

7^ο ΚΡΗΤΟ-ΚΥΠΡΙΑΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ
Η ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΣΗΜΕΡΑ
ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΠΡΑΞΗΣ

Θεραπεία συντήρησης στις ANCA αγγειίτιδες (AAV)

Κ. Θωμάς

*Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας - Ρευματολογίας
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ
Ιπποκράτειο ΓΝΑ
Αθήνα*

Περίγραμμα

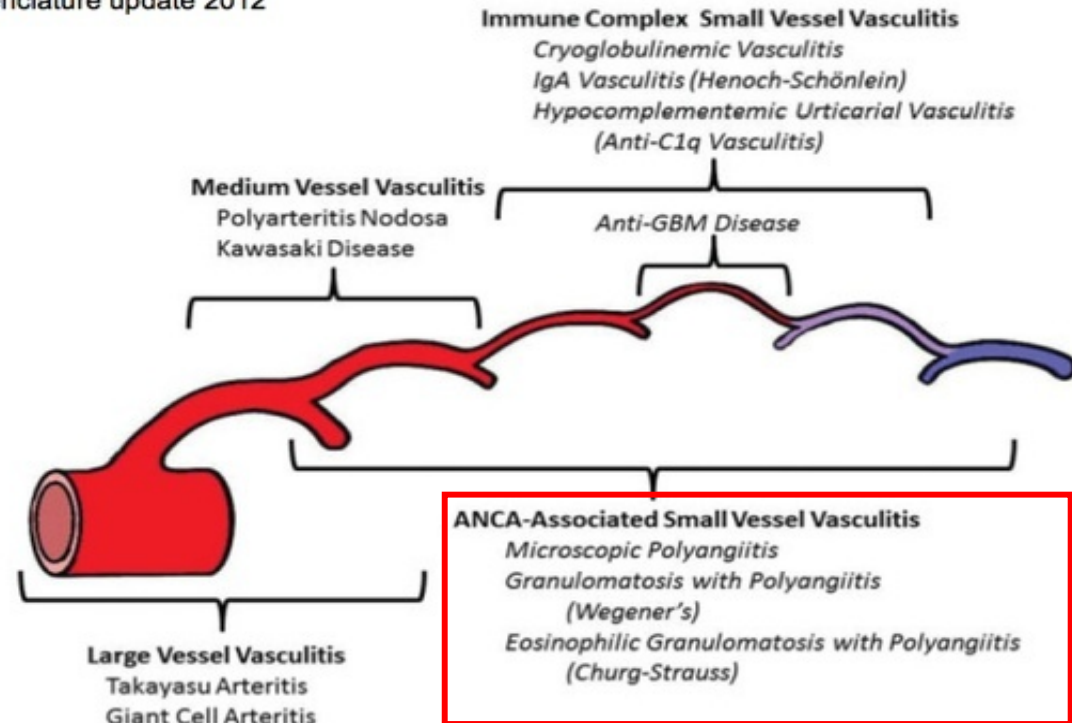
- Ανάγκη για θεραπεία συντήρησης μετά την επίτευξη της ύφεσης
- Τρέχουσες θεραπείες συντήρησης (AZA, MTX, MMF)
- Εξάλειψη B λεμφοκυττάρων στη θεραπεία συντήρησης
- Διάρκεια θεραπείας
- Προτεινόμενος αλγόριθμος για τη θεραπεία συντήρησης

ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες

- GPA, MPA, EGPA
- 65-75 ετών
- Επιβαρυνμένη πρόγνωση σε:
 - νεφρική προσβολή
 - ↑ ηλικία
- Στη γενικευμένη νόσο:
 - θεραπεία επαγωγής/εφόδου
 - θεραπεία συντήρησης

Classification of Vasculitis

Chapel Hill Consensus Criteria
Nomenclature update 2012



Θεραπεία εφόδου στις AAV

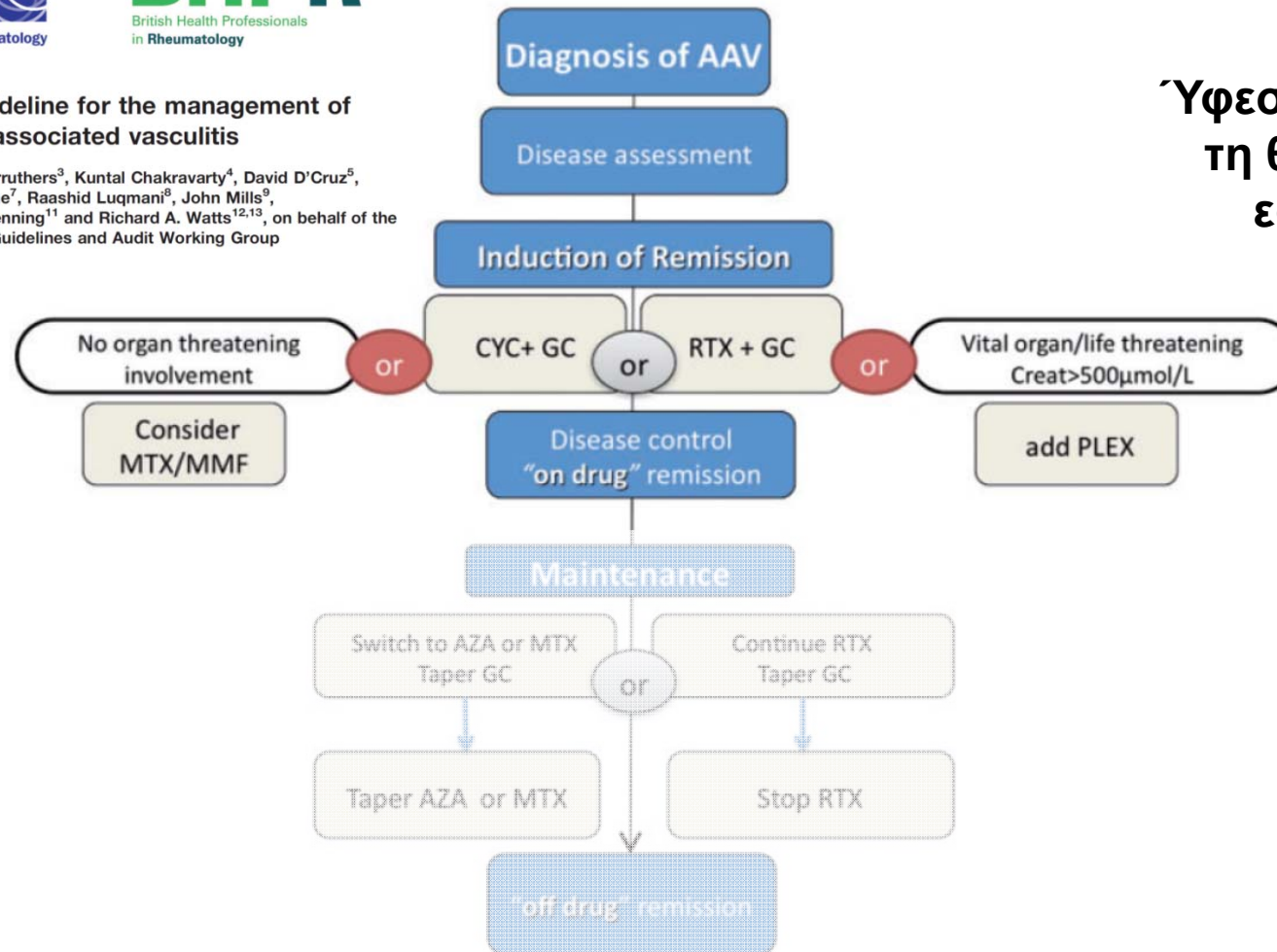
Guidelines

doi:10.1093/rheumatology/ket445



BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis

Eleana Ntatsaki^{1,2}, David Carruthers³, Kuntal Chakravarty⁴, David D'Cruz⁵, Lorraine Harper⁶, David Jayne⁷, Raashid Luqmani⁸, John Mills⁹, Janice Mooney¹⁰, Michael Venning¹¹ and Richard A. Watts^{12,13}, on behalf of the BSR and BHPR Standards, Guidelines and Audit Working Group



Υφεση >80% με τη θεραπεία εφόδου

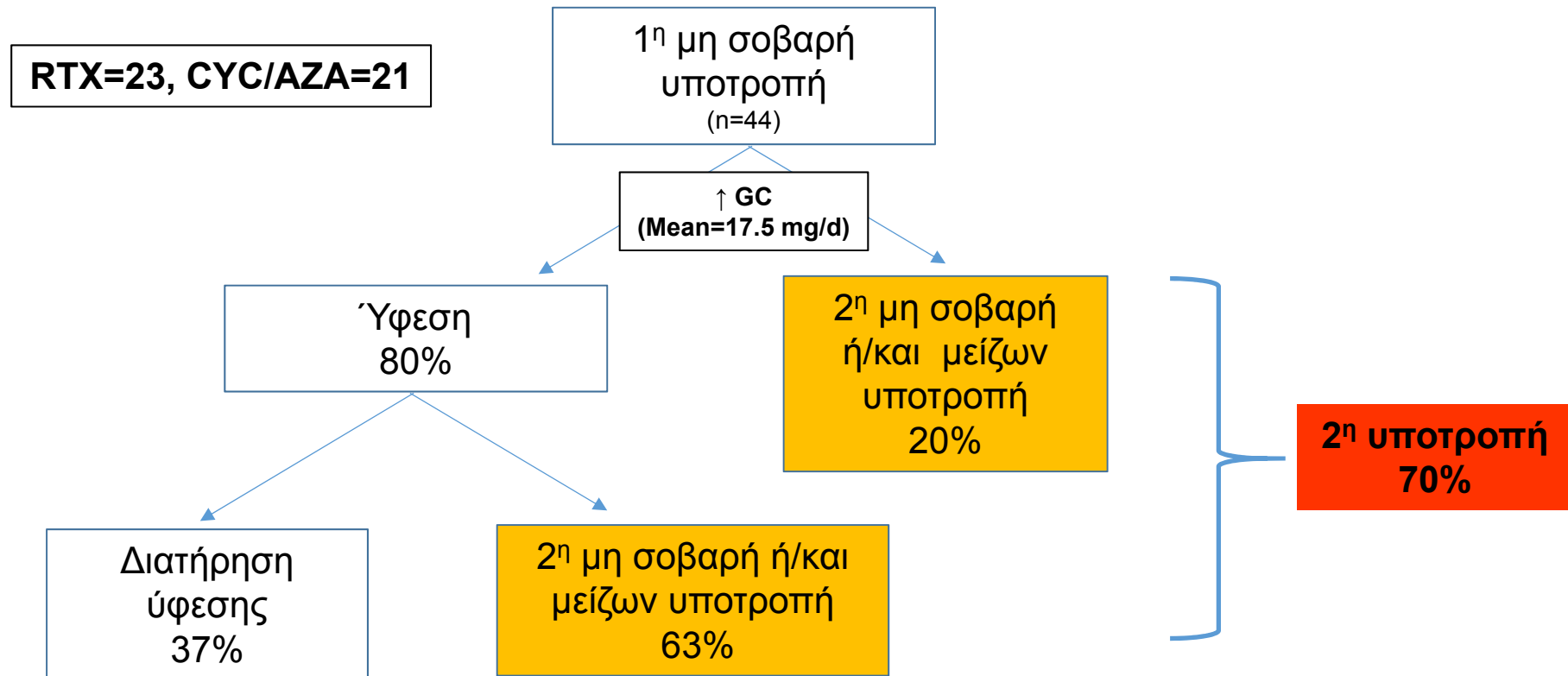
Υποτροπές μετά την θεραπεία εφόδου

- Συχνές (~40% στα 5 έτη) ακόμη και μετά πλήρη ύφεση
- Παράγοντες κινδύνου:
 - *PR3 (+) GPA*
 - προσβολή πνεύμονα
 - προσβολή ENT
 - προσβολή καρδιαγγειακού
- Χαμηλότερος κίνδυνος επί νεφρικής προσβολής
- ↑ υποτροπών → ↑ VDI

Είναι ικανά τα γλυκοκορτικοειδή (GC) να ελέγξουν τις υποτροπές;

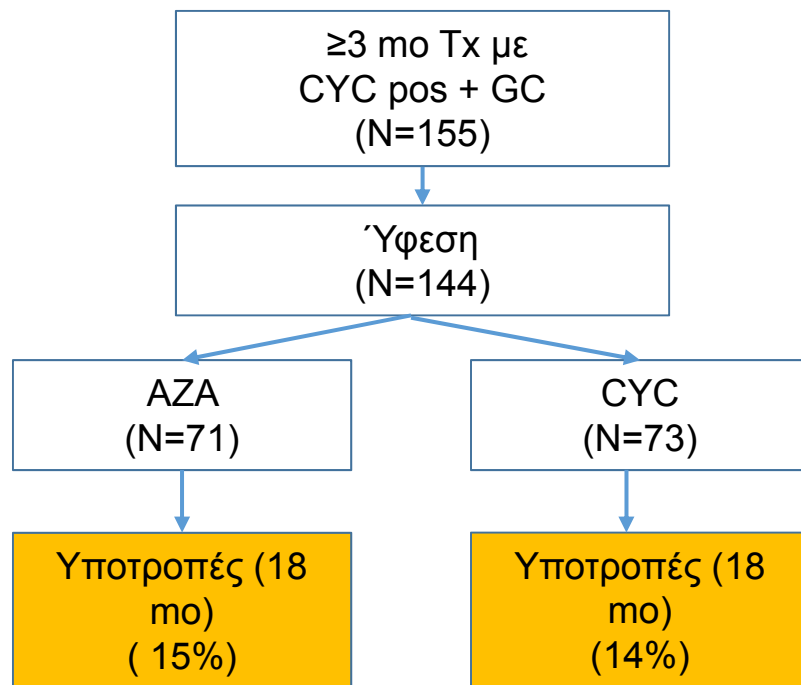
Μη σοβαρές υποτροπές

(νέα προσβολή οργάνου, BVAS/WG ≤ 3 , όχι μείζων προσβολή βάσει BVAS/WG)

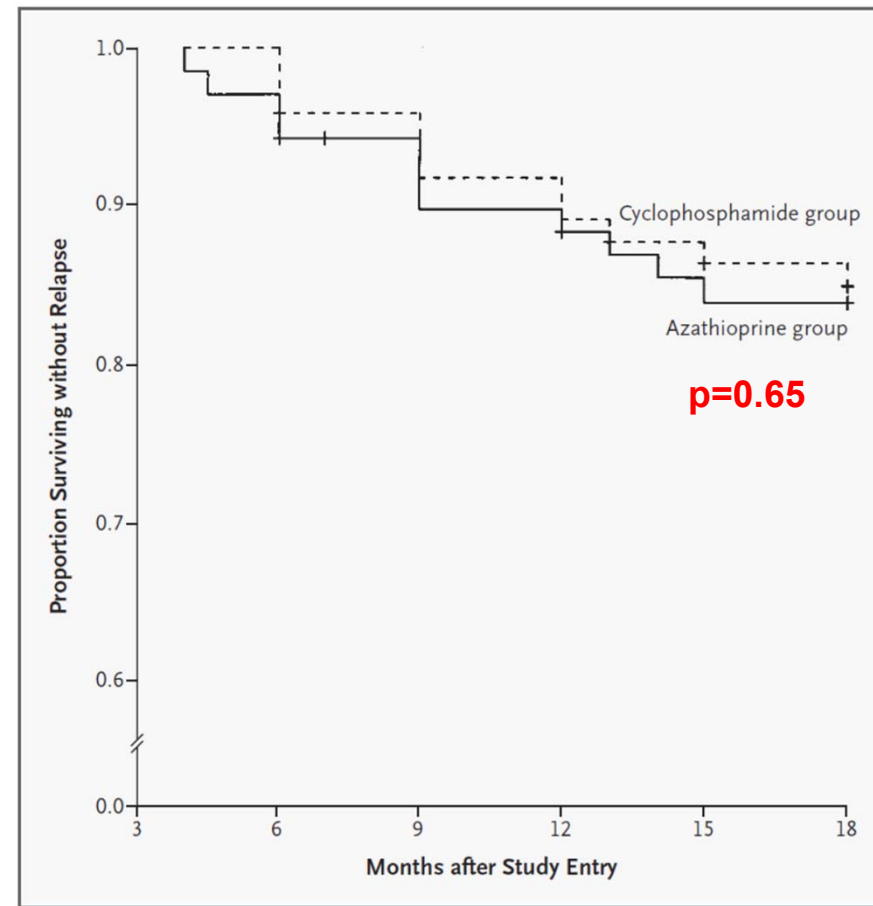


Θεραπεία συντήρησης – AZA vs CYC

- Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς
- Γενικευμένη νόσος και Cr \leq 5.7 mg/dl
- CYC vs. AZA μετά τη θεραπεία επαγωγής/εφόδου (CYC pos)



Jayne, *N Engl J Med* 2003

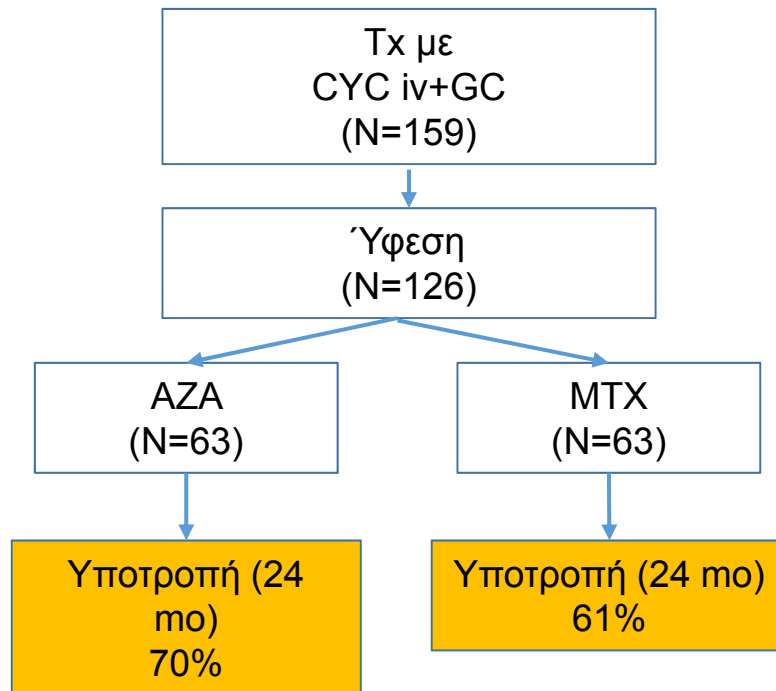


Θεραπεία συντήρησης – AZA vs MTX

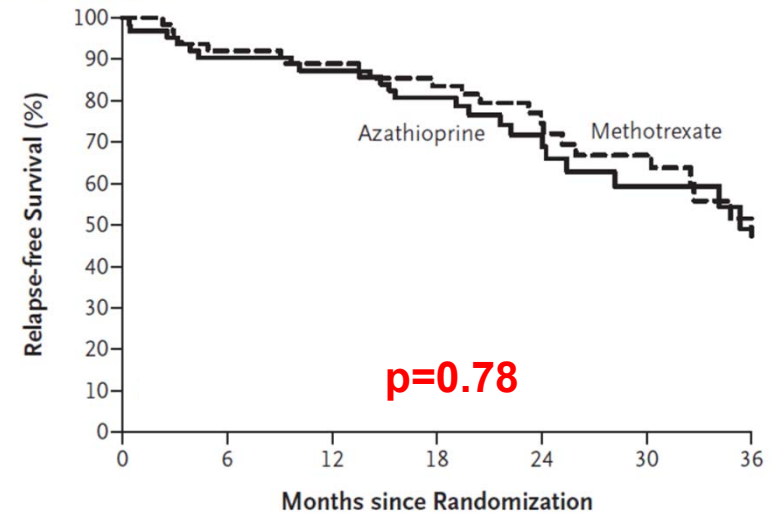
- AZA (2mg/kg/d) vs. MTX (0.3mg/kg/w, up to 25mg/w)

- Καταληκτικά σημεία:

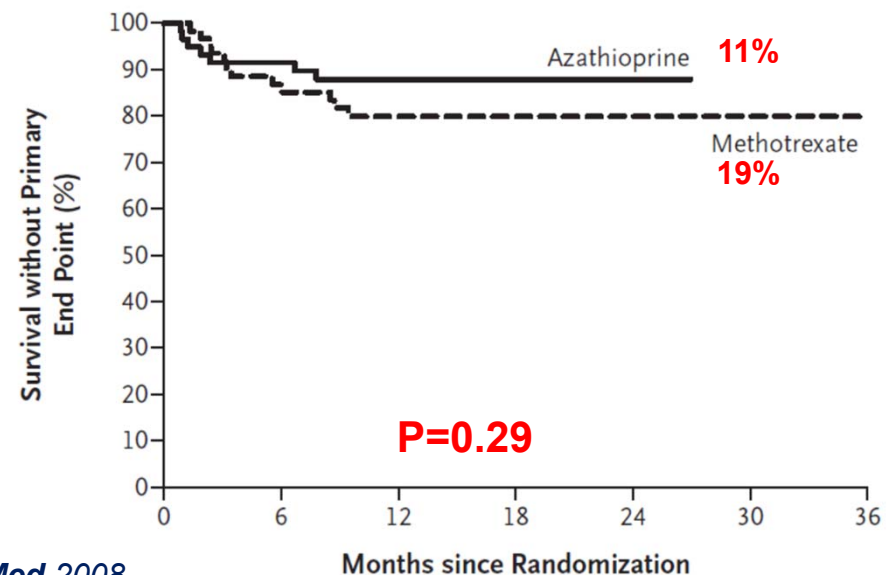
ΑΕ και διακοπή φαρμάκου ή θάνατο, SAE, υποτροπές



B Time to First Relapse

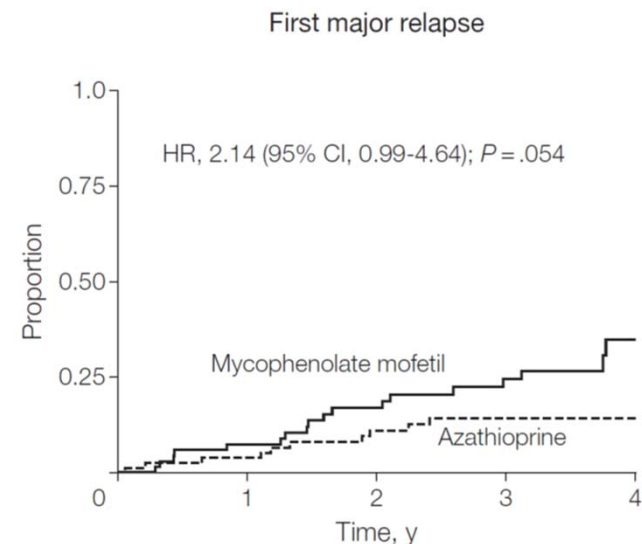
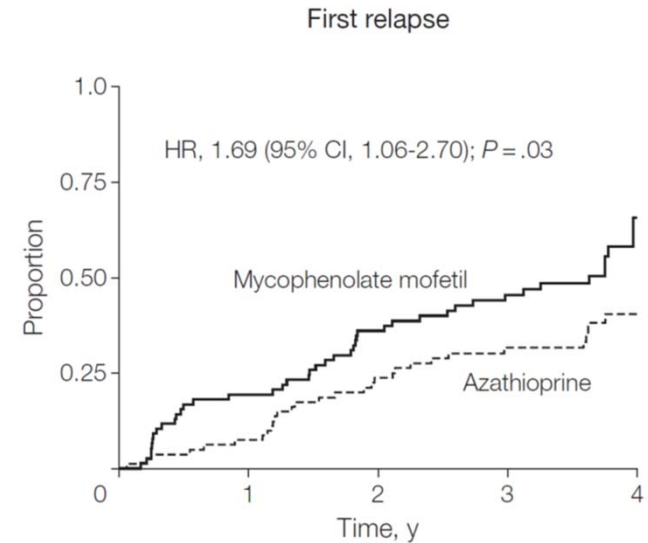
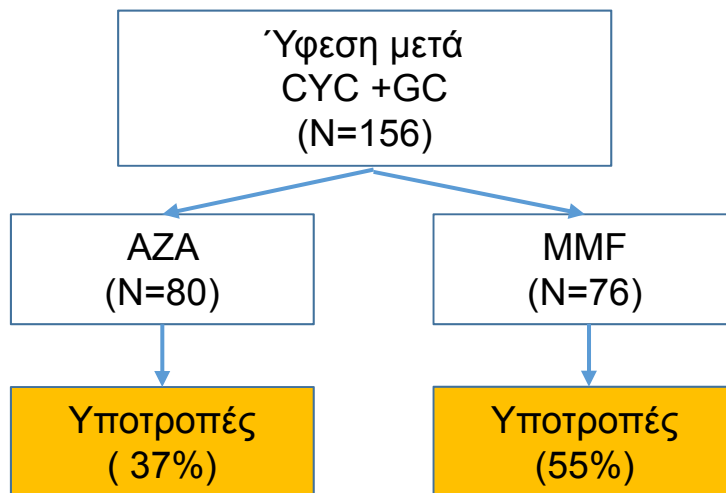


A Time to Adverse Event Leading to Study-Drug Discontinuation or Death



Θεραπεία συντήρησης – AZA vs MMF

- AZA (2 mg/kg/d) vs MMF (2000 mg/d), σταδιακή μείωση και των δύο μετά τους 12 mo
- Καταληκτικά σημεία: διάστημα ελεύθερο υποτροπής, AEs, VDI



Συμπεράσματα από τις μη-βιολογικές θεραπείες

- Η AZA **θεραπεία εκλογής** για τη συντήρηση στις ANCA αγγειίτιδες
- Η MTX παρουσιάζει **παρόμοιο προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας** με την AZA
- Το MMF **υστερεί** της AZA ως θεραπεία συντήρησης
- Όλες οι θεραπευτικές επιλογές έχουν **υψηλή πιθανότητα υποτροπών** (τόσο “on drug” αλλά κυρίως “off drug”)

**Ανάγκη για πιο αποτελεσματικές
θεραπείες συντήρησης**

Περίπτωση ασθενούς

Άνδρας 70 ετών

1998: Πυρετός, βήχας, δύσπνοια, pANCA (+)
Bx: GPA → **iv CYCx3 + GC**

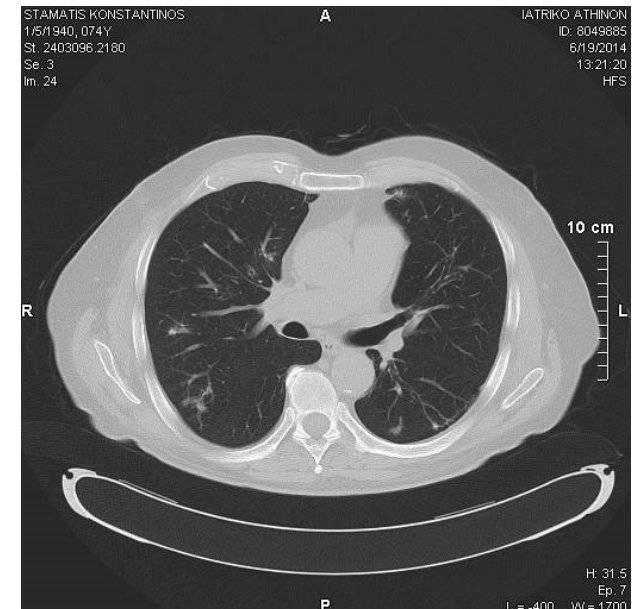
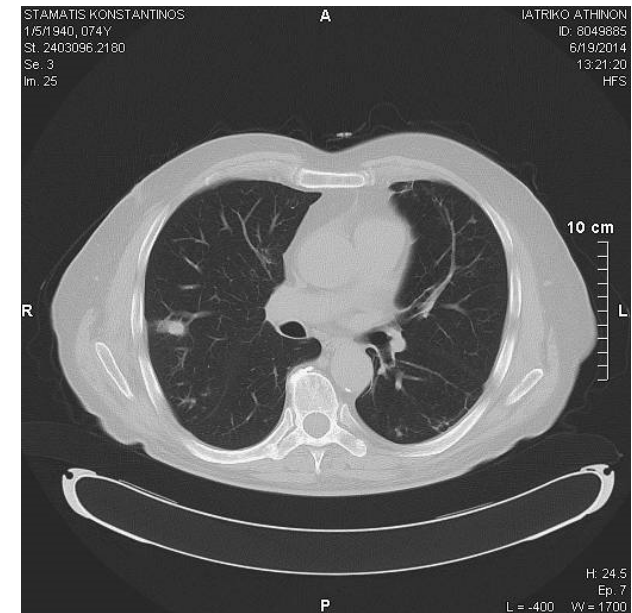
2006: in situ Ca ουροδόχου κύστης

2008: Πολλαπλές οζώδεις σκιάσεις →
MMF + pulse/pos GC

2010: Άσηπτη νέκρωση ισχίων άμφω

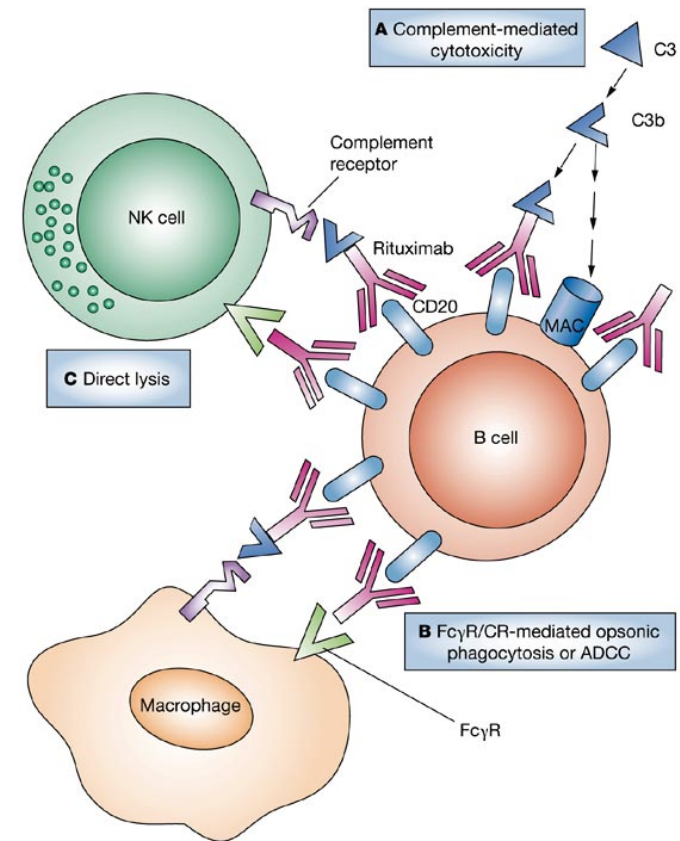
2010/2012/2014: Υποτροπές x 3 (πνεύμονα) →
τροποποίηση δόσης GC/MMF

**Χρόνιες βλάβες (VDI=2), υποτροπιάζουσα νόσος
υπό csDMARDs**



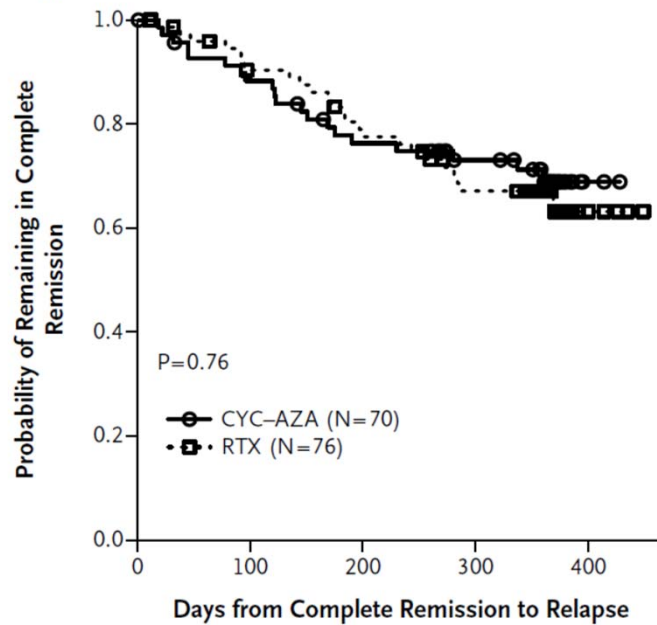
Εξάλειψη Β λεμφοκυττάρων με το rituximab

- Χειμερινό IgG1 αντίσωμα έναντι του CD20 (pan-B-cell marker)
- Θεραπευτικές ενδείξεις:
 - B-NHL
 - B-CLL
 - Ρευματοειδής αρθρίτιδα
 - ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες (induction of remission)



1^η δόση RTX: Διάρκεια ύφεσης

A Time to First Relapse after Complete Remission, According to Treatment

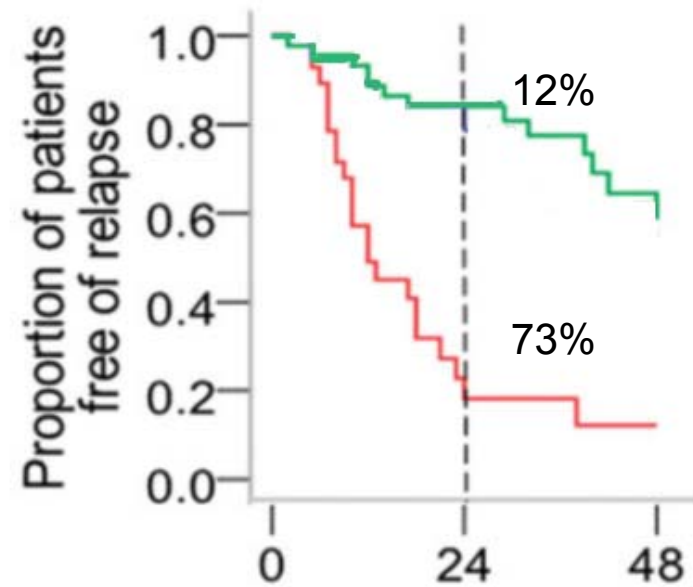


Complete remission	6mo	12mo	18mo
Single course RTX	64%	48%	39%
CYC → AZA	53%	39%	33%

*criterion for noninferiority met, not for superiority

Specks, *N Engl J Med* 2013

A: RTX at relapse
B: RTX 1g q6mo



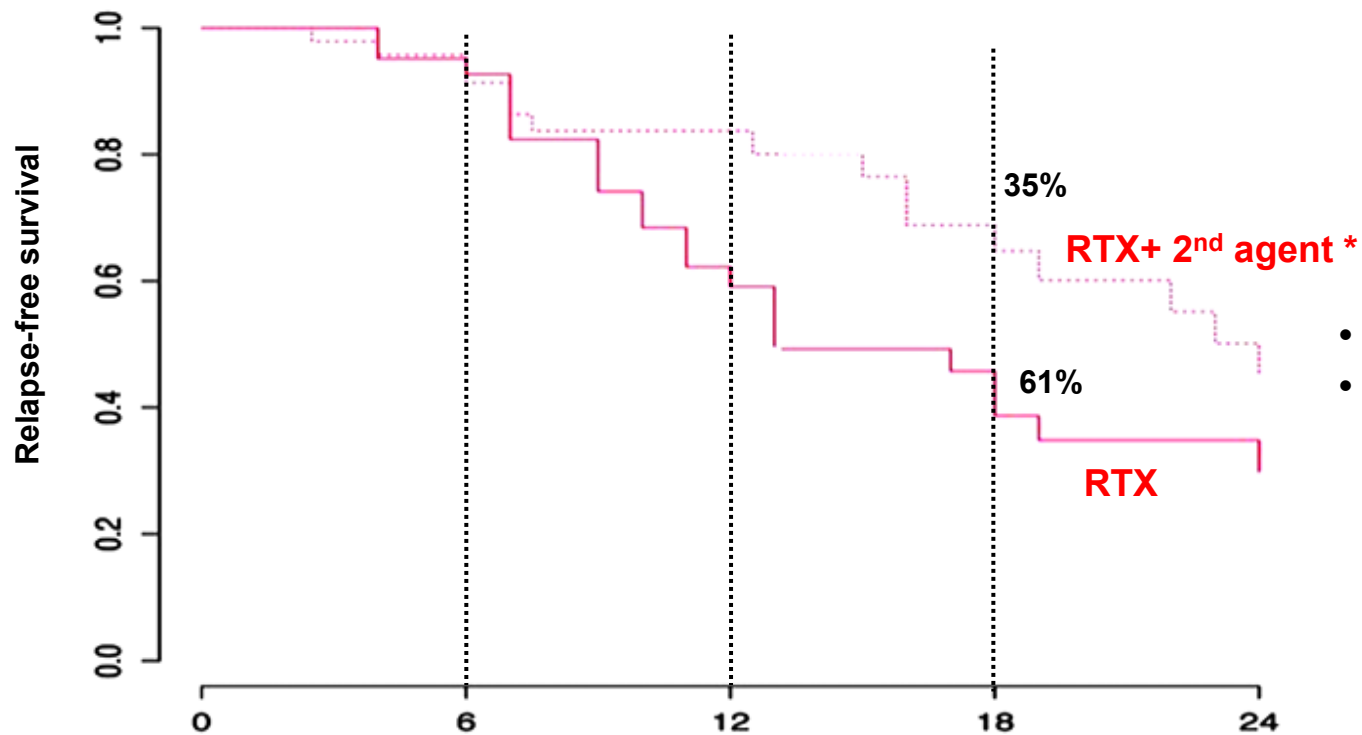
A vs B, $p < 0.001$

Smith, *Arthr Rheumatol* 2012

Έχει θέση ο συνδυασμός μίας αρχικής δόσης RTX και csDMARD;

Υποτροπές

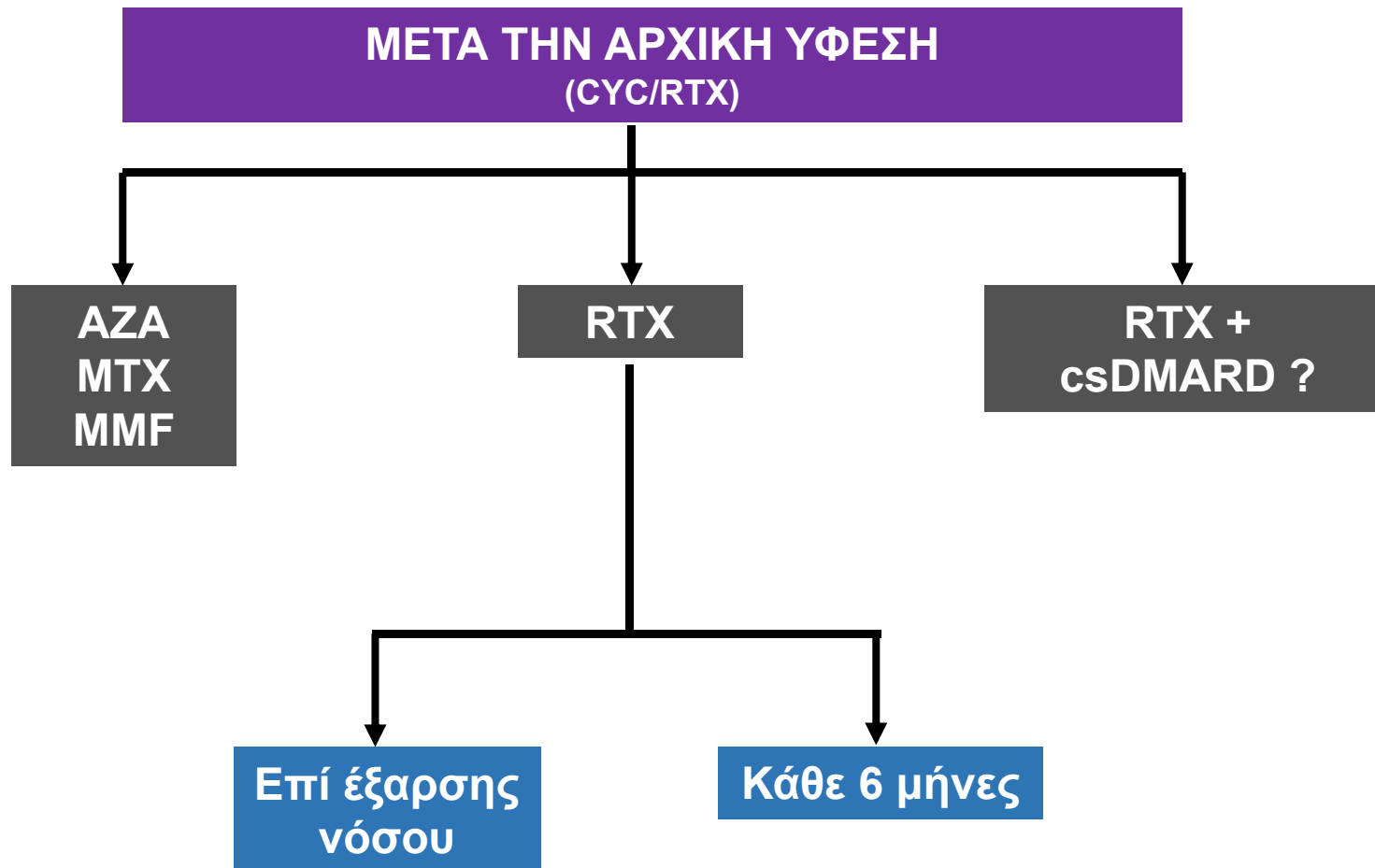
Αναδρομική μελέτη
n=89
Υποτροπιάζουσα AAV



- HR=0.53 (CI 0.29-0.97)
- Χωρίς διαφορές στις SAEs

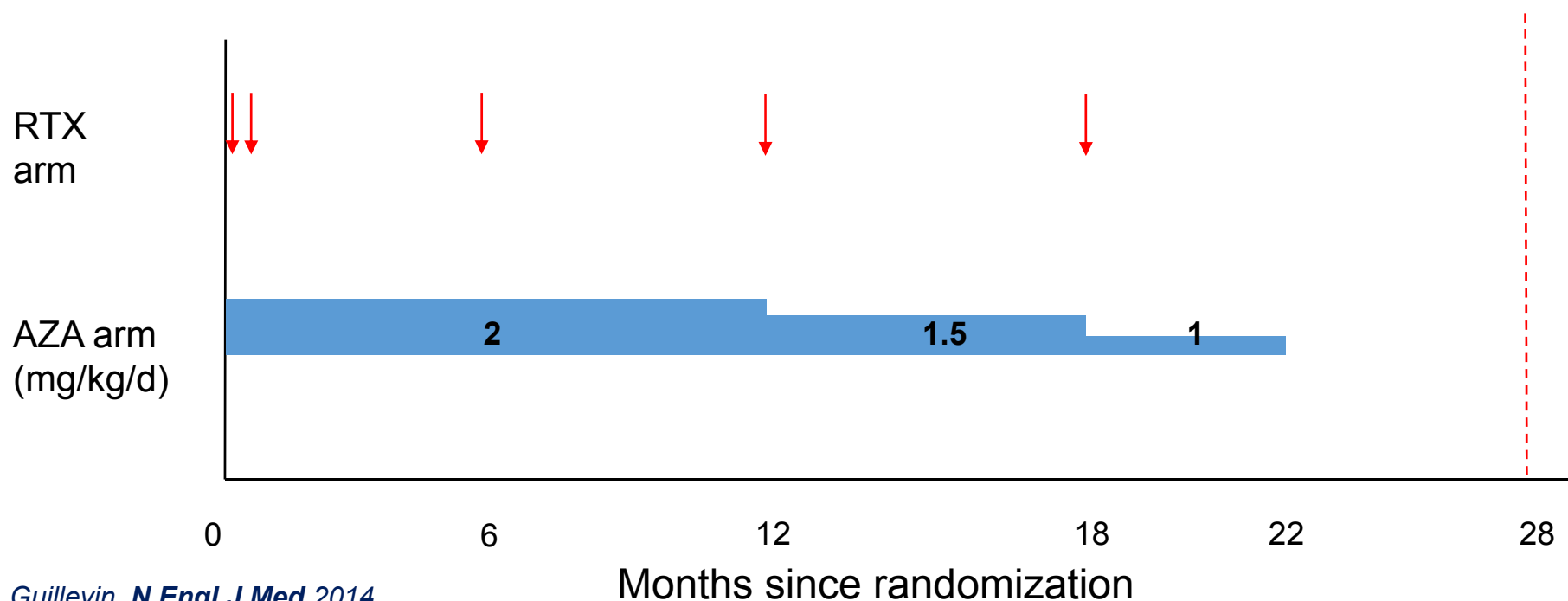
* AZA: n=29, MTX: n=11, MMF: n=7

Θεραπευτικές επιλογές για τη θεραπεία συντήρησης



Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis (MAINRITSAN)

- Νέα διάγνωση ή υποτροπή GPA/MPA/renal limited AAV (ANCA+: 95%)
- Πλήρης ύφεση μετά CYC IV + GC
- RTX (500 mg iv D0/D14/6mo/12mo/18mo) vs. AZA (2mg/kg/d pos tapered)
- Πρεδνιζόνη ~5 mg/d έως τους 18 mo
- Καταληκτικό σημείο: μείζων υποτροπή στους 28 mo

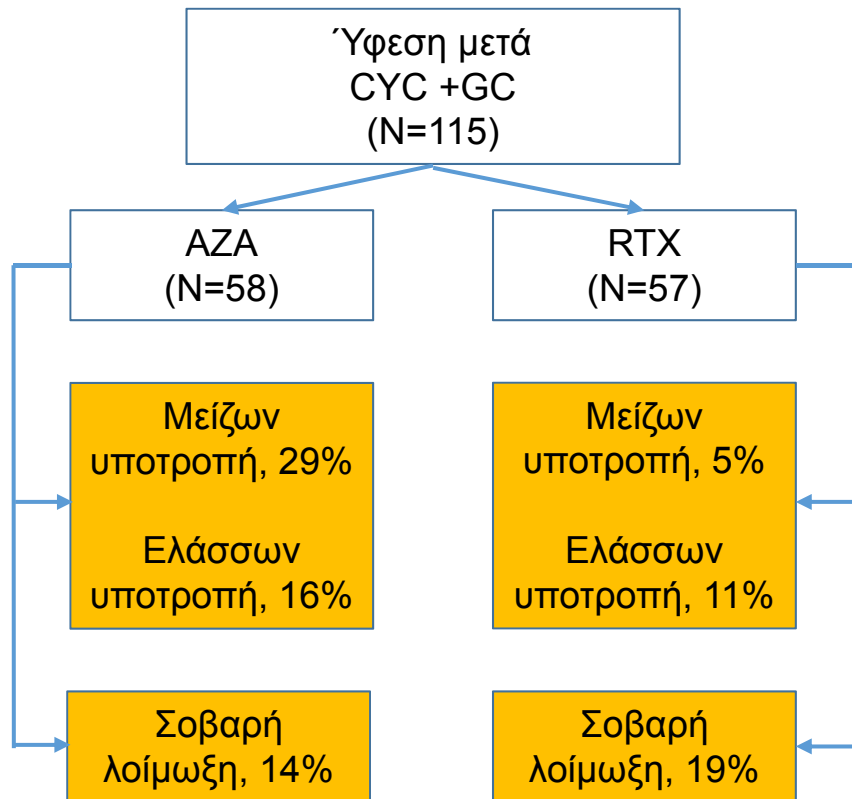


Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis (MAINRITSAN)

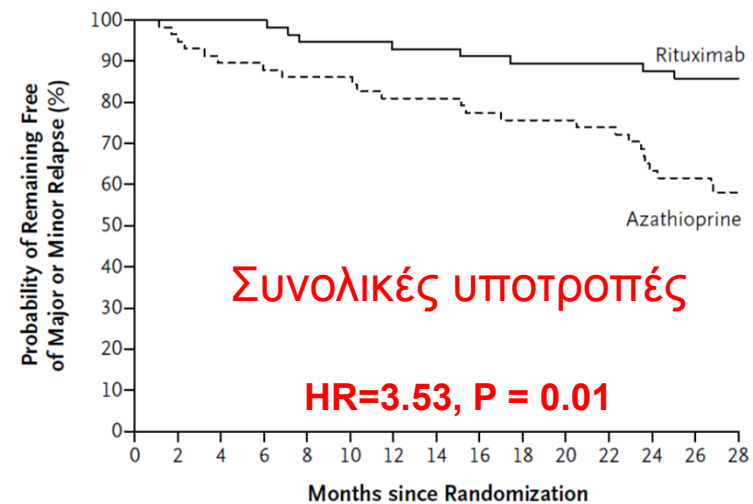
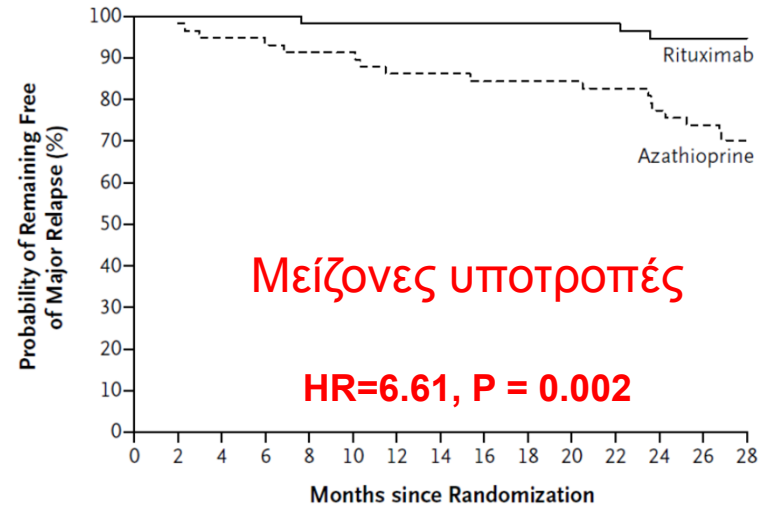
Variable	AZA	RTX	Total
Age	56±14	54±13	55±13
Female Sex (N,%)	30 (52)	20 (35)	50 (43)
GPA (N,%)	40 (69)	47 (82)	87 (76)
Disease status (N,%)			
Newly diagnosed	47 (81)	45 (79)	92 (80)
Organ involvement (N,%)			
Lung	38 (66)	33 (58)	71 (62)
Alveolar hemorrhage	11 (19)	9 (16)	20 (18)
Renal	41 (71)	40 (70)	81 (70)
GFR (ml/min/1.73m²)			
Disease flare	53.8±35.4	72.0±46.7	62.9±42.3
Inclusion	59.4±29.7	68.3±29.3	63.9±29.7
Induction treatment			
CYC dose	6901±2395	7291±2290	7095±2341
Daily Pred dose at remission	16.3±6.6	18.9±7.7	17.6±7.3

p=NS

Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis (MAINRITSAN)

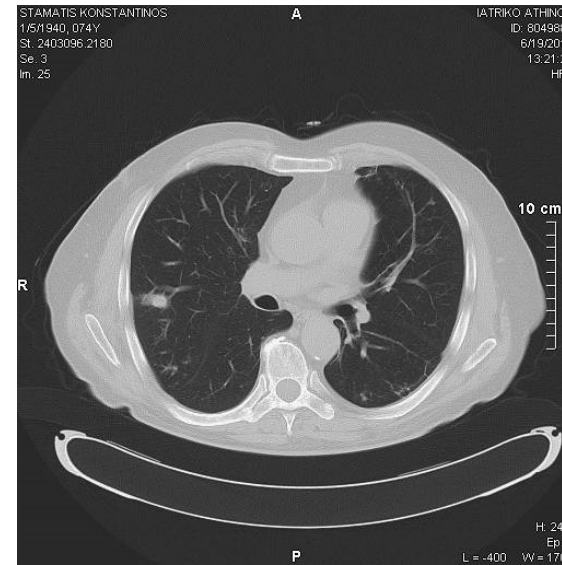
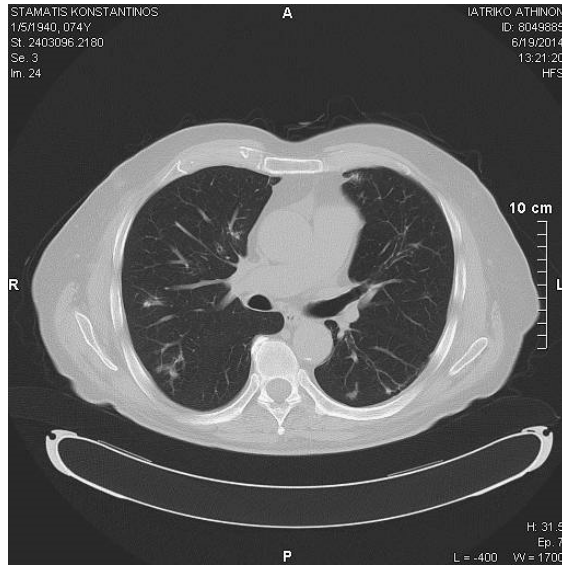


- Χωρίς σημαντικές διαφορές/μειώσεις στην ολική Ig, IgG, ή IgM
- 3/3 ασθενείς υπό RTX με μείζονα υποτροπή είχαν εξάλειψη των B λεμφοκυττάρων

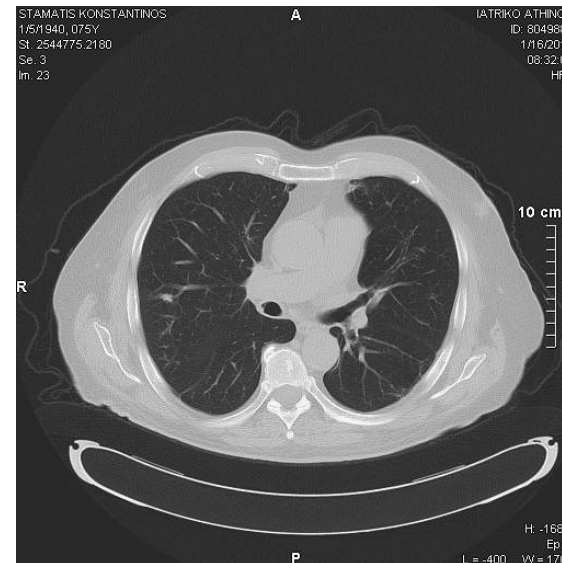
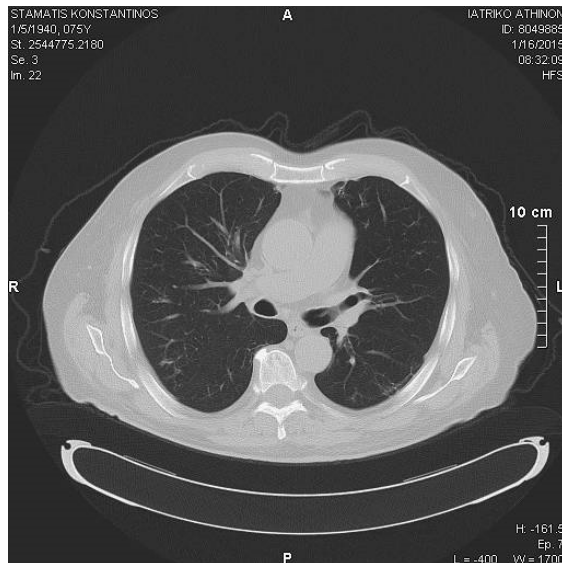


Περίπτωση ασθενούς - Follow up

Pre RTX



6 mo post
RTX



Διάρκεια θεραπείας συντήρησης

- **≥ 2 έτη** μετά την επίτευξη ύφεσης
- Επέκταση της θεραπείας συντήρησης στα **5 έτη** στους ασθενείς με:
 - GPA
 - PR3 (+)

Duration of maintenance therapy

Recommendation

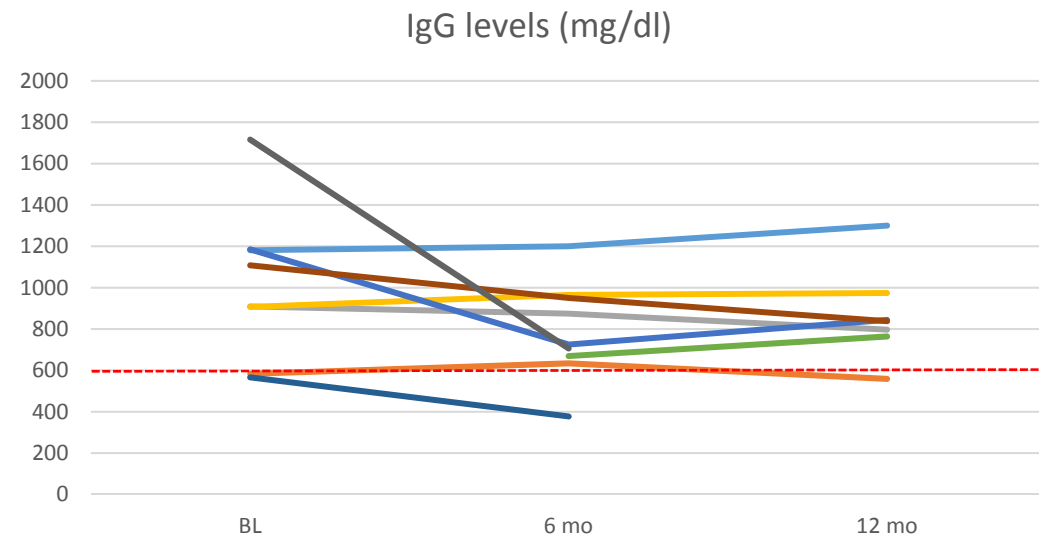
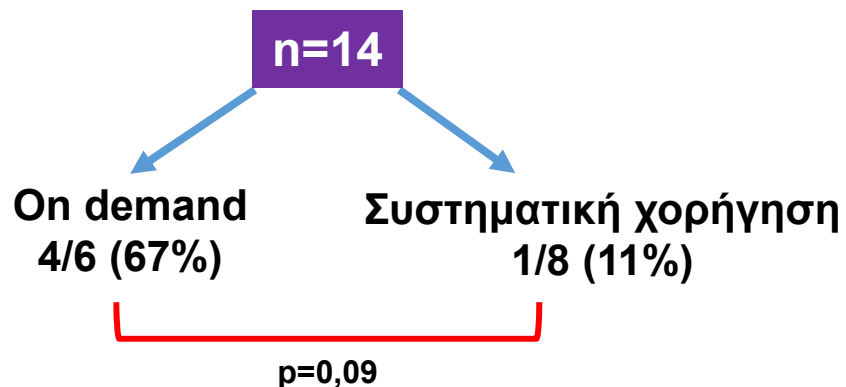
Patients should continue maintenance therapy for at least 24 months following successful disease remission (1b/**B**). Final consensus 100%.

Patients with GPA or patients who remain PR3-ANCA positive should continue immunosuppression for up to 5 years (3/**C**). Final consensus 100%.

Η εμπειρία με το rituximab ως θεραπεία συντήρησης στις ANCA αγγείτιδες

Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας και Νεφρολογικό Τμήμα ΓΝΑ Ιπποκράτειο

- N=18 (n=17 με follow-up >6 mo)
- Ύφεση: **78%** (14/18)
- **N=9 (53%)** συστηματική (q 6mo) χορήγηση
- Καμία διακοπή λόγω AEs
- Χωρίς σημαντικές μεταβολές της IgG, 6 και 12 mo μετά την 1^η έγχυση
- 6 υποτροπές σε **5 ασθενείς (36%)** (1 major – 5 minor)



1019 vs. 707 mg/dl (p=0,18)

1019 vs. 868 mg/dl (p=0,74)

Προτεινόμενες θεραπείες συντήρησης για ασθενείς με AAV

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

1η επιλογή

Αζαθειοπρίνη	pos	2 mg/kg/ημέρα
--------------	-----	---------------

2η επιλογή

Μεθοτρεξάτη	pos ή sc	15-25 mg/εβδομάδα
-------------	----------	-------------------

Mycophenolate mofetil*	pos	2 gm/ημέρα
------------------------	-----	------------

Rituximab*	iv	500-1000 mg καθε 6 μήνες
------------	----	--------------------------

*χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης

Ερωτήματα - Συμπεράσματα

- Το RTX φαίνεται να είναι **τουλάχιστον όσο αποτελεσματικό** με την AZA για τη διατήρηση της ύφεσης
- Η διάρκεια της συντήρησης με οποιοδήποτε σχήμα πιθανόν να εξαρτάται από τα **χαρακτηριστικά της νόσου** (GPA, PR3)
- RTX συστηματικά ή RTX μετά την αποκατάσταση των CD20; (*MAINRITSAN 2*)
- Δόση (2 vs. 1 vs. 0.5 gr), συχνότητα χορήγησης (6 vs. 4 mo), διάρκεια χορήγησης (*RITAZAREM*)
- Τα δεδομένα ασφάλειας του RTX καθησυχαστικά, αλλά απαιτείται long-term FU για υπογαμμασφαιριναιμία, late onset λευκοπενία, κοινές και ευκαιριακές λοιμώξεις
- Νέα σχήματα για διατήρηση της ύφεσης;
 - *BREVAS* (belimumab)