

Az ANCA asszociált vasculitisek (AAV) kezelése az EULAR 2016-os ajánlásai alapján

Polgár Anna



Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

„Haladás a reumatológia, immunológia és osteológia területén 2015-17”
2018. április 19-20.

- Bevezető gondolatok
- Az ANCA szerepe és jelentősége
- Az aktivitás felmérése
- A kezelés lehetőségei – EULAR ajánlások

Előzmények

- 1990. ACR – klasszifikációs kritériumok
 - Wegener, Churg- Strauss, PAN
- 1994. Chapel Hill Consensus Conference (CHCC)
 - microscopicus polyangiitis
- 2009. EULAR ajánlások a kis és közepes ér vasculitisek kezelésére
- 2012 . Chapel Hill revízió, új nomenklatúra
 - granulomatosis polyangiitissel (GPA, Wegener granulomatosis)
 - eosinophil granulomatosis polyangiitissel (EGPA, Churg–Strauss syndroma)
 - mikroszkopikus polyangiitis (MPA)
- 2016. EULAR/ERA-EDTA (Eu Renal Association, Eu Dialysis and Transplant Association) ajánlás az AAV kezelésére

2012 International Chapel Hill Consensus Conference

Large vessel vasculitis (LVV)

Takayasu arteritis (TAK)

Giant cell arteritis (GCA)

Medium vessel vasculitis (MVV)

Polyarteritis nodosa (PAN)

Kawasaki disease (KD)

Small vessel vasculitis (SVV)

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (AAV)

Microscopic polyangiitis (MPA)

Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)

Immune complex SVV

Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease

Cryoglobulinemic vasculitis (CV)

IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)

Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)

Variable vessel vasculitis (VVV)

Behçet's disease (BD)

Cogan's syndrome (CS)

Single-organ vasculitis (SOV)

Cutaneous leukocytoclastic angiitis

Cutaneous arteritis

Primary central nervous system vasculitis

Isolated aortitis

Others

Vasculitis associated with systemic disease

Lupus vasculitis

Rheumatoid vasculitis

Sarcoid vasculitis

Others

Vasculitis associated with probable etiology

Hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis

Hepatitis B virus-associated vasculitis

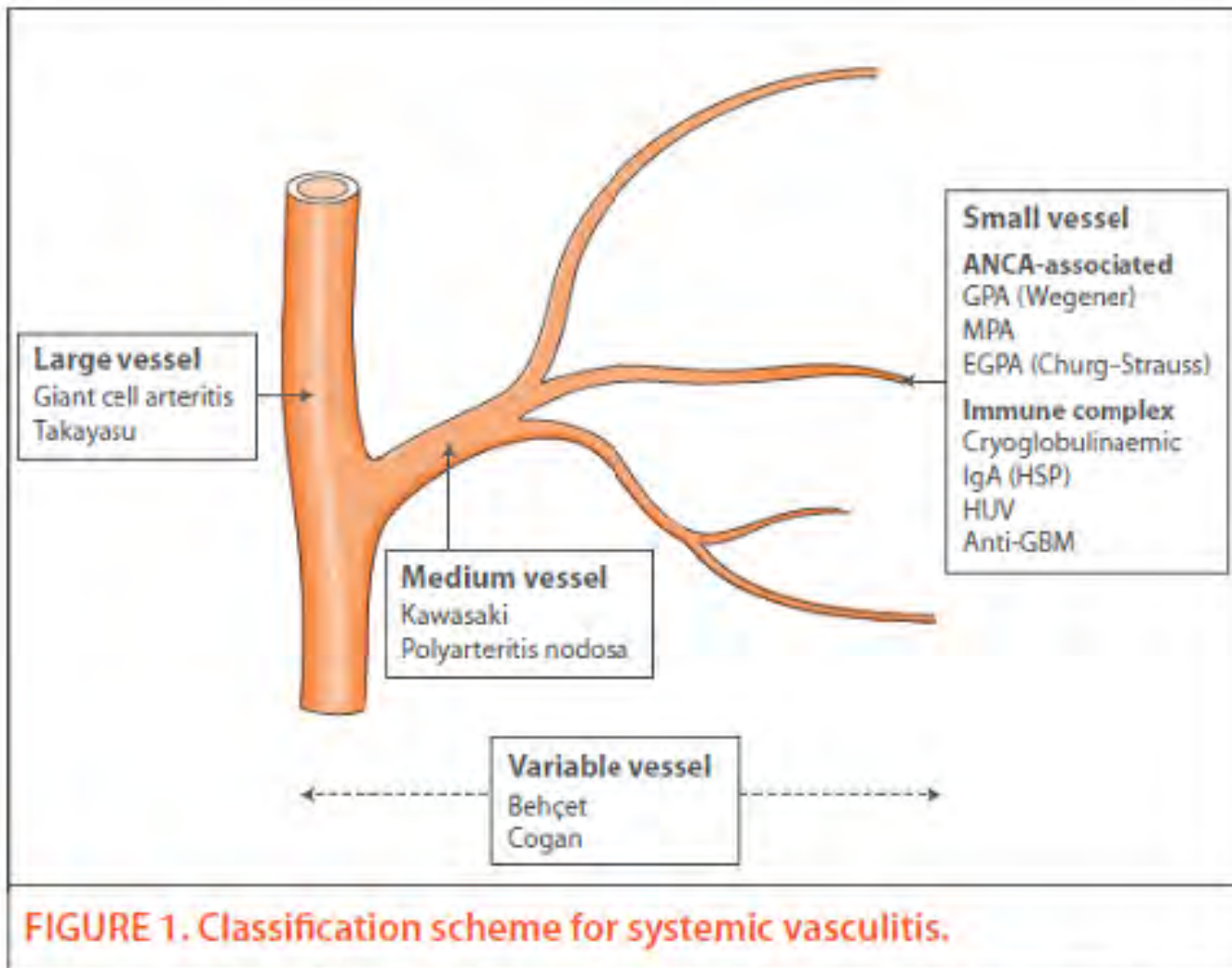
Syphilis-associated aortitis

Drug-associated immune complex vasculitis

Drug-associated ANCA-associated vasculitis

Cancer-associated vasculitis

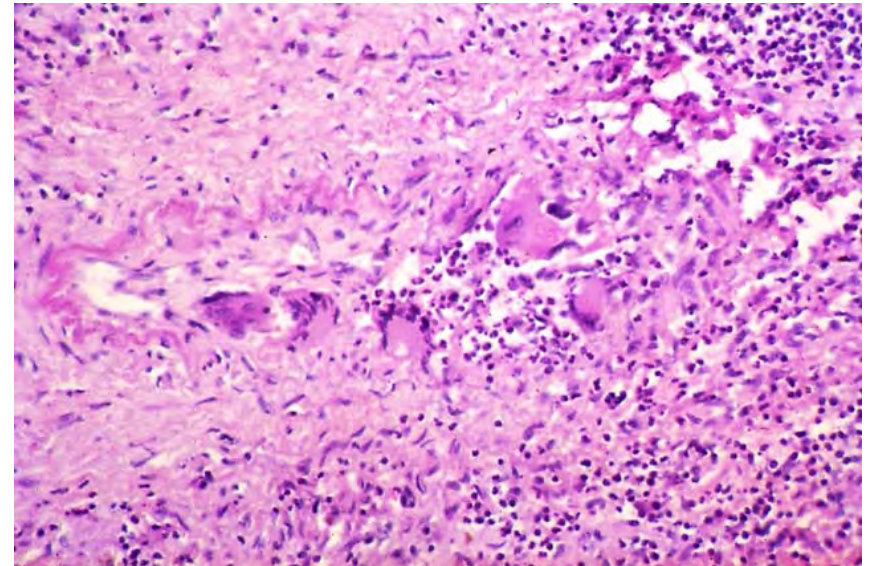
Others



ANCA antineutrophil cytoplasmic antibody; EGPA eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; GBM glomerular basement membrane; GPA granulomatosis with polyangiitis; HSP Henoch-Schönlein purpura; HUV hypocomplementaemic urticarial vasculitis; IgA immunoglobulin A; MPA microscopic polyangiitis

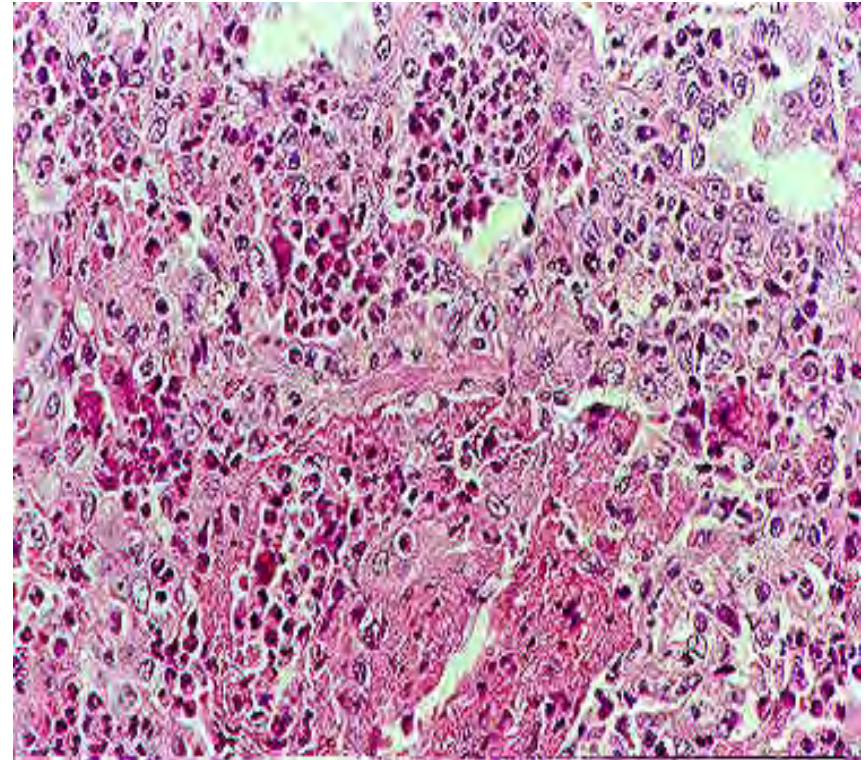
A granulomatosus polyangiitis (GPA, Wegener) kritériumai (ACR, 1990) – 2/4

1. Orr- vagy szájüregi gyulladás, fekélyek, gennyes, véres orrváladék
2. Mellkas rtg-en nodulusok, fix infiltrátumok, cavitatio
3. Microhaematuria, cylindruria
4. Biopsia: artériafalban v. perivascularisan granulomatosus gyulladás



Eosinophil granulomatous polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss) kritériumai (ACR 1990) – 4/7

1. Asthma
2. Eosinophilia (>10%)
3. Szezonális allergia
4. Mono- vagy polyneuropathia
5. Nem fix tüdőinfiltrátumok
6. Sinusitisek
7. Biopsia: eosinophilia az arteriola vagy venula körül



Mikroszkopikus polyangiitis (MPA)

Necrotizáló vasculitis

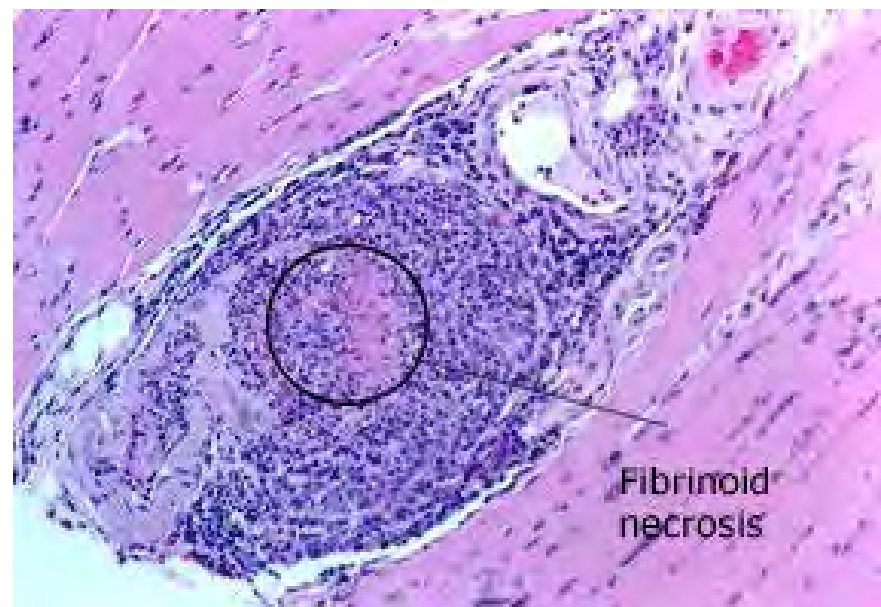
Kevés immundepositummal vagy
anélkül

Dominálónan kis ér érintettséggel

Necrotizáló GN nagyon gyakori

Pulmonalis capillaritis gyakori

Nincs granuloma



ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 65, No. 1, January 2013, pp 1–11

DOI 10.1002/art.37715

© 2013, American College of Rheumatology

<https://www.hopkinsvasculitis.org/types-vasculitis/microscopic-polyangiitis/>

- A vasculitisek klasszifikációja
- **Az ANCA szerepe és jelentősége**
- Az aktivitás felmérése
- A kezelés lehetőségei – EULAR ajánlások

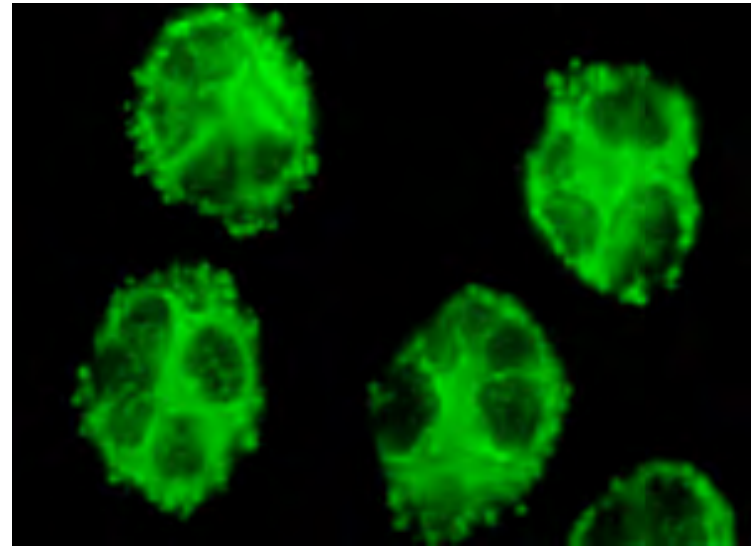
ANCA (anti-neutrofil citoplazmatikus antigén)

- ANCA: neutrofil és monocyta granulomok anyagai elleni antitestek
- Több szubtypus:
 - PR3 (proteinase-3) **c-ANCA**
 - MPO (myeloperoxidase) **p-ANCA**
 - Neutrophil elastase
 - Cathepsin G
 - LAMP2 (lysosoma membrán protein-2) – endothelen is

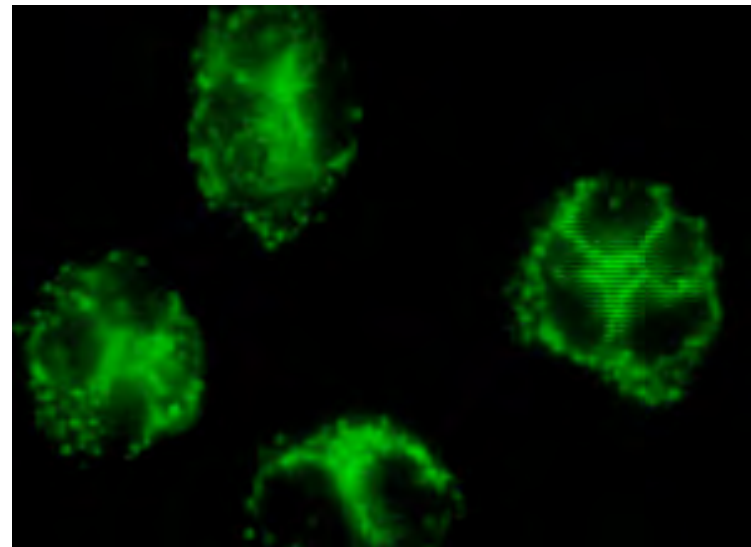
FimH (Gram – bact fimbria adhéziós molekula) identikus

Kain R, Exner M, Brandes R, et al.: Molecular mimicry in pauciimmune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008, 14:1088–1096.

- Az ANCA perzisztálása 9x RR a relapszusra
Stegeman *CAAnn Intern Med* 1994, 120:12–17.
- ANCA szint magasabb a relapszusokban, mint a remissziókban, de nem prognosztikai faktor
Finkelman *JD Ann Intern Med* 2007, 147:611–619.

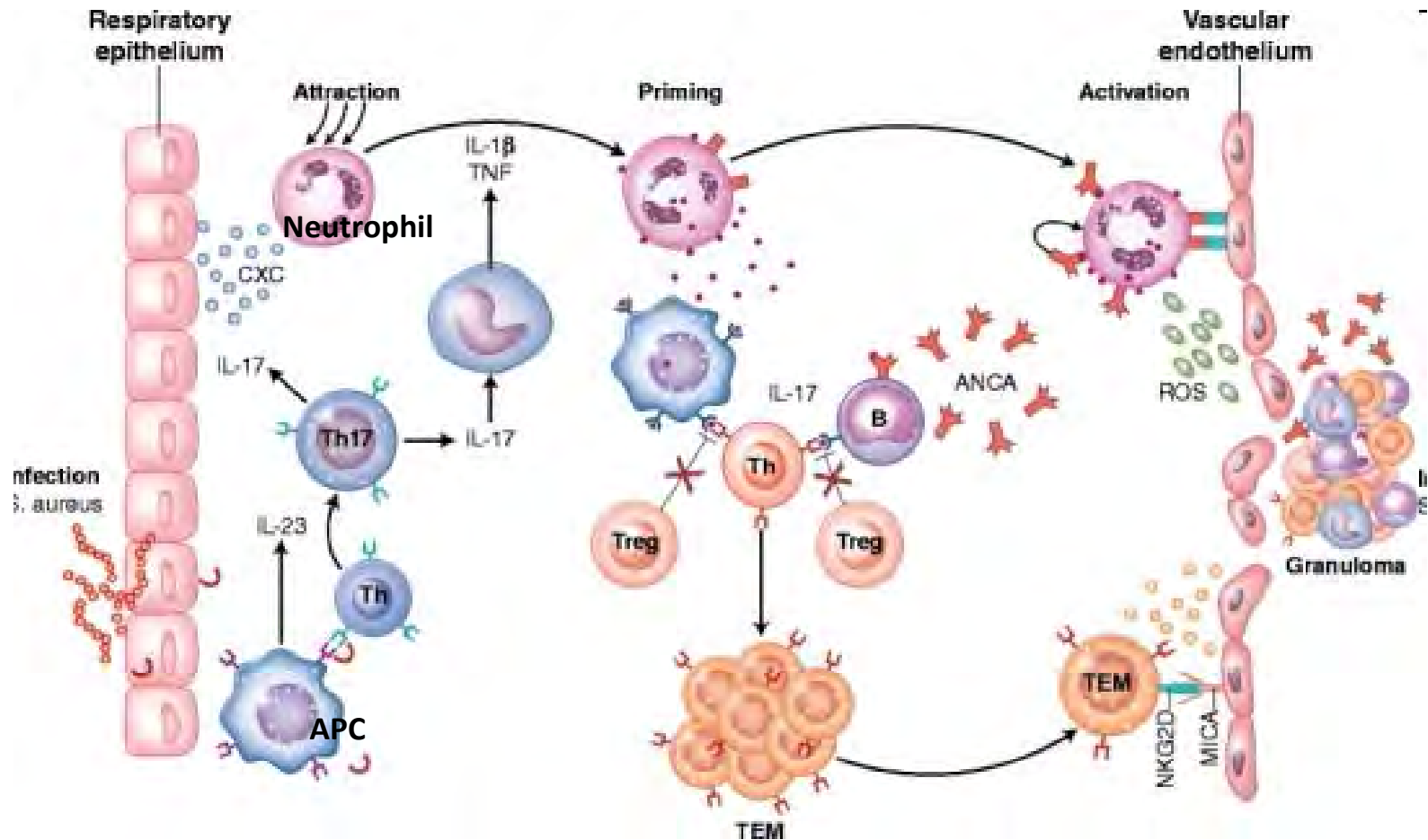


c-ANCA
100x



p-ANCA
100x

Az AAV pathomechanizmusa



Infekció → APC IL-23 termelés → Th17 → légúti epithel CXC termelés → **Neu migráció**

M Φ IL-1 β , TNF termelés **priming** (PR3 expresszió),

Treg elégtelenség → B aktiváció, ANCA termelés → **Neu aktiváció**, kitapadás az endothelhez → ROS és enzimtermelés →

CD4+ T eff memória pool (TEM) → endothelhez tapadás → cytotoxicitás (perforin, Granzyme) →

Abdulahad WH Nephrology 2009, 14:26–32.

→ **vasculitis, granuloma-képződés**

Az ANCA hordozás jelentősége

- GPA 90%
- EGPA 70%
- MPA 80%

- Nem diagnosztikus kritérium!
- ANCA negatív AAV is lehet!
- A betegség aktivitásával való összefüggése kérdéses

- A vasculitisek klasszifikációja
- Az ANCA szerepe és jelentősége
- **Az aktivitás felmérése**
- A kezelés lehetőségei – EULAR ajánlások

Birmingham Vasculitis Score (BVAS) – Vasculitis Damage Index

(a)

VASCULITIS ACTIVITY SCORE		DEMOGRAPHY	
<input type="checkbox"/> Tick box only if abnormality is newly present since last assessment or worse in the last few weeks (use the Vasculitis Damage Index, VDI to score items of damage) <input type="checkbox"/> Tick box only if abnormality is due to active (but not new or worse) vasculitis <input type="checkbox"/> Tick box if more information (specialist opinion/tests) is requested <input type="checkbox"/> oral/axillary temperatures; rectal temperatures are 0.5°C higher		Trial Number / / Visit Date / / Investigator	
PERSISTENT NEWWORSE		PERSISTENT NEWWORSE	
1. GENERAL <input type="checkbox"/> (none)			
malaise	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
myalgia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
arthralgia/arthritis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
headache	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
fever (< 38.5°C) [Ⓢ]	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
fever (> 38.5°C) [Ⓢ]	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
wt. loss (≥ 2kg)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2. CUTANEOUS <input type="checkbox"/> (none)			
infant	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
purpura	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
other skin vasculitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
ulcer	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
gangrene	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
multiple digit gangrene	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3. MUCOUS MEMBRANES/EYES <input type="checkbox"/> (none)			
mouth ulcers	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
genital ulcers	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
significant proptosis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
red eye- conjunctivitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
red eye- episcleritis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
blurred vision	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
sudden visual loss	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
ophthalmic opinion	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
no active vasculitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
uveitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
retinal exudates	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
retinal haemorrhage	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
4. ENT <input type="checkbox"/> (none)			
Nasal obstruction	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Bloody nasal discharge	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Nasal crusting	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Sinus involvement	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Hearing loss	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Hoarseness/stridor	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
ENT opinion	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
no active vasculitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Granulomatous sinusitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Conductive hearing loss	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Sensorineural hearing loss	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Significant Subglottic inflammation	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
5. CHEST <input type="checkbox"/> (none)			
persistent cough	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
dyspnoea or wheeze	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Haemoptysis/haemorrhage	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
chest radiology performed	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
no active vasculitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
nodules or cavities	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
pleural effusion/pleurisy	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
infiltrate	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
massive haemoptysis or alveolar haemorrhage	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
respiratory failure	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
6. CARDIOVASCULAR <input type="checkbox"/> (none)			
aortic incompetence	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
pericardial pain/rub	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
ischaemic cardiac pain	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
congestive cardiac failure	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
cardiology opinion/tests	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
no active vasculitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
pericarditis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
myocardial infarct/angina	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
cardiomyopathy	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
7. ABDOMINAL <input type="checkbox"/> (none)			
severe abdominal pain	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
bloody diarrhoea	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
surgical opinion/tests	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
no active vasculitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
gut perforation/infarct	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
acute pancreatitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
8. RENAL <input type="checkbox"/> (none)			
hypertension (diastol>95)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
proteinuria >1+(>0.2g/24h)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
haematuria>1+(>10/rbc/ml)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
creatinine 125-249 umol/l	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
creatinine 250-499 umol/l	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
creatinine >500 umol/l	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
rise in creatinine >30% or fall in creatinine clearance>25%	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
9. NERVOUS SYSTEM <input type="checkbox"/> (none)			
organic confusion/dementia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
seizures(not hypertensive)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
stroke	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
cord lesion	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
sensory peripheral neuropathy	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
cranial nerve palsy	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
motor mononeuritis multiplex	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
10. OTHER			
	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(b)

VASCULITIS DAMAGE INDEX (VDI)			
This is for recording organ damage that has occurred in patients <u>since the onset of vasculitis</u> . Patients often have co-morbidity before they develop vasculitis, which must not be scored. Record features of active disease using the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). A new patient should <u>usually have a VDI score of zero</u> , unless: (a) they have had vasculitis for more than three months of onset of disease, and (b) the damage has developed or become worse since the onset of vasculitis			
		Name Trial Number Date Centre	
1. Musculoskeletal		No	Yes
None	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Significant muscle atrophy or weakness	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Deforming/erosive arthritis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Osteoporosis/vertebral collapse	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Avascular necrosis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Osteomyelitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2. Skin/Mucous membranes			
None	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Alopecia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Cutaneous ulcers	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Mouth ulcers	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
3. Ocular			
None	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Cataract	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Ratinal change	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Optic atrophy	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Visual impairment/diplopia	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Blindness in one eye	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Blindness in second eye	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Orbital wall destruction	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
4. ENT			
None	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Hearing loss	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Nasal blockage/chronic discharge/crusting	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Nasal bridge collapse/septal perforation	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Chronic sinusitis/radiological damage	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Subglottic stenosis (no surgery)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Subglottic stenosis (with surgery)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
5. Pulmonary			
None	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Pulmonary hypertension	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Pulmonary fibrosis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Pulmonary infarction	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Pleural fibrosis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Chronic asthma	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Chronic breathlessness	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Impaired lung function	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
6. Cardiovascular			
None	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Anginal/angioplasty	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Myocardial infarction	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Subsequent myocardial infarction	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Cardiomyopathy	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Valvular disease	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Pericarditis ≥ 3 mths or pericardiectomy	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Diastolic BP ≥ 95 or requiring antihypertensives	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
7. Peripheral vascular disease		No	Yes
None	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Absent pulses in one limb	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2 nd episode of absent pulses in one limb	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Major vessel stenosis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Claudication >3 mths	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Minor tissue loss	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Major tissue loss	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Subsequent major tissue loss	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Complicated venous thrombosis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
8. Gastrointestinal			
None	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Gut infarction/resection	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Mesenteric insufficiency/pancreatitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Chronic peritonitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Oesophageal stricture/surgery	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
9. Renal			
None	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Estimated/measured GFR ≤ 50%	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Proteinuria ≥ 0.5g/24hr	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
End stage renal disease	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
10. Neuropsychiatric			
None	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Cognitive impairment	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Major psychosis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Seizures	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Cerebrovascular accident	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
2 nd cerebrovascular accident	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Cranial nerve lesion	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Peripheral neuropathy	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Transverse myelitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
11. Other			
None	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Gravidal failure	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Marrow failure	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Diabetes	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Chemical cystitis	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Malignancy	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Other	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Total VDI Score. Record the number of positive items (1 point for each). The VDI score can either increase or remain the same over time. Remember to carry forward any previous items of damage.		<input type="text"/>	



4001

Subject ID:

Date form completed:

Day

Mon

Year

Clinic ID:

Investigator:

FIVE-FACTOR SCORE (FFS)

1) Does the patient have a newly diagnosed vasculitis or is he/she experiencing a disease flare of previously diagnosed vasculitis?

 Yes

please go on to question 2

 No

please stop here (FFS is not applicable)

2) The FFS is based on the following 5 clinical items, with the presence of each being accorded 1 point for a maximum score of 5 (please tick the boxes):

- Renal insufficiency (serum creatinine \geq 1.58 mg/dl [140 micro mol/l])
- Proteinuria \geq 1g/day
- Central nervous system involvement
- Cardiomyopathy
- Severe gastrointestinal (GI) involvement (GI bleeding, infarction and/or pancreatitis)

Total Score

Important: For patients experiencing a disease flare and not those with newly diagnosed vasculitis, the items should only be considered in the context of active renal disease. In particular, renal insufficiency \geq 1.58 mg/l (140 μ mol/l) and/or proteinuria \geq 1 g/day present prior to the disease flare and considered to be a sequela of formerly active renal disease should not be scored.

FFS information: The FFS is a prognostic score that has been proven to accurately predict survival for patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis or Churg-Strauss syndrome (Gullevin et al. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:17-28; Gayraud et al. *Arthritis Rheum* 2001;44:666-75). For these diseases, 5-year survival rates were: 88% when FFS = 0; 74% when FFS = 1; and 54% when FFS \geq 2 (Gullevin et al. *Medicine* 1996;75:17-28). The FFS has not yet been formally validated for other vasculitides, e.g. Wegener's granulomatosis. Since validation studies were based on patients with newly diagnosed vasculitides, it remains to be established to what extent, if any, this prognostic score might be valid when it is applied at the time of a disease flare. Conversely, this instrument is not valuable for overall assessment of disease activity.

- A vasculitisek klasszifikációja
- Az ANCA szerepe és jelentősége
- Az aktivitás felmérése
- **A kezelés lehetőségei – EULAR ajánlások**

Az EULAR/ERA-EDTA (Eu Renal Association, Eu Dialysis and Transplant Association) 2016-os ajánlásai az AAV (ANCA asszociált vasculitisek) kezelésére

- 21 tagú munkacsoport
- 1 beteg, 1 nővér, 1 pathológus, 1 gégész, 1 pulmonológus, 1 immunológus, 1 szemész, 2 belgyógyász, 6 nephrológus, 6 reumatológus
- Delphi módszer
- 15 ajánlás

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

1. Kezelés centrumokban vagy azokkal szoros együttműködésben
2. A biopszia erősen ajánlott
3. Az életet vagy szervet veszélyeztető AAV indukciós kezelésére
GC + CYC/RTX
5. Major relapszus ugyanígy (EGPA?)
4. Az életet, szervet nem veszélyeztető AAV indukciós kezelésére
GC + MTX/MMF

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

1. Kezelés centrumokban vagy azokkal szoros együttműködésben
- 2. A biopszia erősen ajánlott**
3. Az életet vagy szervet veszélyeztető AAV indukciós kezelésére
GC + CYC/RTX
5. Major relapszus ugyanígy (EGPA?)
4. Az életet, szervet nem veszélyeztető AAV indukciós kezelésére
GC + MTX/MMF

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

1. Kezelés centrumokban vagy azokkal szoros együttműködésben
2. A biopszia erősen ajánlott
3. Az életet vagy szervet veszélyeztető AAV indukciós kezelésére
GC + CYC/RTX
5. Major relapszus ugyanígy (EGPA?)
4. Az életet, szervet nem veszélyeztető AAV indukciós kezelésére
GC + MTX/MMF

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

1. Kezelés centrumokban vagy azokkal szoros együttműködésben
2. A biopszia erősen ajánlott
3. Az életet vagy szervet veszélyeztető AAV indukciós kezelésére
GC + CYC/RTX
5. Major relapszus ugyanígy (EGPA?)
4. Az életet, szervet nem veszélyeztető AAV indukciós kezelésére
GC + MTX/MMF

Glukokortikoid

Nagy dózis (1 mg/ttkg)
Lassan csökkentve
CYC vagy RTX kiegészítéssel

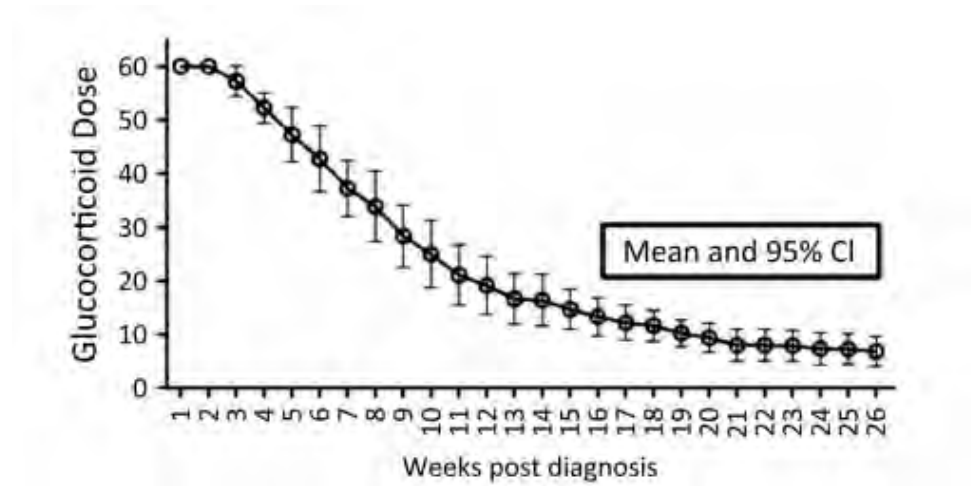


Figure 2 Protocol target prednisolone dosages in the key induction trials of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis.

Ciklofoszfamid (CYC)

CYCLOPS (randomised trial of daily oral versus pulse Cyclophosphamide as therapy for ANCA-associated Systemic Vasculitis) trial GPA és MPA-ban:

- pulsus CYC hatásosabb és kevesebb a mellékhatás, mint a p.os CYC
- (Hosszú távú követésben nincs különbség)
- CYC egyértelműen hatásos GPA és MPA-ban, EGPA kérdéses (csak egy RCT, mindkét kar egyforma)

CYC mellé antiemetikus kezelés

- Ondansetron (anti-emetic): 8 mg iv
- Majd p.os napi 3x1 a cyclophosphamide inf utáni 24h-ban

Az urothel toxicitás megelőzésére MESNA (2-mercaptoethanesulfonate Na), acroleinhez kötődik

- 3x200 mg a CYC infúzió mellett (0-2-6h)

de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670–80

Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955–60.

Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: a prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:686–93.

Rituximab (RTX) indukció

- RAVE (Rituximab for the Treatment of Wegener's Granulomatosis and Microscopic Polyangiitis)
- RITUXVAS (an international, randomised, open label trial comparing a rituximab based regimen with a standard cyclophosphamide/azathioprine regimen in the treatment of active, 'generalised' ANCA associated vasculitis)

4 héten át heti 375 mg/m² RTX indukciós kezelés non-inferior a CYC-nál

Relapsusokban a RTX hatásosabb a RAVE study alapján

A kumulatív CYC toxicitás miatt is a RTX preferálandó

GPA (Wegener) és MPA esetében egyértelmű a RTX hatás

EGPA (Churg Stauss)?

Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–20.

Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–32.

Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis* 2016;75:396–401

Ann Rheum Dis 2016;75:396–401

RTX EGPA-ban (Churg Strauss)

41 beteg (21 nő)

15 (37%) refrakter

21 (51%) relabáló

5 (12%) új kezdetű

19 egy ciklus

22 ismételt (17 3x)

Vasculitis és RA protokoll vegyesen

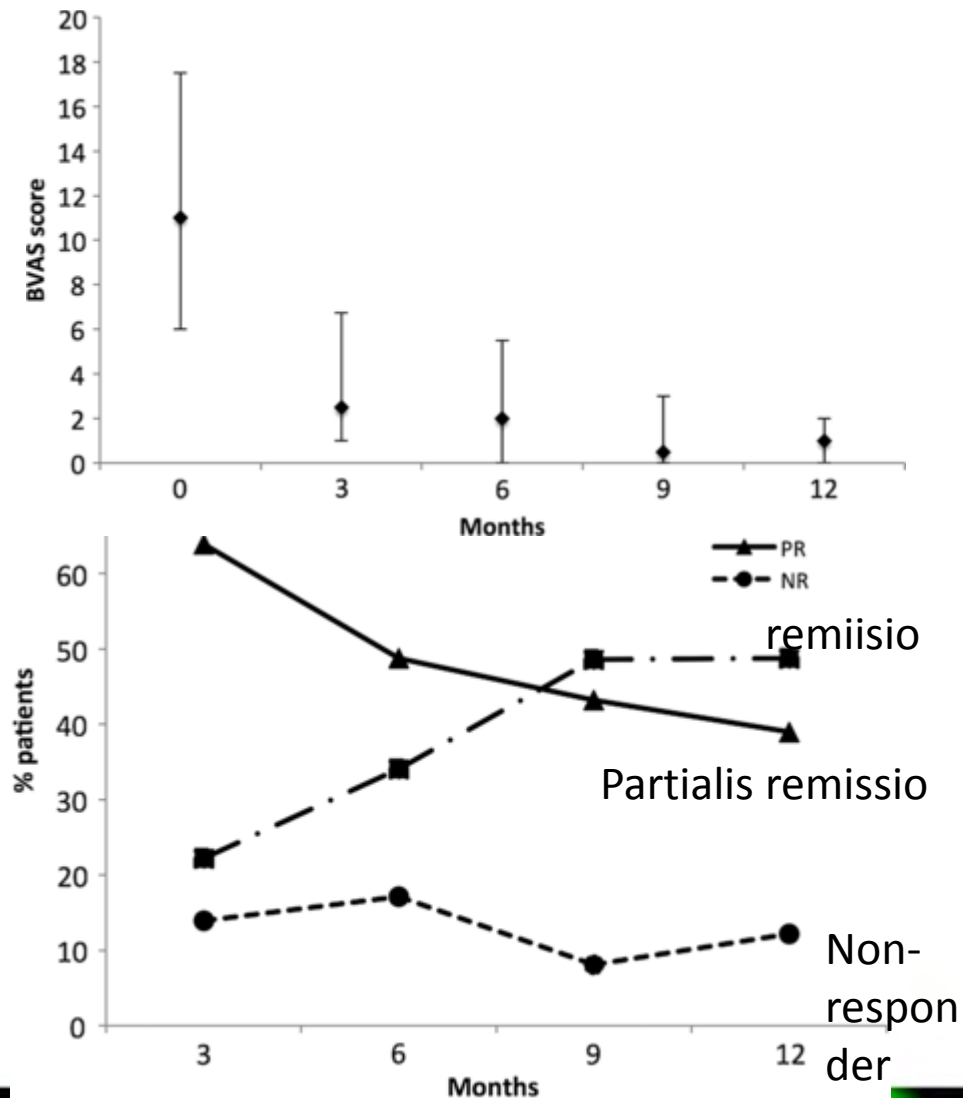
6 hónap után

34% remissio

49% partialis remissio

12 hónap 49% remissio

39 % részleges remssio



Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

1. Kezelés centrumokban vagy azokkal szoros együttműködésben
2. A biopszia erősen ajánlott
3. Az életet vagy szervet veszélyeztető AAV indukciós kezelésére
GC + CYC/RTX
5. Major relapszus ugyanez (EGPA?)
4. Az életet, szervet nem veszélyeztető AAV indukciós kezelésére
GC + MTX/MMF

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

1. Kezelés centrumokban vagy azokkal szoros együttműködésben
2. A biopszia erősen ajánlott
3. Az életet vagy szervet veszélyeztető AAV indukciós kezelésére
GC + CYC/RTX
5. Major relapszus ugyanígy (EGPA?)
4. Az életet, szervet nem veszélyeztető AAV indukciós kezelésére
GC + MTX/MMF

MTX / MMF

- 20-25 mg/hét MTX
- 3x1000 mg/nap Myfenax
- Életet, szervet **nem** veszélyeztető betegség indukciós kezelése
- Kizáró betegségek
 - Meningealis érintettség
 - Retro-orbitalis érintettség
 - Szív érintettség
 - Mesenterium érintettség
 - Acut mononeuritis
 - Pulmonalis haemorrhagia
 - Vese érintettség
- HA CYC vagy RTX nem adható

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

6. Plazmacsere

- rapidan progrediáló glomerulonephritisben, kreat \geq 500 μ mol/l (5,7 mg/dl)
- súlyos diffúz alveoláris vérzésben

7. Fenntartó kezelésként kis dózisú GC + AZA/RTX/MTX/MMF

8. Legalább 24 hónapig

9. Az indukciós kezelésre refrakter esetekben CYC \rightarrow RTX vagy RTX \rightarrow CYC váltás. Centrumok! Klinikai vizsgálatok!

10. A terápiaváltás klinikai állapotfelmérés alapján történjen, ne az ANCA teszt alapján

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

6. Plazmacsere

- rapidan progrediáló glomerulonephritisben, kreat \geq 500 μ mol/l (5,7 mg/dl)
- súlyos diffúz alveoláris vérzésben

7. Fenntartó kezelésként kis dózisú GC + AZA/RTX/MTX/MMF

8. Legalább 24 hónapig

9. Az indukciós kezelésre refrakter esetekben CYC \rightarrow RTX vagy RTX \rightarrow CYC váltás. Centrumok! Klinikai vizsgálatok!

10. A terápiaváltás klinikai állapotfelmérés alapján történjen, ne az ANCA teszt alapján

Fenntartó kezelés

- GPA/MPA: AZA, RTX, MTX, MMF
- EGPA: AZA (3. szintű evidencia, C erősségű ajánlás)

- A tartós CYC kezelés képes fenntartani a remissziót, de toxikus
- Azathioprine (2 mg/ttkg)
- MTX (20-25 mg/hét)
- Leflunomide (20-30 mg/nap): superior mint a MTX, de sok a mh → másodvonal

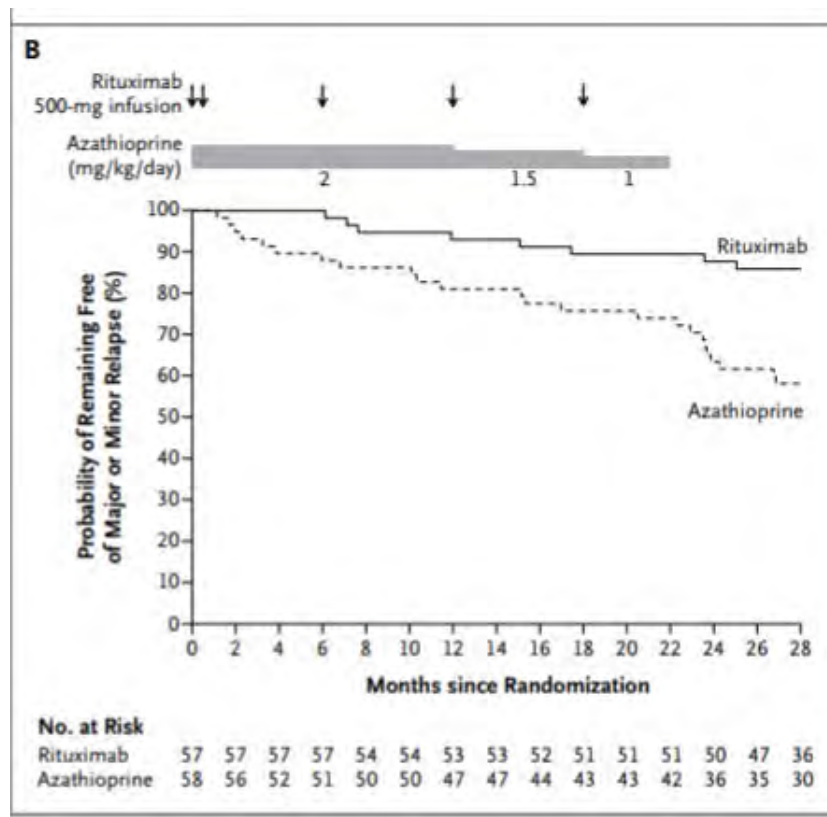
IMPROVE (Mycophenolate Mofetil Versus Azathioprine for Maintenance Therapy in ANCA Associated Systemic Vasculitis)

- 156 beteg, 42 centrumban, 42 hónapon át
- MMF < AZA hatásos a remissio fenntartásában
- A mellékhatás profil hasonló

Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. JAMA 2010;304:2381–8

MAINRITSAN (Efficacy Study of Two Treatments in the Remission of Vasculitis)

- Pulsus CYC indukció után
- 500 mg RTX vs 2 mg /ttkg AZA
- 115 beteg GPA/MPA
- RTX mellett kevesebb minor és major relapsus



Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771–80.

GPA kiegészítő kezelés

- trimethoprim/sulfamethoxazole (800/160 mg) napi 2x1?
- Helyi antibiotikum: mupirocin *Staphylococcus aureus* hordozókban

Reinhold-Keller E, De Groot K, Rudert H, et al. Response to trimethoprim/sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *QJM*1996;89:15–23.

Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, Sluiter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*1994;120:12–17

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

6. Plazmacsere

- rapidan progrediáló glomerulonephritisben, kreat \geq 500 μ mol/l (5,7 mg/dl)
- súlyos diffúz alveoláris vérzésben

7. Fenntartó kezelésként kis dózisú GC + AZA/RTX/MTX/MMF

8. Legalább 24 hónapig

9. Az indukciós kezelésre refrakter esetekben CYC \rightarrow RTX vagy RTX \rightarrow CYC váltás. Centrumok! Klinikai vizsgálatok!

10. A terápiaváltás klinikai állapotfelmérés alapján történjen, ne az ANCA teszt alapján

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

6. Plazmacsere

- rapidan progrediáló glomerulonephritisben, kreat \geq 500 μ mol/l (5,7 mg/dl)
- súlyos diffúz alveoláris vérzésben

7. Fenntartó kezelésként kis dózisú GC + AZA/RTX/MTX/MMF

8. Legalább 24 hónapig

9. Az indukciós kezelésre refrakter esetekben CYC \rightarrow RTX vagy RTX \rightarrow CYC váltás. Centrumok! Klinikai vizsgálatok!

10. A terápiaváltás klinikai állapotfelmérés alapján történjen, ne az ANCA teszt alapján

Teendők refrakter vasculitis esetén

- Újraértékelni a diagnózist
- Újraértékelni a kezelést
- Aktivitás vagy károsodás?
- Tényleg a vasculitis okozza tünetet vagy fertőzés, komorbiditás, tumor?
- RTX – A RAVE alapján főként PR3ANCA pozitívokban
- IVIG

Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:605–17.

Pullerits R, Ljevak M, Vikgren J, et al. Off-trial evaluation of the B cell-targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: long-term follow-up from a single centre. *Scand J Immunol* 2012;76:411–20.

Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, et al. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2865–71.

Seror R, Pagnoux C, Ruyard M, et al. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2125–30.

Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:2441–9.

Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, et al. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst*

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

6. Plazmacsere

- rapidan progrediáló glomerulonephritisben, kreat \geq 500 μ mol/l (5,7 mg/dl)
- súlyos diffúz alveoláris vérzésben

7. Fenntartó kezelésként kis dózisú GC + AZA/RTX/MTX/MMF

8. Legalább 24 hónapig

9. Az indukciós kezelésre refrakter esetekben CYC \rightarrow RTX vagy RTX \rightarrow CYC váltás. Centrumok! Klinikai vizsgálatok!

10. A terápiaváltás klinikai állapotfelmérés alapján történjen, ne az ANCA teszt alapján

Állapotfelmérés

Az ANCA ellentmondásos

- ANCA negativitás nem zárja ki az AAV-t
- Egyes közlemények szerint magas ANCA titer esetén nagyobb a relapsus hajlam, más közlemények ezt nem igazolták

Több szervet felmérő kérdőívek használata javasolt

- BVAS (V3) 2008
- Vasculitis Damage Index
- Disease Extent Index
- Five Factor Score

Rendszeresen ellenőrizni

- Gyulladásos markerek, vérkép, vesefunkció, vércukor

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

11. CYC kezelés előtt a tartós haematuria kivizsgálása
12. A RTX kezeléssel összefüggő hypoimmunglobulinaemia felmérése a RTX ciklusok előtt ill. rekurrens infekciók esetén
13. A CV rizikó periodikus felmérése
14. A betegek felvilágosítása a betegségről, kezelési lehetőségekről, mh-okról és prognózisról
15. A komorbiditások felmérése és a betegek megfelelő centrumba irányítása

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

11. CYC kezelés előtt a tartós haematuria kivizsgálása
12. A RTX kezeléssel összefüggő hypoimmunoglobulinaemia felmérése a RTX ciklusok előtt ill. rekurrens infekciók esetén
13. A CV rizikó periodikus felmérése
14. A betegek felvilágosítása a betegségről, kezelési lehetőségekről, mh-okról és prognózisról
15. A komorbiditások felmérése és a betegek megfelelő centrumba irányítása

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

11. CYC kezelés előtt a tartós haematuria kivizsgálása
12. A RTX kezeléssel összefüggő hypoimmunglobulinaemia felmérése a RTX ciklusok előtt ill. rekurrens infekciók esetén
- 13. A CV rizikó periodikus felmérése**
14. A betegek felvilágosítása a betegségről, kezelési lehetőségekről, mh-okról és prognózisról
15. A komorbiditások felmérése és a betegek megfelelő centrumba irányítása

GPA, MPA kardiovaszkuláris rizikó stratifikáció

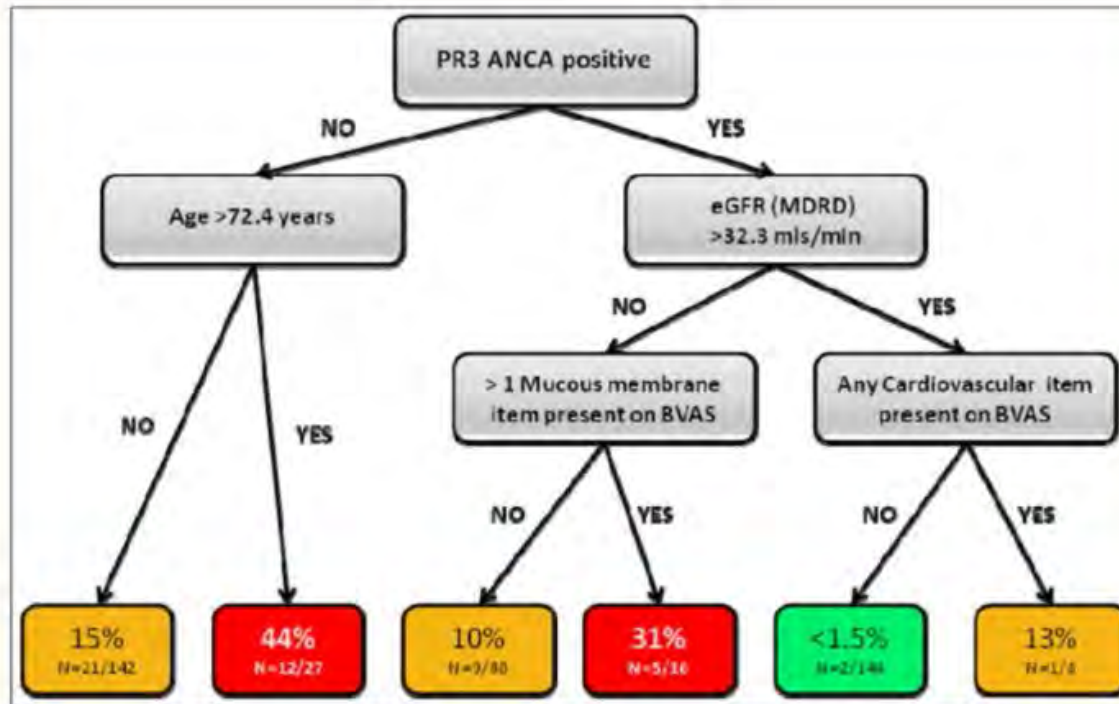


Figure 3

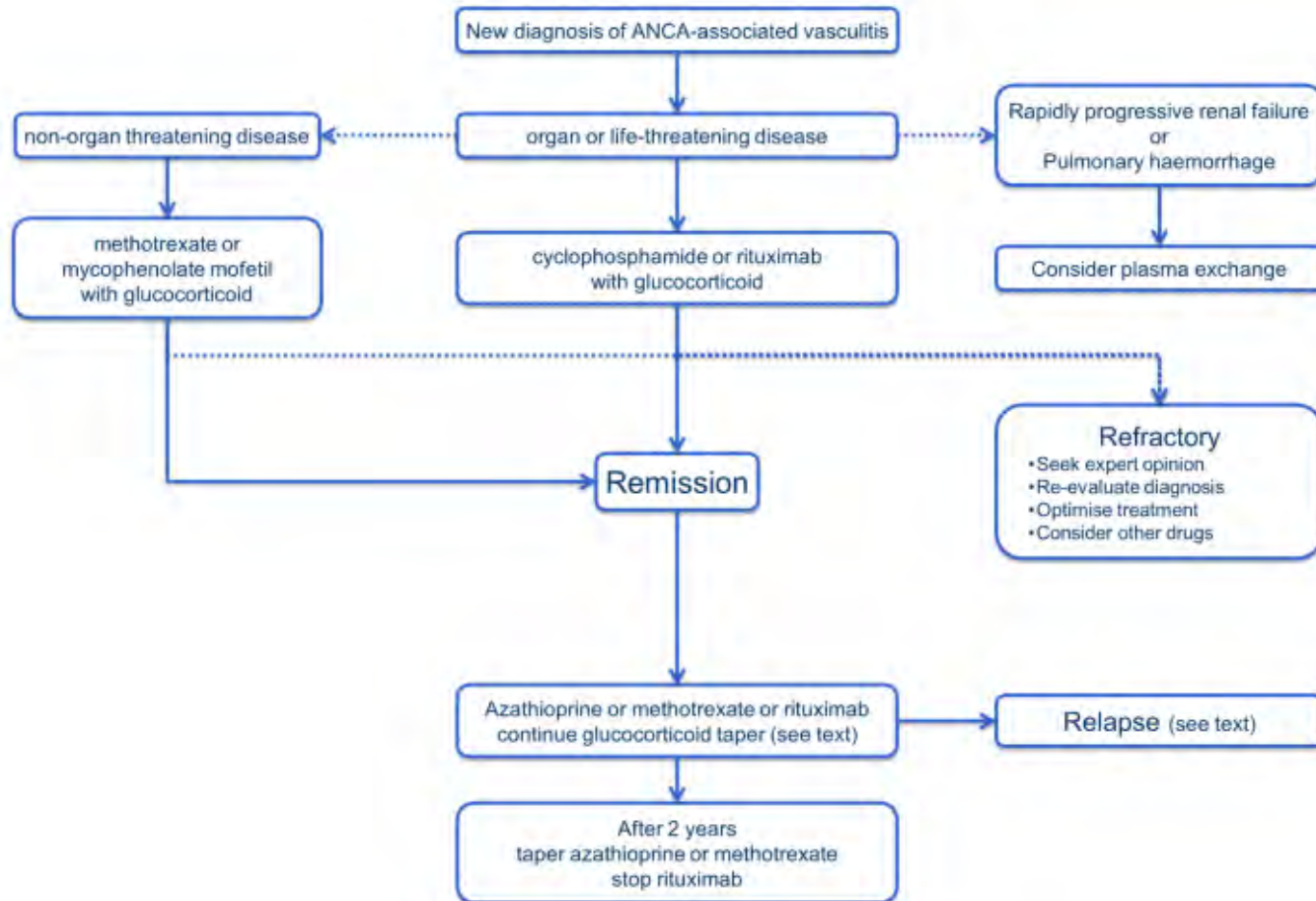
Conditional inference tree showing approximate risk of a cardiovascular event within 5 years

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai

11. CYC kezelés előtt a tartós haematuria kivizsgálása
12. A RTX kezeléssel összefüggő hypoimmunoglobulinaemia felmérése a RTX ciklusok előtt ill. rekurrens infekciók esetén
13. A CV rizikó periodikus felmérése
14. A betegek felvilágosítása a betegségről, kezelési lehetőségekről, mh-okról és prognózisról
15. A komorbiditások felmérése és a betegek megfelelő centrumba irányítása

Az ANCA asszociált vasculitisek
(AAV) kezelése az EULAR 2016-os
ajánlásai alapján

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai -1



Algorithm to describe the management of new antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Dashed lines indicate supplementary action to consider.

Az EULAR/ERA-EDTA 2016-os ajánlásai -2

Az ANCA háttérbe szorul

Aktivitási ill. károsodási indexek használata javasolt

BVAS (V3) 2008

Vasculitis Damage Index

Disease Extent Index

Five Factor Score

A GPA és MPA kezelése világosabb, EGPA kevés vizsgálat és alacsonyabb szintű ajánlások

Részletes, mindenre kiterjedő gondozási javaslat

A photograph of a small, clear stream flowing through a dense forest. The water is captured with a long exposure, creating a soft, white, misty effect as it cascades over numerous large, dark rocks. The rocks are heavily covered in vibrant green moss. The surrounding forest floor is also lush with green ferns and other vegetation, creating a rich, verdant atmosphere. The lighting is soft and natural, highlighting the textures of the moss and the clarity of the water.

Köszönöm a figyelmet!