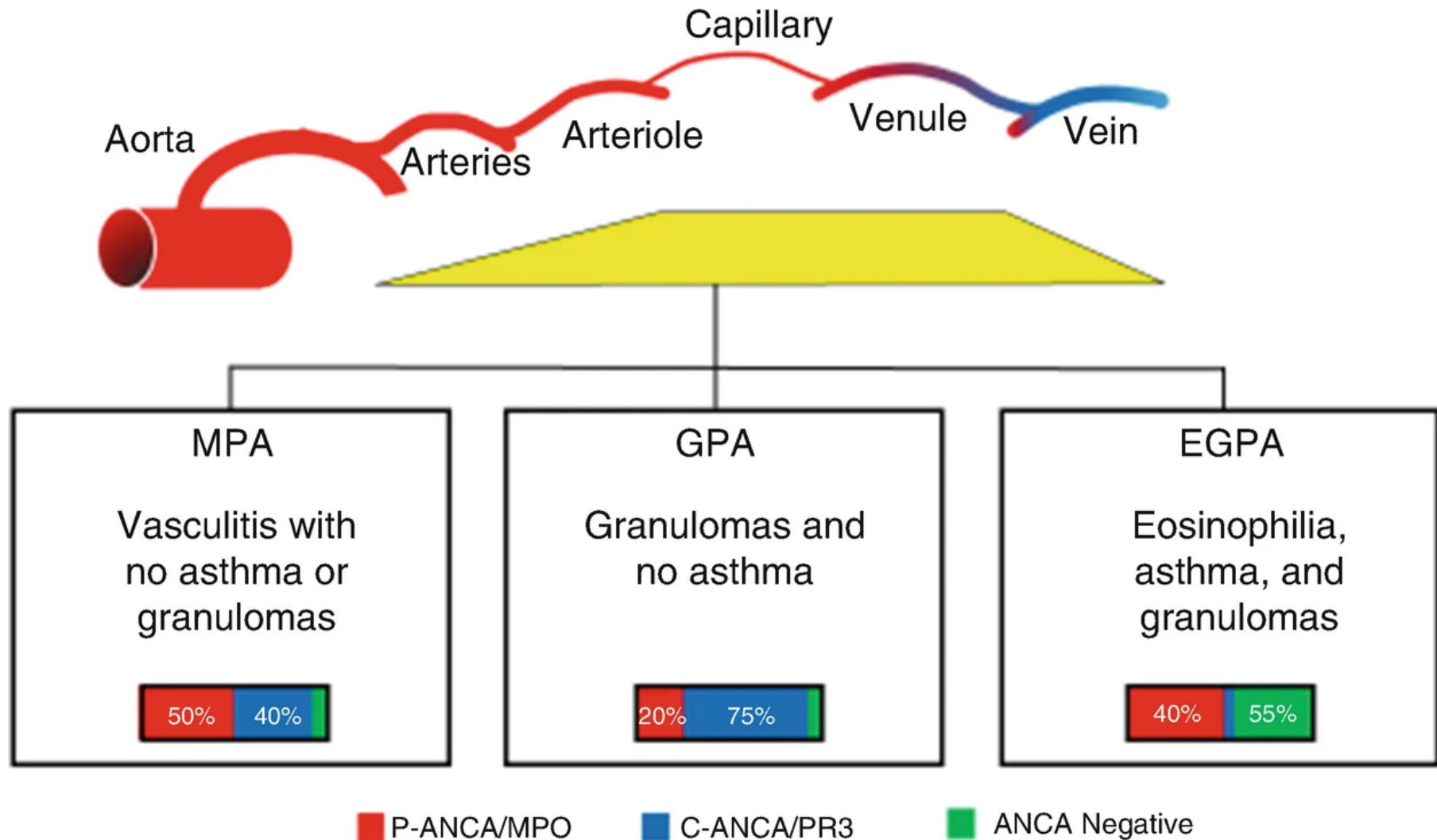


ANCA-assoziierte Vaskulitis

M. Becker

ANCA-assoziierte Vaskulitis



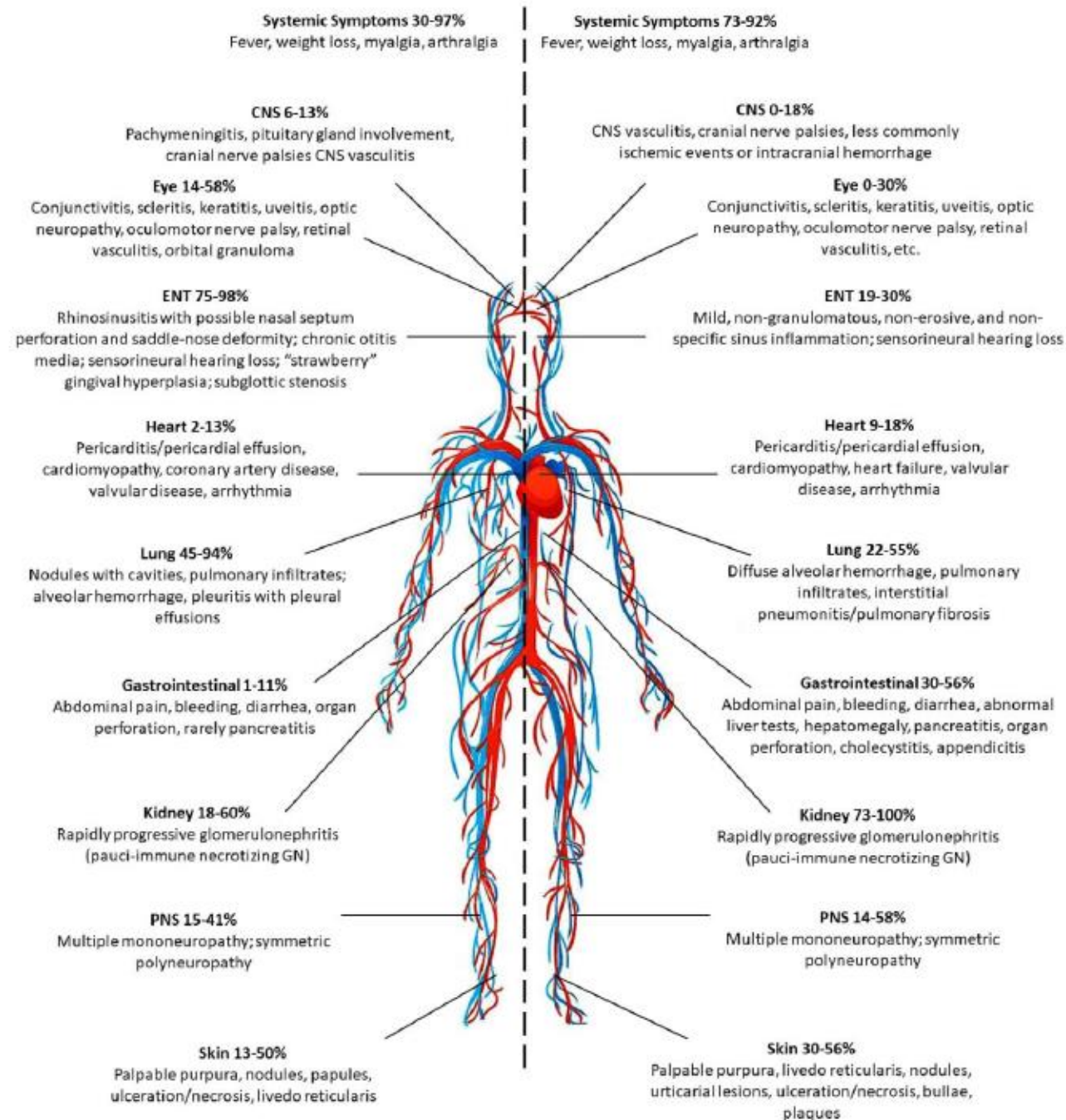
USZ Universitäts
Spital Zürich

GPA/MPA

GPA/MPA

Granulomatosis with Polyangiitis

Microscopic Polyangiitis



Rheumatology, 2023, 62, 1787–1803

Generelle Prinzipien der Behandlung der AAV

Gemäss EULAR Empfehlungen (Update 2022)

- **Interdisziplinäre Behandlung in einem Zentrum, shared decision making, patient education**
- **Überwachen von Nebenwirkungen der Behandlung, Beachten von Komorbiditäten**
- **Wenn möglich, Biopsie zur Diagnose**
- **Spezifische Tests (ELISA) für PR3- und MPO-ANCA bei Patienten mit passenden Symptomen**
- **Medikamentöse Therapie**
- **Induktions- und Erhaltungstherapie ähnlich onkologischen Therapien**
- **Es wird unterschieden zwischen nicht-schweren bzw. nicht Lebens- oder Organbedrohenden Erkrankungen (z.B. lokalisierte Formen oberer Respirationstrakt) und schweren bzw. Lebens- und organbedrohenden Erkrankungen, z.B. diffuse alveoläre Hämorrhagie, Glomerulonephritis, Mononeuritis multiplex).**

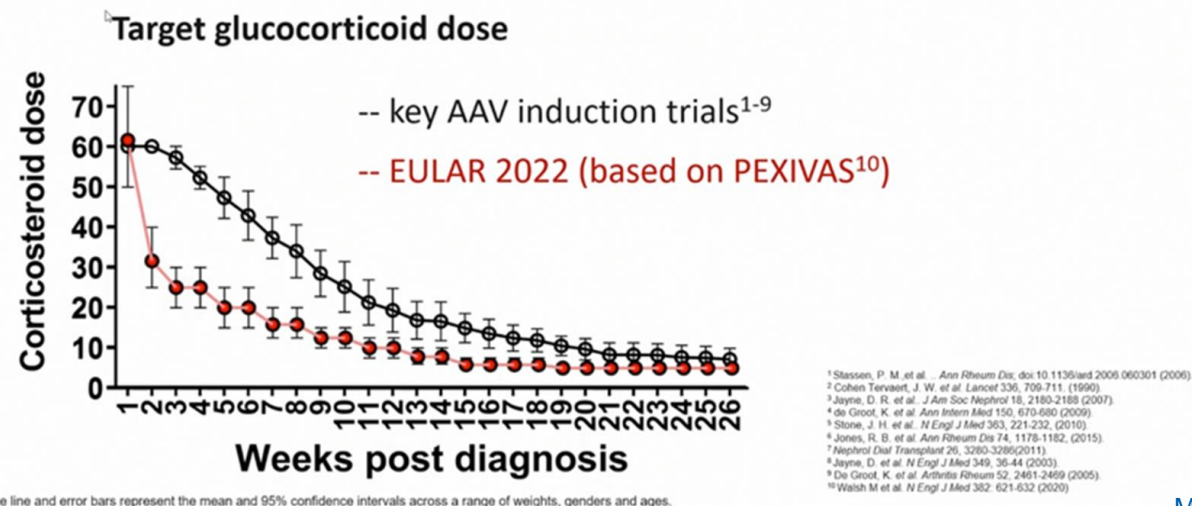
AAV – Therapie

EULAR Empfehlungen – Update 2022	Organ- oder lebensbedrohende Erkrankung*	Nicht-Organ- oder – lebensbedrohende Erkrankung
Empfohlen	<p>Kombination Glukokortikoide (GC) und Rituximab (RTX) oder Cylophosphamid (CYC) RTX bei Rezidiv</p> <p>GC Beginn 50-75mg Pred./Tag, auf 5mg nach 4-5 Monaten (NEU)</p>	Kombination GC und RTX
Kann erwogen werden	<p>Plasmaseparation (PLEX) bei Kreatinin > 300umol/l infolge Glomerulonephritis; nicht routinemässig bei alveolärer Hämorrhagie</p> <p>Avacopan zusammen mit RTX oder CYC zur Reduktion der GC (NEU)</p>	Alternativen zu RTX: MTX und MMF (...can be considered as alternatives...)

- z.B. alveoläre Hämorrhagie, Glomerulonephritis, ZNS-Vaskulitis, Mononeuritis multiplex,
 - Herzbeteiligung, mesenteriale Ischämie, akrale Ischämie
- [M. Becker](#) | Rheuma-Workshop | 11.01.2024

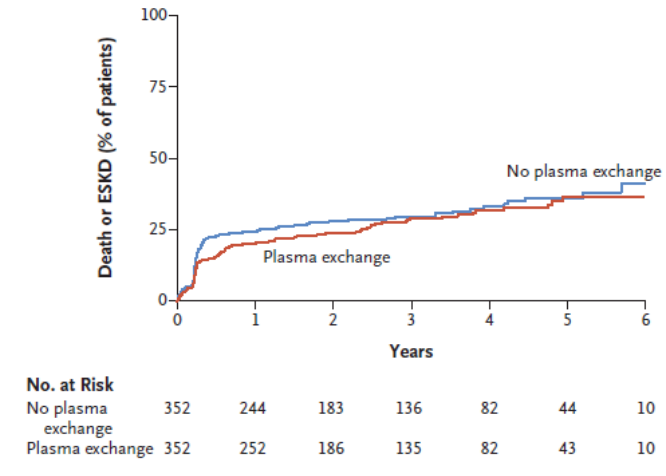
AAV – Erhaltungstherapie

EULAR Empfehlungen – Update 2022	Nach Induktion mit RTX oder CYC
Empfohlen	RTX Therapiedauer der Erhaltungstherapie: 24-48 Monate nach Induktionstherapie bei Neuerkrankung
Sollte erwogen werden	Längere Therapiedauer bei Rezidiven oder höherem Risiko für Rezidive
Kann erwogen werden	Alternativen zu RTX: Azathioprin, MTX

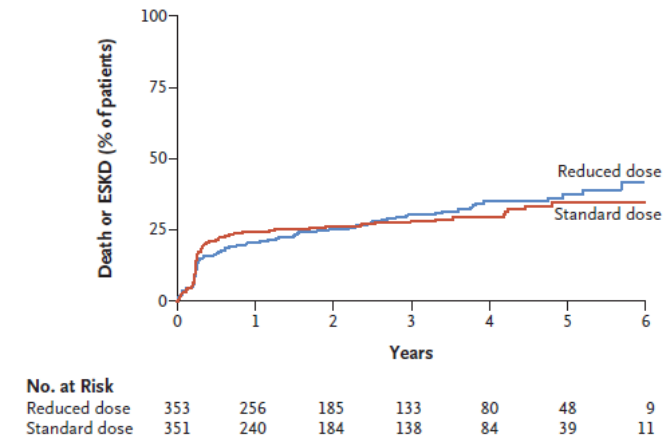


PEXIVAS –Plasmapherese/Glukokortikoide

A Primary Outcome According to Plasma Exchange



B Primary Outcome According to Glucocorticoid Regimen

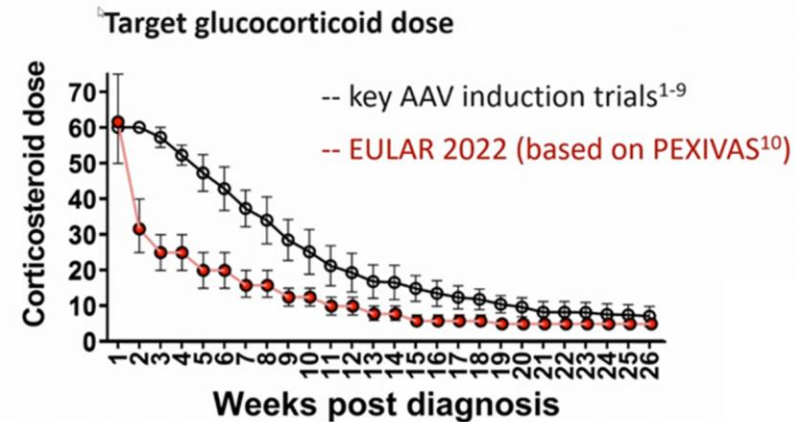


These recommendations apply only to people with these characteristics:



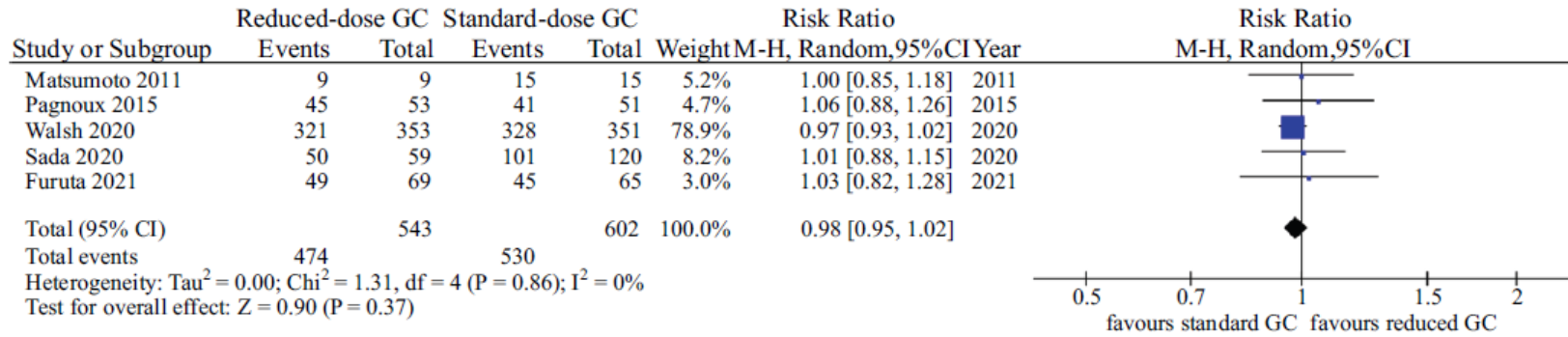
Risk group for end stage kidney disease (ESKD)	LOW	LOW TO MODERATE	MODERATE TO HIGH	HIGH
Baseline serum creatinine level	≤ 200 μmol/L	>200-300 μmol/L	>300-500 μmol/L	> 500 μmol/L
Baseline risk of developing ESKD at 1 year	≤ 2.5%	>2.5-7.5%	>7.5-25.0%	>25.0%

BMJ 2022;376:e064597

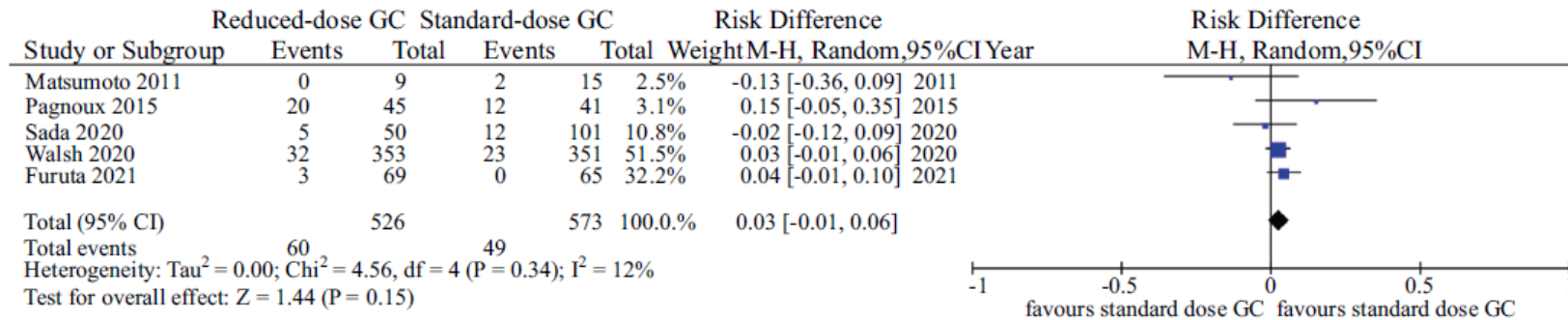


Glukokortikoide: besser weniger

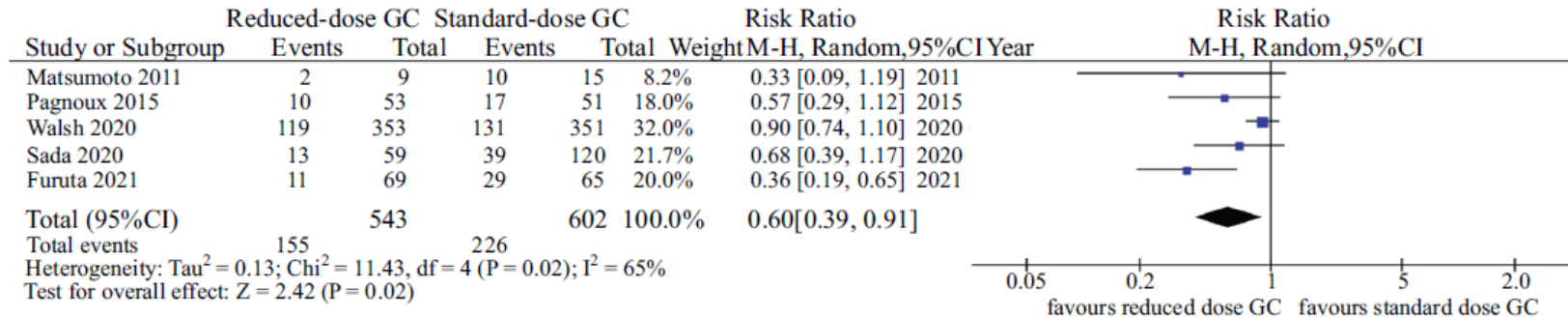
Outcome 1. Clinical remission



Outcome 2. Vasculities relapse

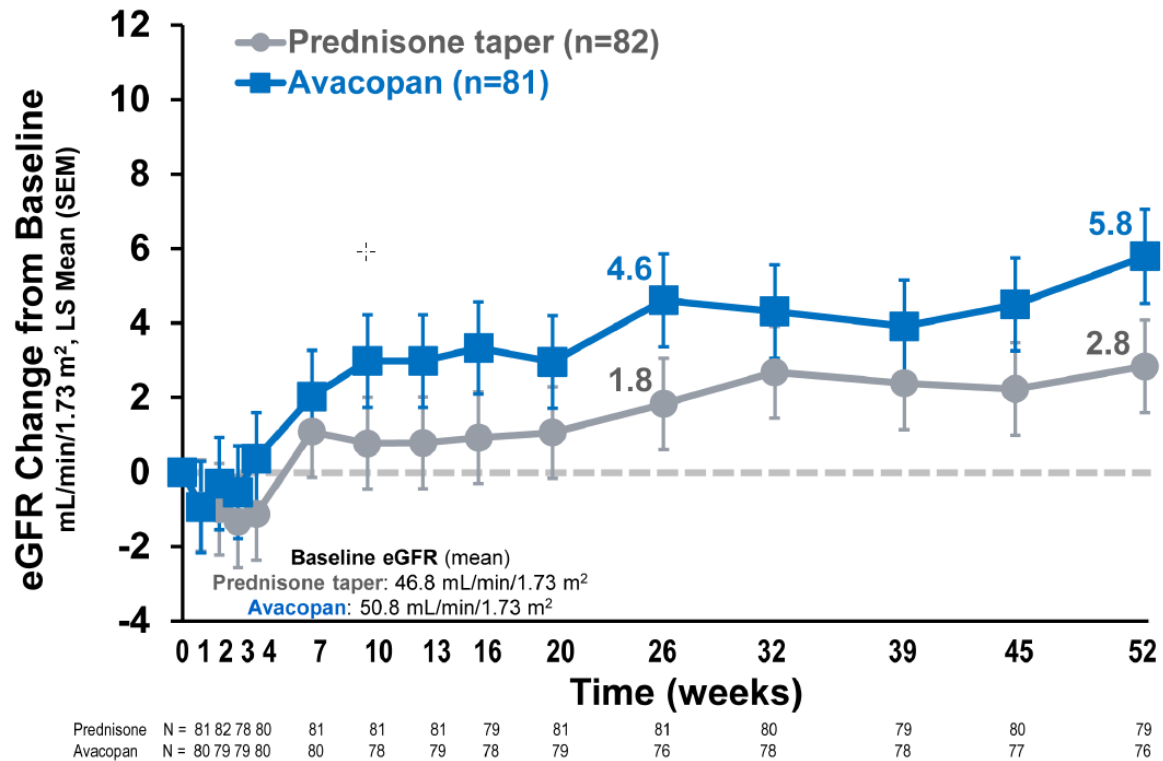


Outcome 3. Severe or mild infection



<https://doi.org/10.1080/03009742.2023.2211387>

Avacopan: Einfluss auf die Nierenfunktion



Subanalyse ADVOCATE 3 bei Patienten mit RTX

- insbesondere profitieren auch: Pat. mit initialer eGFR <30ml/min

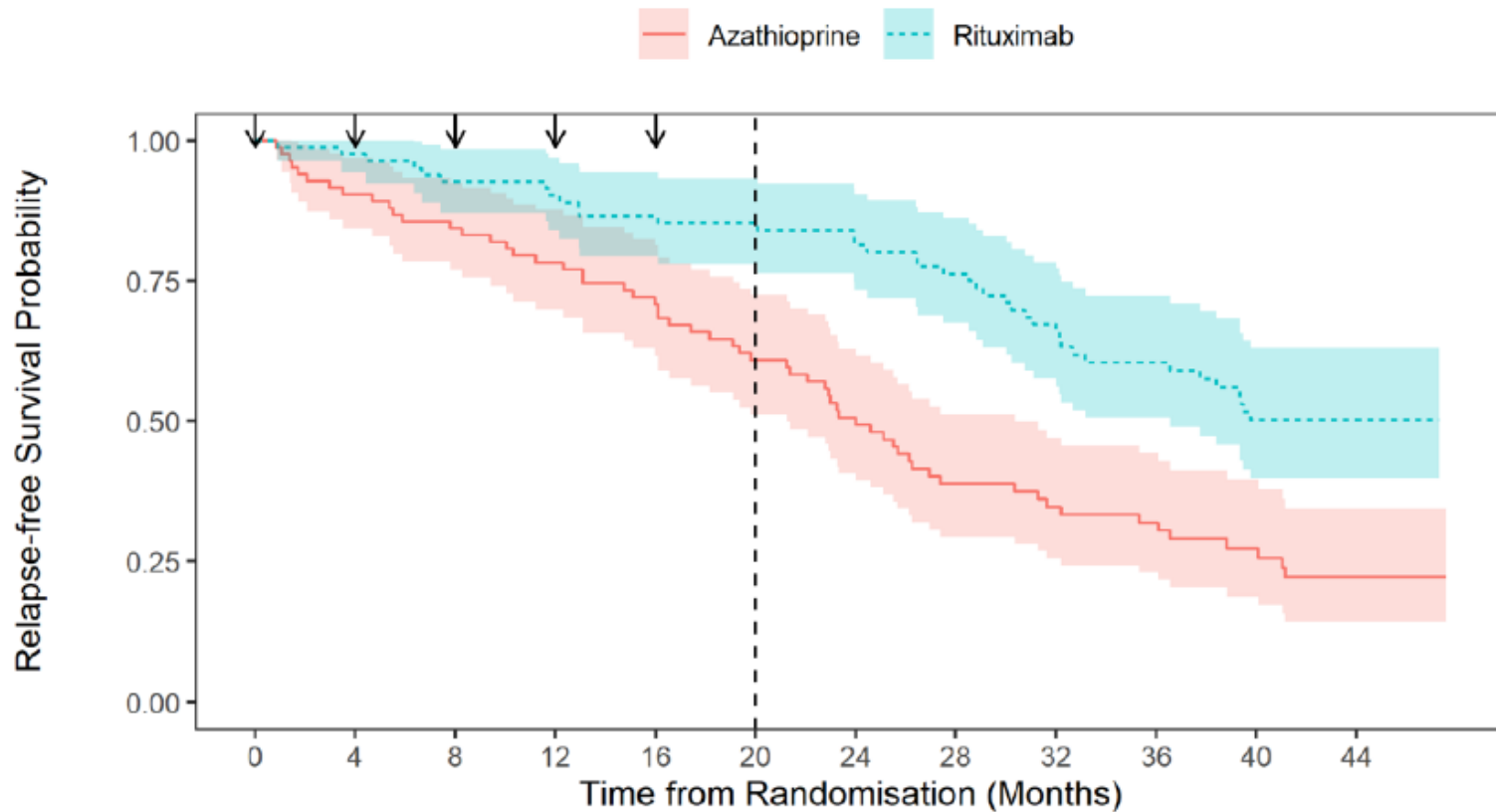
Geetha D, et al. Ann Rheum Dis 2023;0:1–10. doi:10.1136/ard-2023-224816

	a RA	b PsA	c SLE	d AAV	e SSc	f pSS
Organs	Joints Lungs	Joints Skin Lungs	Joints Skin Kidneys	Lungs Kidneys	Lungs Kidneys Skin	Joints Skin Eyes Salivary glands
Autoabs	Cyclic citrullinated peptide (CCP) Rheumatoid factor (RF)	—————	dsDNA Smith (Sm) Cardiolipin	anti-neutrophil cytoplasmic (proteinase 3 and myeloperoxidase)	Diffuse SSc: Topoisomerase 1 RNA polymerase I and III Limited SSc: Centromere B	Ro/SSA La/SSB
HLA	HLA-DRB4 HLA-DRB1	HLA-B27	HLA-DRB2 HLA-DRB3	HLA-DRB1	HLA-DR52a	HLA-DR3
Potential tailored treatments	<p>B cell → Rituximab</p> <p>Fibroblast → IL-6 → Tocilizumab or sarilumab</p> <p>Myeloid cell → TNF-α → TNFi</p>	<p>T_H1 → IL-12, IL-23 → Ustekinumab</p> <p>T_H17 → IL-17A → Secukinumab</p> <p>TNF-α → TNFi</p>	<p>Belimumab, BLyS → B cell</p> <p>ICs → IFN → Anifrolumab</p> <p>Neutrophil</p>	<p>Rituximab → B cell</p> <p>CD8⁺ T_{EM} → ?</p>	<p>Fibrosis → VEGFR, FGFR, PDGFR → Nintedanib</p> <p>Inflammatory cells → IL-6 → Tocilizumab</p>	<p>Type I IFN, Type II IFN → ?</p>

nature medicine REVIEW ARTICLE
<https://doi.org/10.1038/s41591-022-01880-6>

The promise of precision medicine in rheumatology

Rituximab: auch in der Erhaltungstherapie



Rituximab	85/ 0	80/ 2	76/ 6	73/ 8	69/11	67/12	64/15	59/19	51/27	41/31	33/38	16/38
Azathioprine	85/ 0	75/ 8	69/13	64/18	57/24	49/32	39/40	29/49	25/52	22/54	16/57	8/60
	At Risk / Events											

RITAZAREM: RTX (1000mg alle 4 Monate bis Monat 20)

Versus

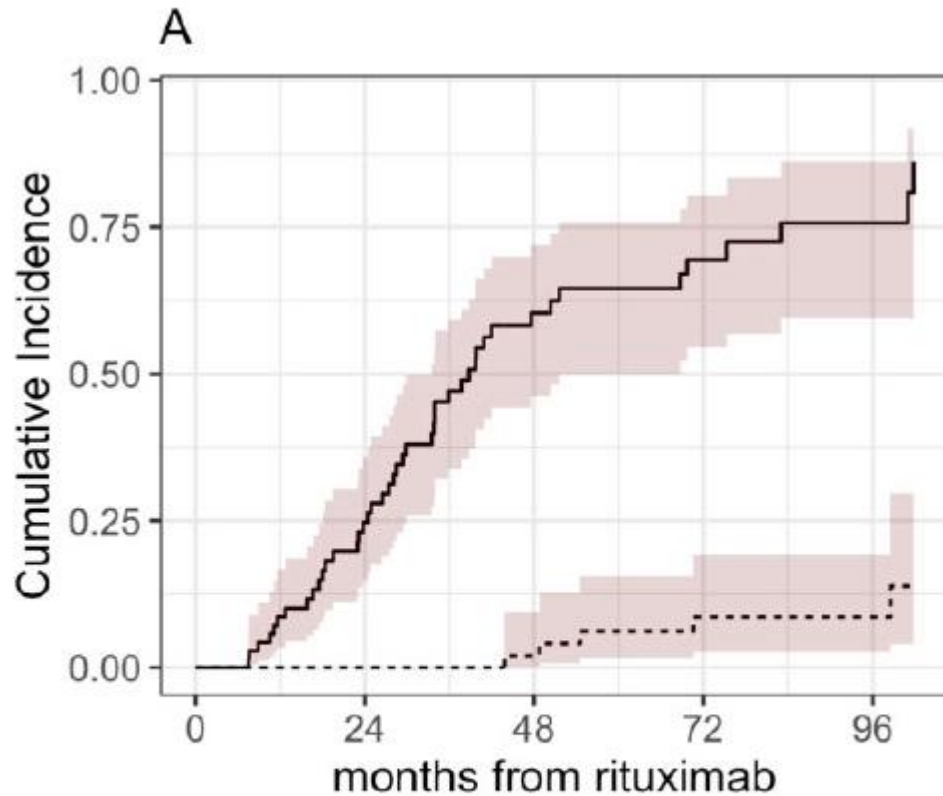
Azathioprin (2mg/kg KG bis Monat 24, dann Reduktion 50%, Stopp Monat 27)

- RTX besser als AZA
- auch unter RTX kein 100% Rezidivfreiheit

-Prädiktoren für IgG-Mangel:

Baseline IgG, höhere GC-Dosis initial

B-Zellrepopulation nach Rituximab



At Risk	71	46	18	9	3
Events	0	16	37	44	46

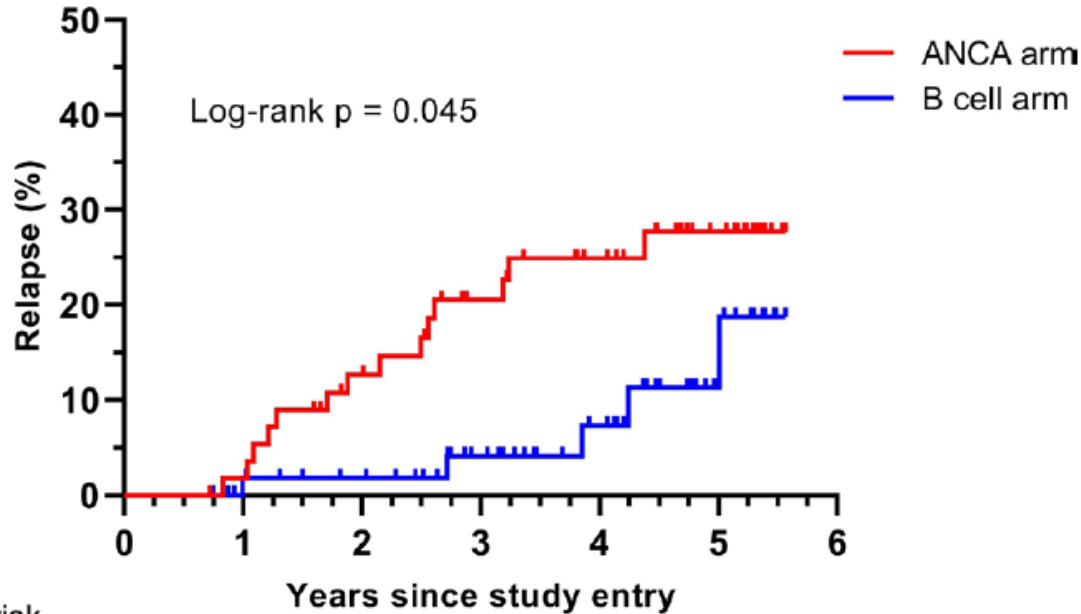
Verzögerte CD19 Repopulation ist assoziiert mit

- weniger Rezidiven
- mehr Infektionen
- männlichem Geschlecht
- schlechterer eGFR

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfad197>

B-Zellrepopulation nach Rituximab: besser als ANCA für Rezidiv

Time to clinical relapse



Number at risk

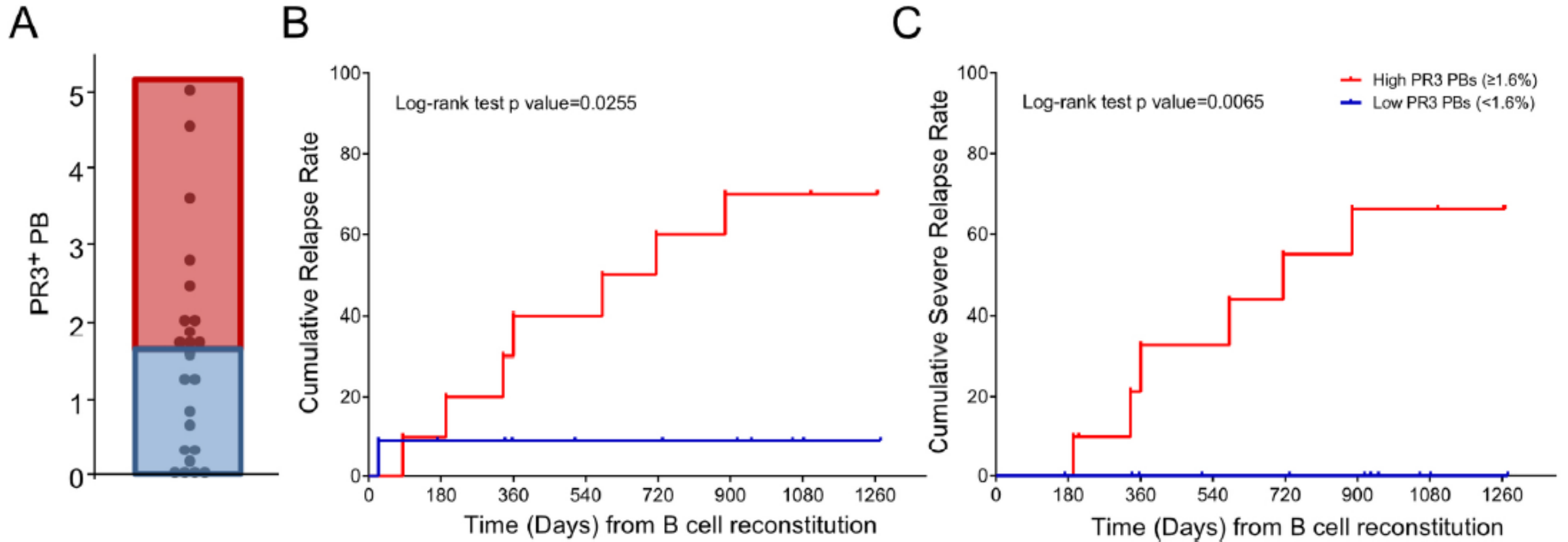
ANCA arm	57	55	46	37	30	17	0
B cell arm	58	54	49	38	28	12	0

Nach Vortherapie mit RTX:

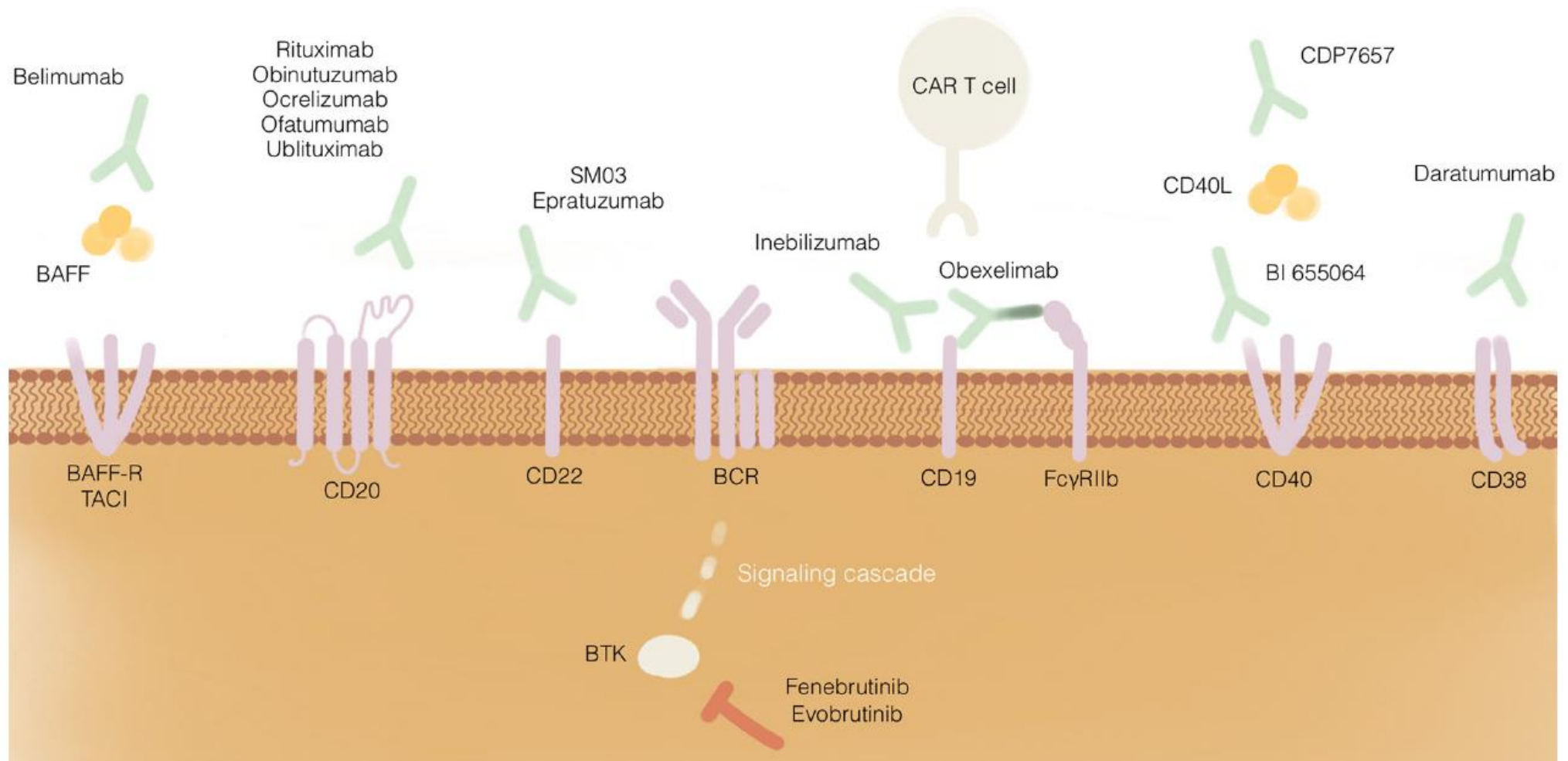
- B-Zellen oder ANCA-Messung alle 3 Monate
- wenn B-Zellen $\geq 10/\text{ml}$ -> Re-Infusion 1000mg RTX
- ANCA: Behandlung wenn «significant rise» – MPO 5x (4x cut-off), PR3 4x (2x cut-off)
- CAVE: evtl. Messmethoden nicht sensitiv genug - doi: [10.3389/fimmu.2020.566732](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.566732)

Zonozi R, et al. Ann Rheum Dis 2023;0:1–9. doi:10.1136/ard-2023-224489

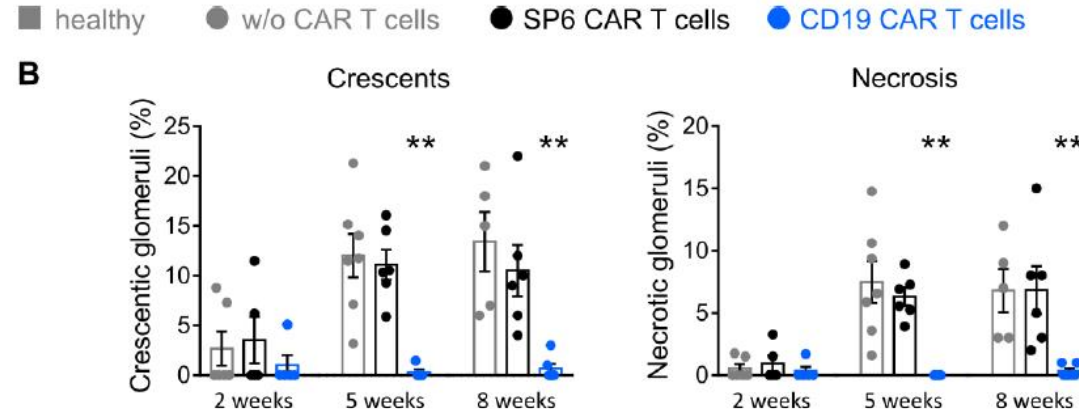
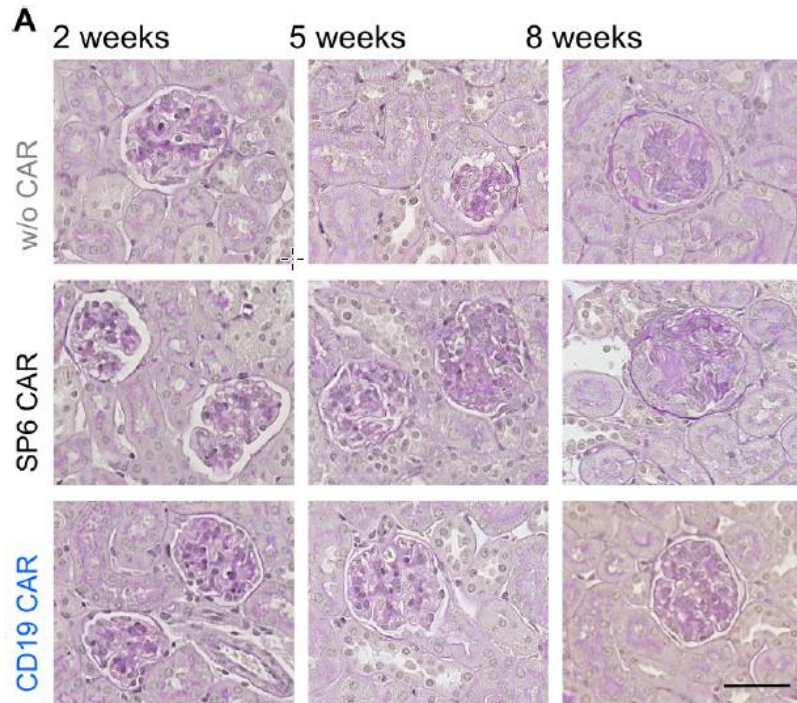
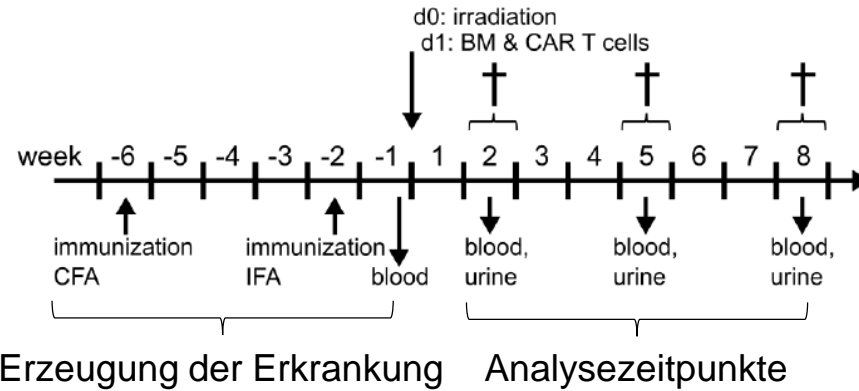
PR3+ Plasmablasten bei Rekonstitution - Rezidiv



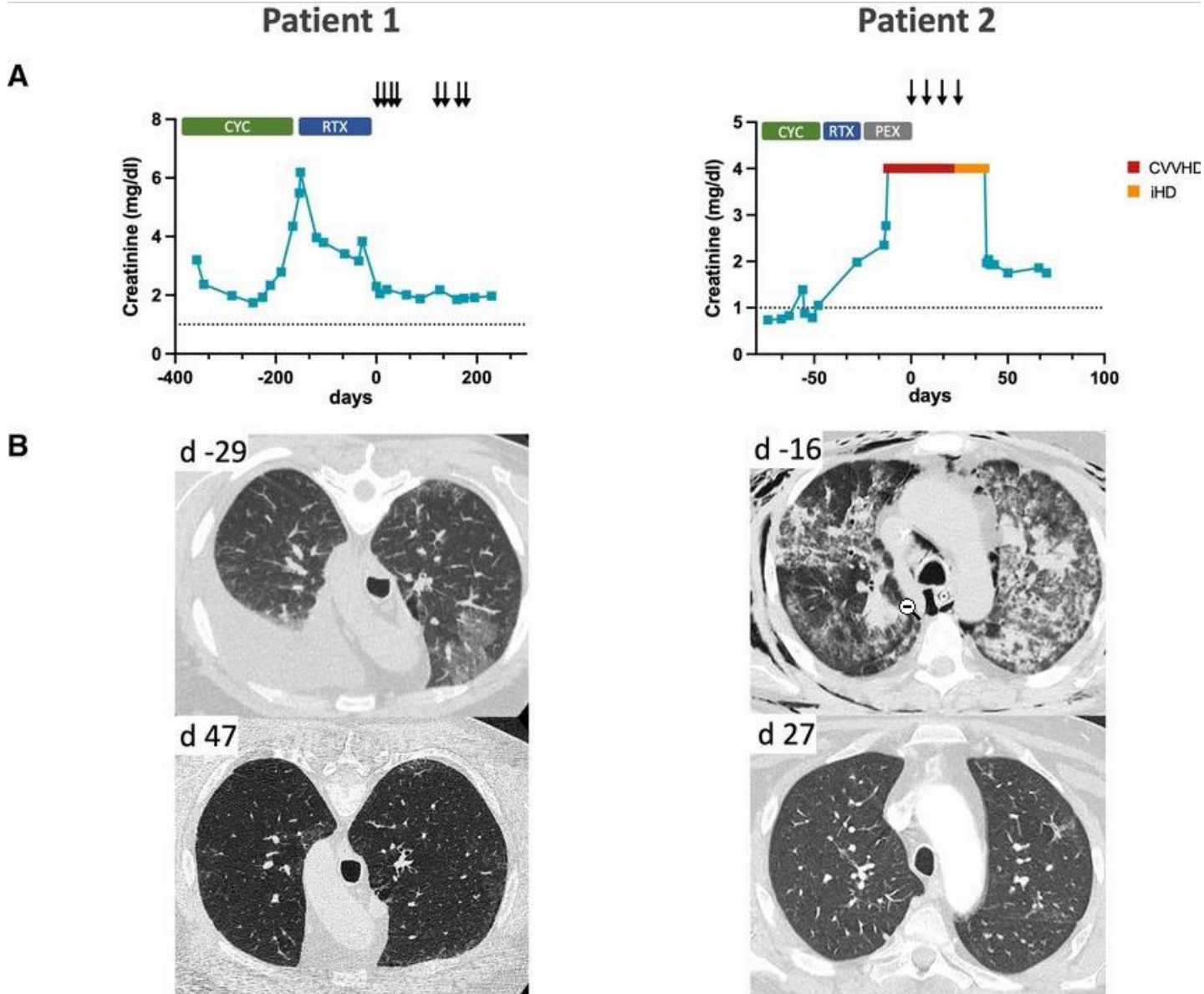
Therapien gegen B-Zellen



CAR-T CD19 im MPO-Mausmodell (Glomerulonephritis)



Daratumumab bei AAV



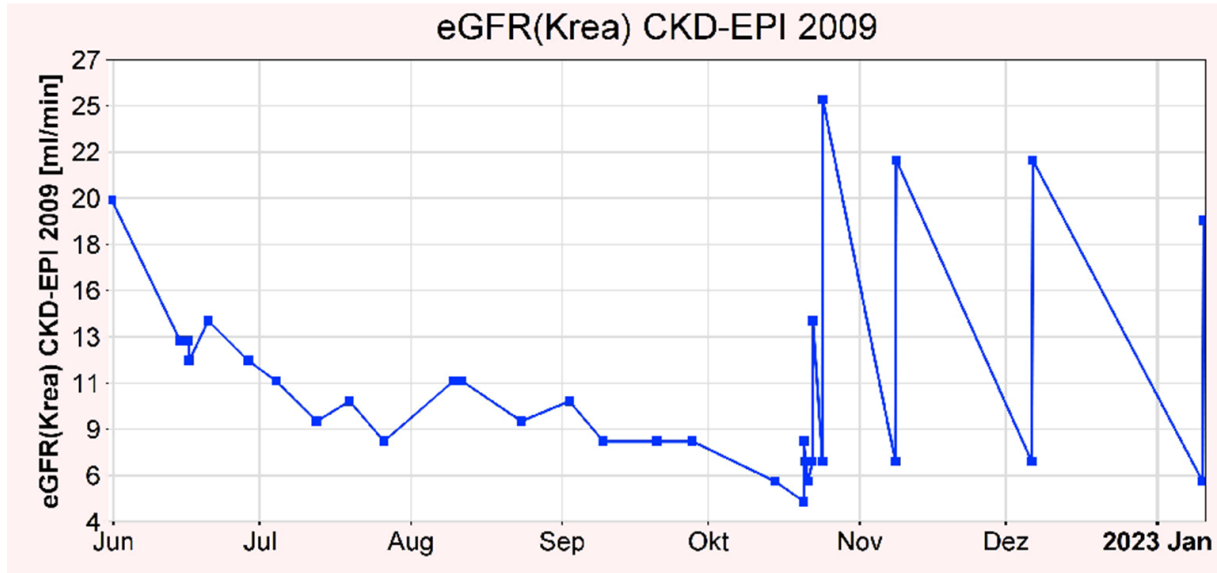
Case reports:

- Berlin: 2 Fälle
- Homburg: 1 Fall

JAMA Internal Medicine June 2023 Volume 183, Number 6

- teils dramatische Besserung (Weaning, ECMO, Dialyse)

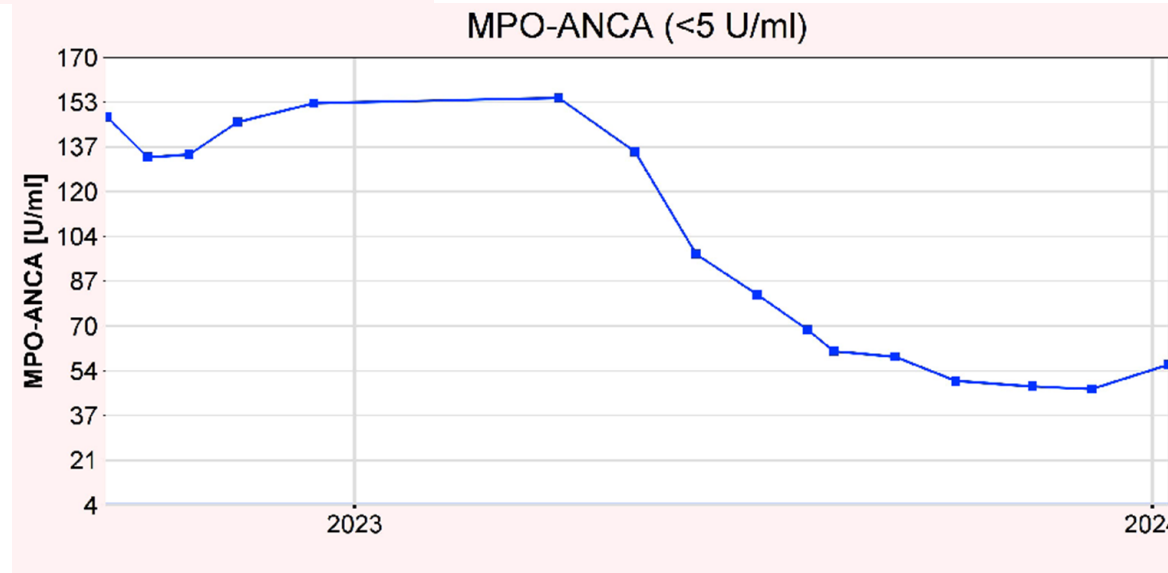
Daratumumab bei AAV – Erfahrungen am USZ



28-jähriger Patient

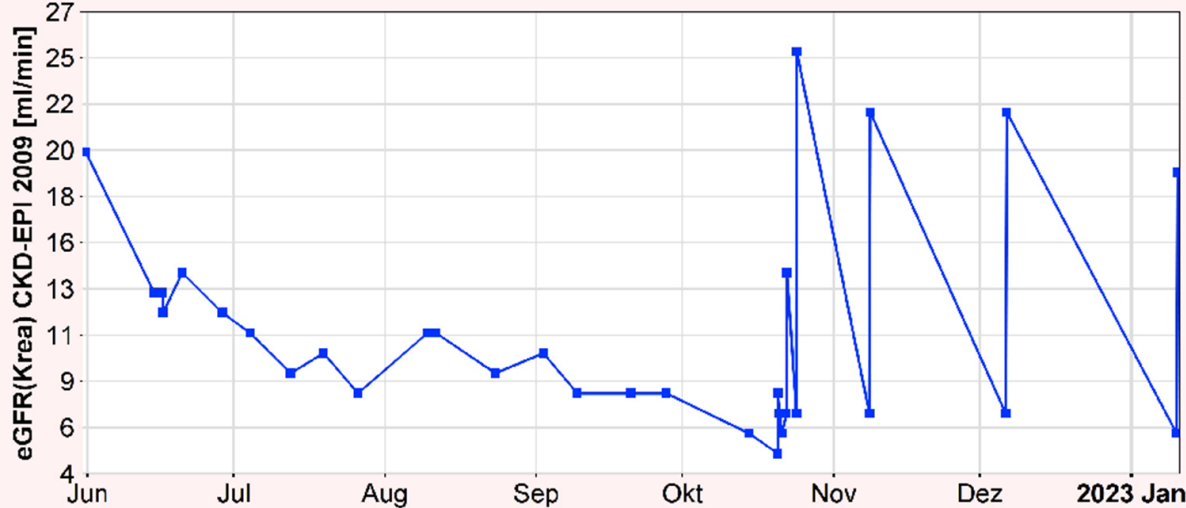
Initial Arthritis, Myalgien und Niereninsuffizienz

Verschlechterung trotz RTX/Obinutuzumab und CYC im Verlauf -> Therapie mit Daratumumab



Daratumumab bei AAV – Erfahrungen am USZ

eGFR(Krea) CKD-EPI 2009



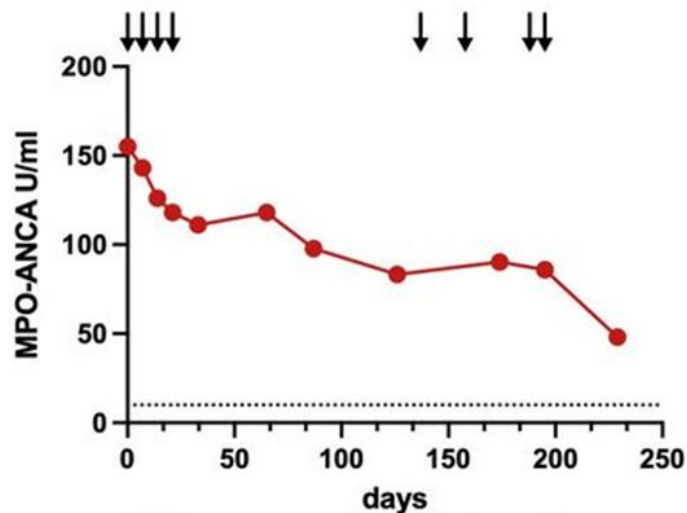
28-jähriger Patient

Initial Arthritis, Myalgien und Niereninsuffizienz

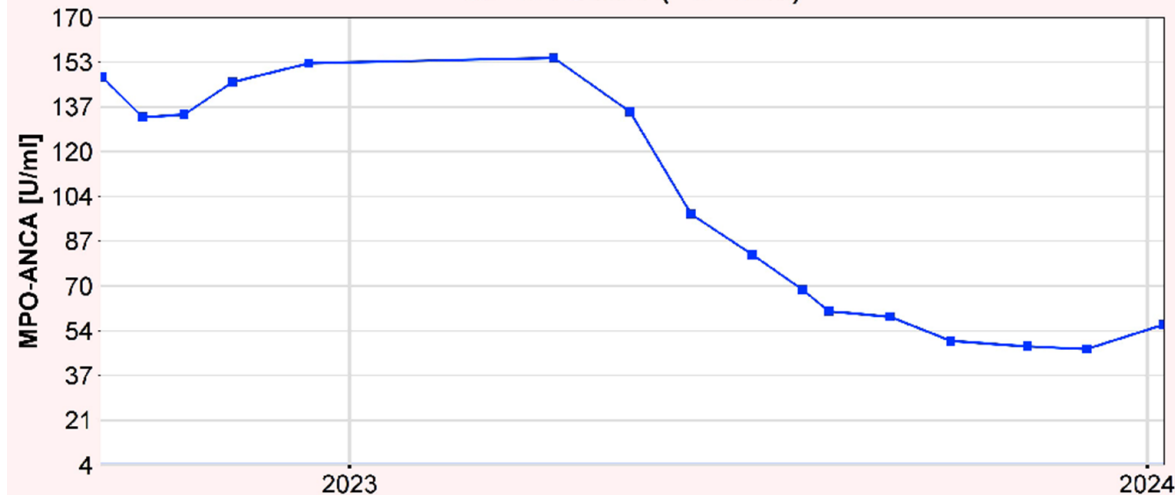
Verschlechterung trotz RTX/Obinutuzumab und CYC im Verlauf -> Therapie mit Daratumumab

Patient 1

A



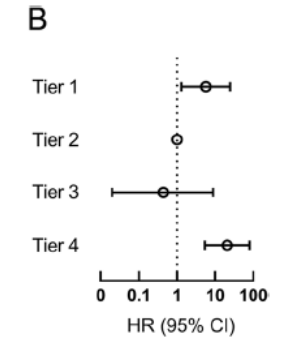
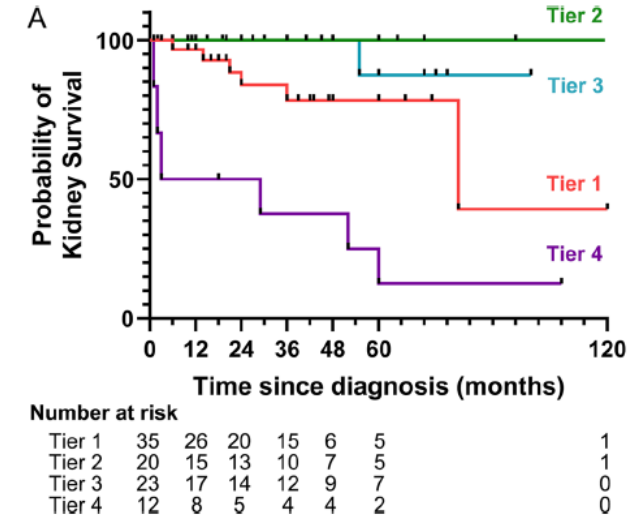
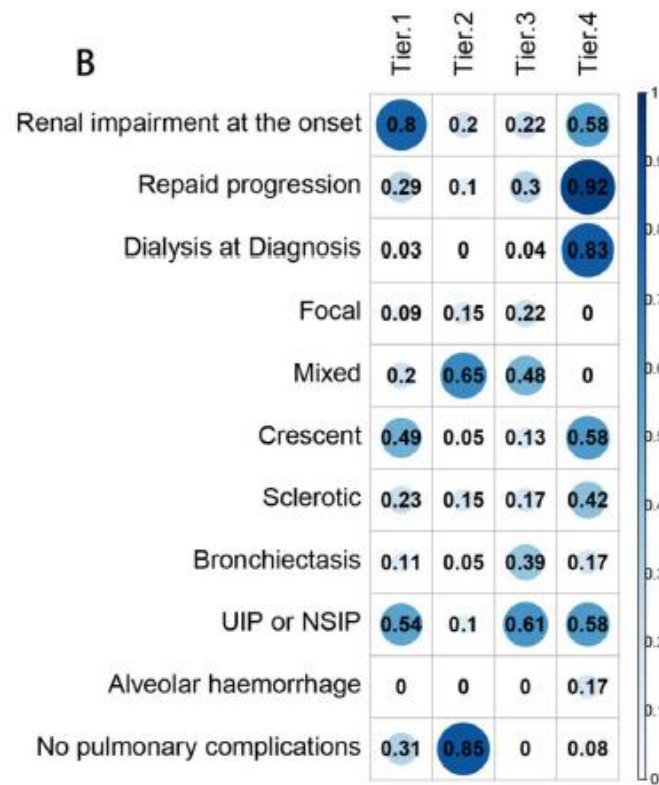
MPO-ANCA (<5 U/ml)



Cyclophosphamid, vorher RTX/Obinutuzumab

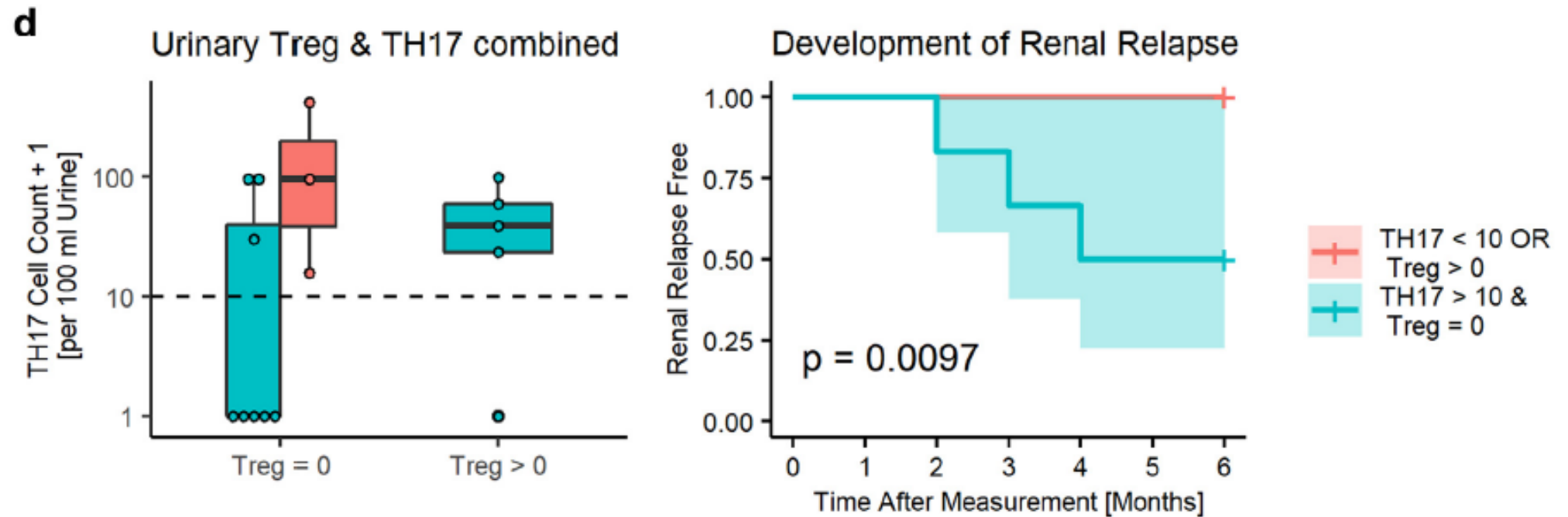


MPO: 4 Typen – unterschiedliches Outcome



Wang et al. Arthritis Research & Therapy (2023) 25:239

Diagnostik: T-Zellen im Urin sagen Rezidiv vorher



Kidney Int Rep (2023) 8, 871–883; <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.01.013>

USZ Universitäts
Spital Zürich

EGPA

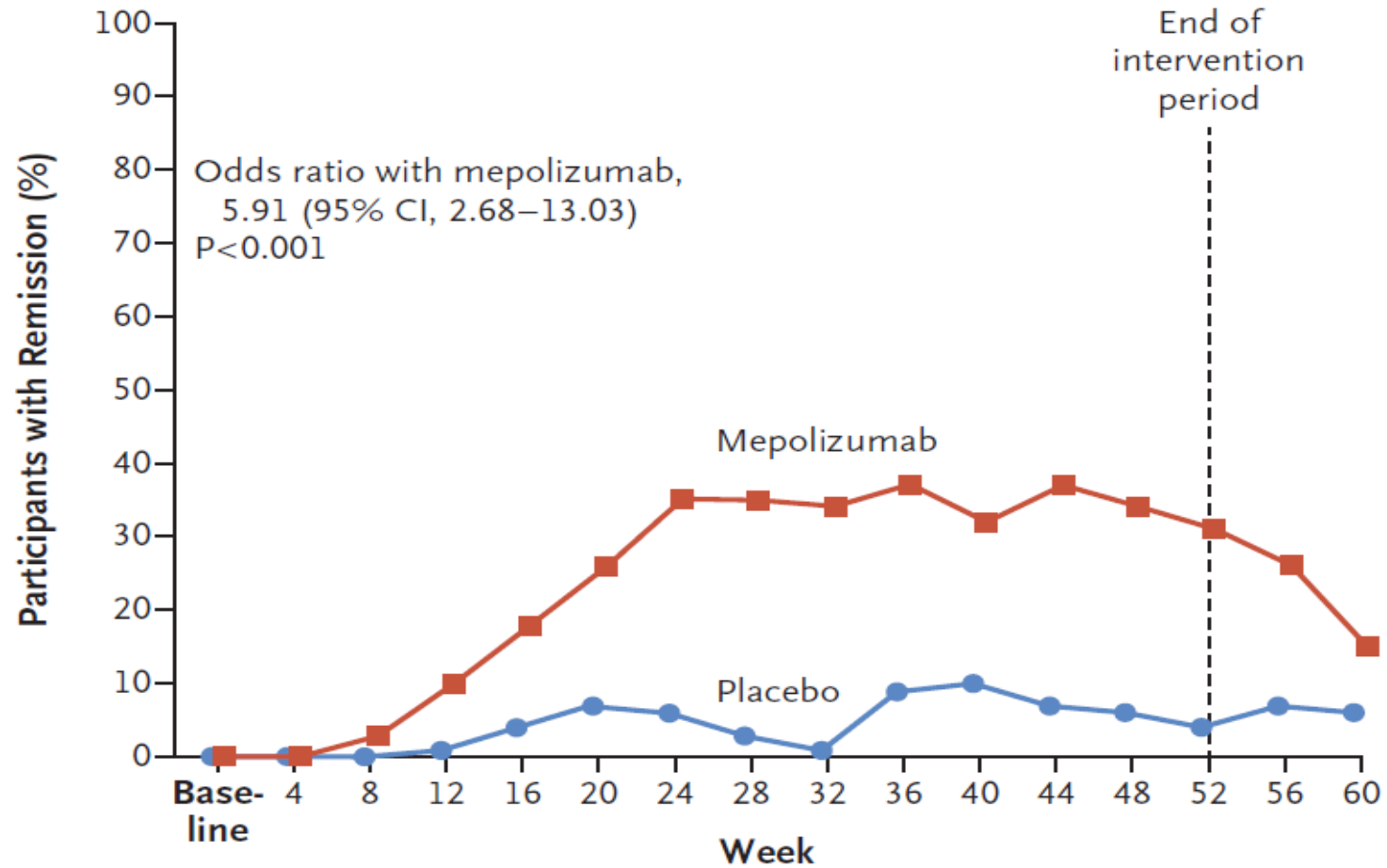
AAV – Therapie (EGPA)

EULAR Empfehlungen – Update 2022	Neue Organ- oder lebensbedrohende Erkrankung	Neue nicht-Organ- oder –lebensbedrohende Erkrankung	Refraktäre nicht-Organ- oder –lebensbedrohende Erkrankung
Empfohlen	Hochdosis-GC in Kombination mit CYC	GC	Mepolizumab
Kann erwogen werden	Alternativ: Hochdosis-GC mit RTX		

EULAR Empfehlungen – Update 2022	Nach Induktionstherapie für Organ- oder lebensbedrohende Erkrankung	Nach Induktionstherapie für nicht-Organ- oder lebensbedrohende Erkrankung
Sollte erwogen werden	MTX, Azathioprin, Mepolizumab, RTX	
Empfohlen		Mepolizumab

Mepolizumab bei EGPA: MIRRA Studie

A Remission



Rituximab auch bei EGPA

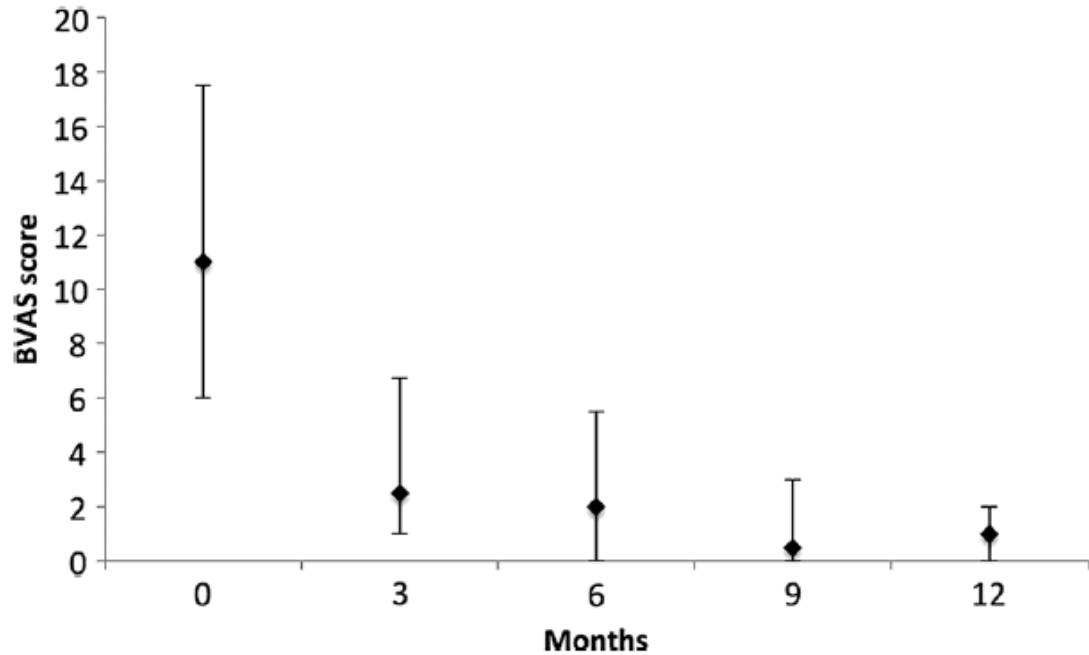


Figure 1 Median (IQR) of the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) at baseline, and at 3, 6, 9 and 12 months after initial rituximab treatment. Baseline: 11.0 (6.0–17.5) vs 6 months: 2.0 (0.0–6.2), $p < 0.001$ and 12 months: 1.0 (0.0–2.0), $p < 0.001$.

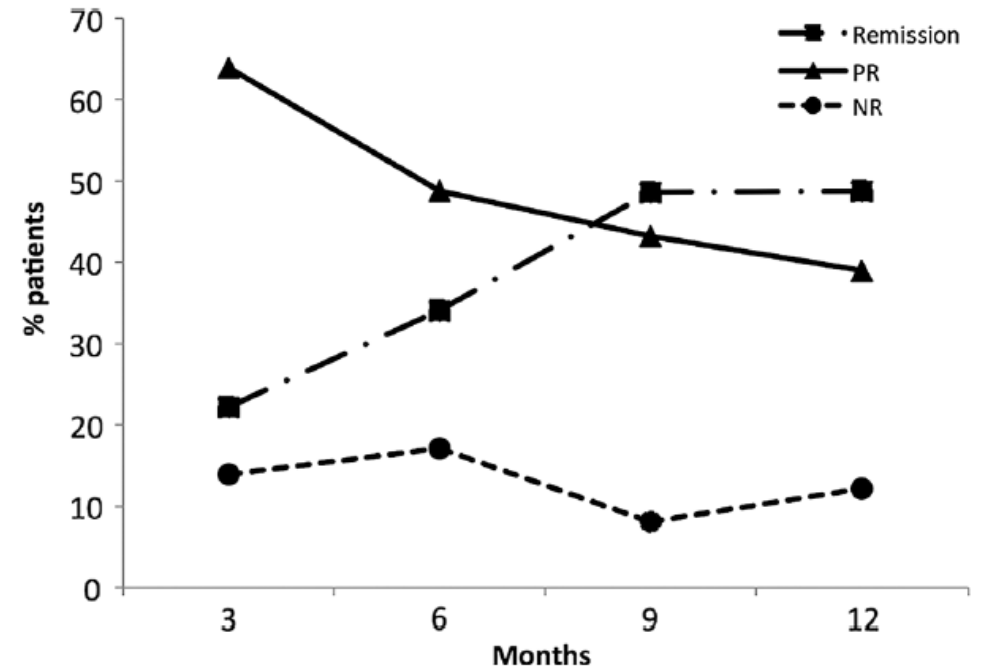
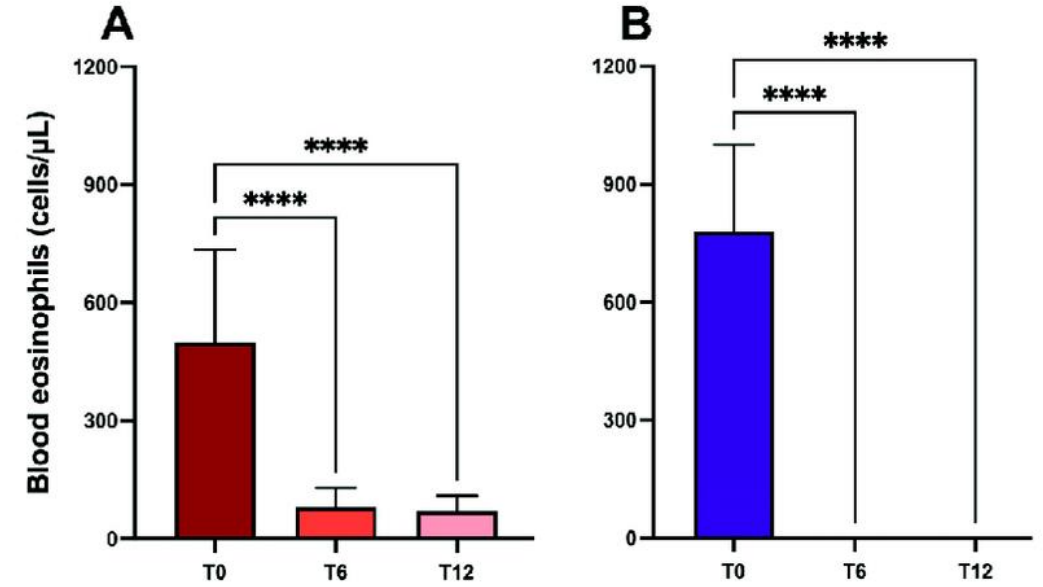
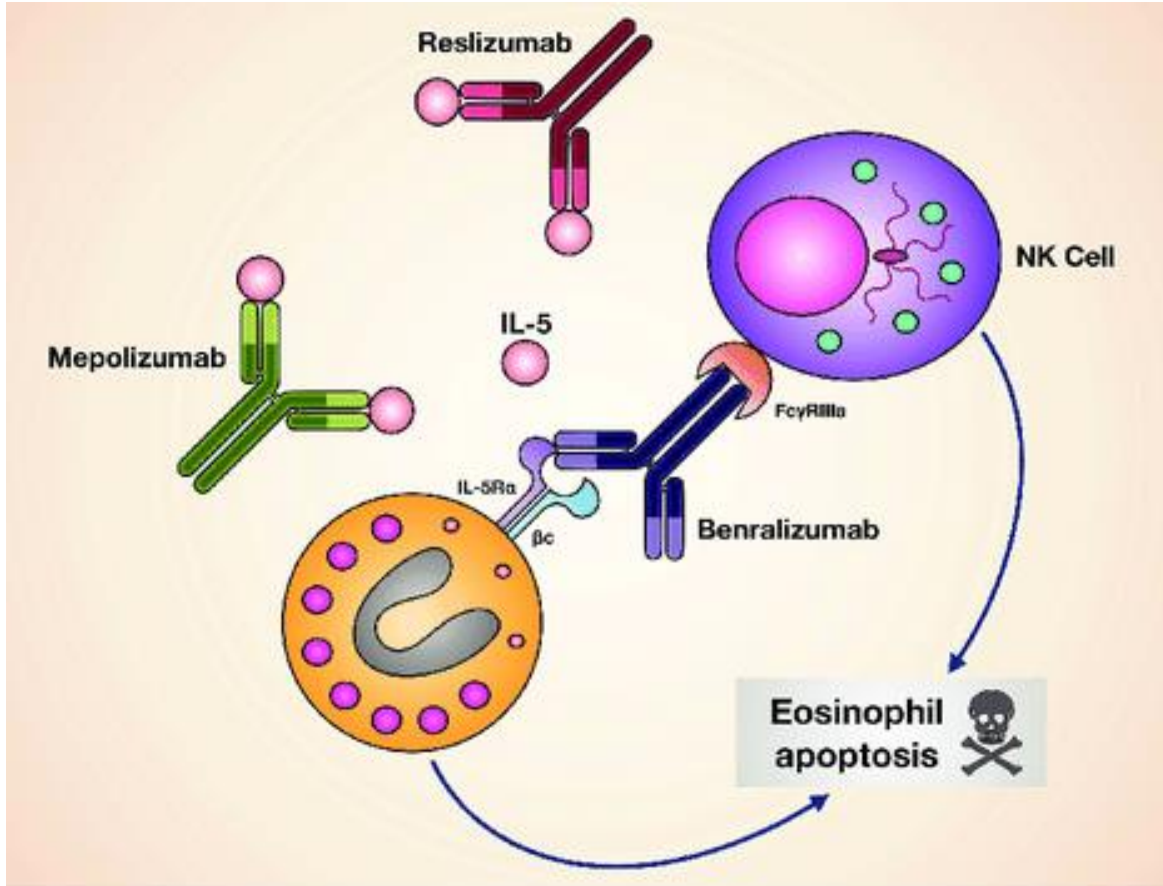


Figure 2 Percentage of patients who were in remission, partial response (PR) and no response (NR) at 3, 6, 9 and 12 months after first rituximab treatment.

Benralizumab vs. Mepolizumab

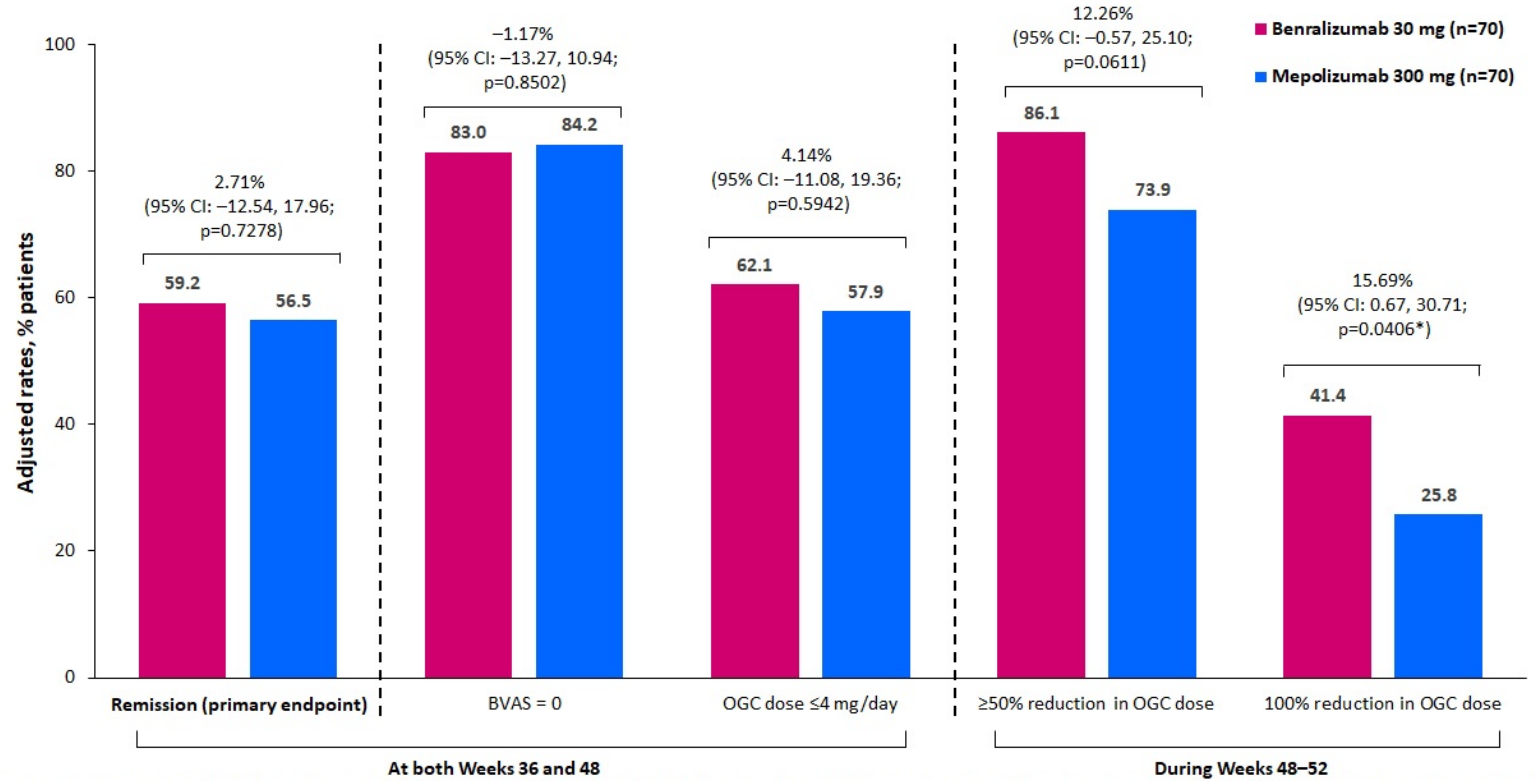
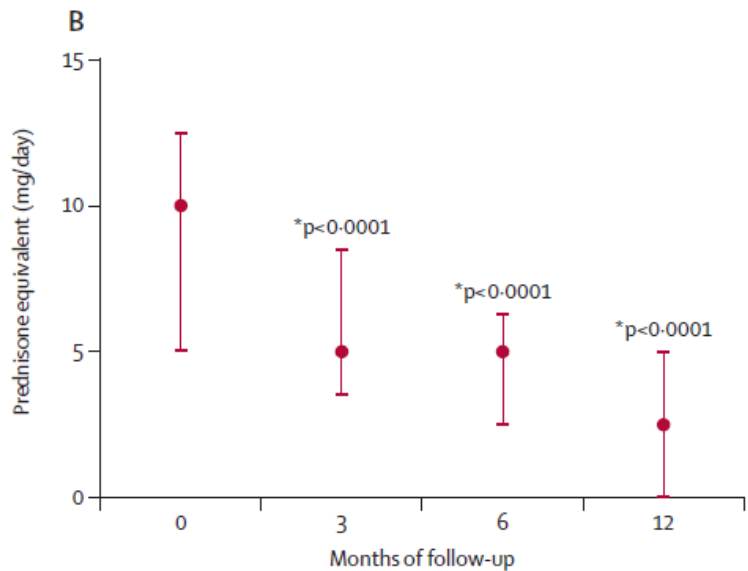
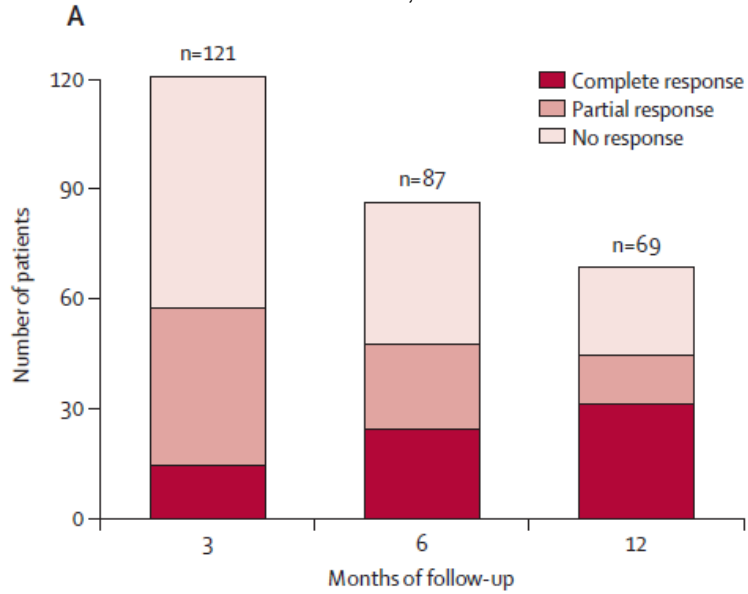


DOI - 10.3390/ijms24032455 - International Journal of Molecular Sciences

10.3389/fphys.2019.01514 - Frontiers in Physiology

Benralizumab bei EGPA

Lancet Rheumatol 2023;5: e707–15



Links: retrospektive multizentrische Analyse

Oben: MANDARA Studie (Phase 3): Benralizumab vs. Mepolizumab (ACR Abstract) Arthritis Rheumatol. 2023; 75 (suppl 9).

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

