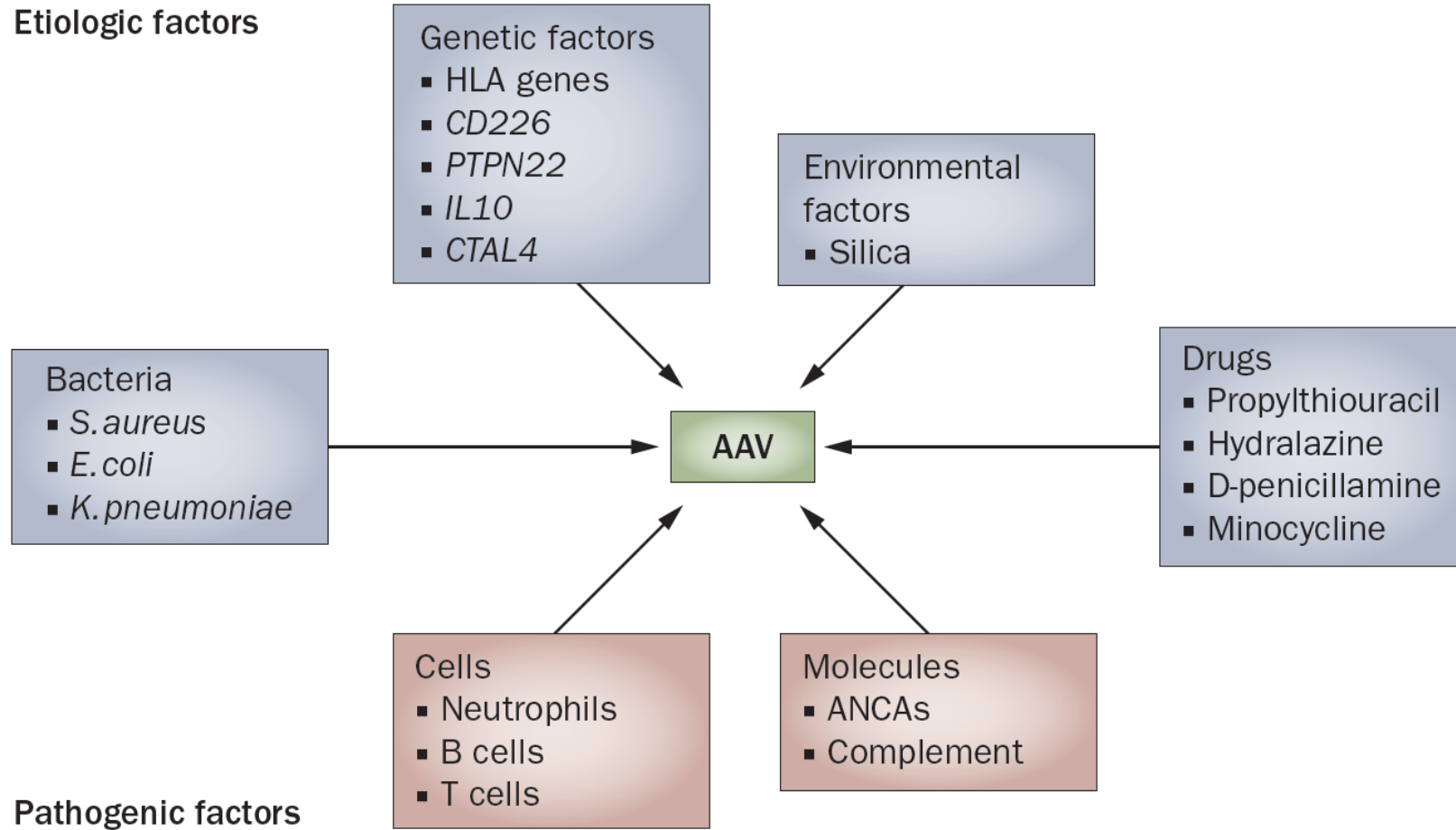
¹ Watts RA et al, *Nature Rev Rheumatol* 2022;18:22-34

² Mohammad A.J, *Rheumatology* 2020;59:1142-50

³ Panayotakis SH et al, *Clin Exp Rheumatol* 2009



ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ (ΓΡΑΜΠΑ)

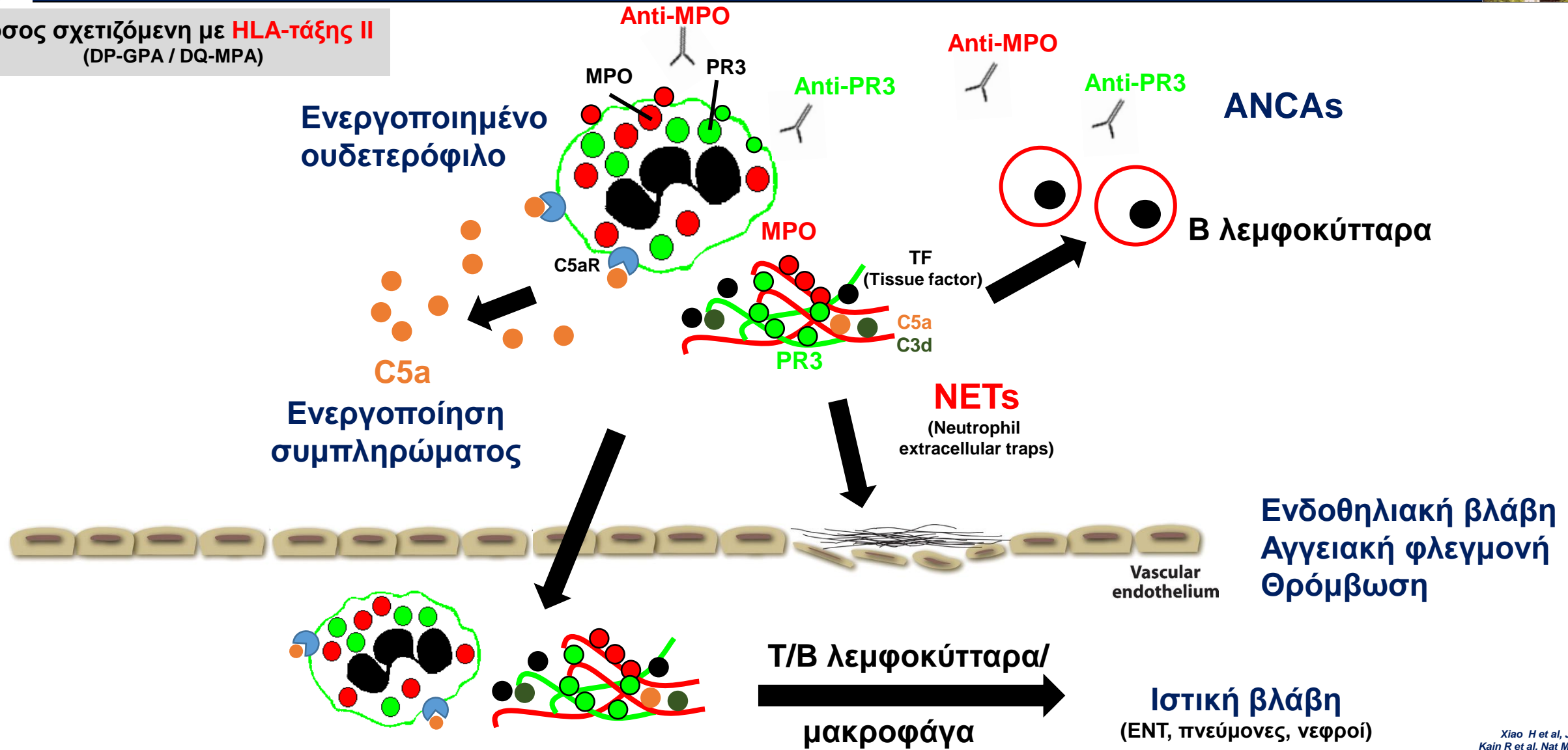




ANCA-αγγειίτιδες (GPA): Παθογένεση



Νόσος σχετιζόμενη με **HLA-τάξης II**
(DP-GPA / DQ-MPA)

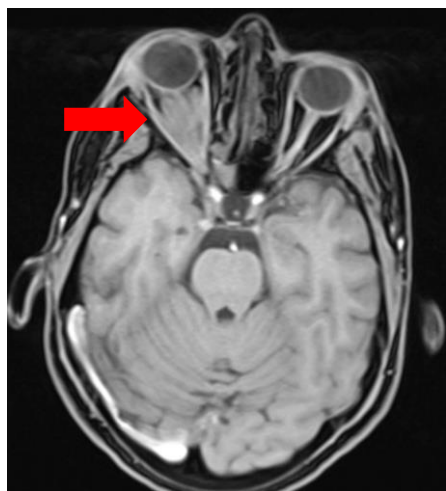
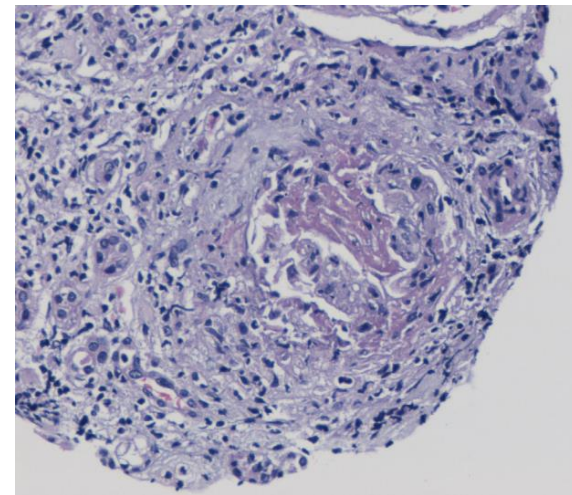
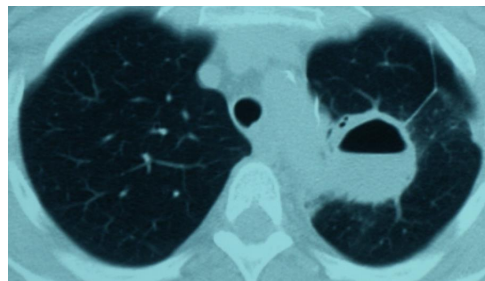
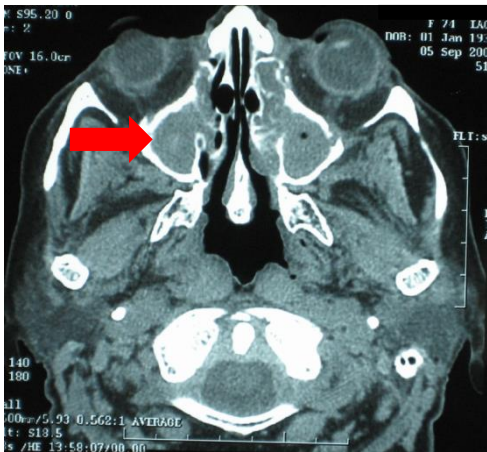


Xiao H et al, JCI 2002
 Kain R et al, Nat Med 2008
 Kessenbrock K et al Nat Med 2009
 Roth AJ et al, JCI 2013
 Kambas K et al, Ann Rheum Dis 2014
 Schreiber A et al, PNAS 2017

Modified from: Chen M, Kallenberg C G M Nephrol. Dial. Transplant. 2009
 Modified from: Chen M et al, Nat Rev Rheumatol 2010



AAVs (GPA/MPA): Κοκκιώματα → Αγγειιτιδικές βλάβες



Κοκκιωματώδεις βλάβες
Ανώτερο αναπνευστικό

Πνεύμονας

Αγγειιτιδικές βλάβες
Νεφροί

GPA

GPA/MPA

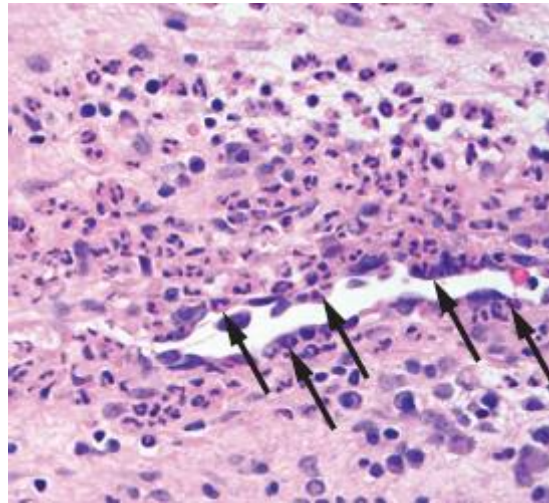
MPA>GPA



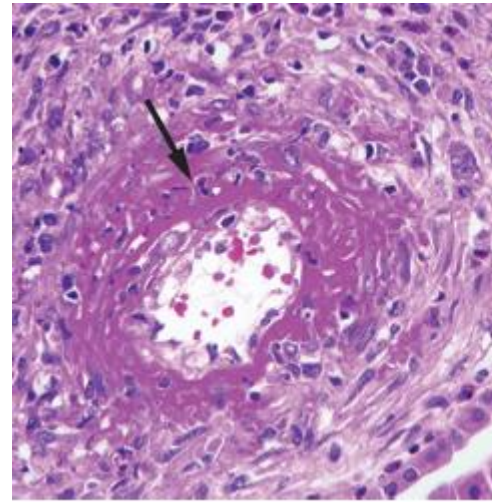
ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ: ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ



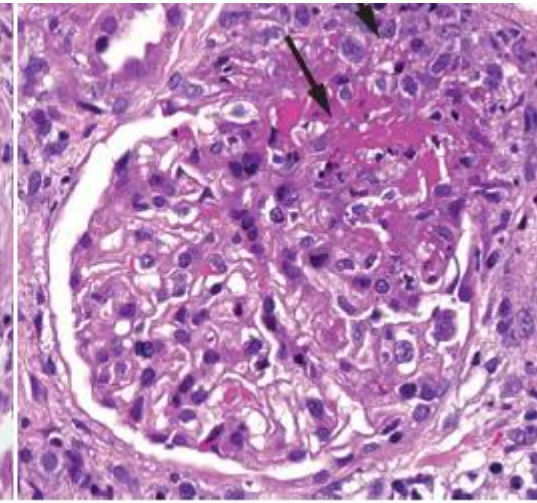
Αγγειιτιδικές βλάβες (GRA/MRA)



Ρινικός βλεννογόνος

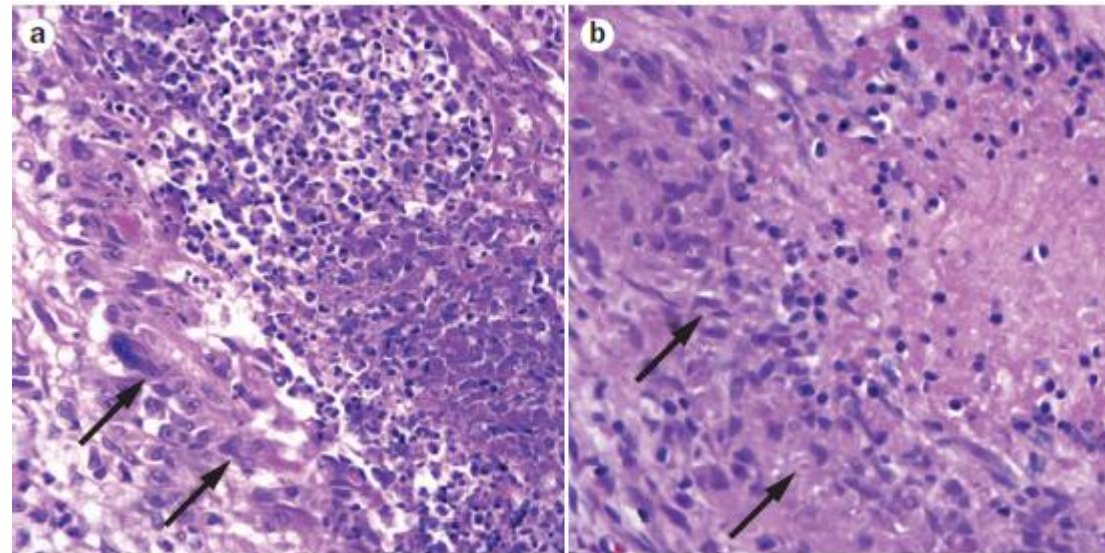


Αγγειΐτιδα



Σπειραματική βλάβη

Κοκκιωματώδεις βλάβες (GPA)



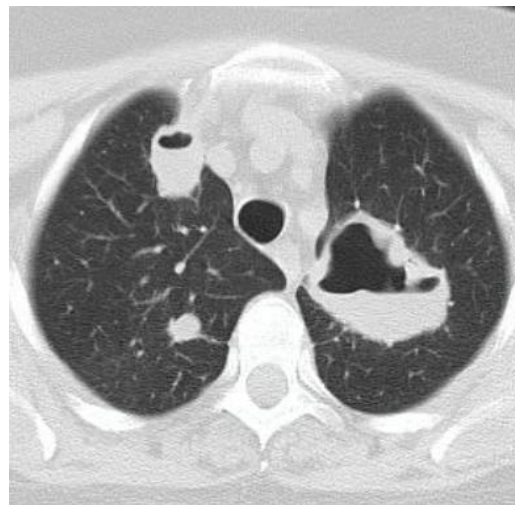
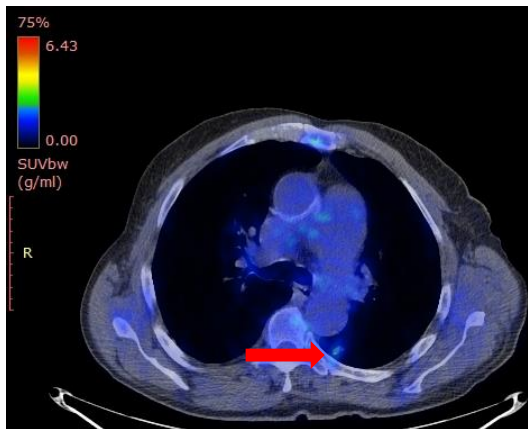
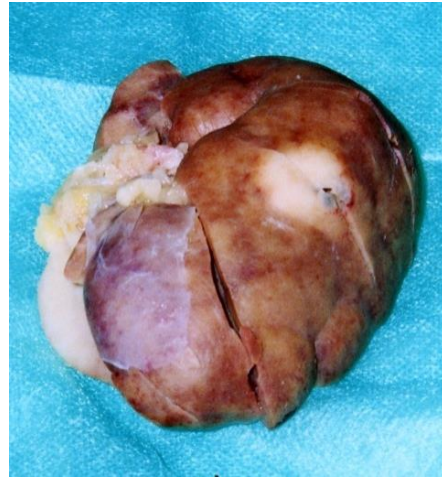
Πνεύμονας



ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ: ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ



Κοκκιωματώδεις βλάβες (GPA)

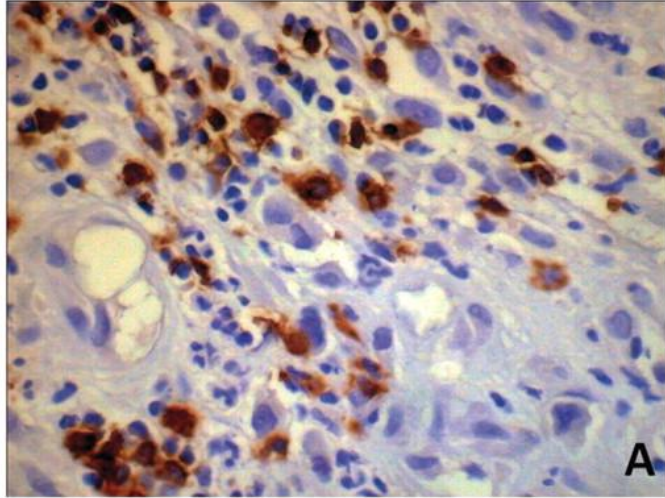


Αγγειιτιδικές βλάβες (GPA/MPA)



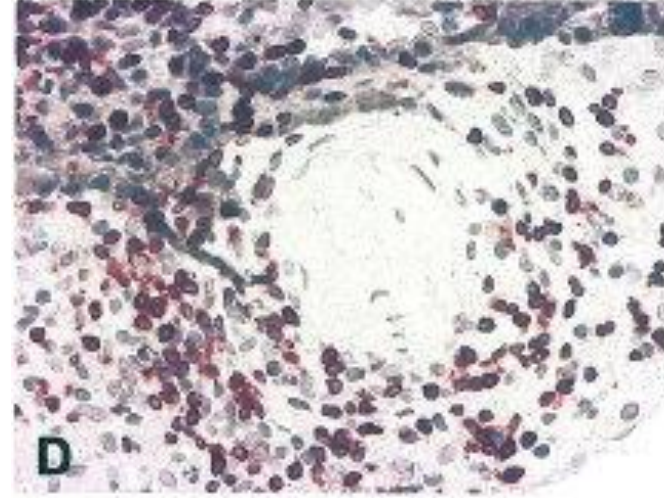


ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ: Β λεμφοκύτταρα



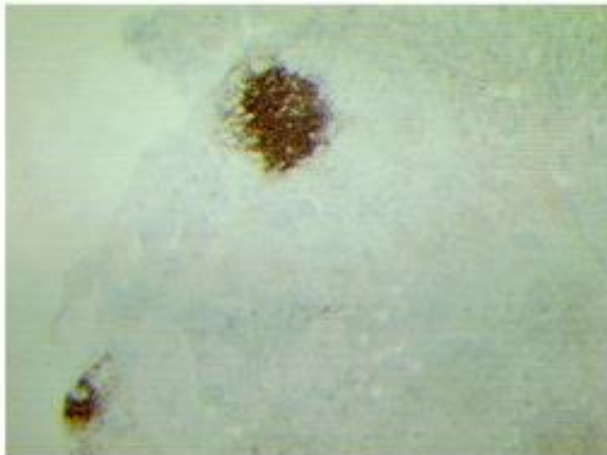
Ρινικός βλεννογόνος
B cells (CD20+)

Zhao Y et al. Rheumatology 2012



Νεφροί
B cells (CD79+)

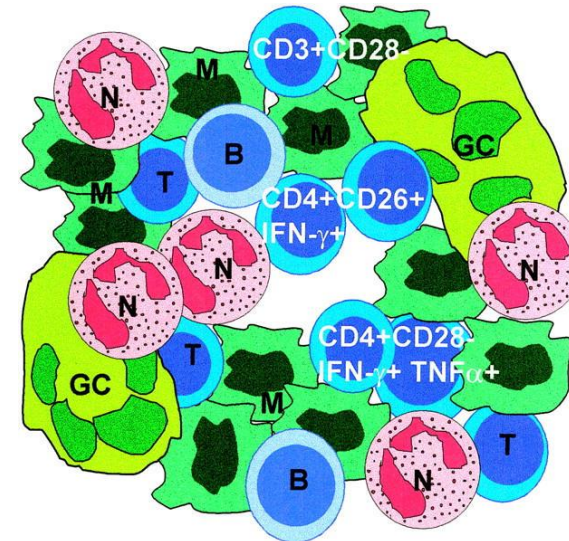
Weidner S et al, A&R 2004



Οπισθοβολβική μάζα
B cells (CD20+)

Taylor SRJ et al, A&R 2009

Κοκκιώματα (GPA)



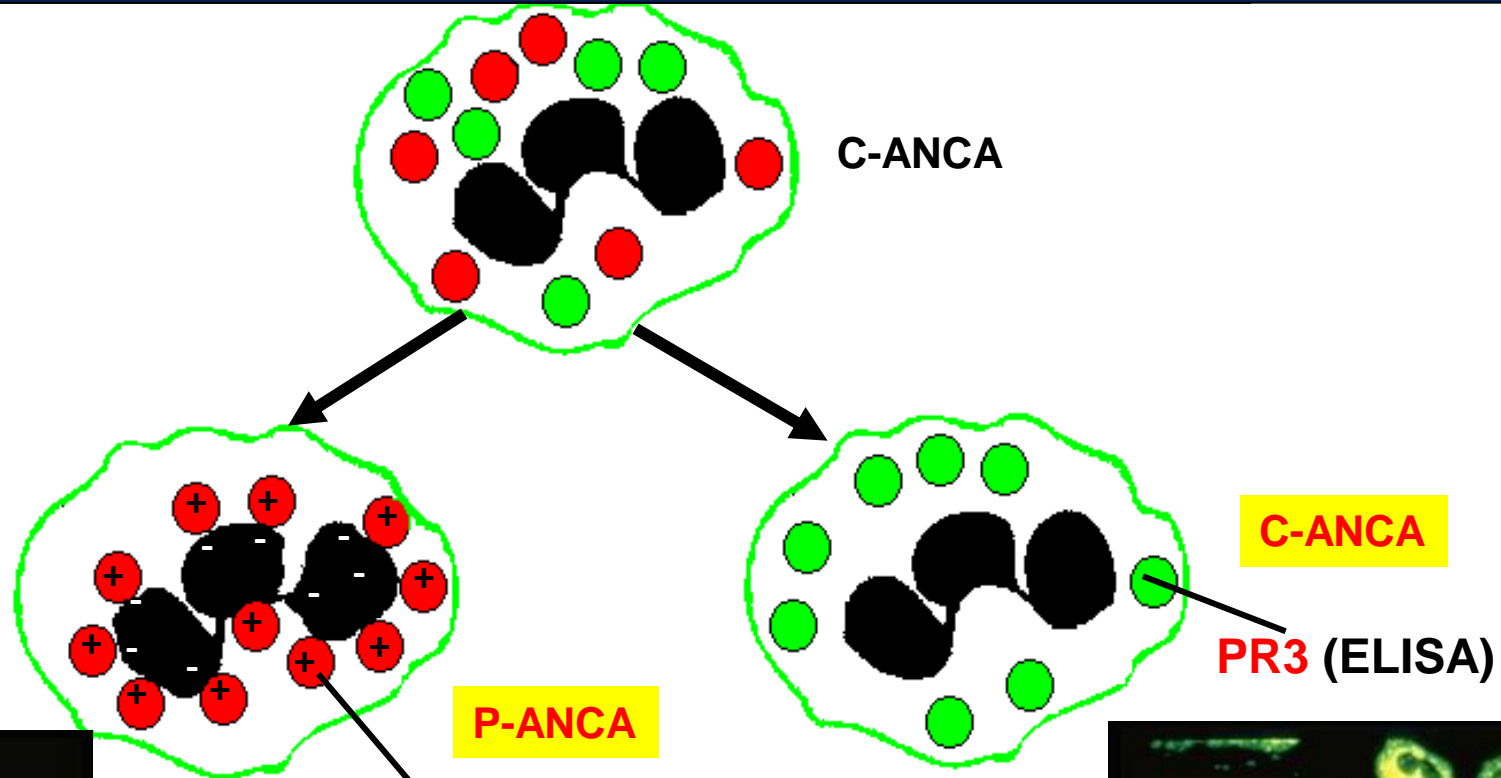
Komosci A et al, Am J Pathol 2002



ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ: ANCA

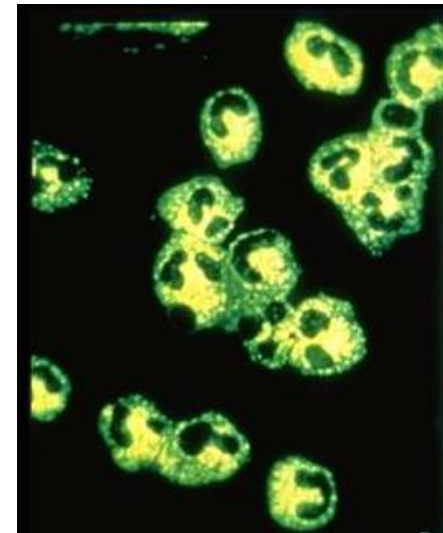
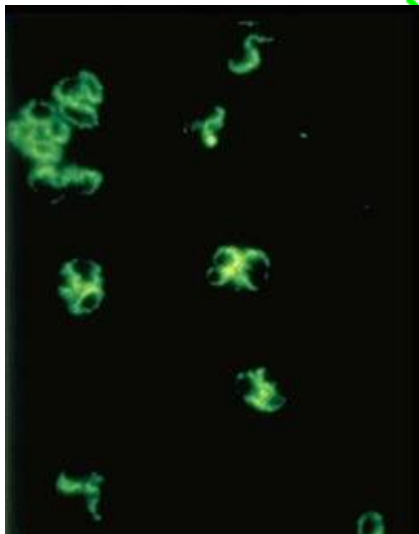
Φορμόλη

Αιθανόλη



P-ANCA

- MPO (ELISA)
- HLE
- Cathepsin G
- Lactoferrin
- Elastase
- BPI
- Lysozyme



Τροποποιημένο από Hoffman, A&R 1998



ΑΑΝ: Κλινική εικόνα



	GPA (Wegener)	MPA	EGPA (Churg-Strauss)
ANCA	PR3+: 65-75% MPO+: 20-30% ANCA-: 5%	PR3+: 20-30% MPO+: 55-65% ANCA-: 5-10%	PR3+: <5% MPO+: 30-40% ANCA-: 55-65%
Τύπος ANCA	PR3 (C-ANCA)	MPO (P-ANCA)	MPO (P-ANCA)
Ιστολογική βλάβη	<ul style="list-style-type: none">- Νεκρωτική αγγειΐτιδα μικρών αγγείων- Κοκκιώματα- Νεκρωτικές βλάβες	<ul style="list-style-type: none">- Νεκρωτική αγγειΐτιδα μικρών αγγείων	<ul style="list-style-type: none">- Νεκρωτική αγγειΐτιδα μικρών αγγείων- Κοκκιώματα- Ηωσινοφιλική διήθηση
ENT	<ul style="list-style-type: none">- Παραρρινοκολπίτιδα- Ωτίτιδα	-	<ul style="list-style-type: none">- Ρινοκοιλιοπολυπόδες- Αλλεργική ρινίτιδα
Πνεύμονες	<ul style="list-style-type: none">- Οζίδια- Διηθήματα- Νεκρωτικές βλάβες	<ul style="list-style-type: none">- Διηθήματα- Αιμορραγία	<ul style="list-style-type: none">- Άσθμα- Διηθήματα
Νεφροί	Εστιακή Τμηματική Νεκρωτική ΣΝ (ανοσοπενική)	Εστιακή Τμηματική Νεκρωτική ΣΝ (ανοσοπενική)	Εστιακή Τμηματική Νεκρωτική ΣΝ (ανοσοπενική)
Οφθαλμοί	<ul style="list-style-type: none">- Επι-/σκληρίτιδα- Οπισθοβολβική μάζα	±	±
Περιφερική νευροπάθεια	10%	58%	78%

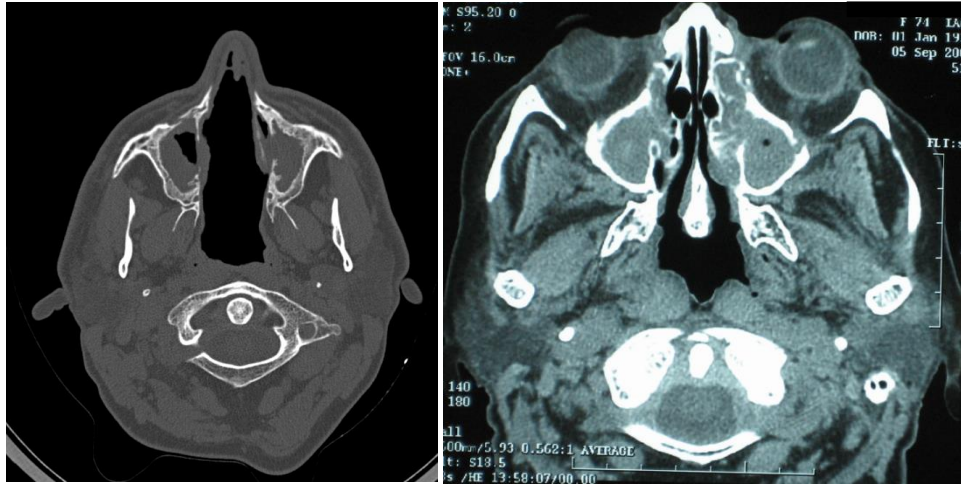


Πότε θα σκεφθώ ANCA-αγγειίτιδα?

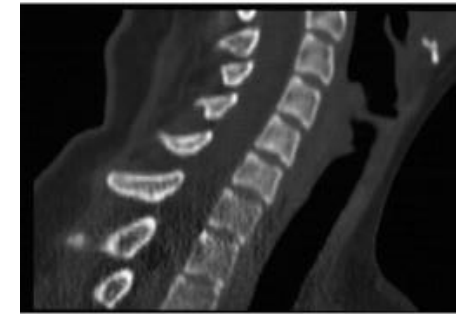
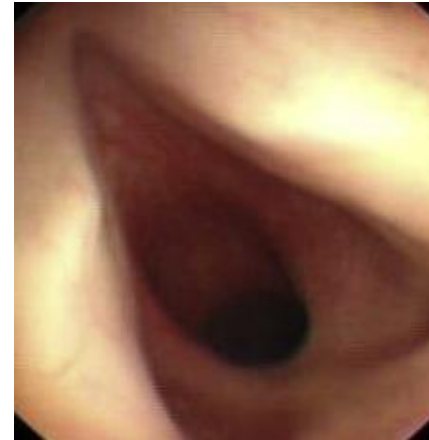


Ασθενείς > 50 χρ. με:

Υποτροπιάζουσα ρινοκολπίτιδα/μέση ωτίτιδα



Ανεξήγητο βράγχος φωνής/δύσπνοια



Πρόπτωση οφθαλμού (ετερόπλευρη)





Πότε θα σκεφθώ ANCA-αγγειίτιδα?



Ασθενής με συμπτώματα από
το κατώτερο αναπνευστικό
(βήχας, δύσπνοια)
και απεικονιστικά:

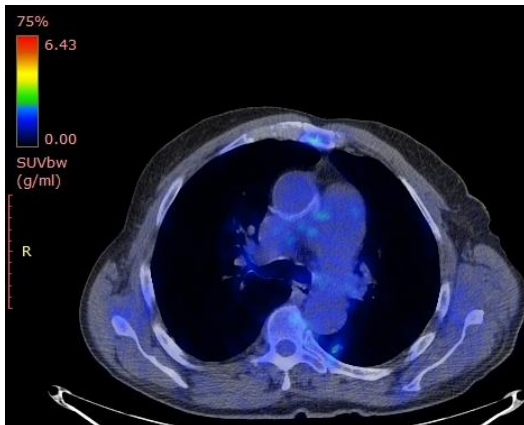
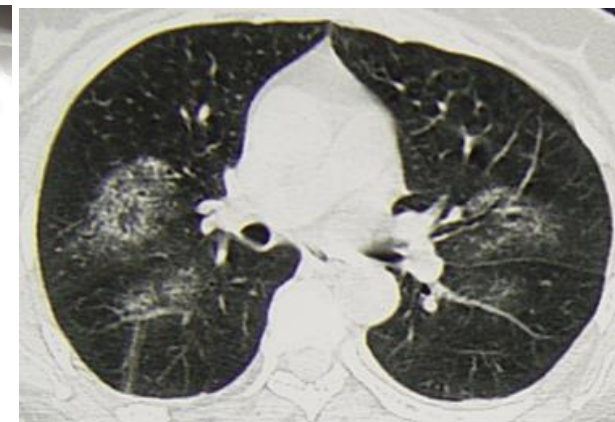
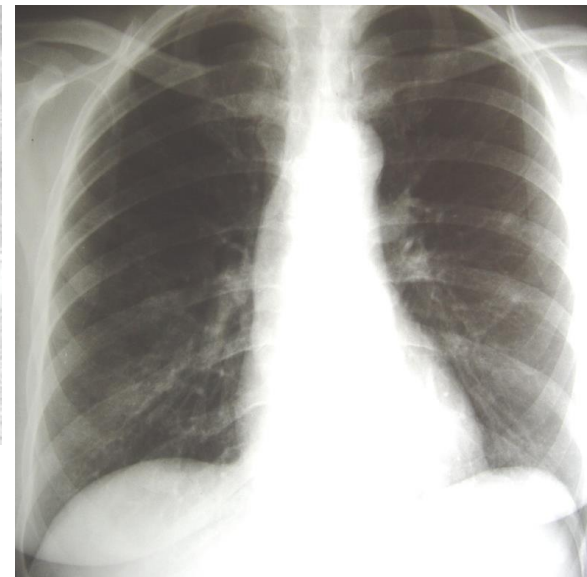
**Οζώδεις βλάβες (Ca-like)
(GPA >> MPA)**



**Κοιλότητες (TB-like)
(GPA)**



**Διηθήματα
(GPA = MPA)**





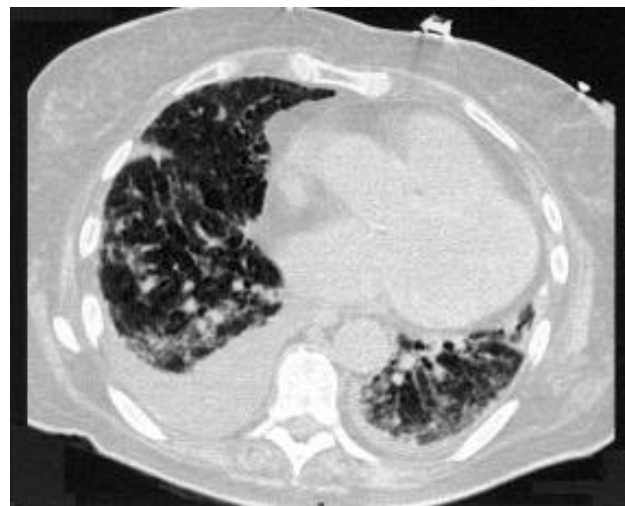
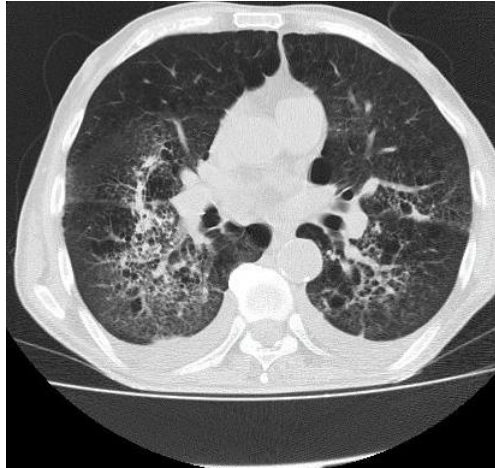
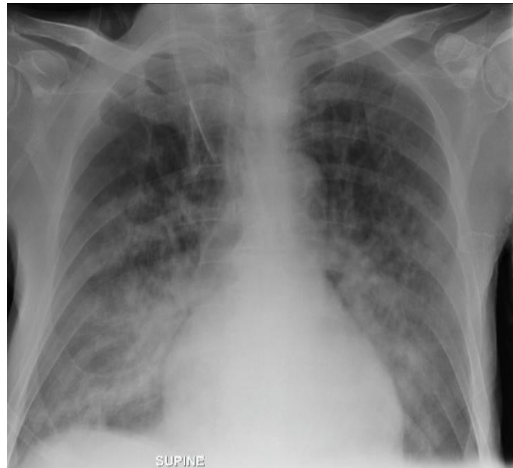
Πότε θα σκεφθώ ANCA-αγγειίτιδα?



Πνευμονική αιμορραγία
±
Σπειραματονεφρίτιδα (RPGN)
(MPA >> GPA)

Ασθενής με «ιδιοπαθή»
πνευμονική ίνωση
και MPO-ANCA
(MPA)

Ασθενής με άσθμα,
ηωσινοφιλία και
διηθήματα θώρακα
(EGPA)



Birnbaum J et al, A&R 2007



© Current Medicine



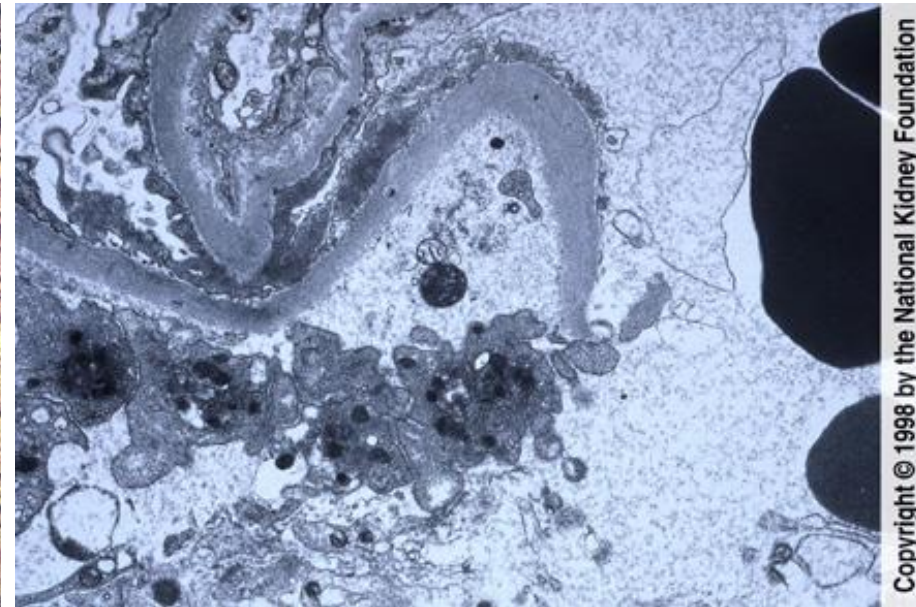
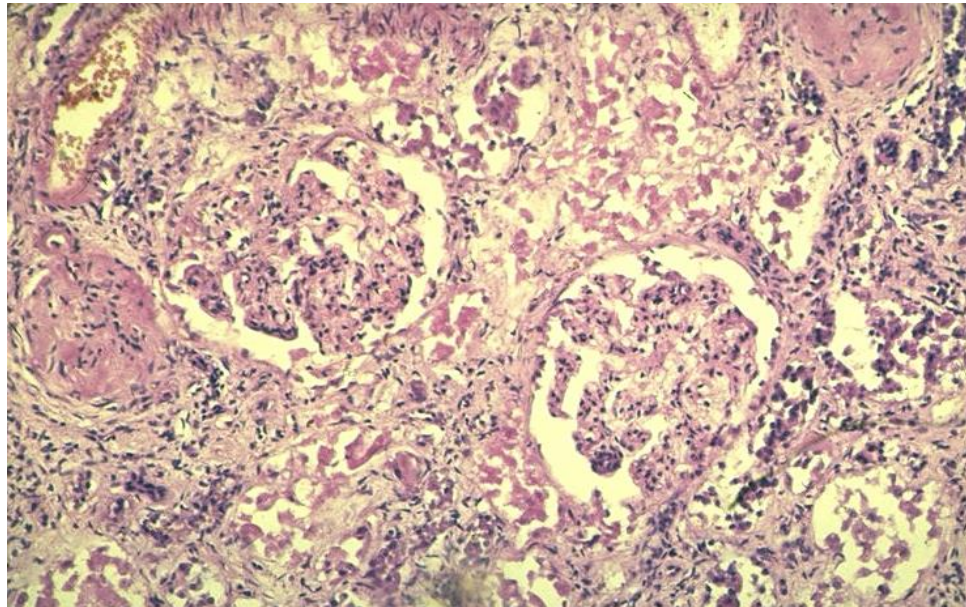
Πότε θα σκεφθώ ANCA-αγγειίτιδα?



Σε κάθε ασθενή με σπειραματονεφρίτιδα
με ή χωρίς συστηματική προσβολή:

Βιοψία νεφρού

Εστιακή, τμηματική, νεκρωτική
ανοσοπενική σπειραματονεφρίτιδα,
(χωρίς ή με ελάχιστα ανοσοσυμπλέγματα
- pauci-immune GN)



Copyright © 1998 by the National Kidney Foundation

**Δεν διαχωρίζει τις διαφορετικές μορφές ANCA – αγγειιτίδων:
GPA – MPA – EGPA**



Πως μπαίνει η διάγνωση?



Κλινική υποψία

(με βάση τη κλινική εκτίμηση/
βασικό εργαστηριακό/απεικονιστικό έλεγχο)

+

Ιστολογική εικόνα

+

Απεικόνιση

(CT: Σπλαχνικό κρανίο/θώρακας)

+

ANCA



Ιστός	Διαγνωστική σημασία	Σχόλιο
Ρινικός βλεννογόνος	21% (GPA)	Μη ειδικά ευρήματα (~70%)
Πνεύμονας		
- Διαβρογχική	~10% (GPA)	
- Ανοικτή	90% (GPA)	
Νεφροί	90% (GPA/MPA)	Δεν διαχωρίζει τις 3 μορφές
Δέρμα		Μη-ειδικά ευρήματα (αγγειΐτιδα μικρών αγγείων, IgG+)



CT απεικονιστικά πρότυπα στις AAV



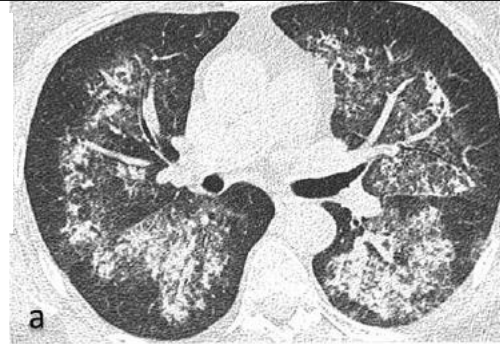
Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype

Aladdin J. Mohammad, Kristian H. Mortensen, Judith Babar, Rona Smith, Rachel B. Jones, Daiki Nakagomi, Pasupathy Sivasothy, and David R.W. Jayne

(J Rheumatol First Release August 1 2017; doi:10.3899/jrheum.161224)

CT θώρακα: ~80% +
(n=140)

PR3-ANCA+	MPO-ANCA+
Οζίδια (+ κοιλότητες)	Πνευμονική ίνωση (UIP)
Κεντρική προσβολή τραχείας - βρόγχων	



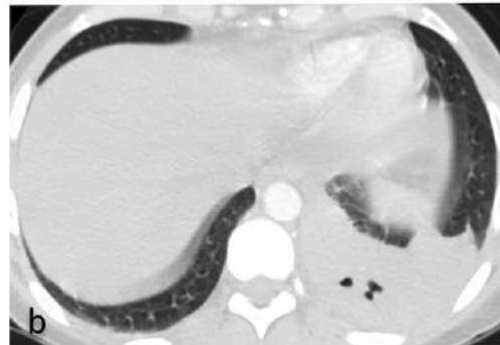
Pulmonary hemorrhage



Cavitating lung nodules



Small airways disease



Necrotizing pneumonia



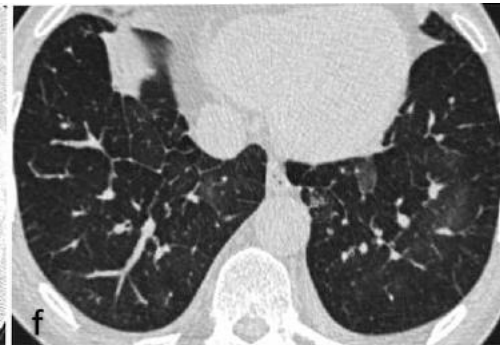
Parenchymal scarring



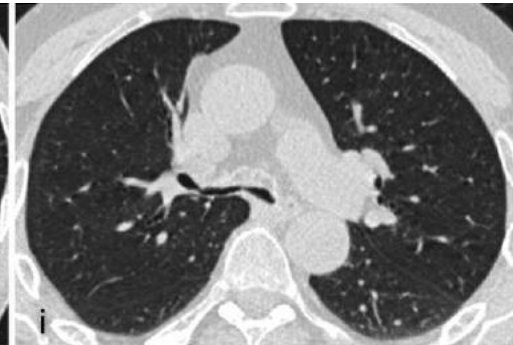
Bronchiectasis



Usual interstitial pneumonitis



Pulmonary venous congestion



Large airways stenosis



EIA (PR3/MPO-ANCA) VS. IIF (C-/P- ANCA)



CONSENSUS STATEMENT

OPEN

POSITION PAPER

Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis

Xavier Bossuyt¹, Jan-Willem Cohen Tervaert², Yoshihiro Arimura³, Daniel Blockmans⁴, Luis Felipe Flores-Suárez⁵, Loïc Guillevin⁶, Bernhard Hellmich⁷, David Jayne⁸, J. Charles Jennette⁹, Cees G. M. Kallenberg¹⁰, Sergey Moiseev¹¹, Pavel Novikov¹¹, Antonella Radice¹², Judith Anne Savage¹³, Renato Alberto Sinico¹⁴, Ulrich Specks¹⁵, Pieter van Paassen¹⁶, Ming-hui Zhao¹⁷, Niels Rasmussen¹⁸, Jan Damoiseaux¹⁹ and Elena Csernok⁷

NATURE REVIEWS | RHEUMATOLOGY

doi:[10.1038/nrrheum.2017.140](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.140)

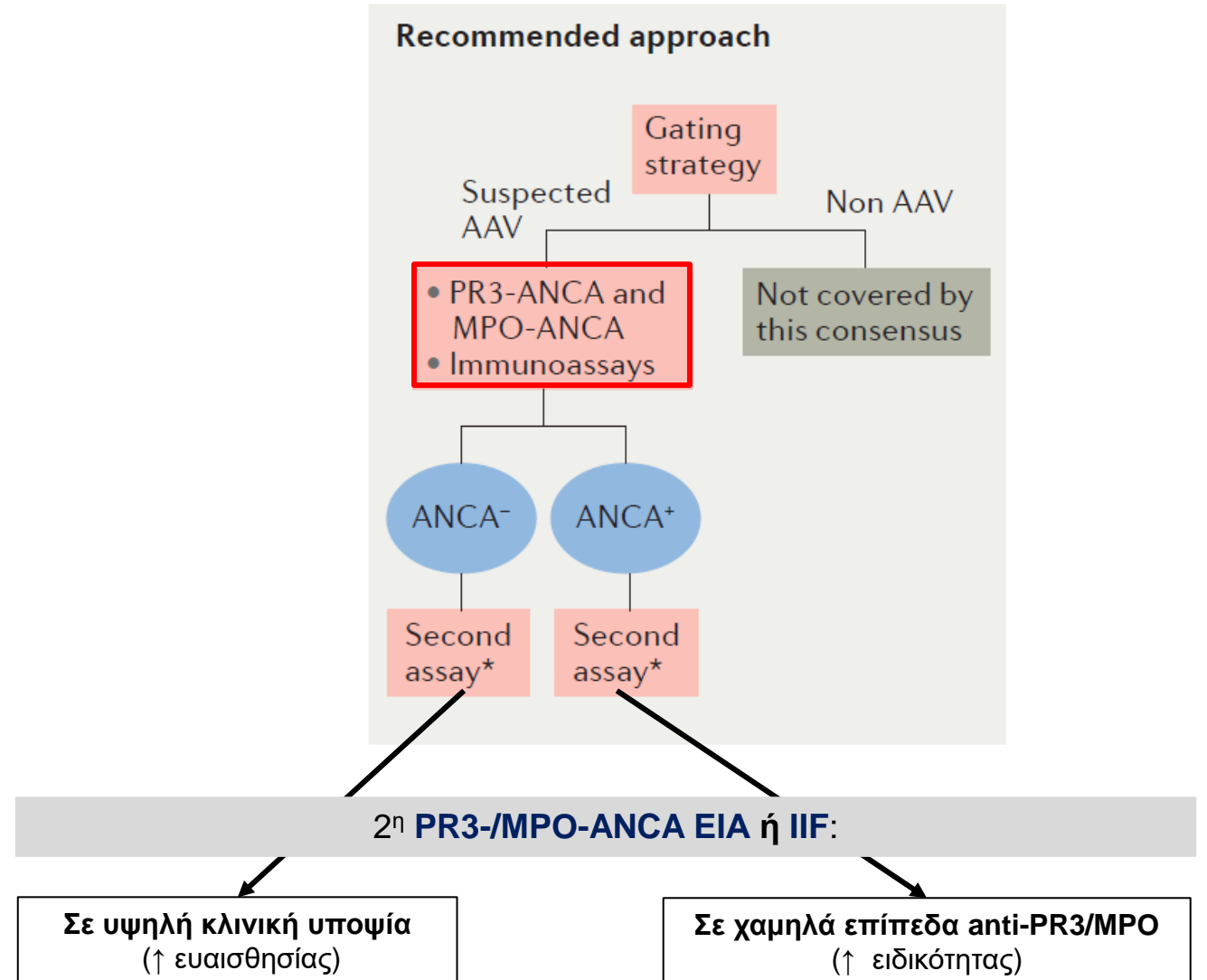
Published online 14 Sep 2017

IIF: - Διαφορές ανάμεσα στα εργαστήρια
- Ψευδώς (+): Λοιμώξεις, ΣΕΛ, ΙΦΝΕ, αυτοάνοση ηπατίτιδα

ELISA: - Σπάνια, ψευδώς (+) (ενδοκαρδίτιδα, ΙΦΝΕ...)

b 2017 consensus

Recommended approach





GPA/MPA: Νέα κριτήρια ταξινόμησης ACR/EULAR 2022



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

≥5

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

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

≥5

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



GRA/MPA: Νέα κριτήρια ταξινόμησης ACR/EULAR 2022



Μόνο για ασθενείς που έχει τεθεί η διάγνωση αγγειΐτιδας μικρών-μεσαίου μεγέθους αγγείων και έχουν αποκλεισθεί παθήσεις-μιμητές

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

≥ 5

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

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

≥ 5

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

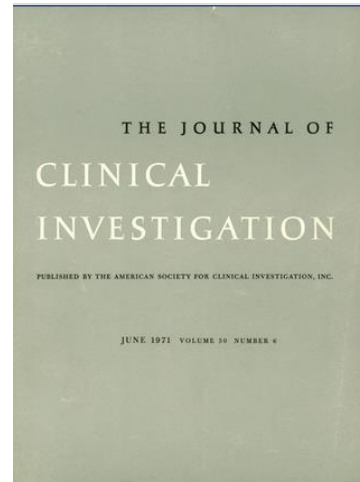


ΠΡΟΓΝΩΣΗ – ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΓΡΑΜΜΑ



50 χρόνια μετά.....

1971



The New England Journal of Medicine

Copyright, 1971, by the Massachusetts Medical Society

Volume 285

DECEMBER 30, 1971

Number 27

EFFECT OF CYCLOPHOSPHAMIDE UPON THE IMMUNE RESPONSE IN WEGENER'S GRANULOMATOSIS

ANTHONY S. FAUCI, M.D., SHELDON M. WOLFF, M.D., AND JOHN S. JOHNSON, M.D.

Abstract Nine patients with Wegener's granulomatosis were studied before and after treatment with cyclophosphamide alone. The study was undertaken to determine any immunologic abnormalities associated with the disease, to observe the effect of cyclophosphamide on the clinical course, as well as on the immune response in man, and to observe any correlation between clinical response and immunosuppression. Untreated patients had elevated mean serum IgA levels of 470 as compared with

200 mg per 100 ml in normal controls and elevated mean parotid-fluid secretory IgA levels of 4.7 as compared with 1.8 mg per 100 ml in normal controls. Seven of nine patients receiving cyclophosphamide had undetectable humoral and delayed hypersensitivity responses to a new antigenic stimulus, and five of the seven retained previously established delayed hypersensitivity. A favorable clinical response to cyclophosphamide and immunosuppression appeared to be correlated.

Επιβίωση

< 1960's:

Χωρίς αγωγή

3-6 μήνες

1960s

Κορτικοειδή

12 μήνες

1970-2010

Κυκλοφωσφαμίδη

70-80% (5ετής)

2010-2020s

Rituximab

?

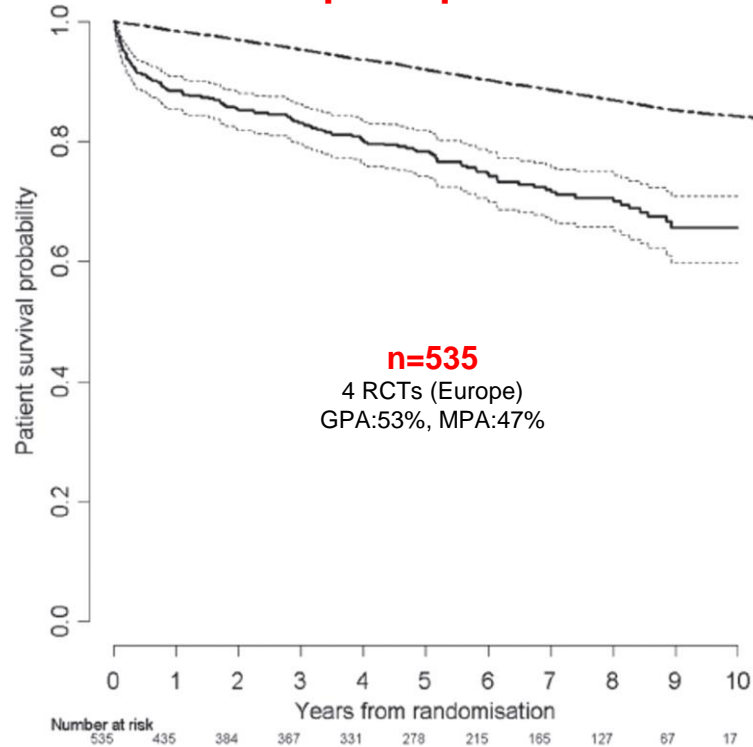


GRA/MPA: Φυσική πορεία - πρόγνωση



1970-2010

Επιβίωση



Flossmann O et al. Ann Rheum Dis 2011

Θεραπεία επαγωγής

CYC + GCs
x 3-6 μήνες



Θεραπεία διατήρησης της ύφεσης

AZA (MTX/MMF) ± GCs
x 1-2 χρόνια

- 80-90%: Ανταπόκριση στην θεραπεία επαγωγής
- 15-40%: Υποτροπές
- 20-25%: Νεφρική νόσος τελικού σταδίου
Θάνατος

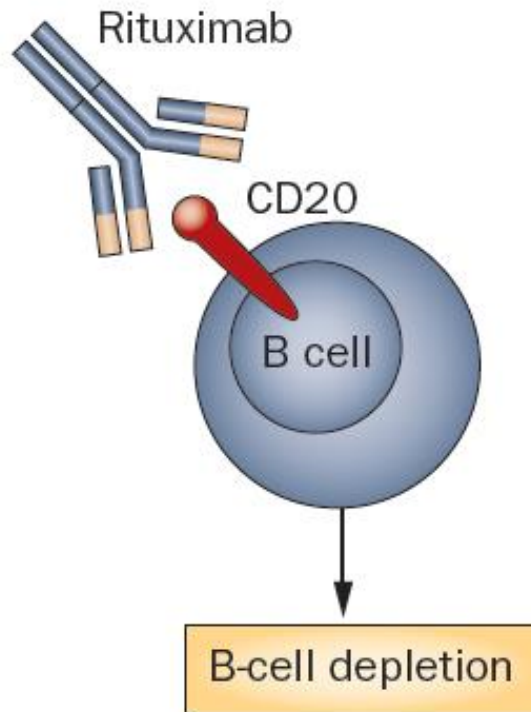


ΓΡΑ/ΜΡΑ: Θεραπεία – Rituximab (anti- B cell)



Θεραπεία επαγωγής: Έγκριση FDA (2011)/EMA (2013)

Θεραπεία διατήρησης ύφεσης: Έγκριση FDA/EMA (2018)



Θεραπεία επαγωγής

(3-6 μήνες)

Νέα διάγνωση

RTX = CYC

Υποτροπιάζουσα νόσος

RTX > CYC

80-90%



Θεραπεία διατήρησης της ύφεσης

(≥ 2 χρ.)

Υποτροπές:

~ 5%

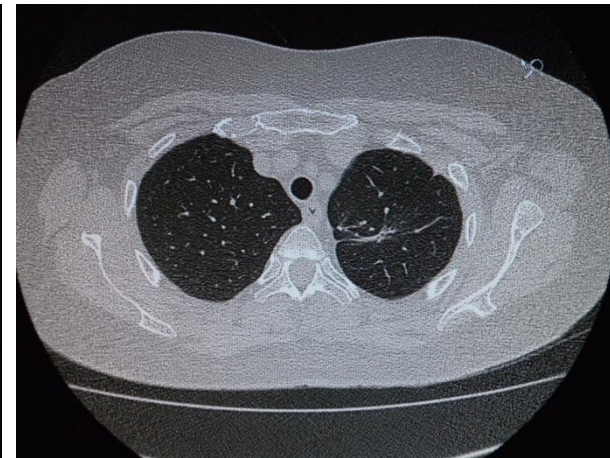
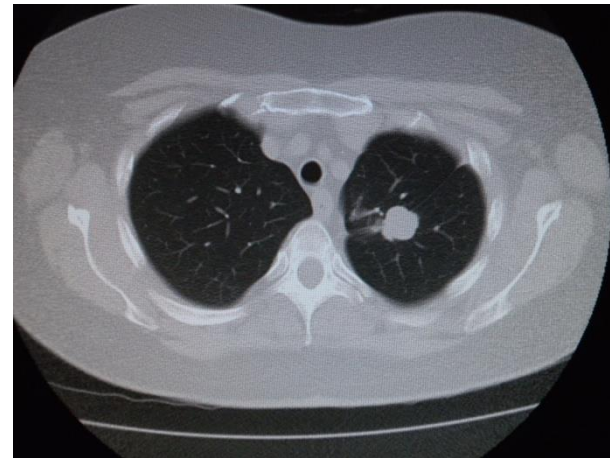
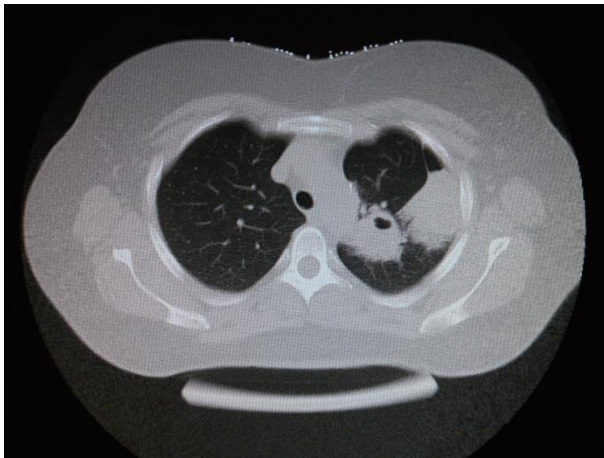
RTX

15-40%

AZA/MTX/MMF



Rituximab σε ANCA-αγγειίτιδες (GPA/MPA)



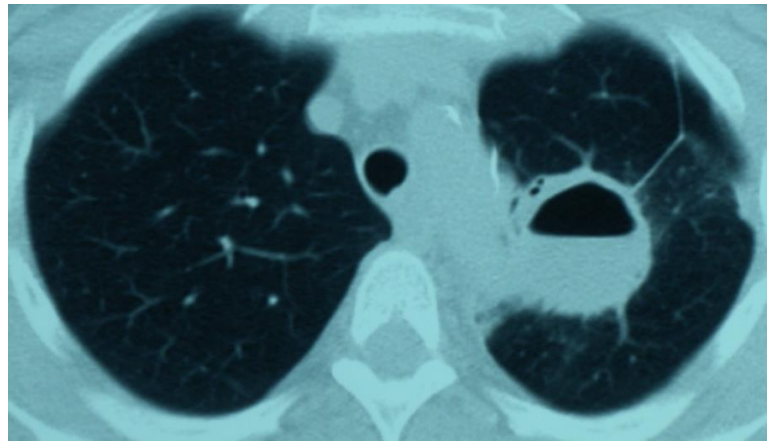
54 χρ. ♀ GPA/PR3+
Υποτροπιάζουσα νόσος
Μετά CYC → MTX (~7 χρ)

RTX#1

6 μήνες

RTX#2

12 μήνες



18 μήνες μετά RTX#2

RTX#3



4 μήνες μετά RTX #3

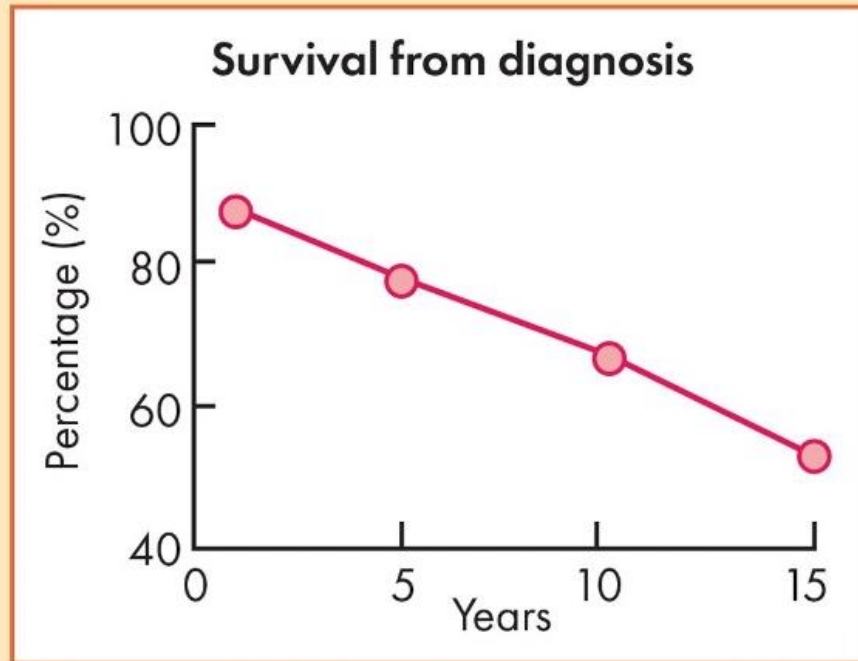


GPA/MPA: Νοσηρότητα/Θνησιμότητα



Median survival from diagnosis: 17.8 years

*95% CI 15.7–20 years



Excess mortality compared to general population

- 14% at 1 year
- 20% at 10 years
- 29% at 15 years

Main causes of death

- Infection
- Cardiovascular disease
- Malignancy



Multicenter

74 centers, 17 countries in Europe

848 patients

Enrolled 1995–2012 in 7 EUVAS (European Vasculitis Society) randomized clinical trials



- Newly diagnosed with AAV
- Compared to matched background population

GPA 56%

MPA 44%

Median long-term follow-up

8 years (IQR: 2.9–13.6)

Survival

Causes of death

Prognostic factors



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

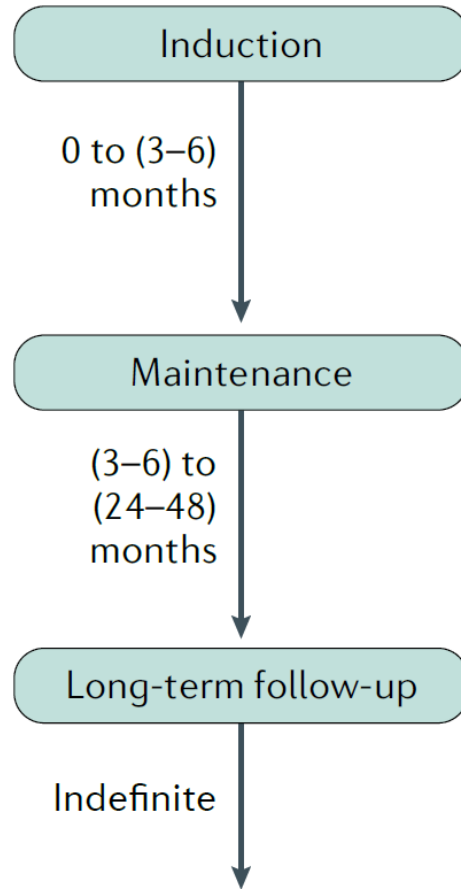
*Exact time missing in 1 case
CI confidence interval, *NA* non-applicable



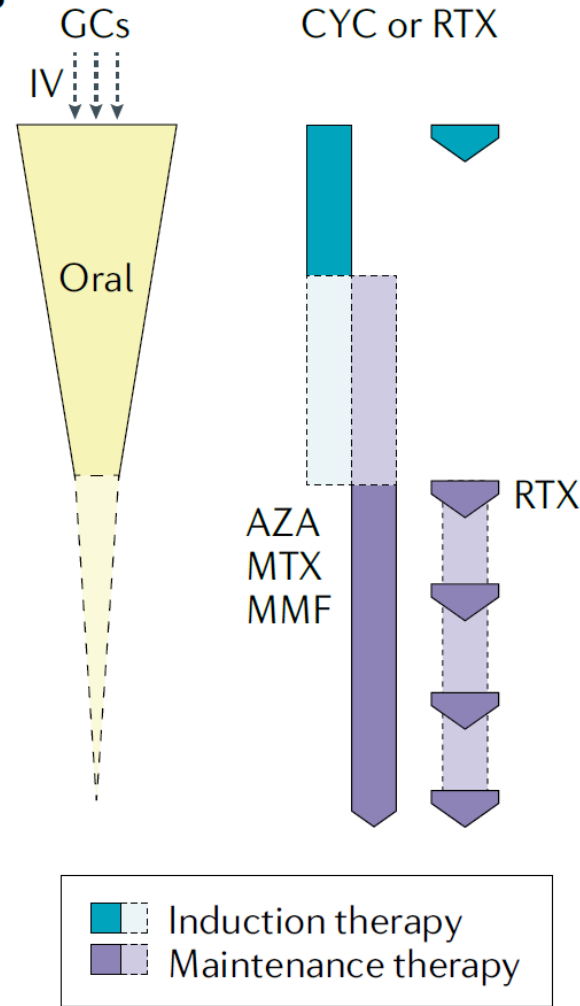
Θεραπευτική στρατηγική σε GPA/MPA



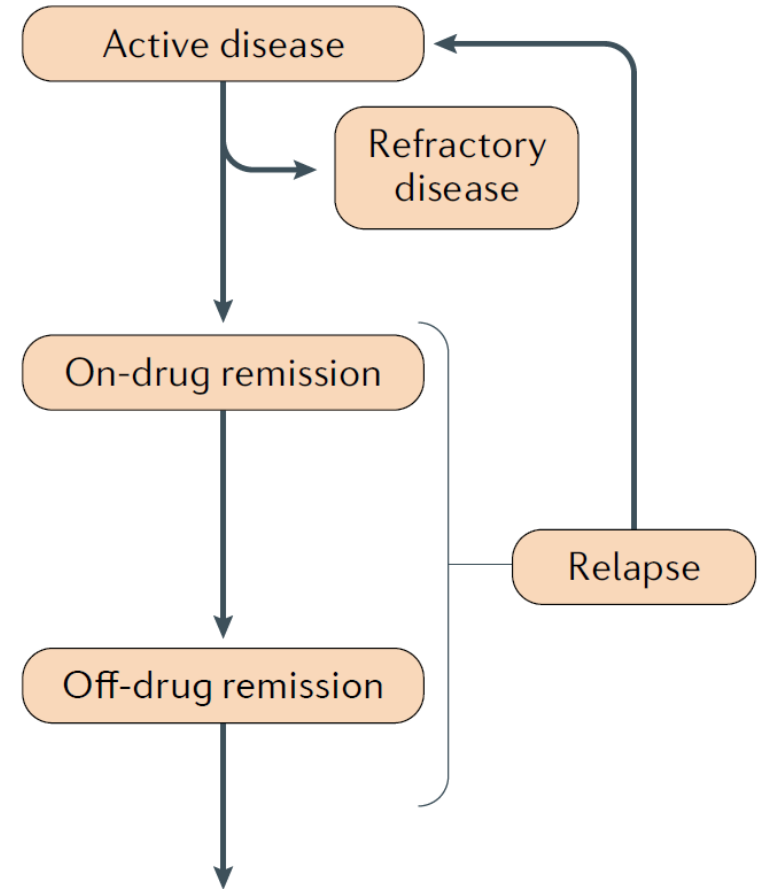
a Treatment phase



b Drug



c Disease state





ΑΑΝ (ΓΡΑ/ΜΡΑ): Θεραπεία 2023



Μη απειλητική για τη ζωή
ή ζωτικά όργανα νόσος

Απειλητική για τη ζωή
ή ζωτικά όργανα νόσος

Ταχέως εξελισσόμενη
σπειραματονεφρίτιδα (Cr>3.4)
(πνευμονική αιμορραγία?)

Rituximab
(Methotrexate)
+
Γλυκοκορτικοειδή
±
Anacoran

Rituximab ή
Cyclophosphamide
+
Γλυκοκορτικοειδή
±
Anacoran

Cyclophosphamide
± Rituximab
+
Γλυκοκορτικοειδή
+
Πλασμαφαίρεση

80-90% ύφεση

Θεραπεία
επαγωγής
(x 3-6 μήνες)

Θεραπεία
συντήρησης
(x 2-5 χρ.)

Rituximab
Azathioprine ή
Methotrexate ή
MMF
± Γλυκοκορτικοειδή

5-30% υποτροπές

Μειωμένη δόση γλυκοκορτικοειδών

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

Κυκλοφωσφαμίδη (IV)

CYCLOPS

Time (weeks)	pulse no.	route	Cyclophosphamide dosage
0	1	IV	15 mg/kg
2	2	IV	15 mg/kg
4	3	IV	15 mg/kg
7	4	IV	15 mg/kg
10	5	IV	15 mg/kg
13	6	IV	15 mg/kg
16	7	IV	15 mg/kg
19	8	IV	15 mg/kg.
22	9	IV	15 mg/kg
25	10	IV	15 mg/kg

x3 κάθε 2 εβδομάδες

x3 κάθε 3 εβδομάδες

3 μήνες

3 μήνες

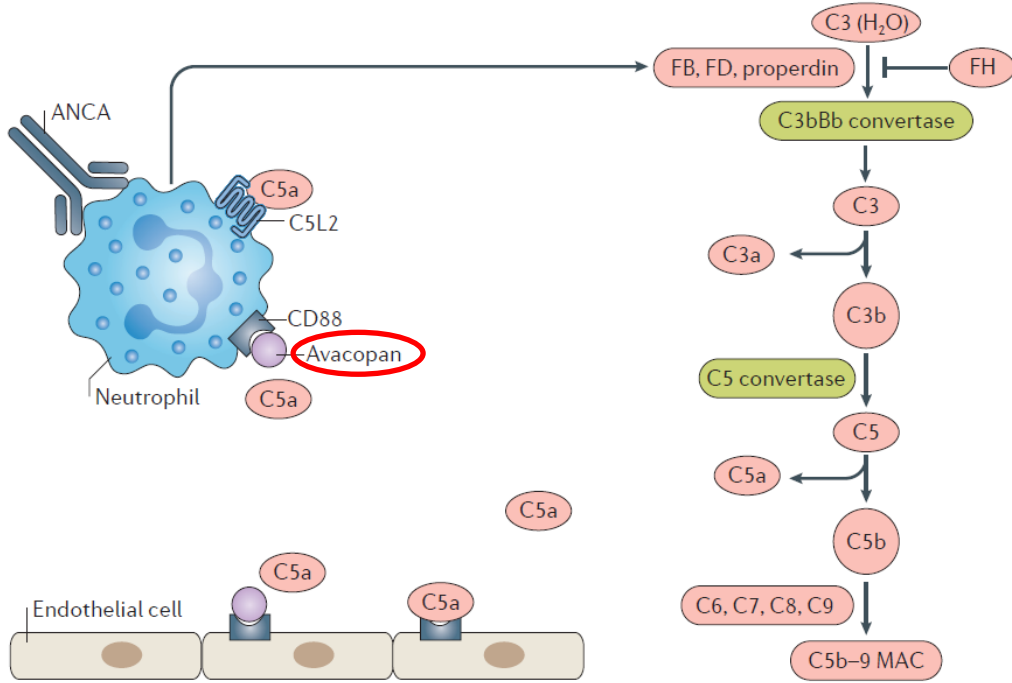
Ηλικία	Κρεατινίνη (mg/dL)	
	< 3.4 mg/dL	> 3.4 mg/dL
< 60	15 mg/Kg	12.5 mg/Kg
60-70	12.5 mg/Kg	10 mg/kg
> 70	10 mg/Kg	7.5 mg/Kg



Avacopan (GPA/MPA)



Avacopan (oral C5aR inhibitor)



Kettridge R, Nature Rev Nephrol 2017



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*

GPA/MPA

CYC ή RTX

+

Prednisone
(60 mg → 0 mg σε 5 μήνες)

Avacopan
(30 mg pos 1x2)

Υφεση

26 εβδομάδες	Μη κατώτερο
52 εβδομάδες	Ανώτερο

70%

vs.

72%

55%

vs.

66%

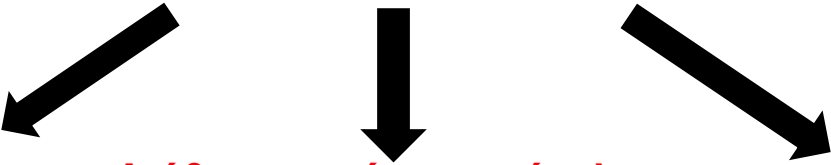


EGPA: Σύνδρομο Churg-Strauss



- ♂ = ♀
- Επίπτωση: 1-40/έτος
- ~150 ασθενείς (Ελλάδα)

Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα
(EGPA, Churg-Strauss)



Αλλεργική προδιάθεση



**Ρινοκολπίτιδα
Ρινικοί πολύποδες**

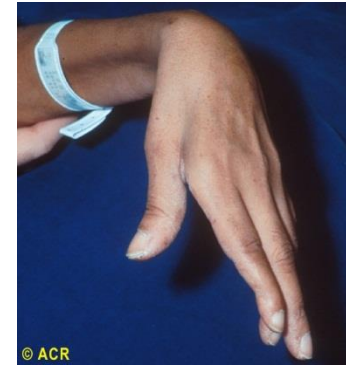


Άσθμα

Διήθηση από ηωσινόφιλα



Αγγειίτιδα



Ετήσια επίπτωση/10 ⁶ κατοίκους	
- Γενικός πληθυσμός	2-7
- Χωρίς άσθμα	2
- Ασθματικοί	64



EGPA: Νέα κριτήρια ταξινόμησης ACR/EULAR 2022



2022 AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY / EUROPEAN ALLIANCE OF ASSOCIATIONS FOR RHEUMATOLOGY

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

≥ 6

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



EGPA: Παθογένεση

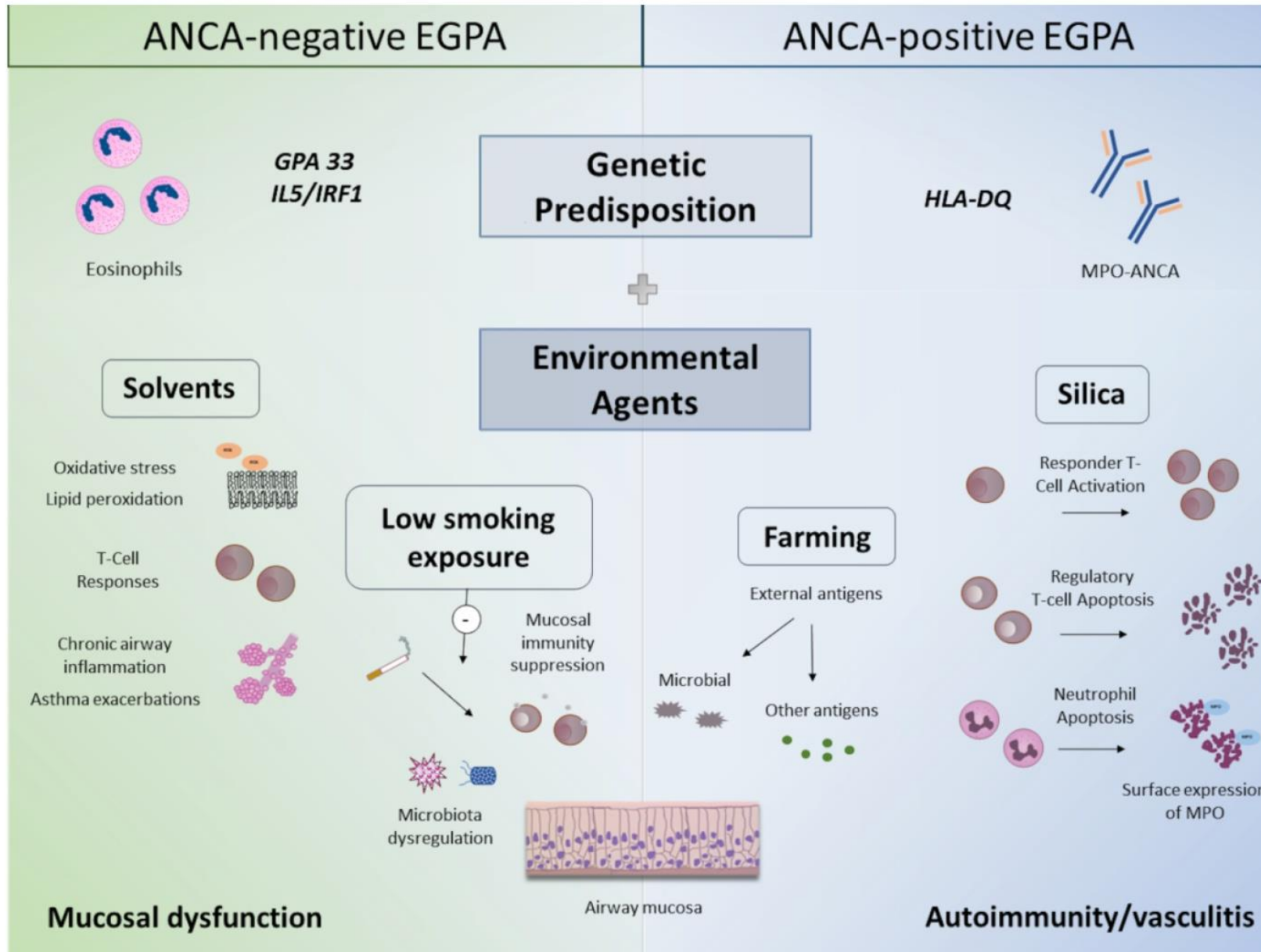


Ηωσινοφιλική νόσος

Ηωσινόφιλα

Αγγειιτιδική νόσος

B-cell (ANCA)
T-cell (κοκκιώματα)





EGPA: Κλινικές εκδηλώσεις



Asthma
Pulmonary infiltrates

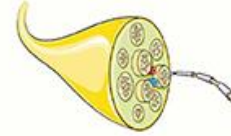
Myocarditis
Pericardial effusion

Gastrointestinal
involvement

Mononeuritis
multiplex

Rapidly progressive
pauci-immune
glomerulonephritis

Ηωσινοφιλική
νόσος



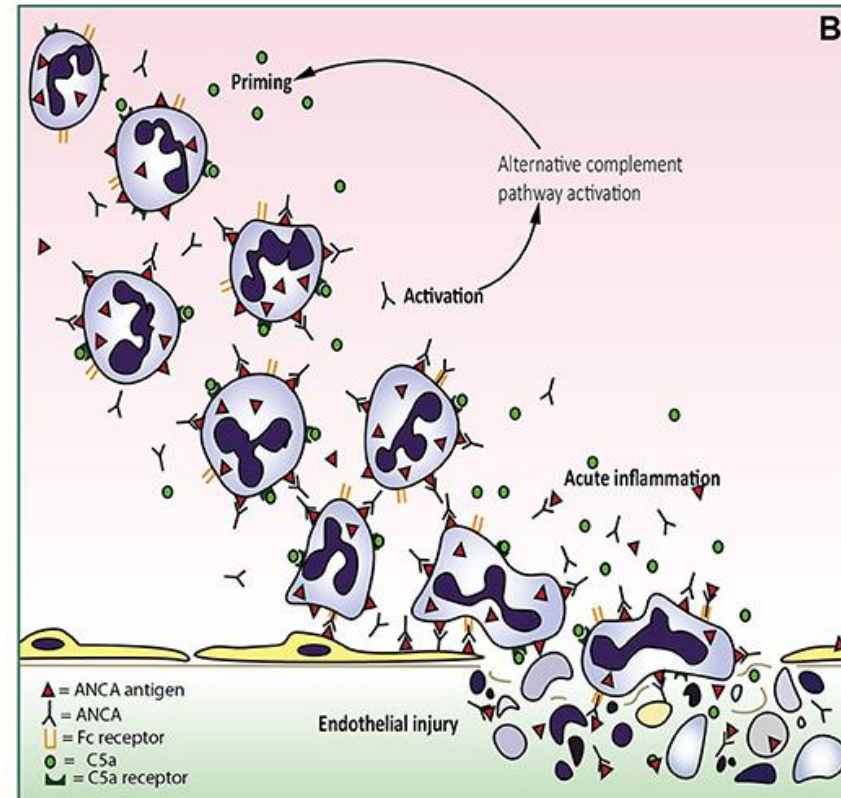
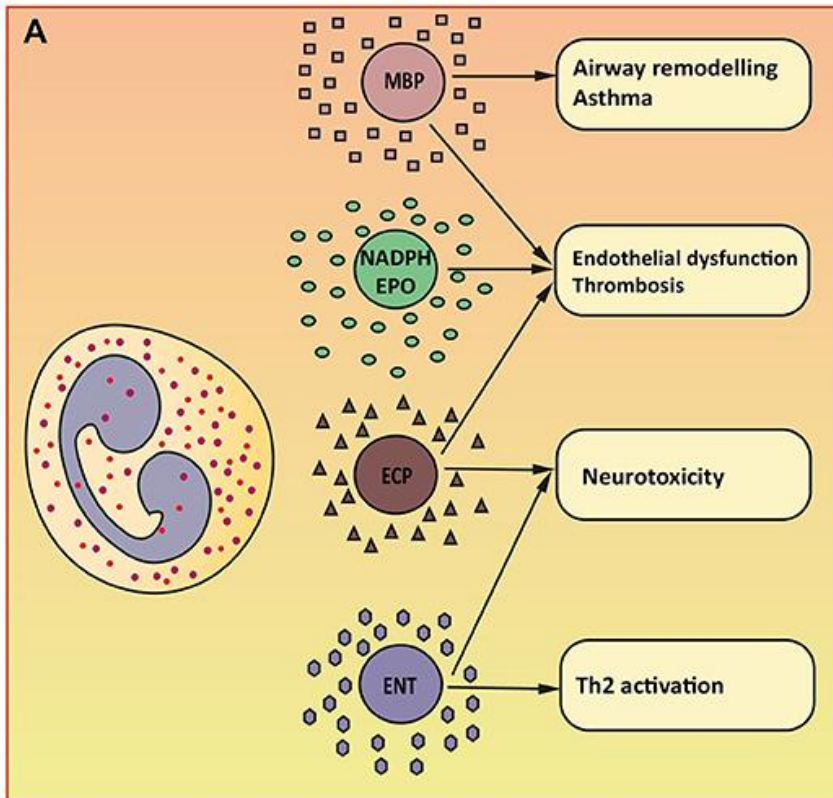
Αγγειιτιδική
νόσος

Ηωσινόφιλα

ANCA-negative EGPA

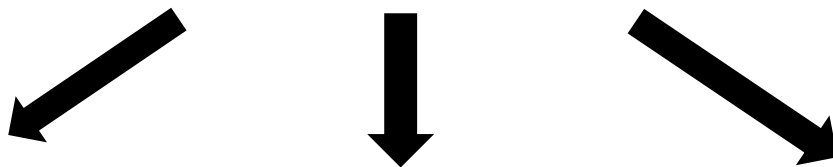
ANCA-positive EGPA

B-cell (ANCA)
T-cell (κοκκιώματα)



EGPA: Νόσος με πολλά πρόσωπα

(EGPA, Churg-Strauss)



Αλλεργικές εκδηλώσεις



Ρινοκολπίτιδα
Ρινικοί πολύποδες



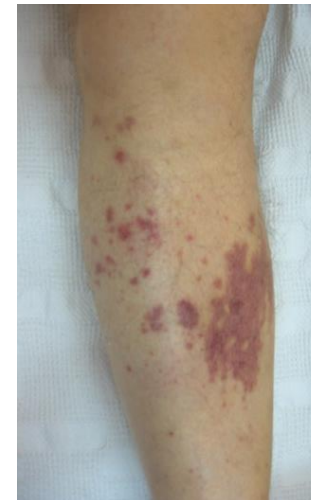
Άσθμα

Ηωσινοφιλία
Διήθηση ιστών από ηωσινόφιλα



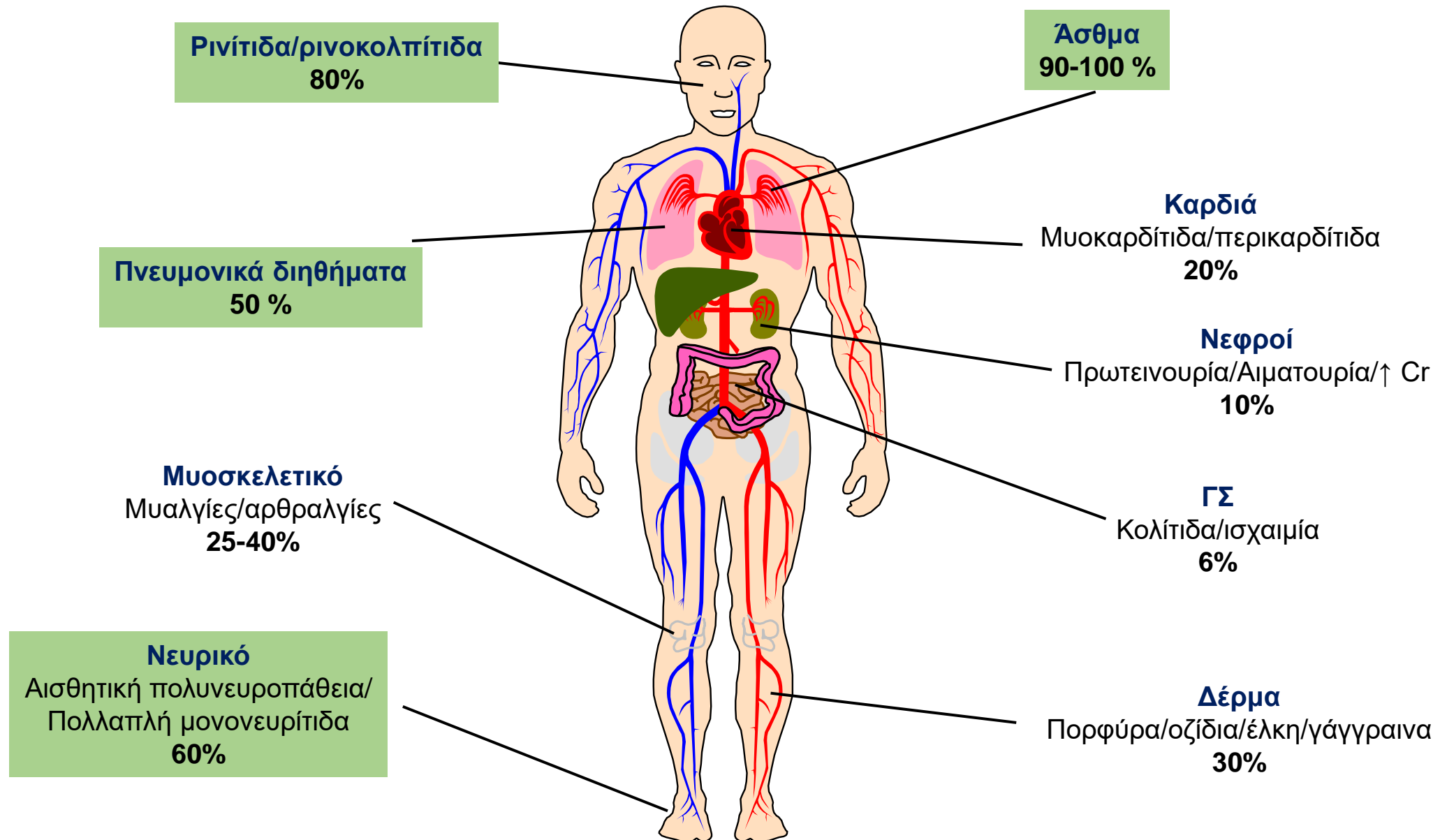
+ Αυτο-ανοσία

Αγγειιτιδικές εκδηλώσεις
Κοκκιώματα ιστών



MPO-ANCA+: ~40%

EGPA: Συστηματική νόσος





EGPA: Πρόγνωση – Ανεκπλήρωτες θεραπευτικές ανάγκες

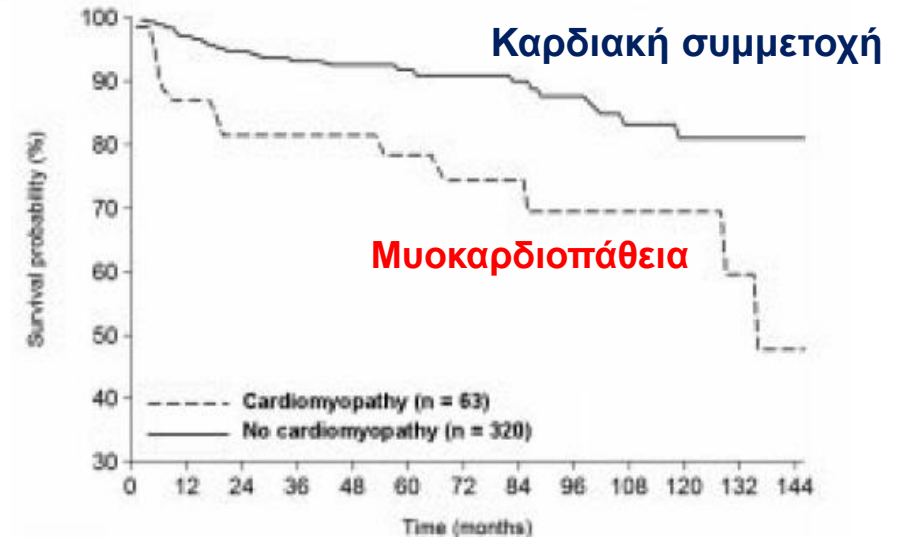
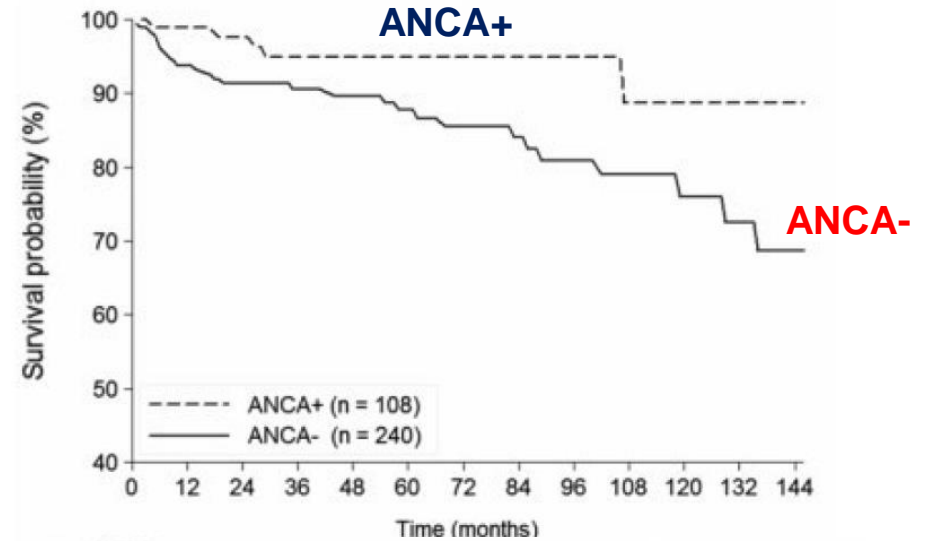


- >90%** Αρχική ανταπόκριση
- 35-50%** Υποτροπές (μετά την ύφεση)
- 3-5%** Θνησιμότητα (5ετία)

Moosig F et al, Ann Rheum Dis 2013 (n=150)
 Comarmond C et al, Arthritis Rheumatol 2013 (n=388)
 Doubelt I et al, ACR Open Rheumatol 2021 (n=354)

- Κορτιζονο-εξαρτώμενη νόσος
- **85-100%** παραμένουν σε κορτικοειδή μετά 4-6 χρ.
 (κυρίως λόγω **ανθεκτικού άσθματος**)

Προγνωστικοί παράγοντες



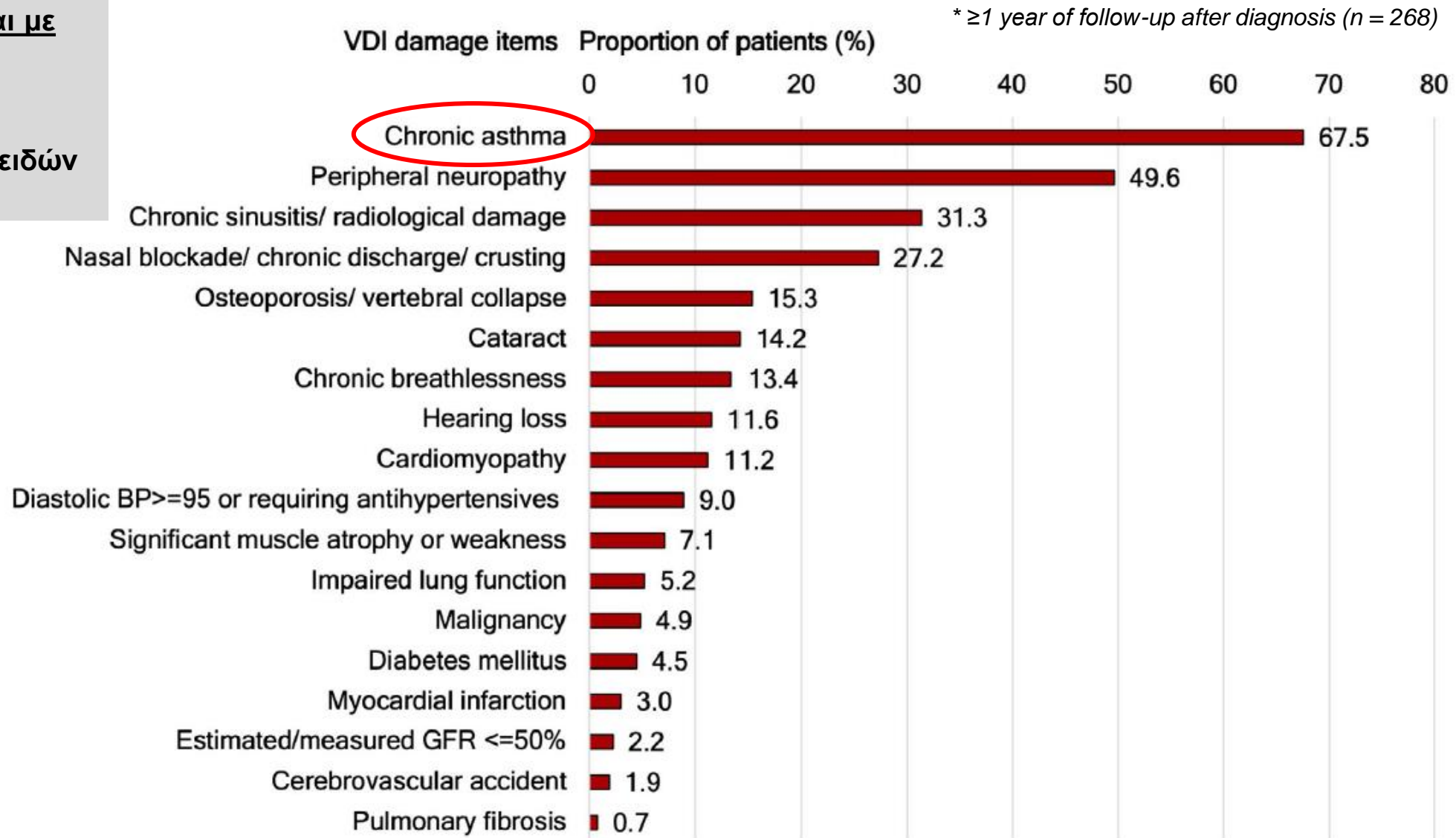


EGRA: Χρόνιες βλάβες



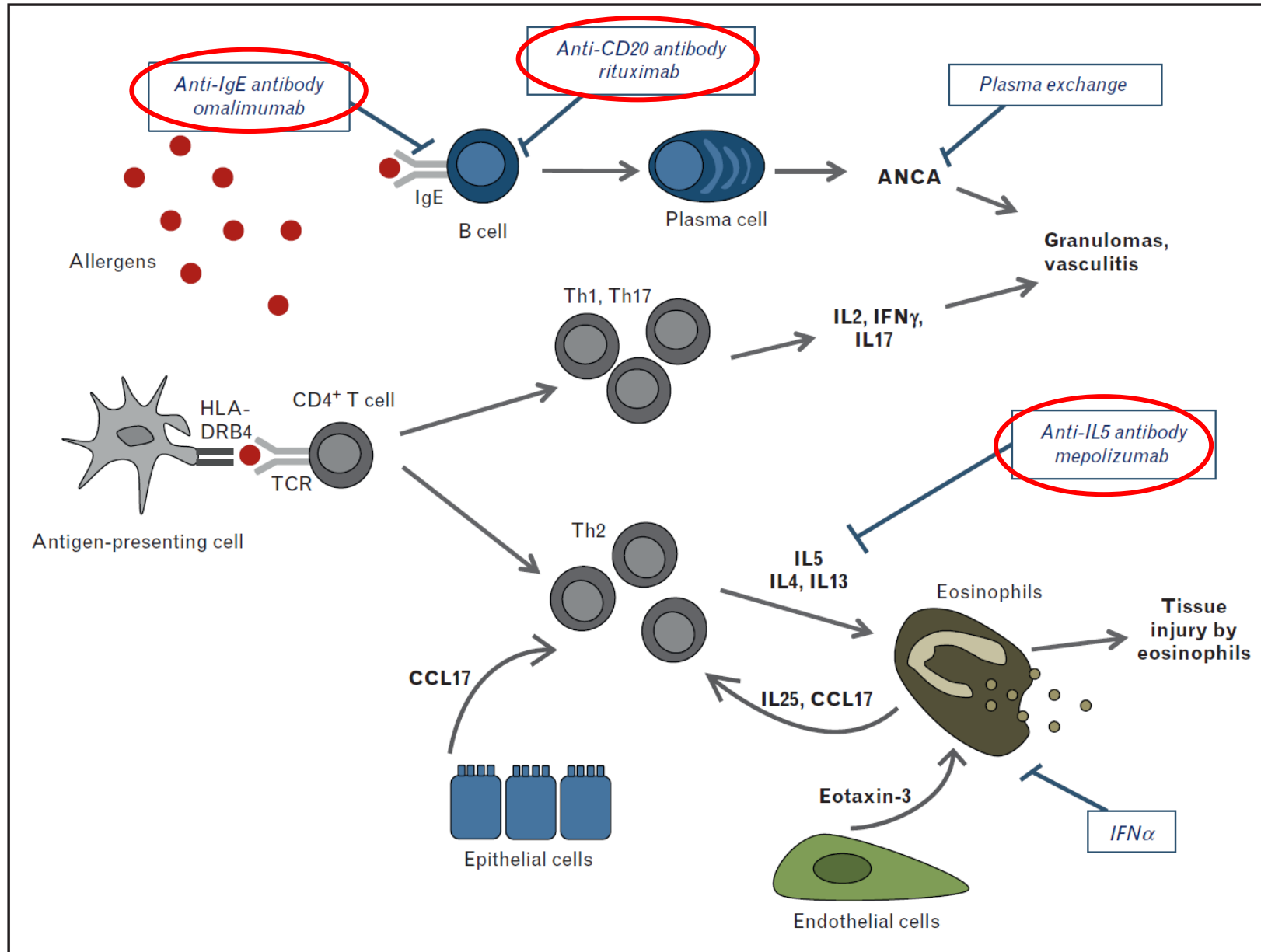
Παράγοντες που σχετίζονται με μόνιμες βλάβες

- Ηλικία
- Διάρκεια χορήγησης κορτικοειδών
- Υποτροπές



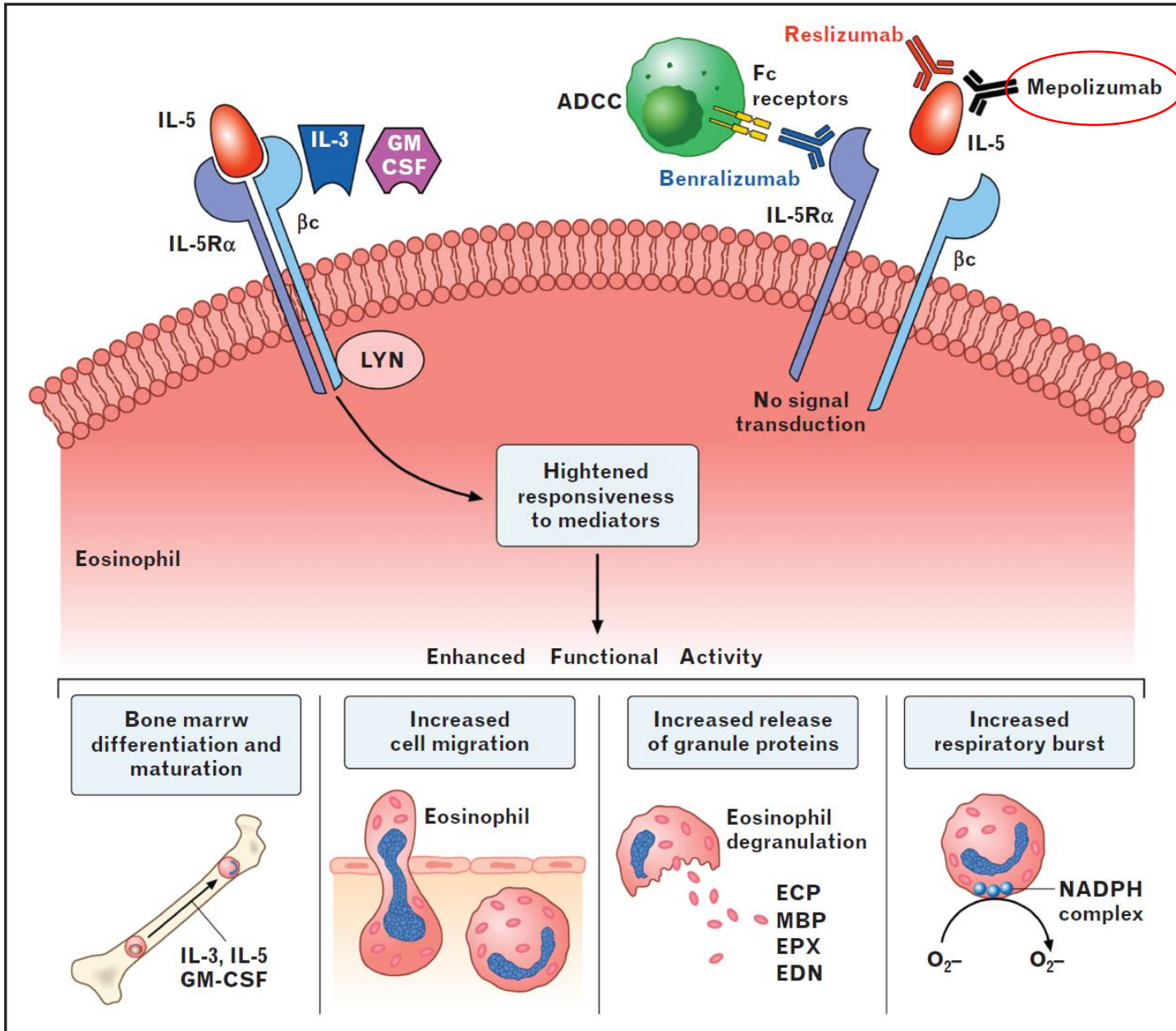


EGPA: Νέες θεραπευτικές επιλογές





Mepolizumab



Ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό
αντίσωμα **IgG1**
έναντι της **IL5**



EGPA: Mepolizumab (anti-IL5)



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 ENGL J MED 376;20 NEJM.ORG MAY 18, 2017

Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική EGPA

Standard of care therapy



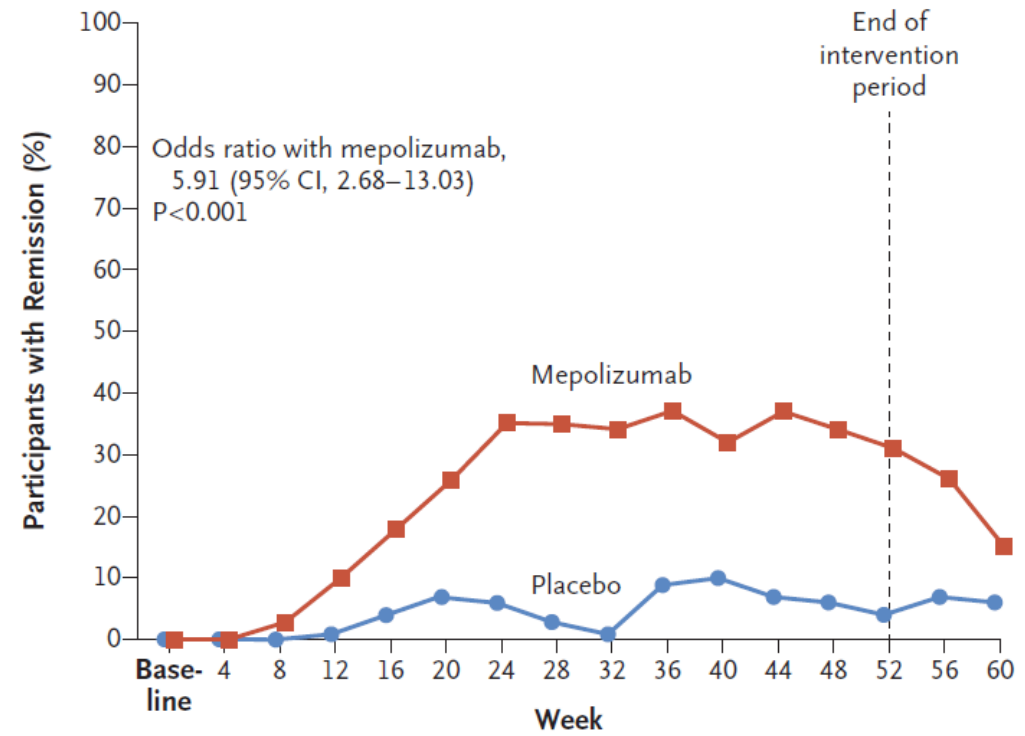
Mepolizumab (3x100 mg SC qmo)

Placebo

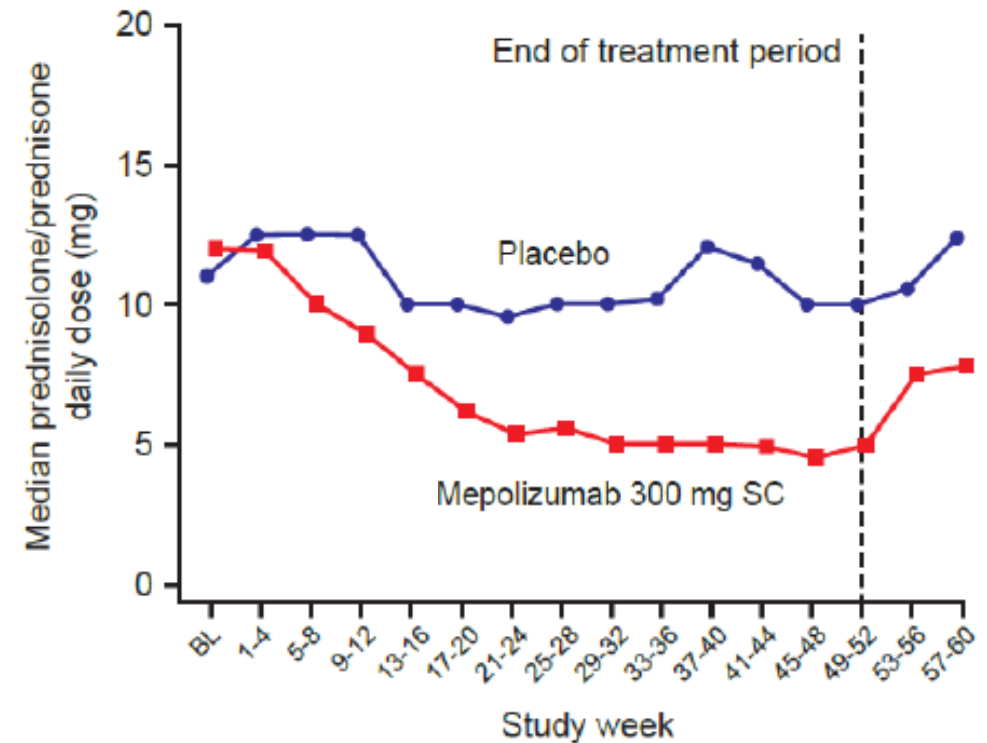
x 52 εβδ.

Υφεση

A Remission



Κορτικοειδή



Διακοπή CS

3%

18%



EGPA: Θεραπευτικός αλγόριθμος

