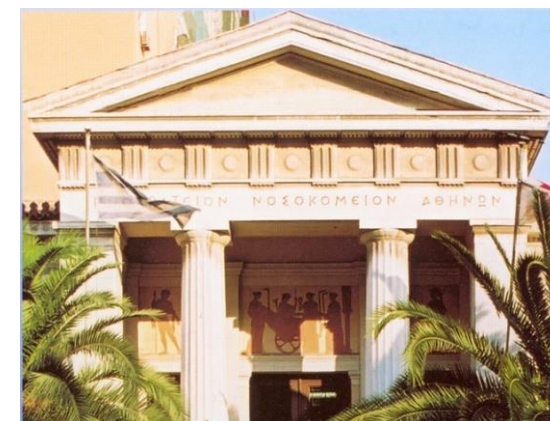


4<sup>ο</sup> ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2022-24

# ANCA θετικές αγγειΐτιδες

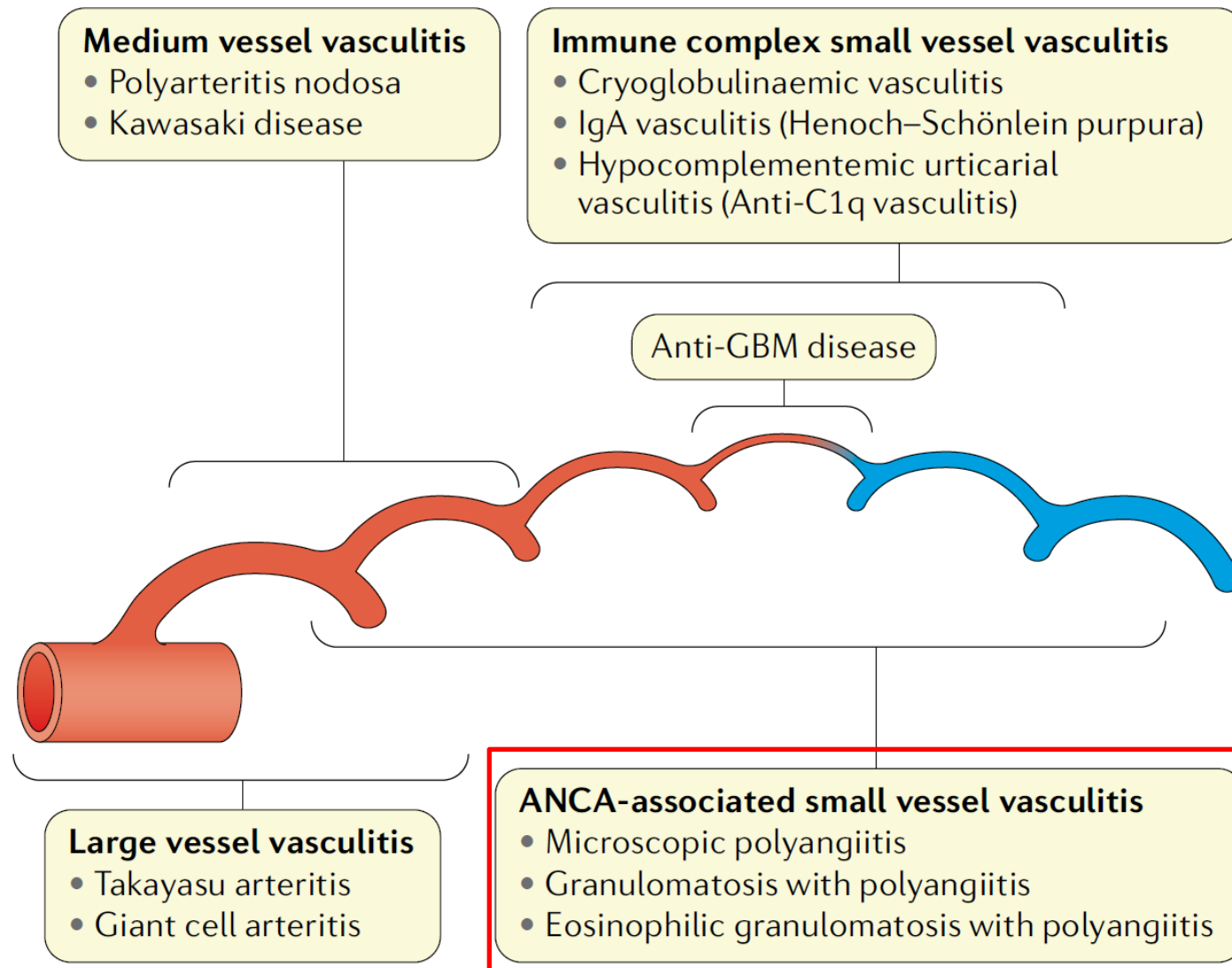


**Δημήτριος Α. Βασιλόπουλος**  
**Κοινό Πρόγραμμα Ρευματολογίας**  
**Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας**  
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ  
ΓΝΑ Ιπποκράτειο



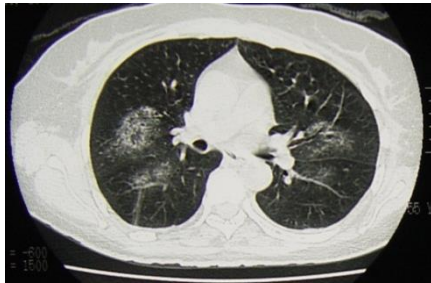


# ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΩΝ

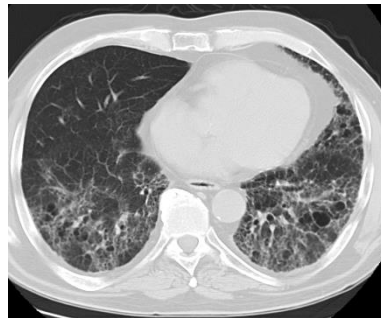




# ANCA-αγγειίτιδες (AAVs): GPA – MPA - EGPA



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%



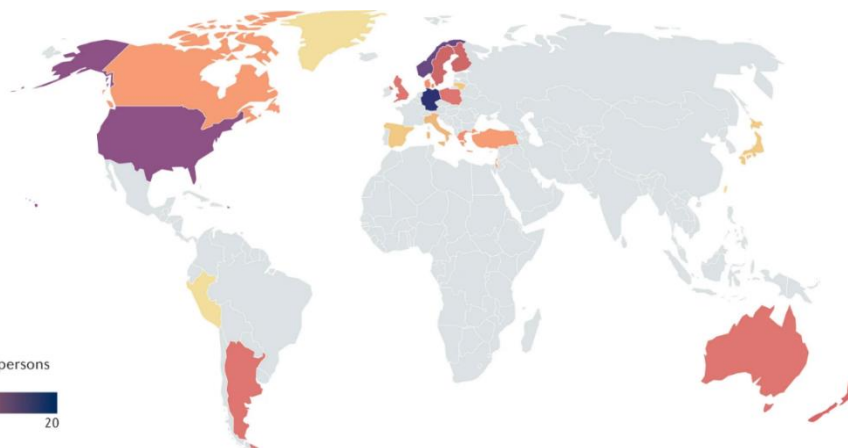
# ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΑΝ



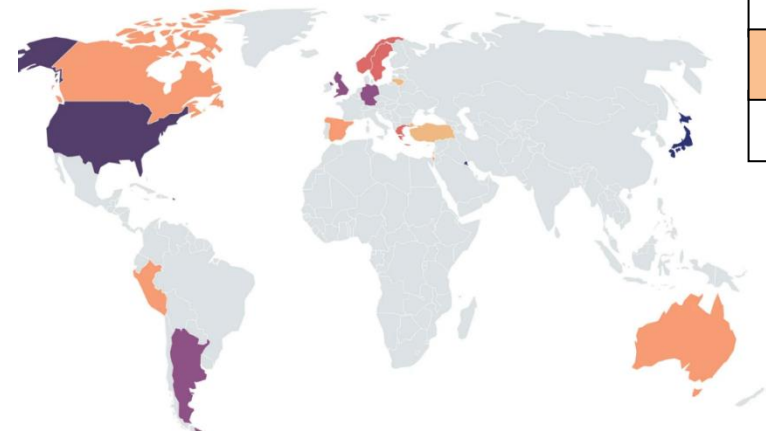
## GPA<sup>1</sup>

Incidence	Prevalence
10/10 <sup>6</sup>	90/10 <sup>6</sup>
Greece <sup>1-2</sup>	
65	1000

## GPA



## MPA

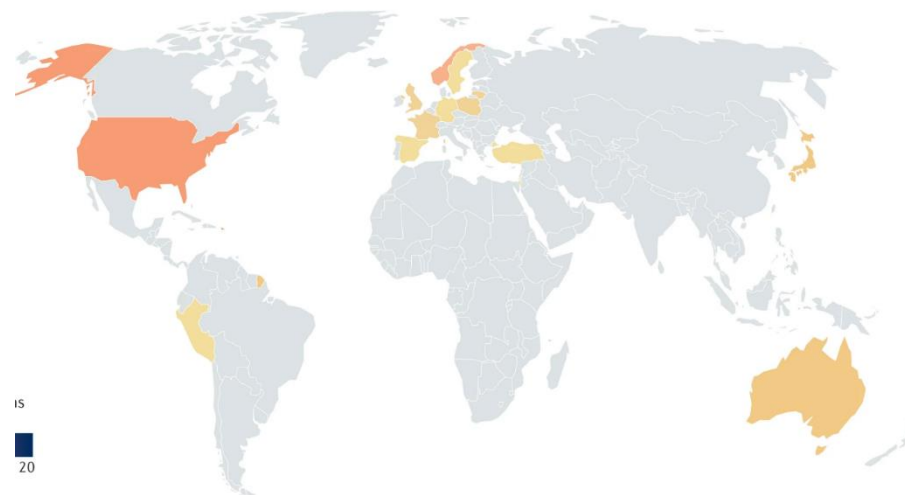


## MPA<sup>1</sup>

Incidence	Prevalence
10/10 <sup>6</sup>	60/10 <sup>6</sup>
Greece <sup>1-2</sup>	
65	600

Incidence per 100,000 persons aged >50 years

## EGPA



## EGPA<sup>1-2</sup>

Incidence	Prevalence
0,1-4/10 <sup>6</sup>	13/10 <sup>6</sup>
Greece <sup>1-2</sup>	
1-40	150

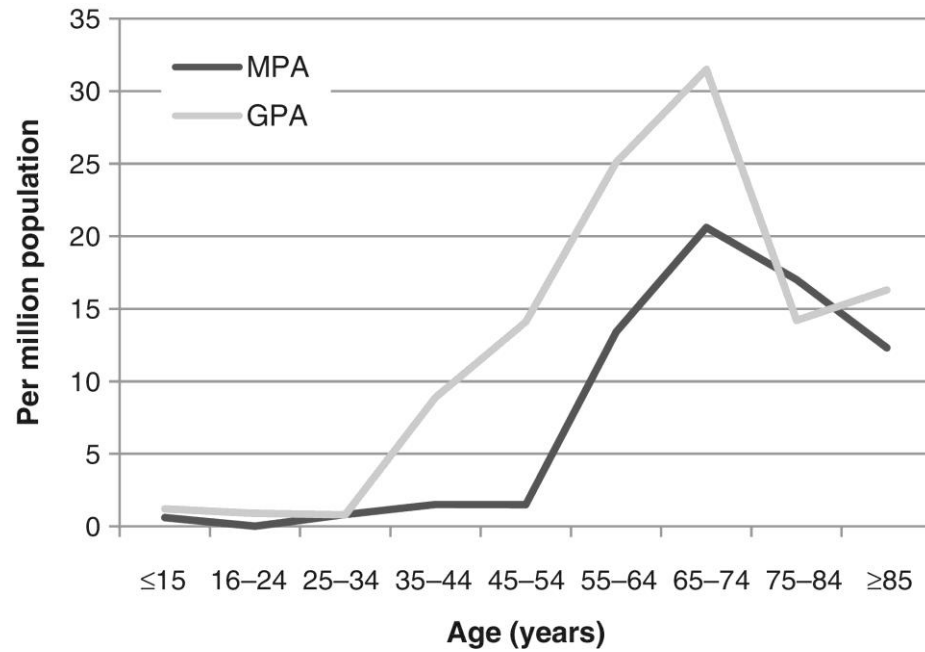
Watts RA et al, Nature Rev Rheumatol 2022

<sup>1</sup> Mohammad AJ, Rheumatology 2020;59:1142-50

<sup>2</sup> Panayotakis SH et al, Clin Exp Rheumatol 2009



# ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΑΑΝ



Watts R A, *Rheumatology* 2012

AAVs <sup>1,4</sup>	
Incidence	Prevalence
22/10 <sup>6</sup>	160/10 <sup>6</sup>
Greece <sup>1-3</sup>	
150	1750

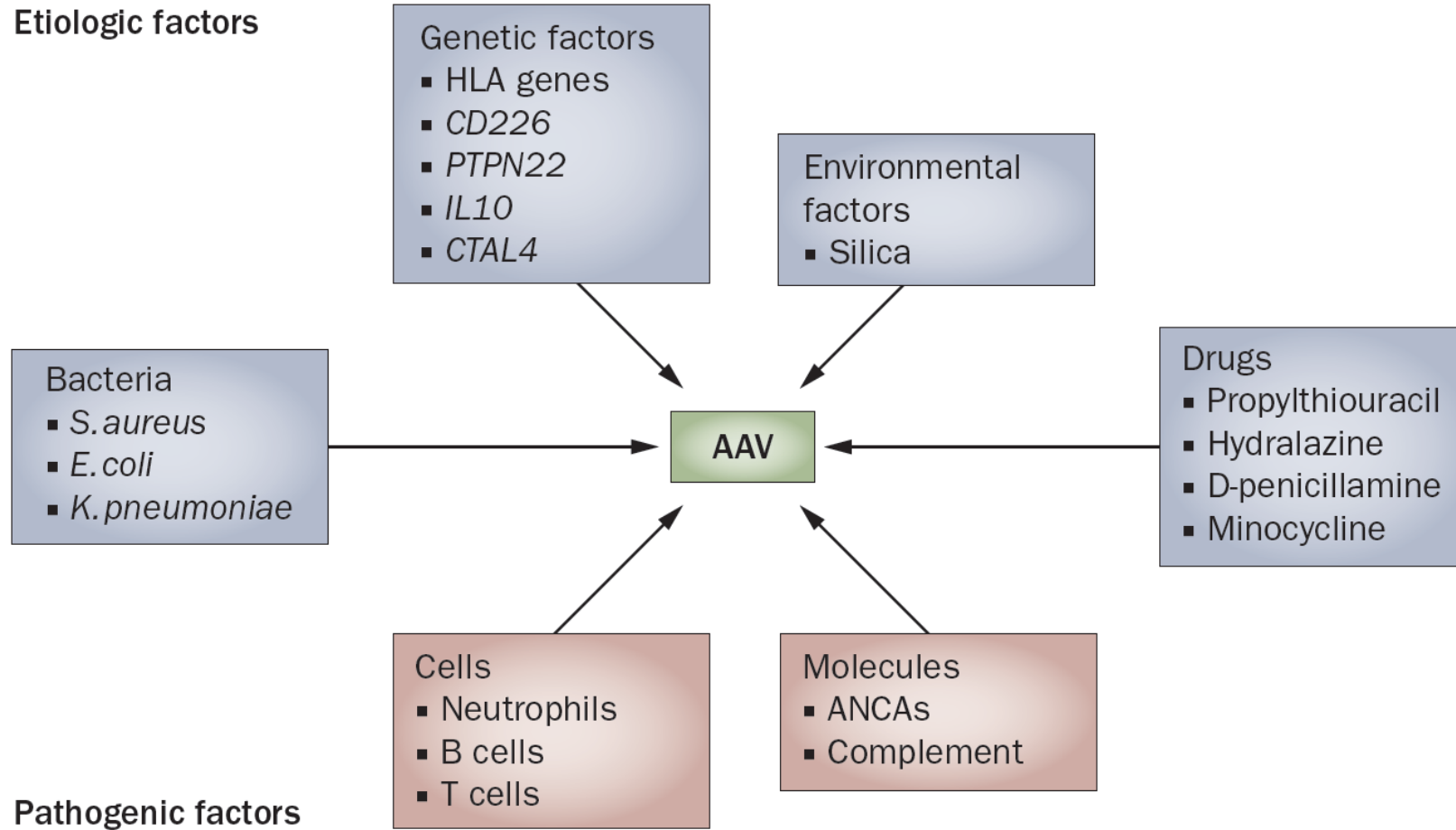
<sup>1</sup> Watts RA et al, *Nature Rev Rheumatol* 2022;18:22-34

<sup>2</sup> Mohammad A.J, *Rheumatology* 2020;59:1142-50

<sup>3</sup> Panayotakis SH et al, *Clin Exp Rheumatol* 2009



# ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ (ΓΡΑΜΠΑ)

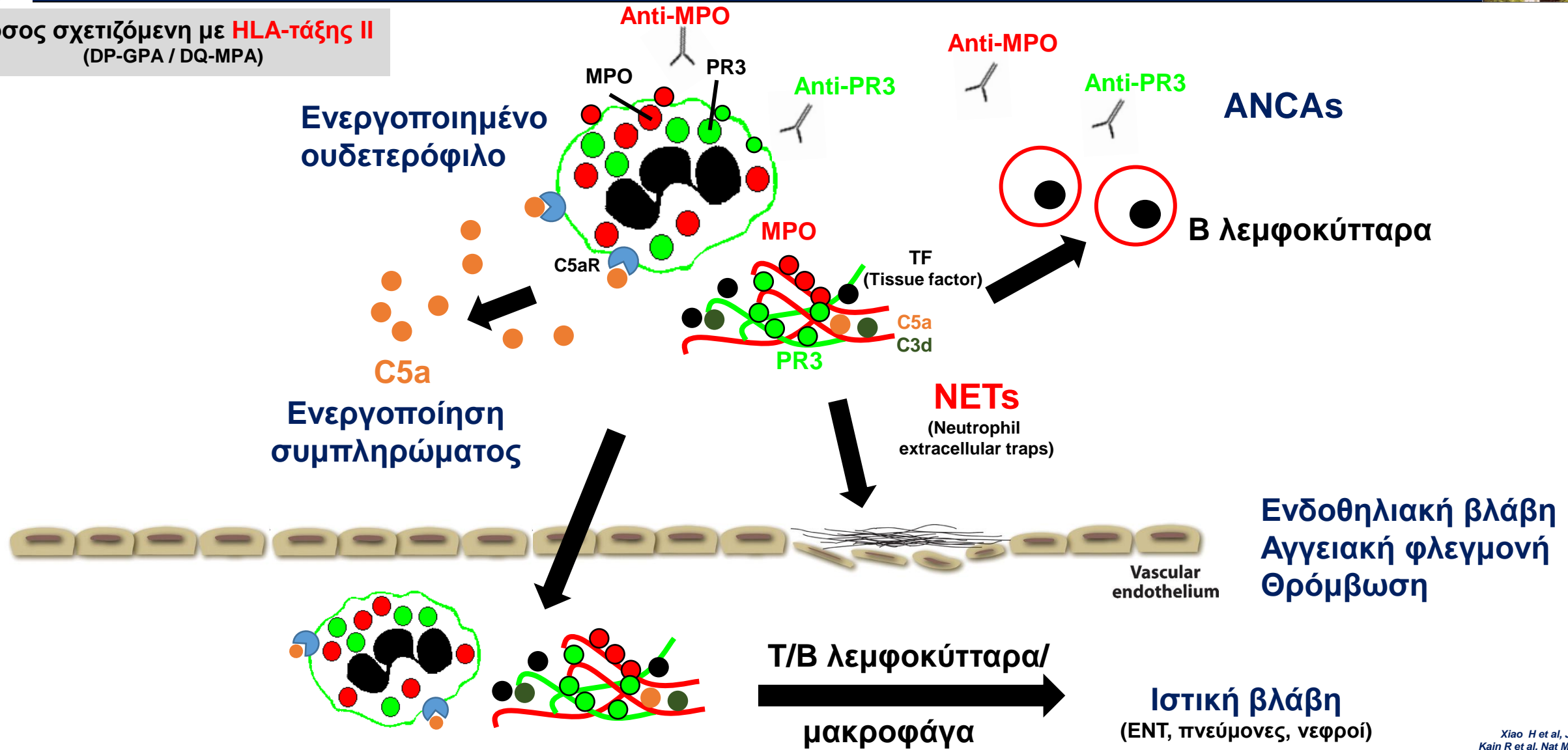




# ANCA-αγγειίτιδες (GPA): Παθογένεση



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

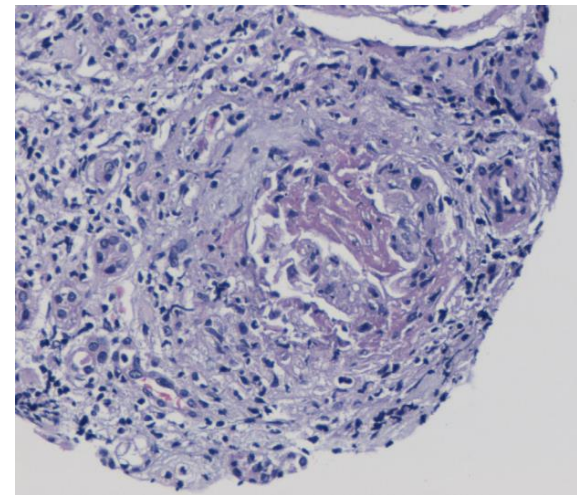
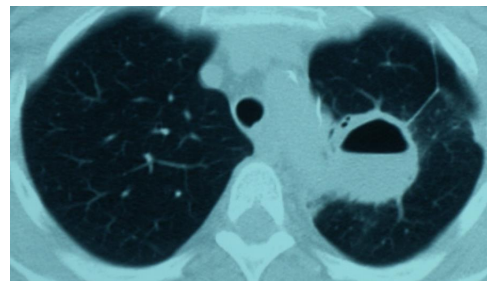


Xiao H et al, JCI 2002  
 Kain R et al, Nat Med 2008  
 Kessenbrock K et al Nat Med 2009  
 Roth AJ et al, JCI 2013  
 Kambas K et al, Ann Rheum Dis 2014  
 Schreiber A et al, PNAS 2017

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**

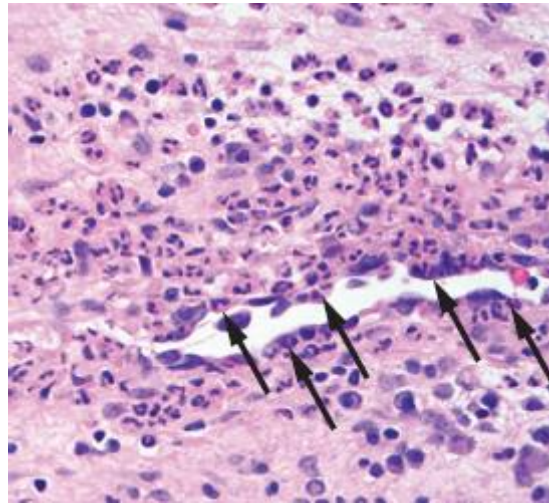




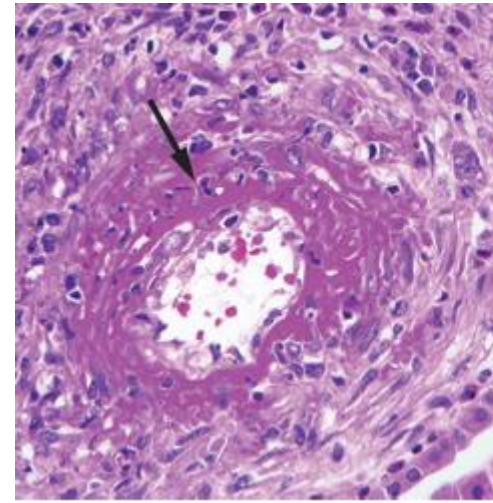
# ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ: ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ



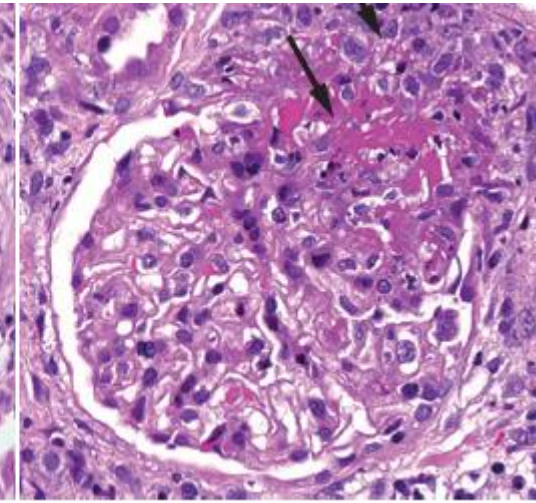
## Αγγειιτιδικές βλάβες (GRA/MRA)



Ρινικός βλεννογόνος

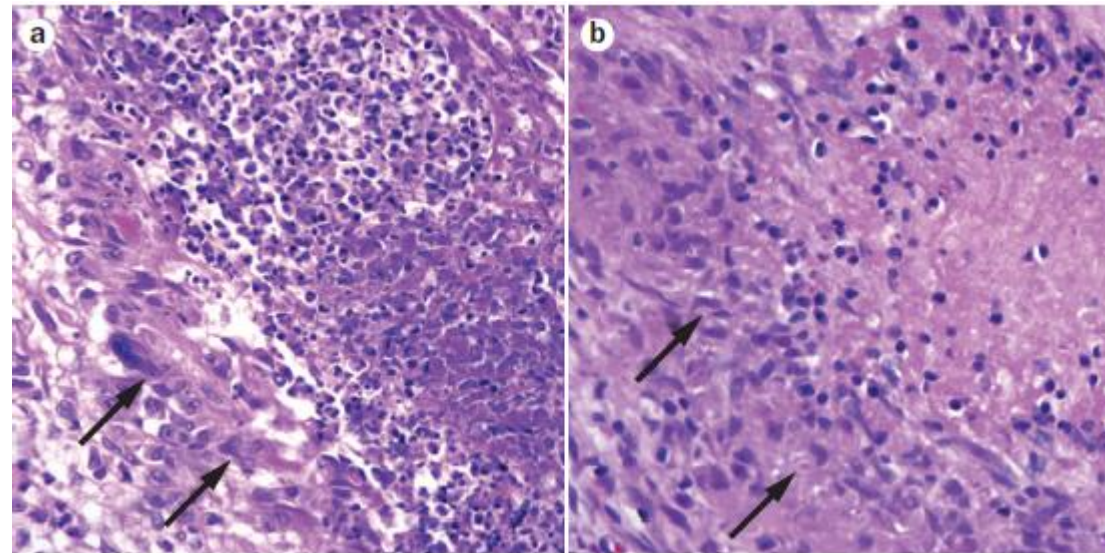


Αγγειΐτιδα



Σπειραματική βλάβη

## Κοκκιωματώδεις βλάβες (GPA)



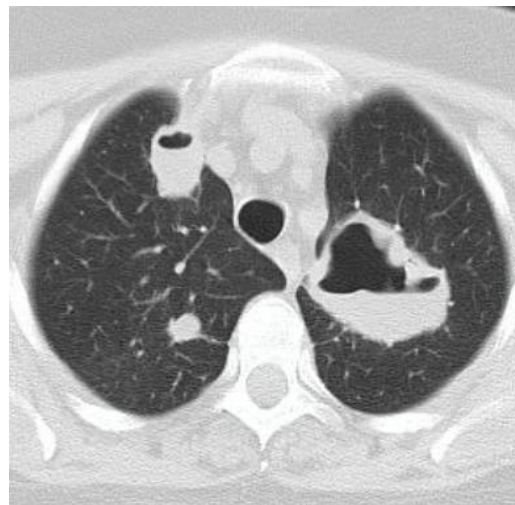
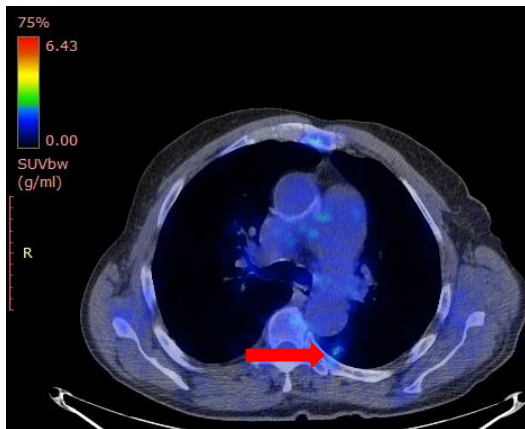
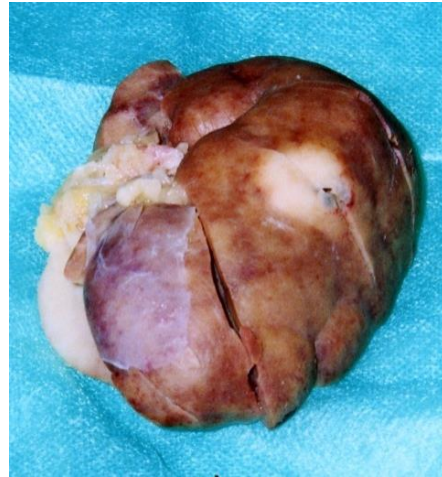
Πνεύμονας



# ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ: ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ



## Κοκκιωματώδεις βλάβες (GPA)

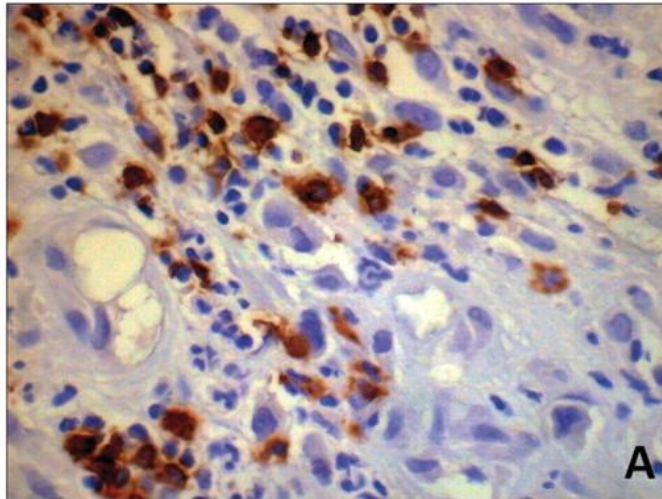


## Αγγειιτιδικές βλάβες (GPA/MPA)



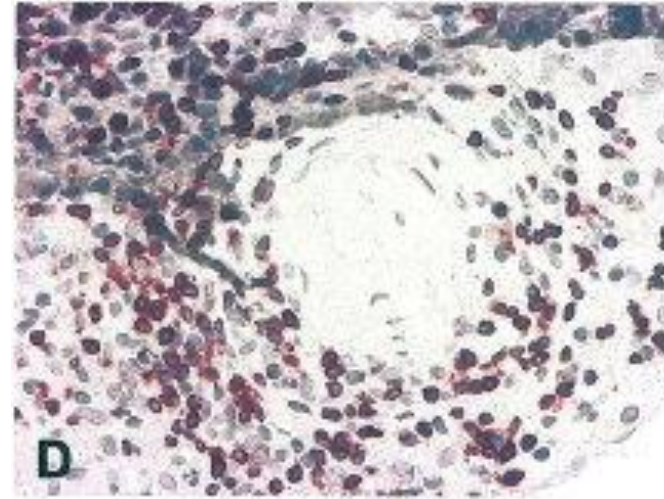


# ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ: Β λεμφοκύτταρα



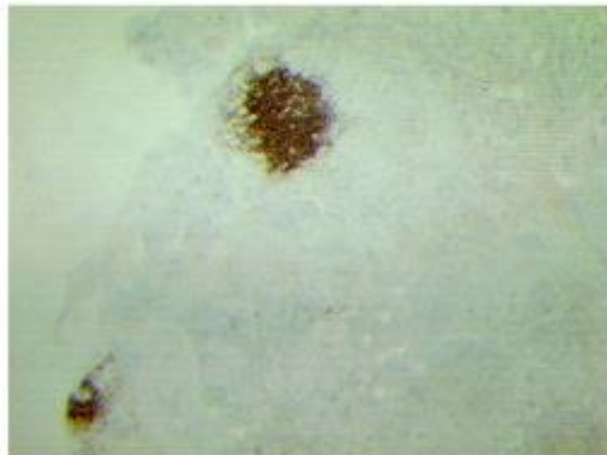
Ρινικός βλεννογόνος  
B cells (CD20+)

*Zhao Y et al. Rheumatology 2012*



Νεφροί  
B cells (CD79+)

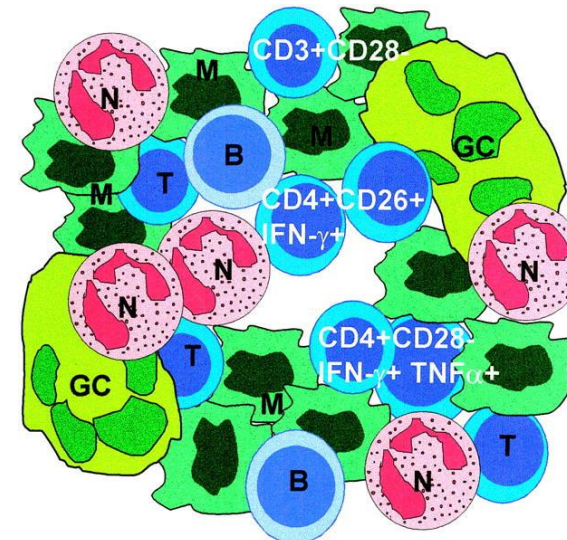
*Weidner S et al, A&R 2004*



Οπισθοβολβική μάζα  
B cells (CD20+)

*Taylor SRJ et al,  
A&R 2009*

Κοκκιώματα (GPA)



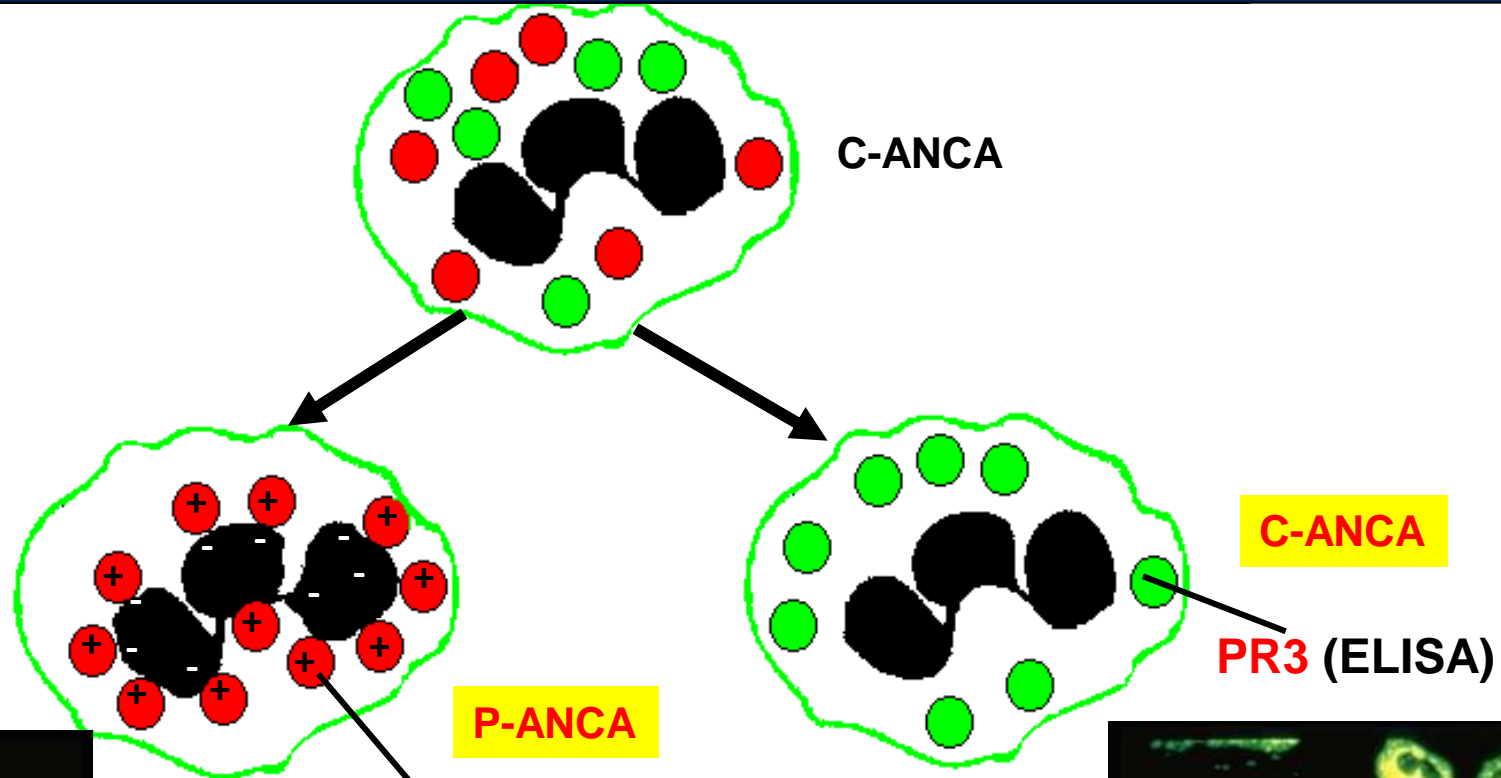
*Komosci A et al, Am J Pathol 2002*



# ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ: ANCA

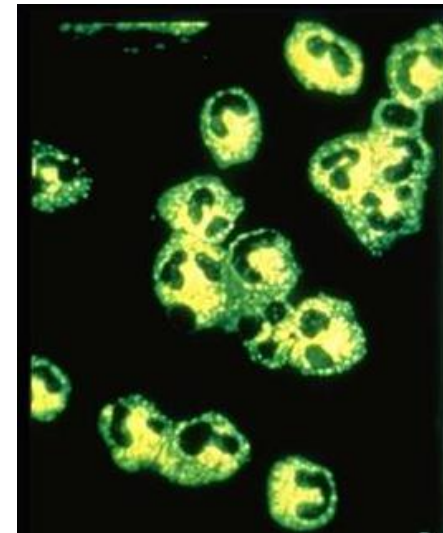
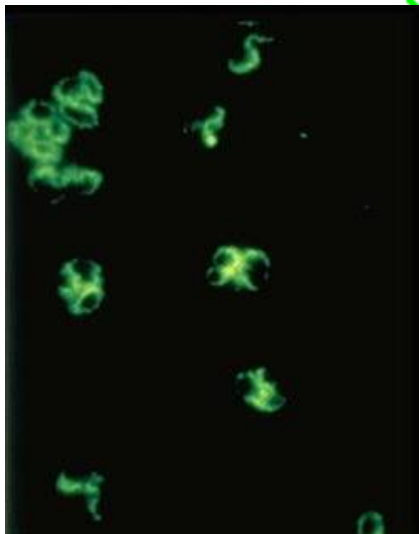
Φορμόλη

Αιθανόλη



**P-ANCA**

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



Τροποποιημένο από Hoffman, A&R 1998



# ΑΑΝ: Κλινική εικόνα



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



# Πότε θα σκεφθώ ANCA-αγγειίτιδα?

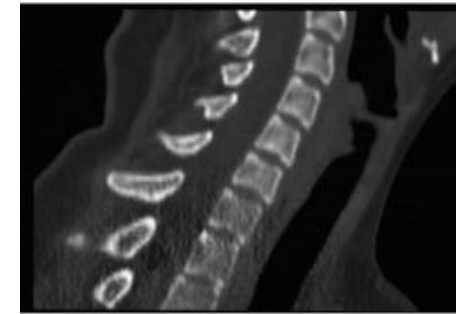
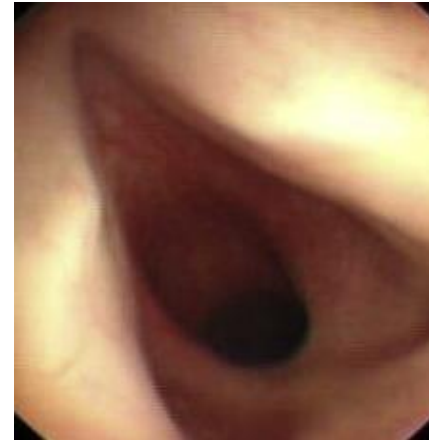


Ασθενείς > 50 χρ. με:

Υποτροπιάζουσα ρινοκολπίτιδα/μέση ωτίτιδα



Ανεξήγητο βράγχος φωνής/δύσπνοια



Πρόπτωση οφθαλμού (ετερόπλευρη)



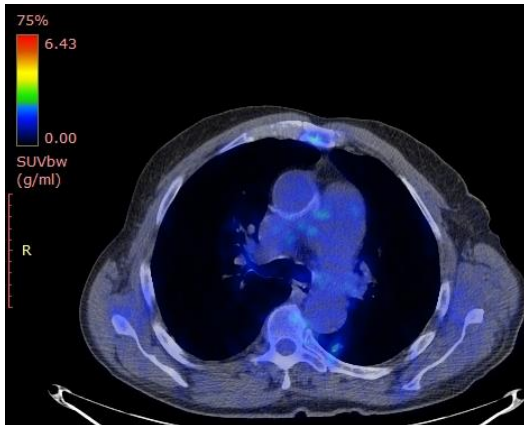


# Πότε θα σκεφθώ ANCA-αγγειίτιδα?



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

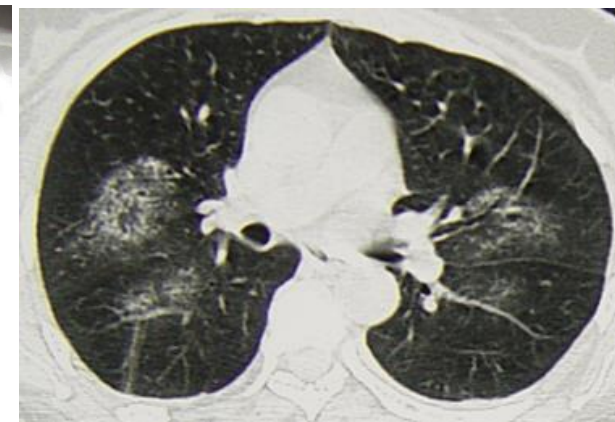
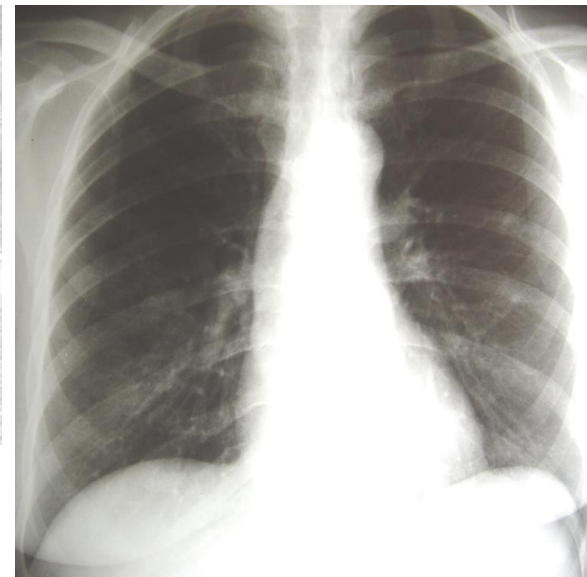
**Οζώδεις βλάβες (Ca-like)  
(GPA >> MPA)**



**Κοιλότητες (TB-like)  
(GPA)**



**Διηθήματα  
(GPA = MPA)**





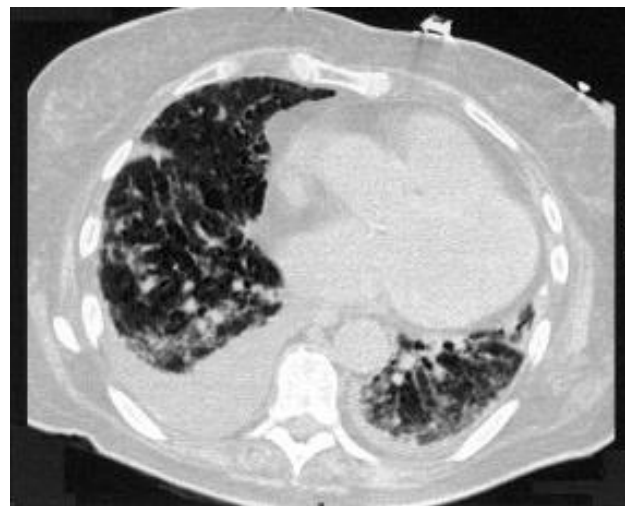
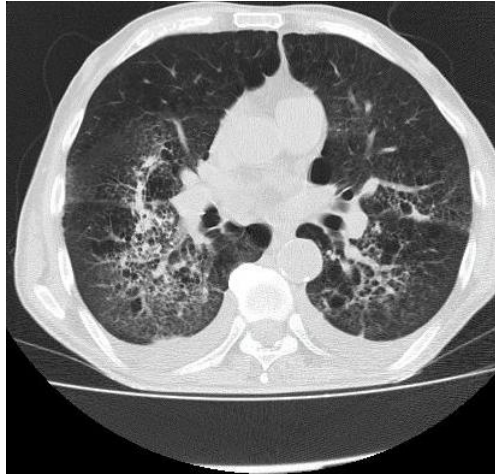
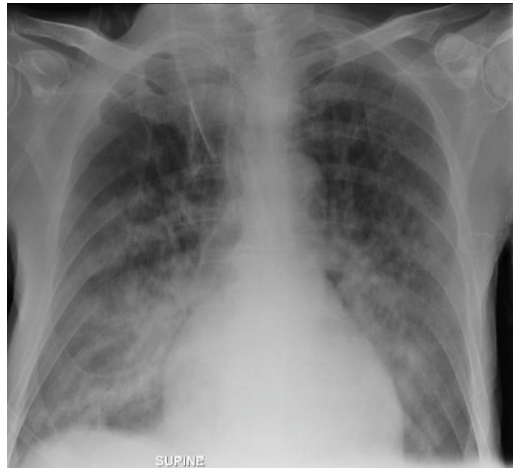
# Πότε θα σκεφθώ ANCA-αγγειίτιδα?



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





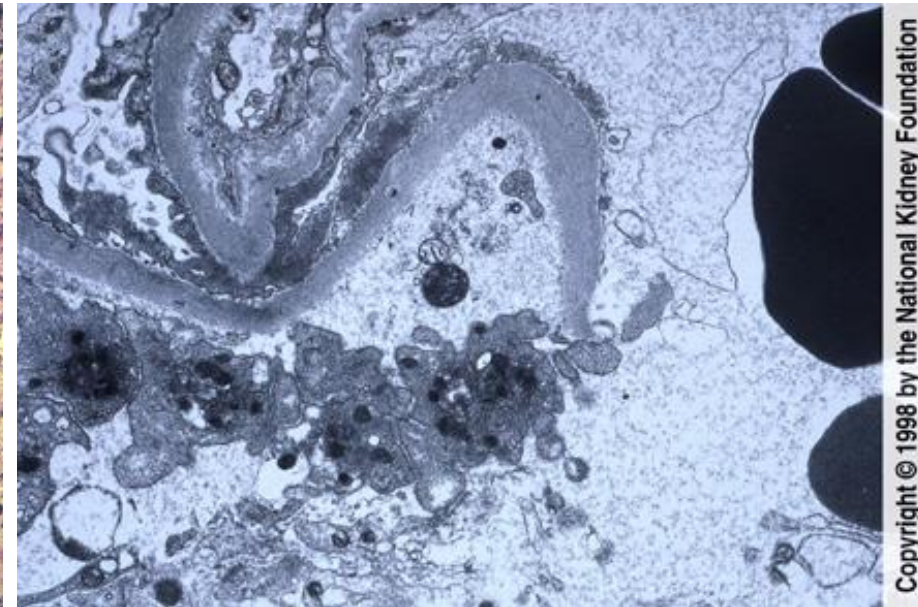
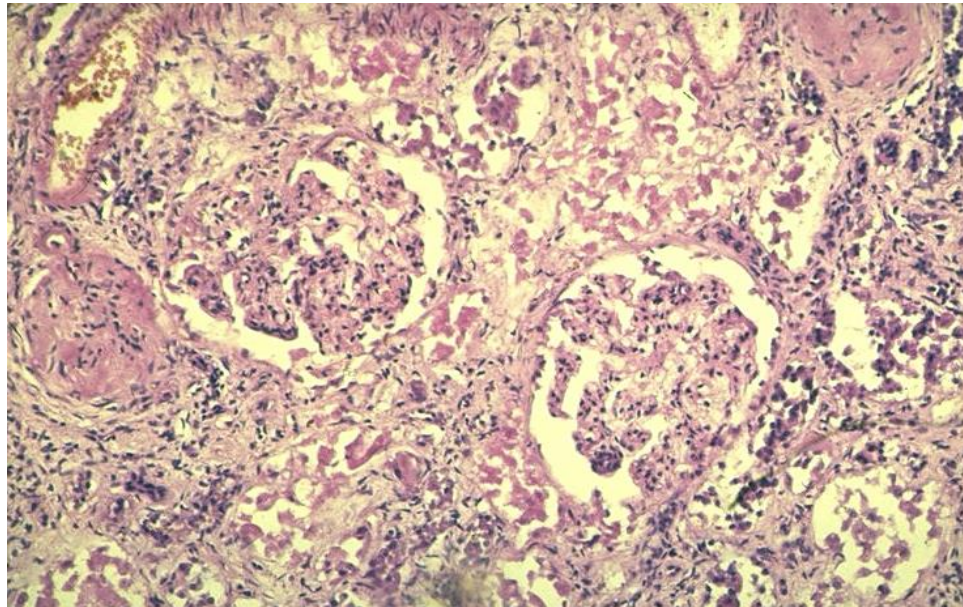
# Πότε θα σκεφθώ ANCA-αγγειίτιδα?



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



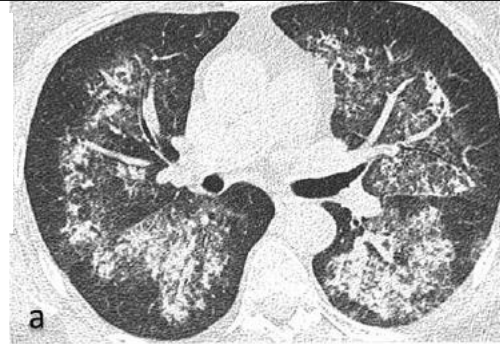
## Pulmonary Involvement in Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA)-associated Vasculitis: The Influence of ANCA Subtype

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	



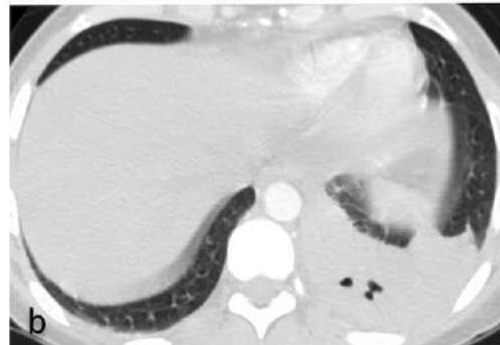
**Pulmonary hemorrhage**



**Cavitating lung nodules**



**Small airways disease**



**Necrotizing pneumonia**



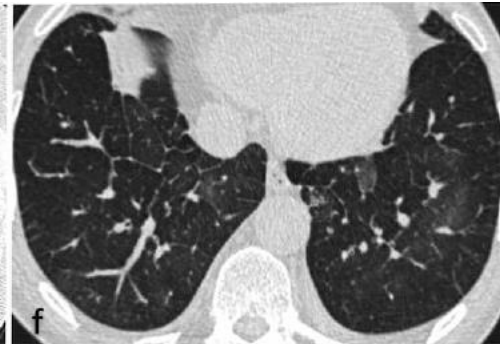
**Parenchymal scarring**



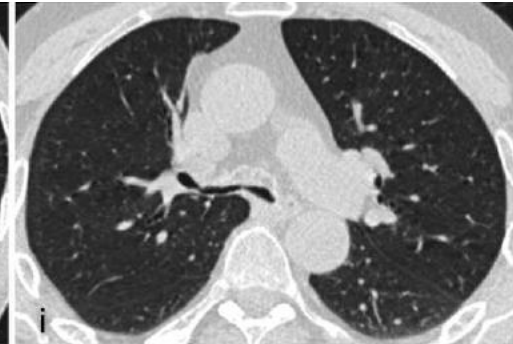
**Bronchiectasis**



**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 Bossuyt<sup>1</sup>, Jan-Willem Cohen Tervaert<sup>2</sup>, Yoshihiro Arimura<sup>3</sup>, Daniel Blockmans<sup>4</sup>, Luis Felipe Flores-Suárez<sup>5</sup>, Loïc Guillevin<sup>6</sup>, Bernhard Hellmich<sup>7</sup>, David Jayne<sup>8</sup>, J. Charles Jennette<sup>9</sup>, Cees G. M. Kallenberg<sup>10</sup>, Sergey Moiseev<sup>11</sup>, Pavel Novikov<sup>11</sup>, Antonella Radice<sup>12</sup>, Judith Anne Savage<sup>13</sup>, Renato Alberto Sinico<sup>14</sup>, Ulrich Specks<sup>15</sup>, Pieter van Paassen<sup>16</sup>, Ming-hui Zhao<sup>17</sup>, Niels Rasmussen<sup>18</sup>, Jan Damoiseaux<sup>19</sup> and Elena Csernok<sup>7</sup>

NATURE REVIEWS | RHEUMATOLOGY

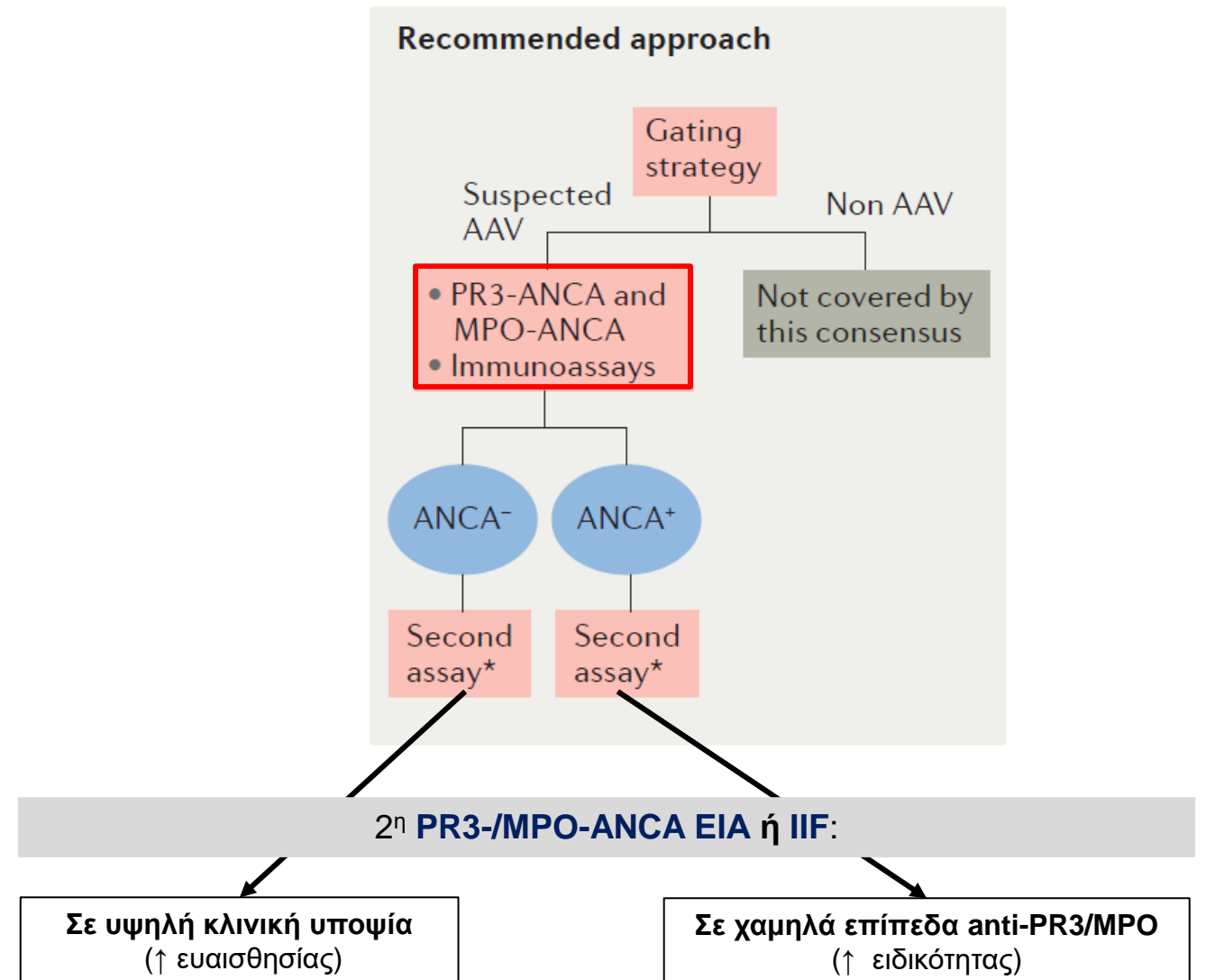
doi: [10.1038/nrrheum.2017.140](https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.140)

Published online 14 Sep 2017

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

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

### b 2017 consensus





# 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

**$\geq 5$**

Sum the scores for 10 items, if present. A score of  $\geq 5$  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

**$\geq 5$**

Sum the scores for 6 items, if present. A score of  $\geq 5$  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

**$\geq 5$**

Sum the scores for 10 items, if present. A score of  $\geq 5$  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

**$\geq 5$**

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

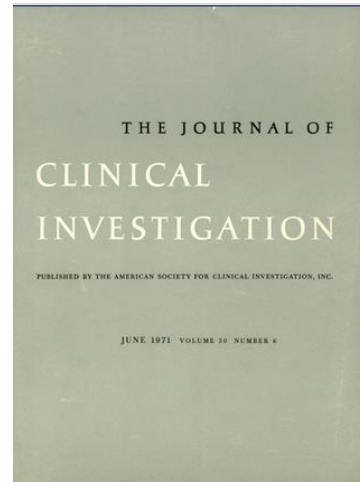


# ΠΡΟΓΝΩΣΗ – ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΓΡΑΜΜΑ



## 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

?

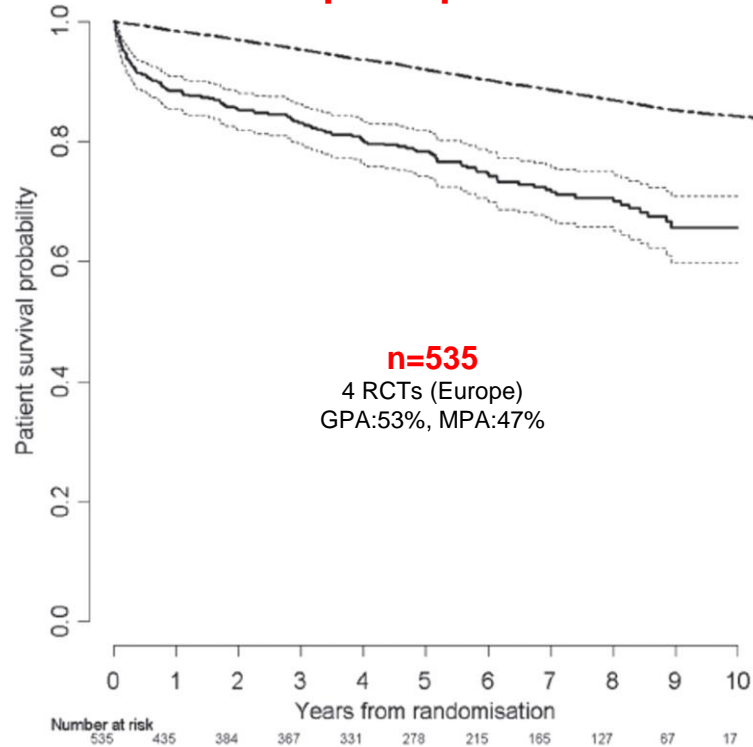


# GRA/MPA: Φυσική πορεία - πρόγνωση



1970-2010

Επιβίωση



**n=535**  
 4 RCTs (Europe)  
 GPA:53%, MPA:47%

*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



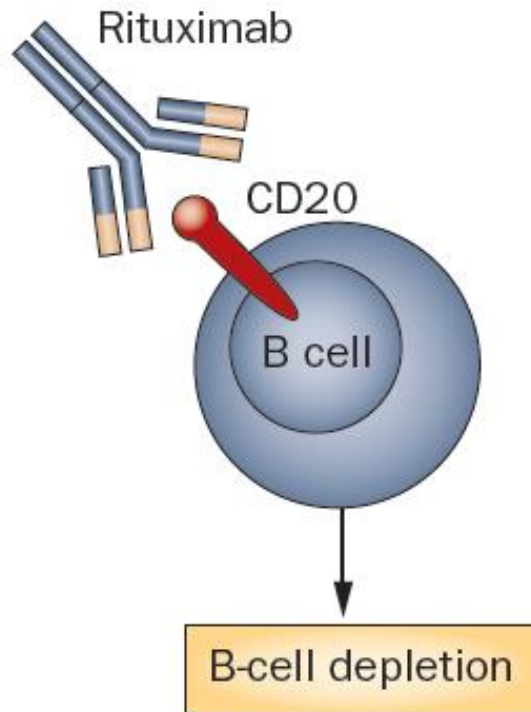


# ΓΡΑ/ΜΡΑ: Θεραπεία – Rituximab (anti- B cell)



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%**

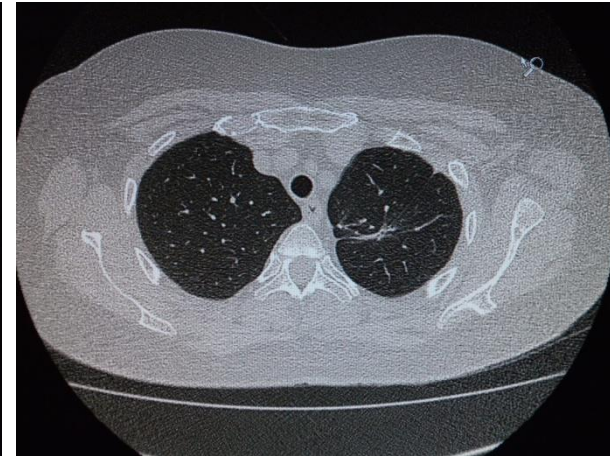
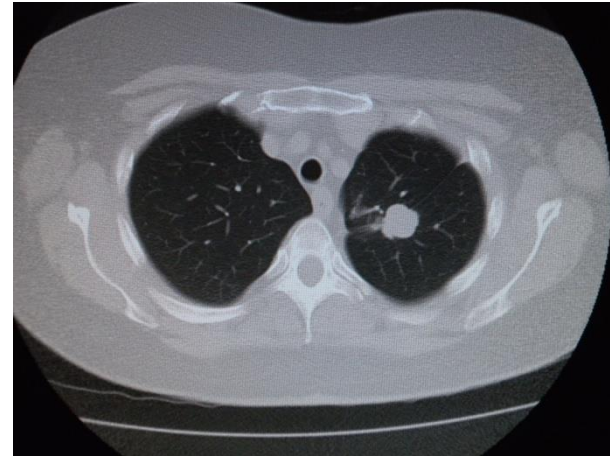
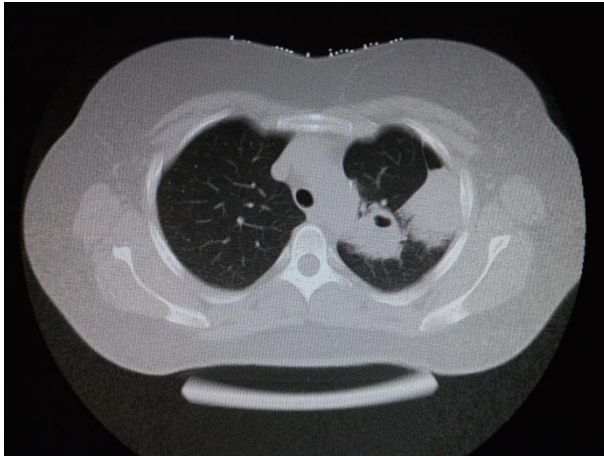
RTX

**15-40%**

AZA/MTX/MMF



# Rituximab σε ANCA-αγγειίτιδες (GPA/MPA)



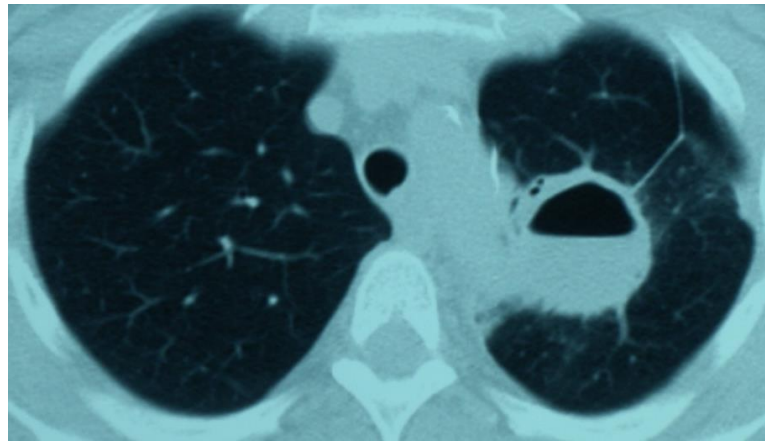
54 χρ. ♀ GPA/PR3+  
Υποτροπιάζουσα νόσος  
Μετά CYC → MTX (~7 χρ)

**RTX#1**

6 μήνες

**RTX#2**

12 μήνες



18 μήνες μετά RTX#2 **RTX#3**



4 μήνες μετά RTX #3

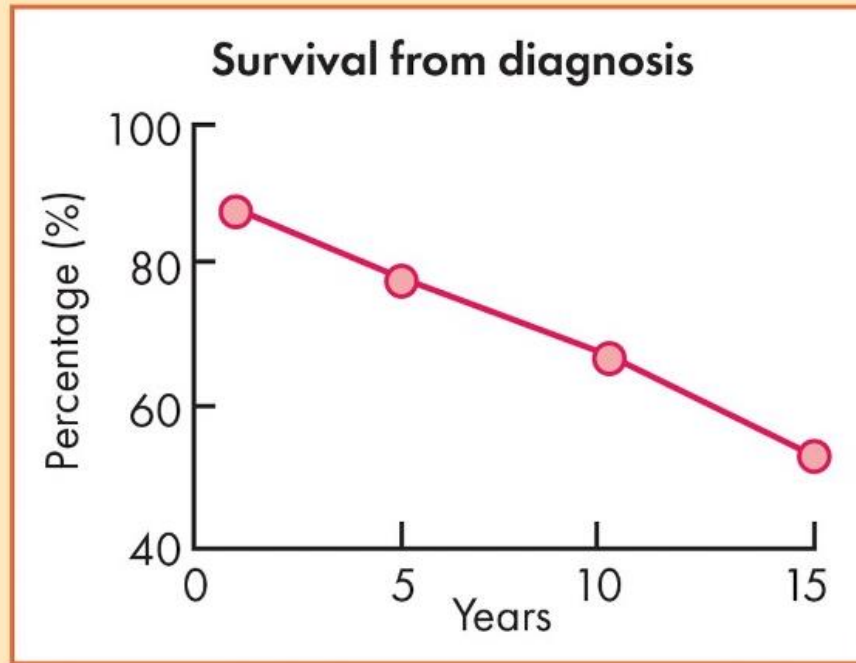


# GPA/MPA: Νοσηρότητα/Θνησιμότητα



Median survival from diagnosis: 17.8 years

\*95% CI 15.7–20 years



## 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

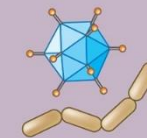
Excess mortality compared to general population

14% at 1 year

20% at 10 years

29% at 15 years

## Main causes of death



Infection




Cardiovascular disease



Malignancy



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

Konstantinos Thomas<sup>1</sup>, Evangelia Argyriou<sup>2†</sup>, Noemin Kapsala<sup>3†</sup>, Alexandros Panagiotopoulos<sup>1</sup>, Aglaia Chalkia<sup>4</sup>, Emilia Hadziyannis<sup>1</sup>, Kyriaki Boki<sup>2</sup>, Pelagia Katsimbri<sup>3</sup>, Dimitrios T. Boumpas<sup>3</sup>, Panagiota Giannou<sup>4</sup>, Dimitrios Petras<sup>4</sup> and Dimitrios Vassilopoulos<sup>1\*</sup> 

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

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

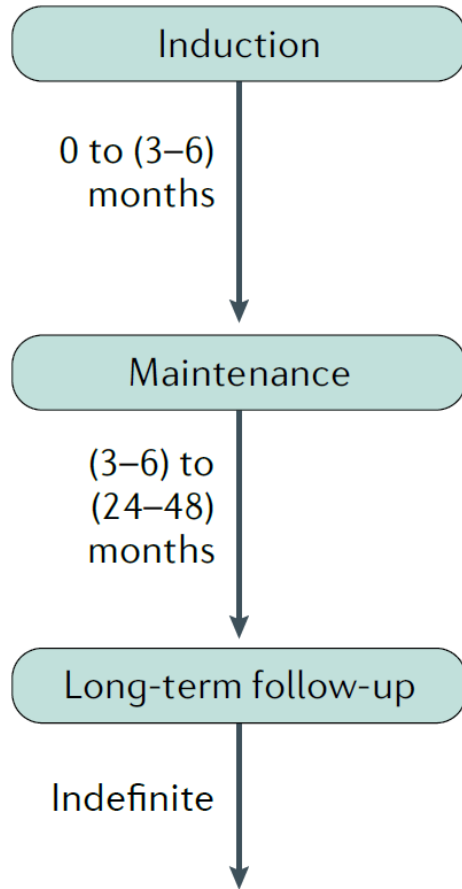
\*Exact time missing in 1 case  
*CI* confidence interval, *NA* non-applicable



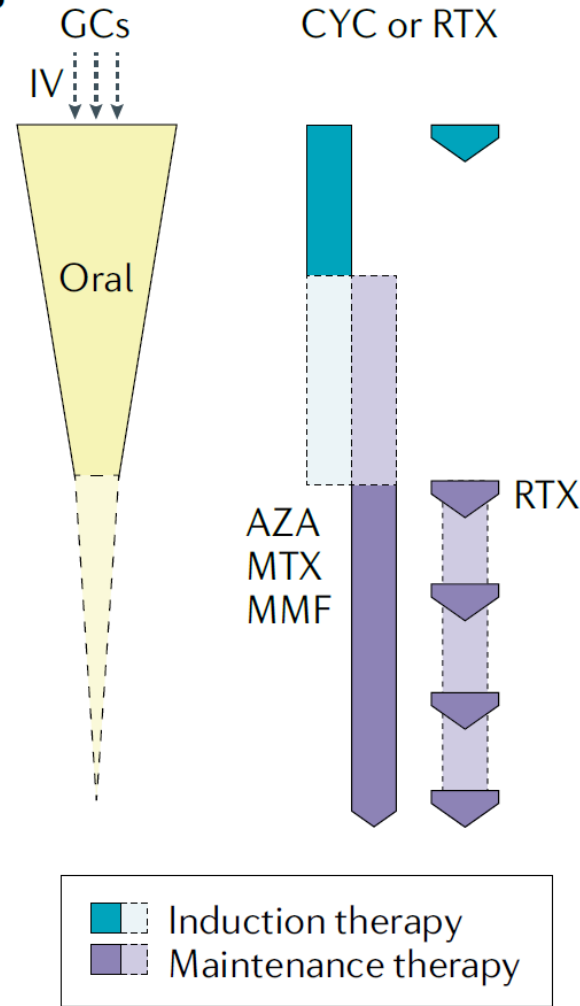
# Θεραπευτική στρατηγική σε GPA/MPA



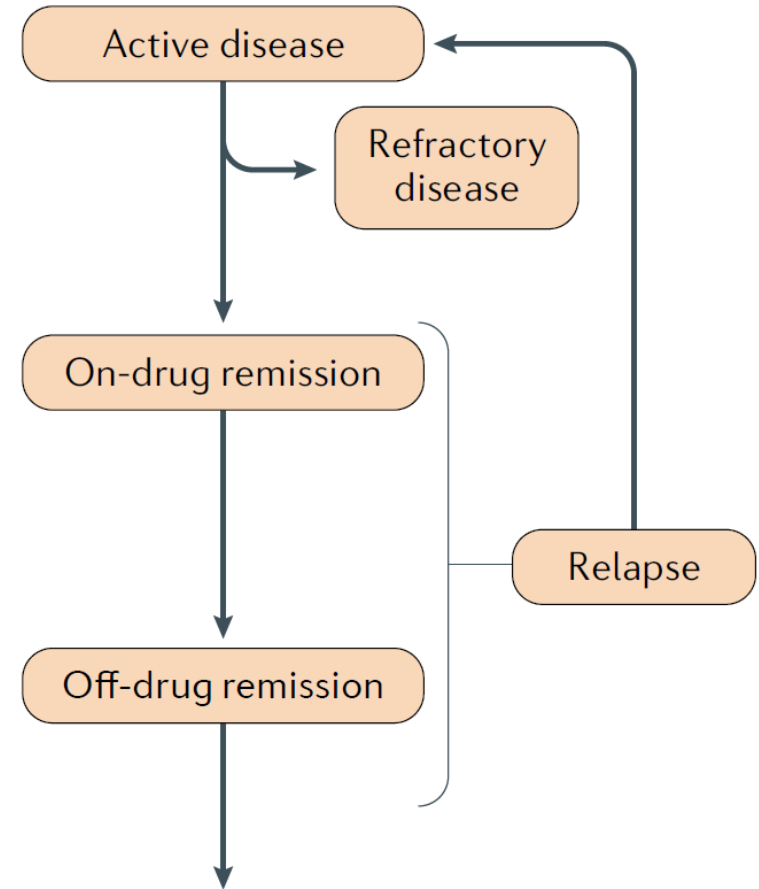
## a Treatment phase



## 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

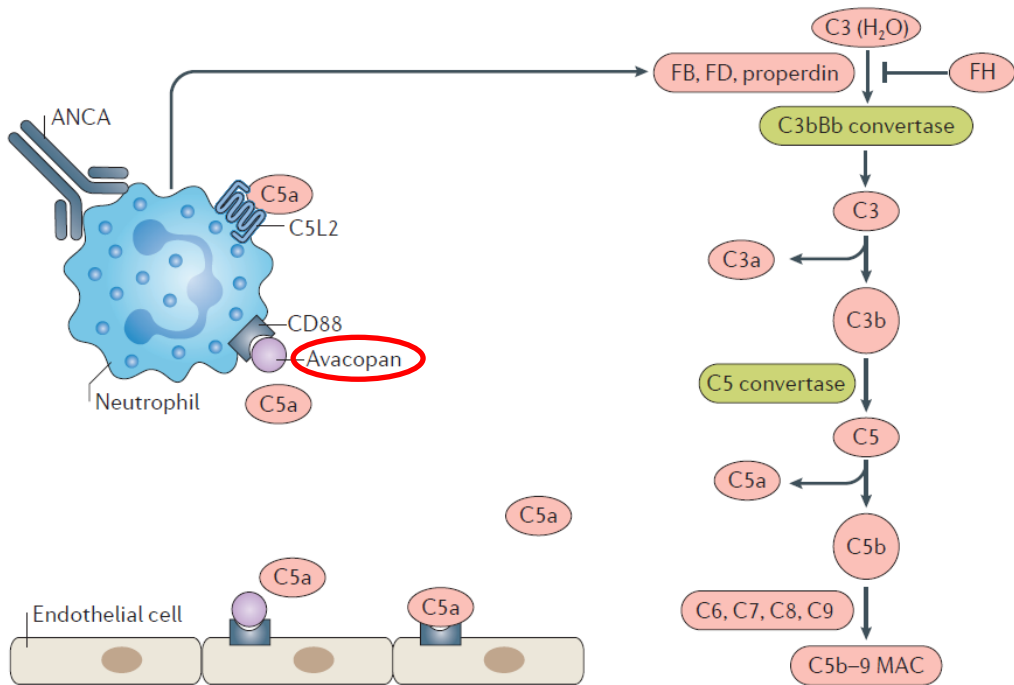




# Avacopan (GPA/MPA)



## 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)

vs.

**Avacopan**  
(30 mg pos 1x2)

Υφεση

26 εβδομάδες

Μη κατώτερο

70%

vs.

72%

52 εβδομάδες

Ανώτερο

55%

vs.

66%

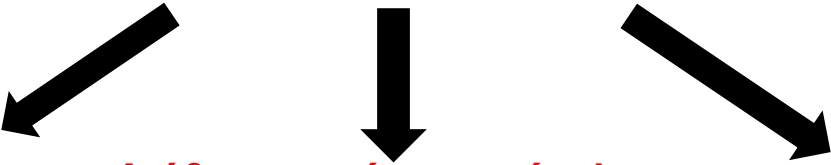


# EGPA: Σύνδρομο Churg-Strauss



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

Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα  
(EGPA, Churg-Strauss)



**Αλλεργική προδιάθεση**



**Ρινοκολπίτιδα  
Ρινικοί πολύποδες**

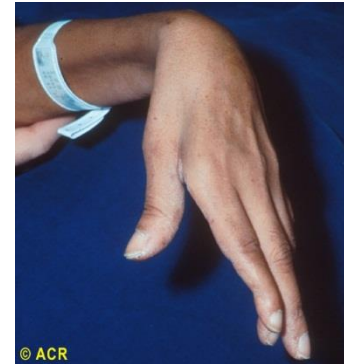


**Άσθμα**

**Διήθηση από ηωσινόφιλα**



**Αγγειίτιδα**



Ετήσια επίπτωση/10 <sup>6</sup> 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

**$\geq 6$**

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



# EGPA: Παθογένεση

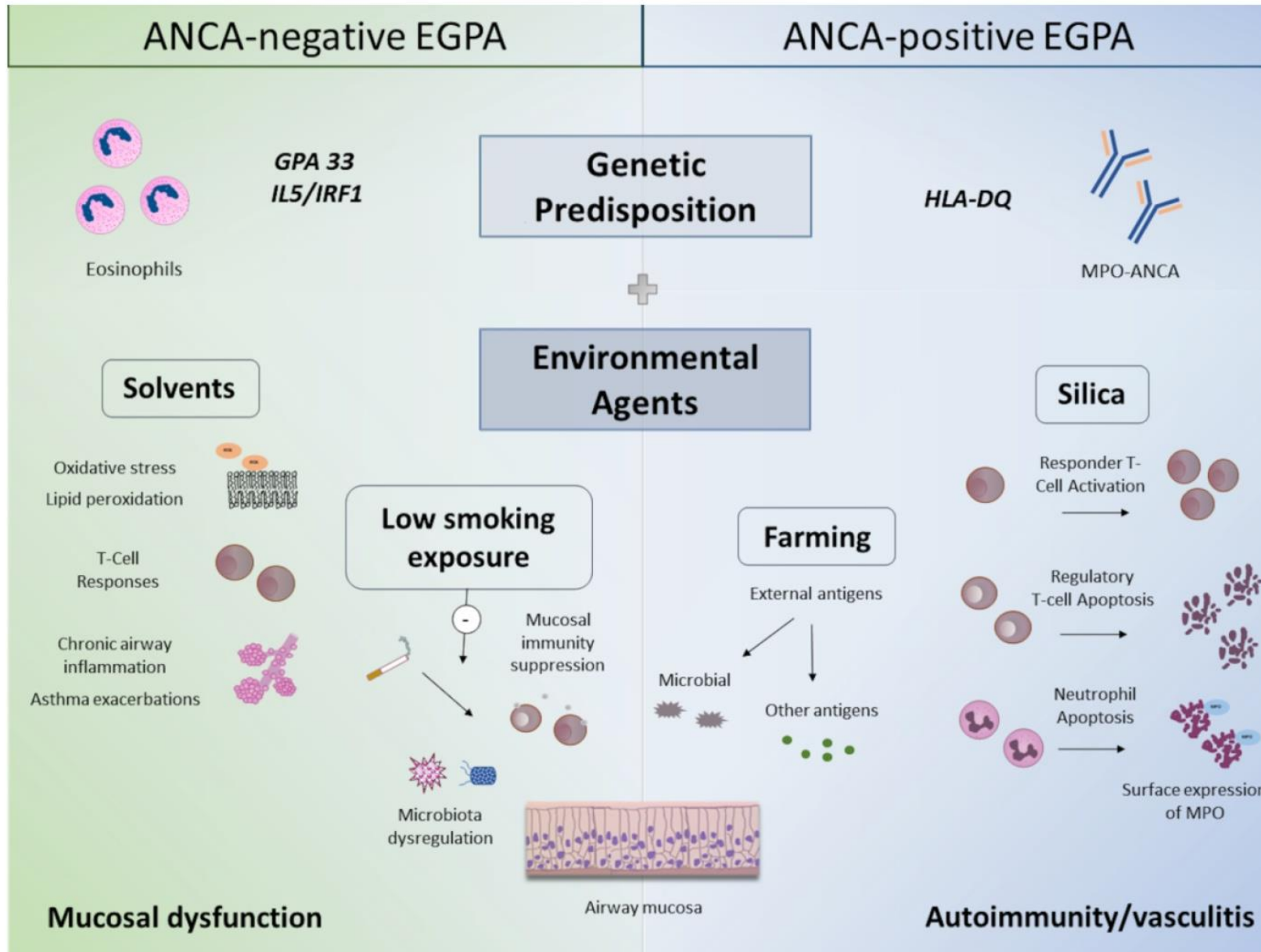


Ηωσινοφιλική νόσος

Ηωσινόφιλα

Αγγειιτιδική νόσος

B-cell (ANCA)  
T-cell (κοκκιώματα)





# EGPA: Κλινικές εκδηλώσεις



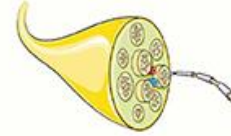
Asthma  
Pulmonary infiltrates

Myocarditis  
Pericardial effusion

Gastrointestinal  
involvement

Mononeuritis  
multiplex

Rapidly progressive  
pauci-immune  
glomerulonephritis



Ηωσινοφιλική νόσος

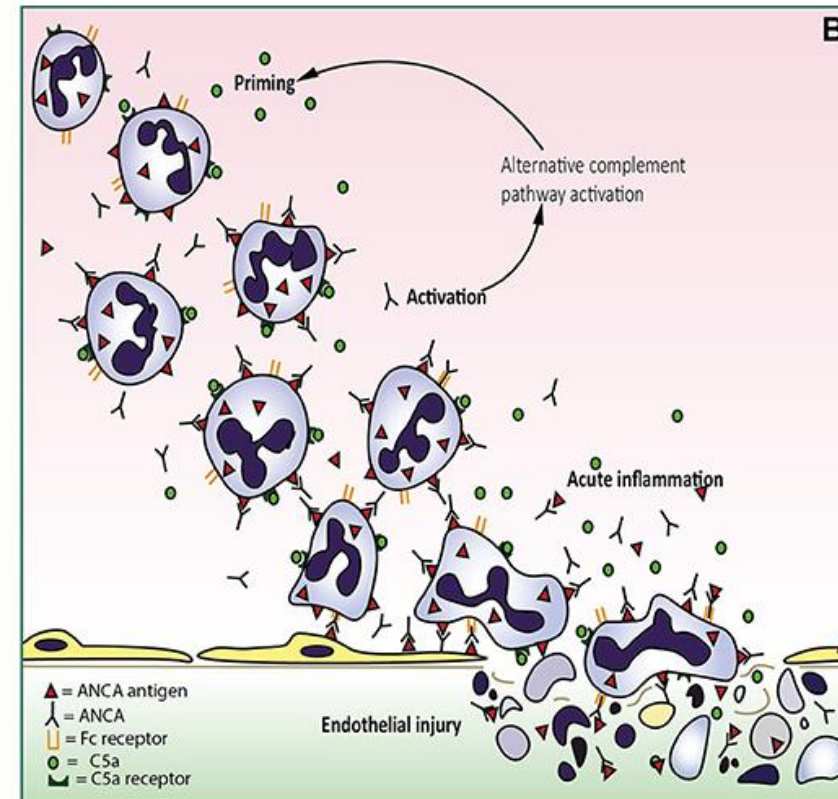
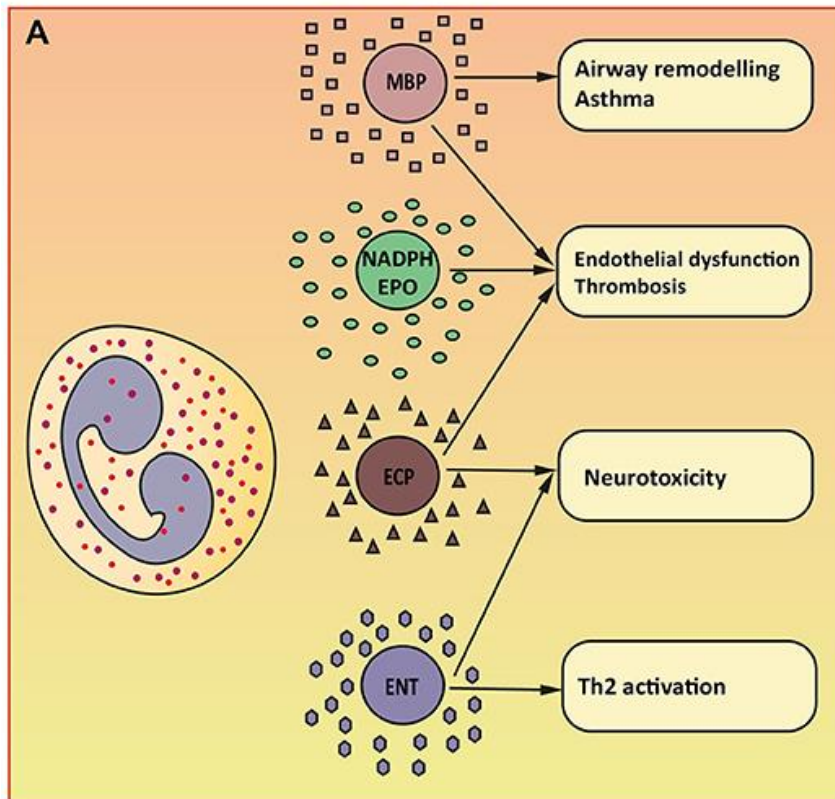
Αγγειιτιδική νόσος

Ηωσινόφιλα

ANCA-negative EGPA

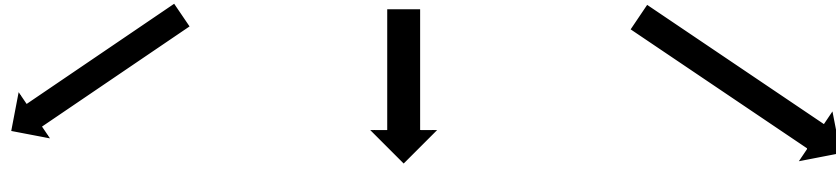
ANCA-positive EGPA

B-cell (ANCA)  
T-cell (κοκκιώματα)



# EGPA: Νόσος με πολλά πρόσωπα

(EGPA, Churg-Strauss)



Αλλεργικές εκδηλώσεις



Ρινοκολπίτιδα  
Ρινοϊκί πολύποδες



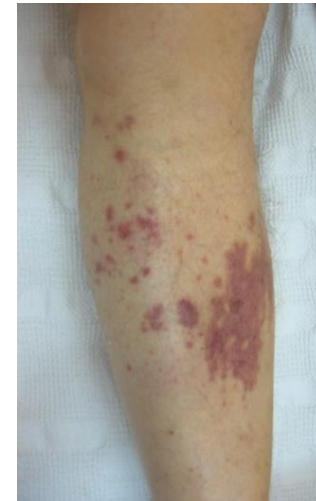
Άσθμα

Ηωσινοφιλία  
Διήθηση ιστών από ηωσινόφιλα



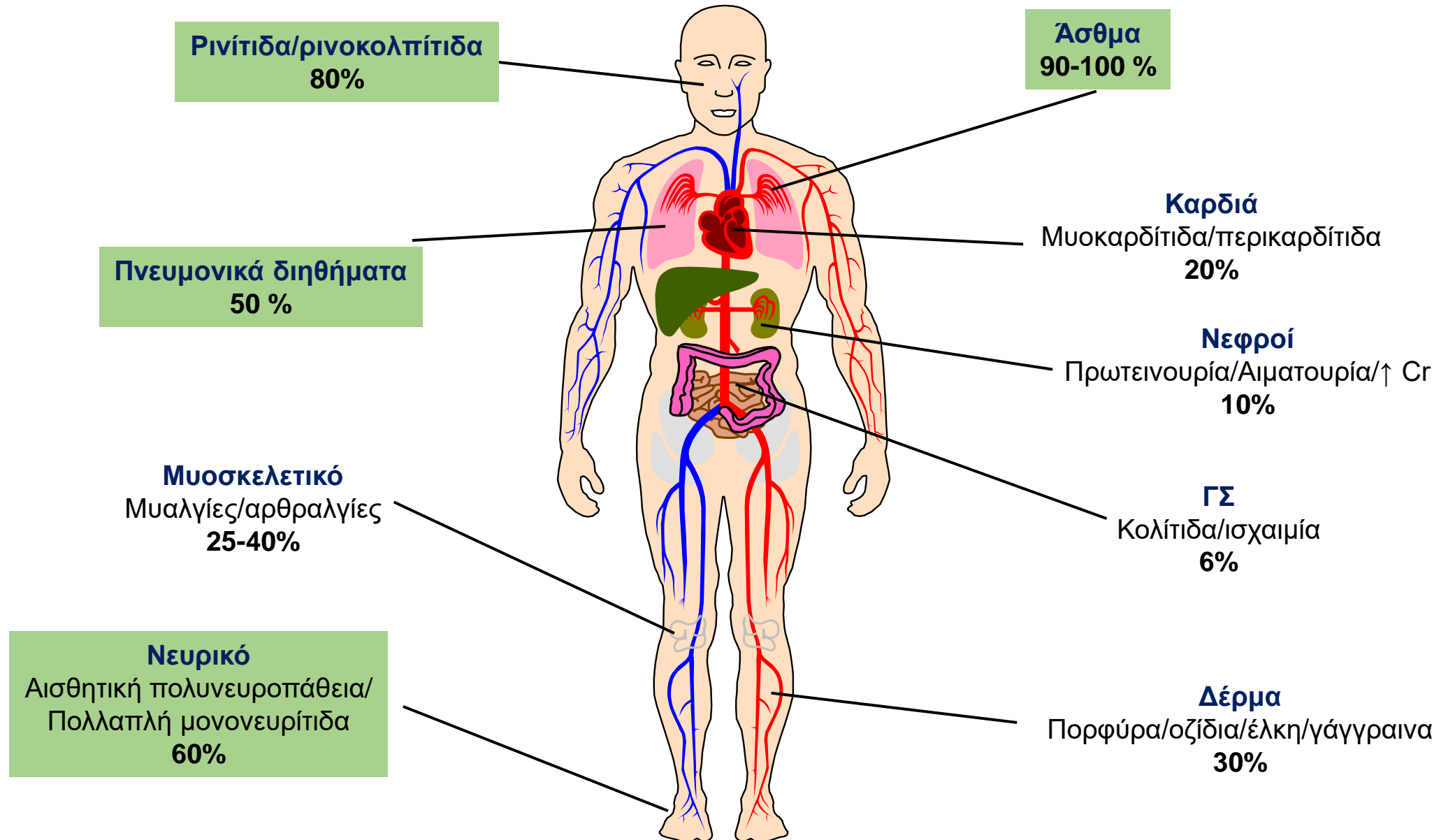
+ Αυτο-ανοσία

Αγγειιτιδικές εκδηλώσεις  
Κοκκιώματα ιστών



**MPO-ANCA+: ~40%**

# EGPA: Συστηματική νόσος





# EGPA: Πρόγνωση – Ανεκπλήρωτες θεραπευτικές ανάγκες

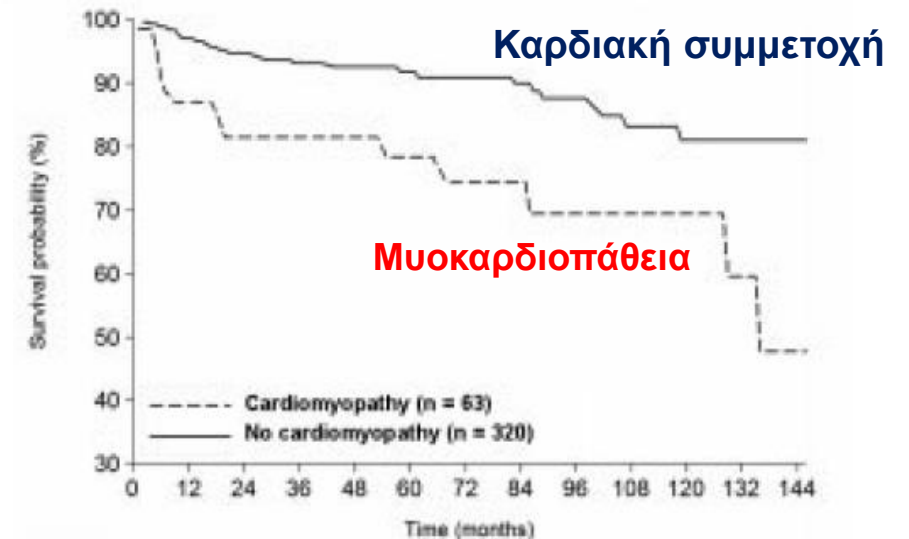
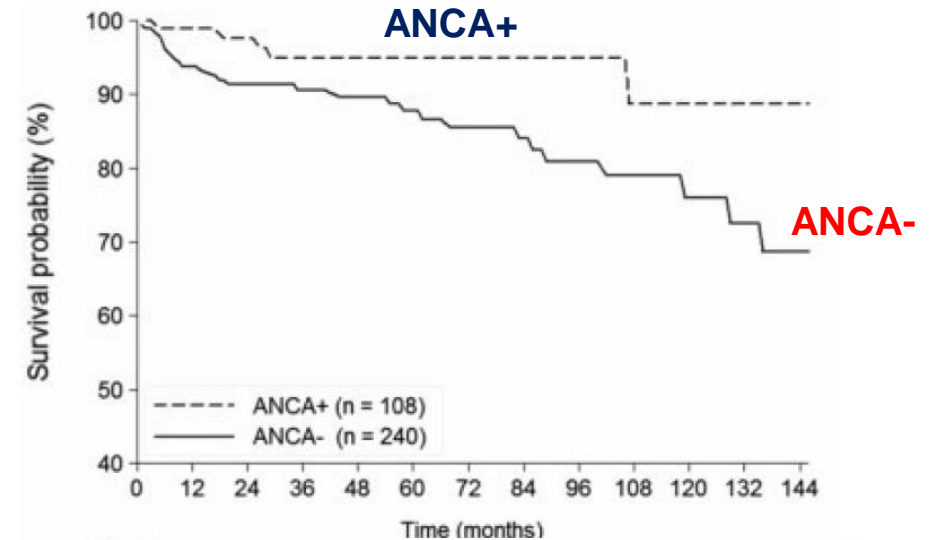


**>90%** Αρχική ανταπόκριση  
**35-50%** Υποτροπές (μετά την ύφεση)  
**3-5%** Θνησιμότητα (5ετία)

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





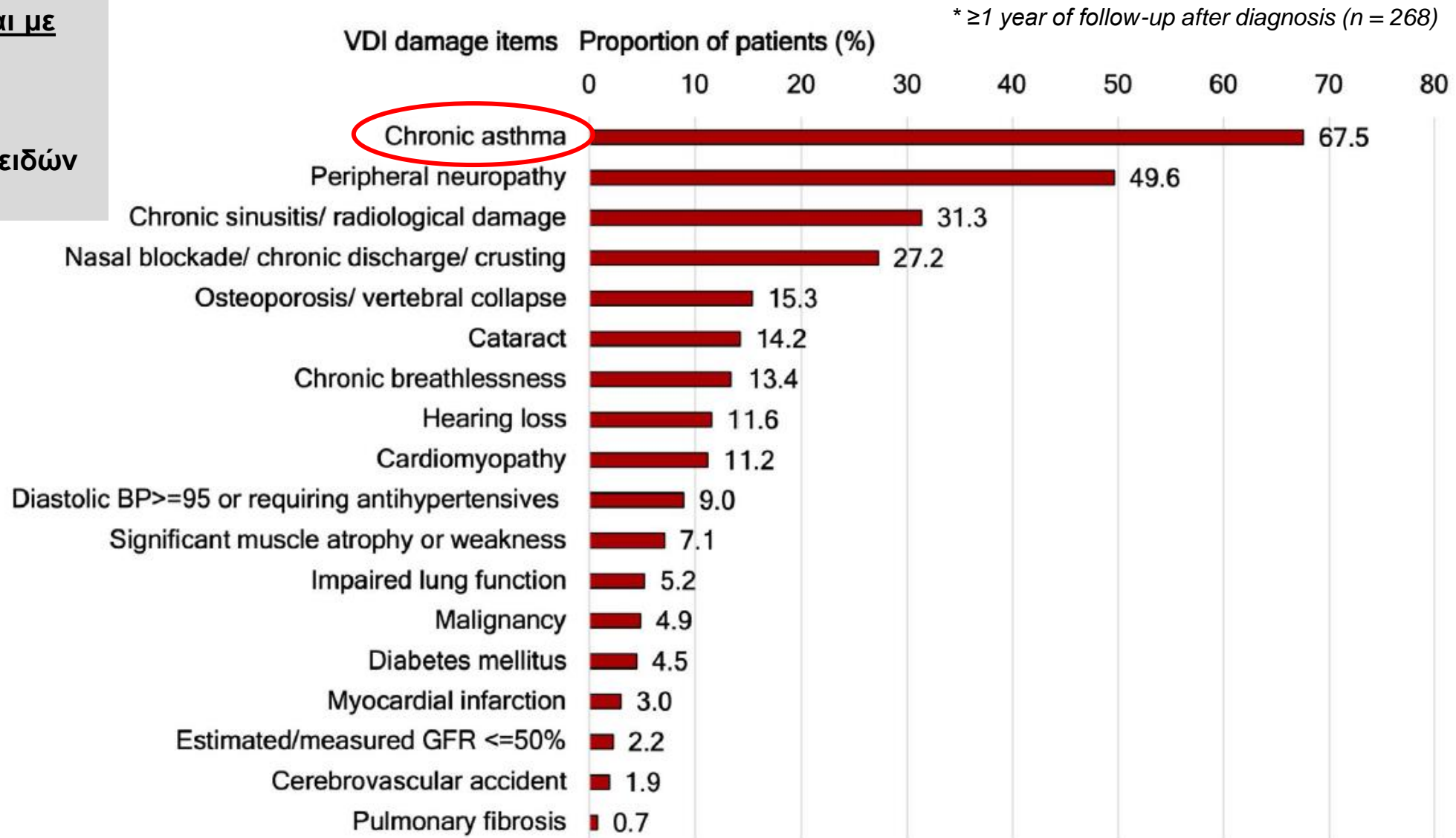


# EGRA: Χρόνιες βλάβες



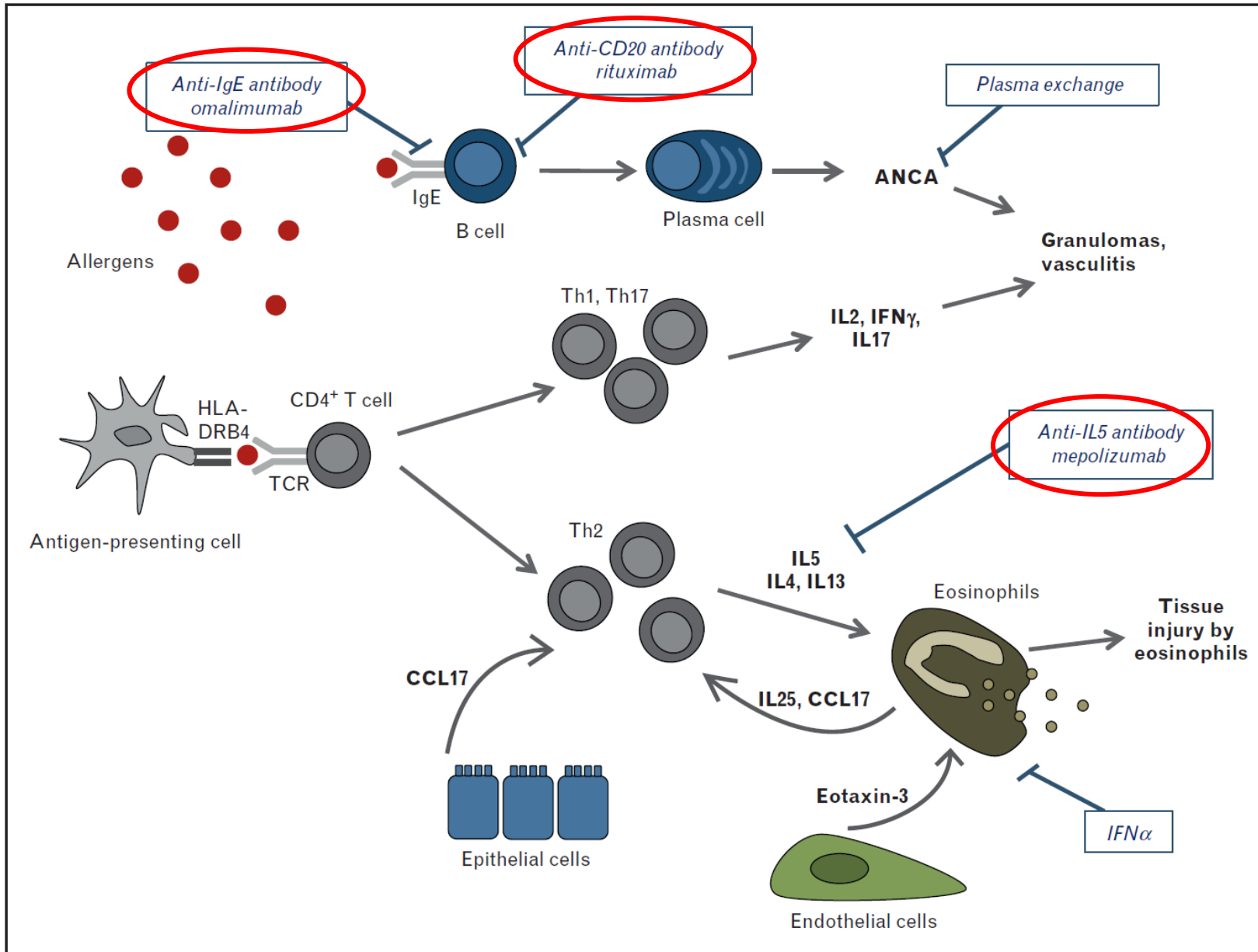
## Παράγοντες που σχετίζονται με μόνιμες βλάβες

- Ηλικία
- Διάρκεια χορήγησης κορτικοειδών
- Υποτροπές



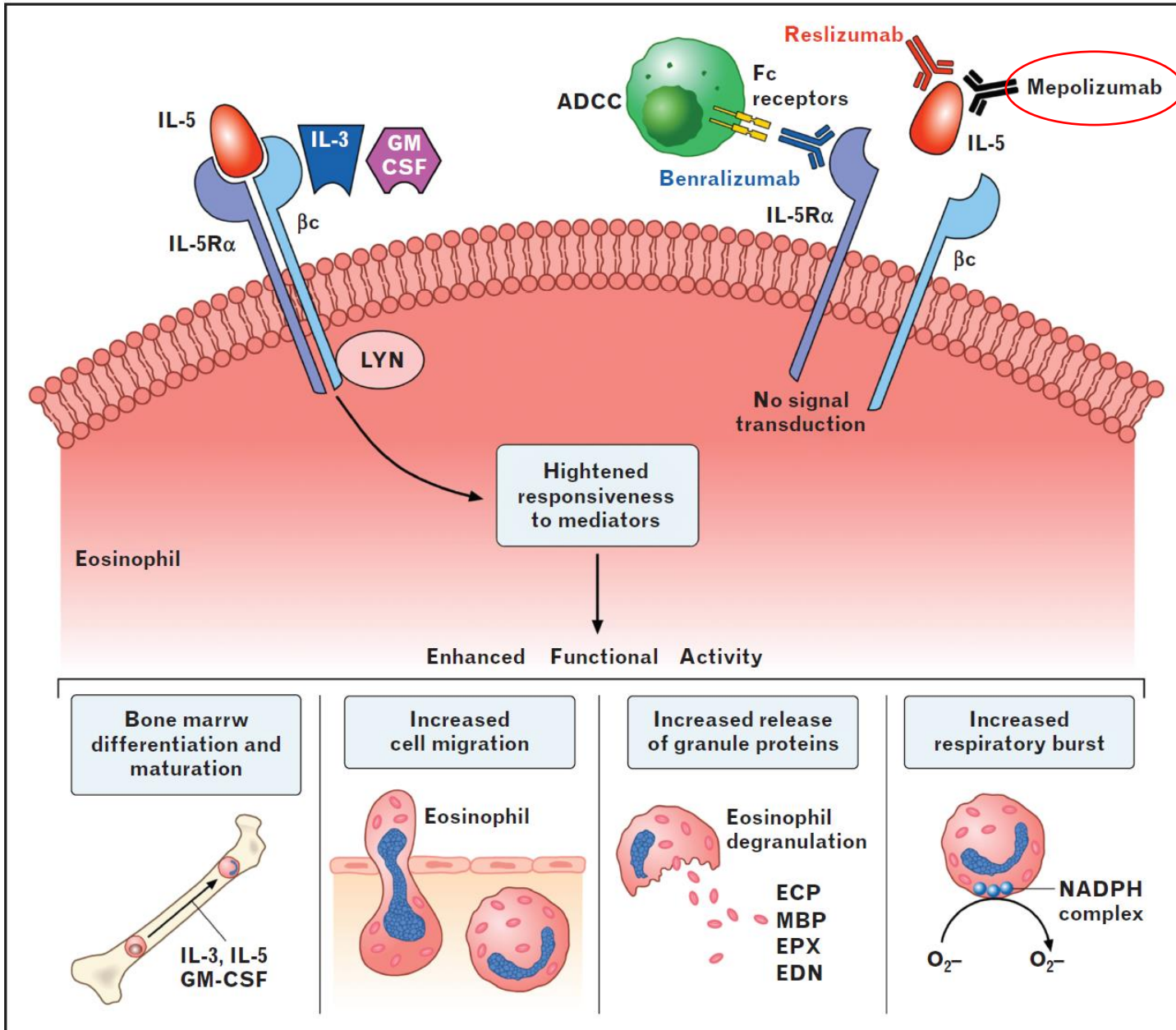


# EGPA: Νέες θεραπευτικές επιλογές





# 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. Steinfield, 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

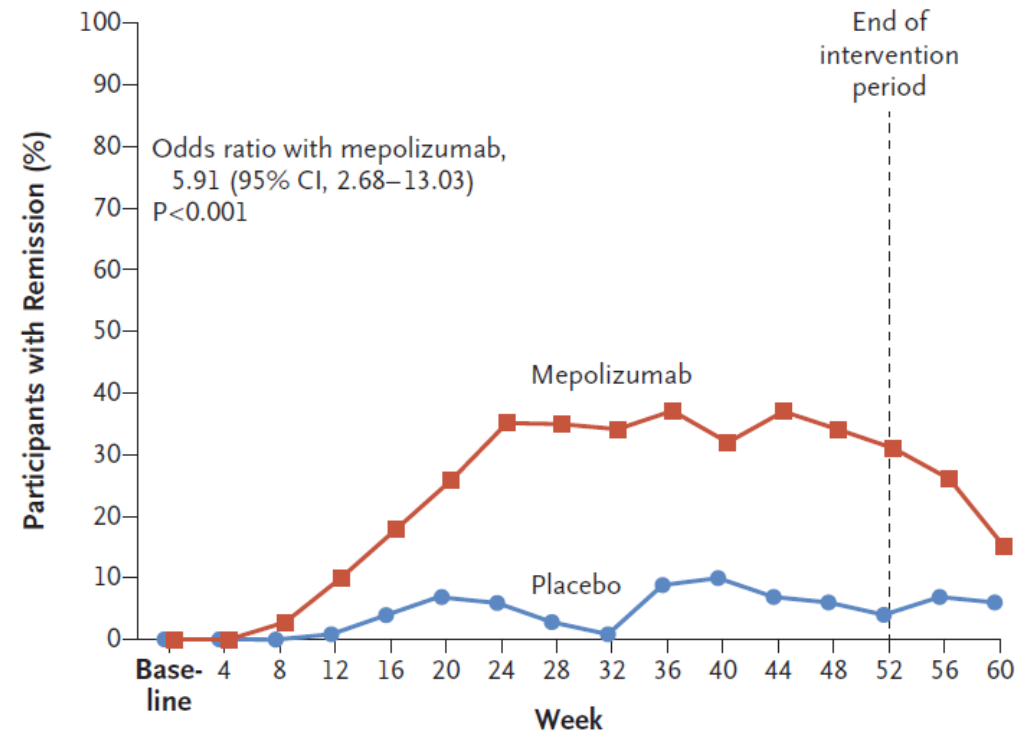
Mepolizumab (3x100 mg SC qmo)

Placebo

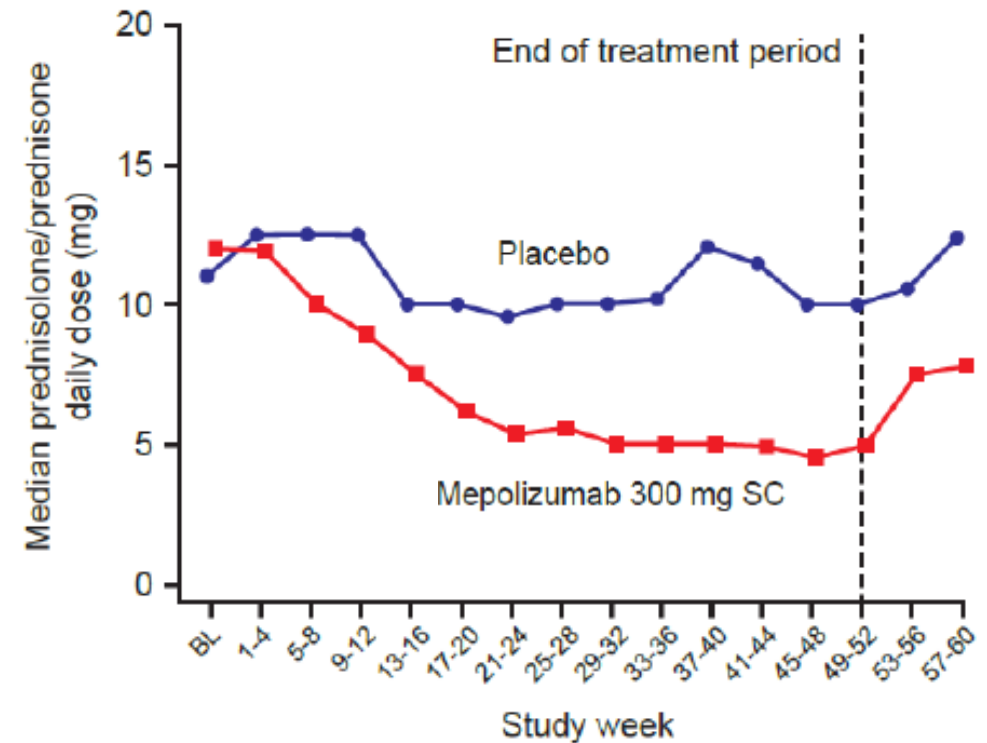
x 52 εβδ.

Υφεση

A Remission



Κορτικοειδή



Διακοπή CS

3%

18%



# EGPA: Θεραπευτικός αλγόριθμος

