

Vasculitis ANCA : Una aproximación a las novedades terapéuticas

Jorge Fragío. Servicio de Reumatología
Hospital General Universitario de Valencia

Vasculitis & Clasificación

Vasos Grandes	Arteritis de Células Gigantes Arteritis de Takayasu
Vasos Medianos	Panarteritis Nodosa (PAN) Enfermedad de Kawasaki
Vasos Pequeños	Vasculitis ANCA Vasculitis por Inmunocomplejos
	Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (GEPA) Poliangeítis Microscópica (PAM) Vasculitis IgA Vasculitis Crioglobulinémica Enfermedad anti-membrana basal Vasculitis Urticariforme Hipocomplementémica
Vasos Tamaño Variable Localizadas Asociadas a enfermedad Sistémica De etiología Probable	Behçet, Cogan SNC, PAN cutánea AR, LES VHB, VHC, fármacos

Vasculitis & Clasificación

Vasos Grandes	Arteritis de Células Gigantes Arteritis de Takayasu	GRANULOMATOSAS
Vasos Medianos	Panarteritis Nodosa (PAN) Enfermedad de Kawasaki	
Vasos Pequeños	Vasculitis ANCA Vasculitis por Inmunocomplejos	Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (GEPA) Poliangeítis Microscópica (PAM) Vasculitis IgA Vasculitis Crioglobulinémica Enfermedad anti-membrana basal Vasculitis Urticariforme Hipocomplementémica
Vasos Tamaño Variable Localizadas Asociadas a enfermedad Sistémica De etiología Probable	Behçet, Cogan SNC, PAN cutánea AR, LES VHB, VHC, fármacos	

Vasculitis & Clasificación

Vasos Grandes	Arteritis de Células Gigantes Arteritis de Takayasu	GRANULOMATOSAS
Vasos Medianos	Panarteritis Nodosa (PAN) Enfermedad de Kawasaki	
Vasos Pequeños	Vasculitis ANCA Vasculitis por Inmunocomplejos	Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (GEPA) Poliangeítis Microscópica (PAM) Vasculitis IgA Vasculitis Crioglobulinémica Enfermedad anti-membrana basal Vasculitis Urticariforme Hipocomplementémica
Vasos Tamaño Variable Localizadas Asociadas a enfermedad Sistémica De etiología Probable		Behçet, Cogan SNC, PAN cutánea AR, LES VHB, VHC, fármacos

Vasculitis & Clasificación

Vasos Grandes	Arteritis de Células Gigantes Arteritis de Takayasu	GRANULOMATOSAS
Vasos Medianos	Panarteritis Nodosa (PAN) Enfermedad de Kawasaki	
Vasos Pequeños	Vasculitis ANCA Vasculitis por Inmunocomplejos RESPUESTA TIPO III POLIINMUNES VÍA COMPLEMENTO	Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (GEPA) Poliangeítis Microscópica (PAM) NECROTIZANTES Vasculitis IgA Vasculitis Crioglobulinémica Enfermedad anti-membrana basal Vasculitis Urticariforme Hipocomplementémica
Vasos Tamaño Variable Localizadas Asociadas a enfermedad Sistémica De etiología Probable		Behçet, Cogan SNC, PAN cutánea AR, LES VHB, VHC, fármacos

Vasculitis & Clasificación

Vasos Grandes	Arteritis de Células Gigantes Arteritis de Takayasu	GRANULOMATOSAS
Vasos Medianos	Panarteritis Nodosa (PAN) Enfermedad de Kawasaki	
Vasos Pequeños	Vasculitis ANCA Vasculitis por Inmunocomplejos	Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (GEPA) Poliangeítis Microscópica (PAM) NECROTIZANTES
	RESPUESTA TIPO II PAUCIINMUNES VÍA COMPLEMENTO	
	RESPUESTA TIPO III POLIINMUNES VÍA COMPLEMENTO	Vasculitis IgA Vasculitis Crioglobulinémica Enfermedad anti-membrana basal Vasculitis Urticariforme Hipocomplementémica
Vasos Tamaño Variable Localizadas Asociadas a enfermedad Sistémica De etiología Probable		Behçet, Cogan SNC, PAN cutánea AR, LES VHB, VHC, fármacos

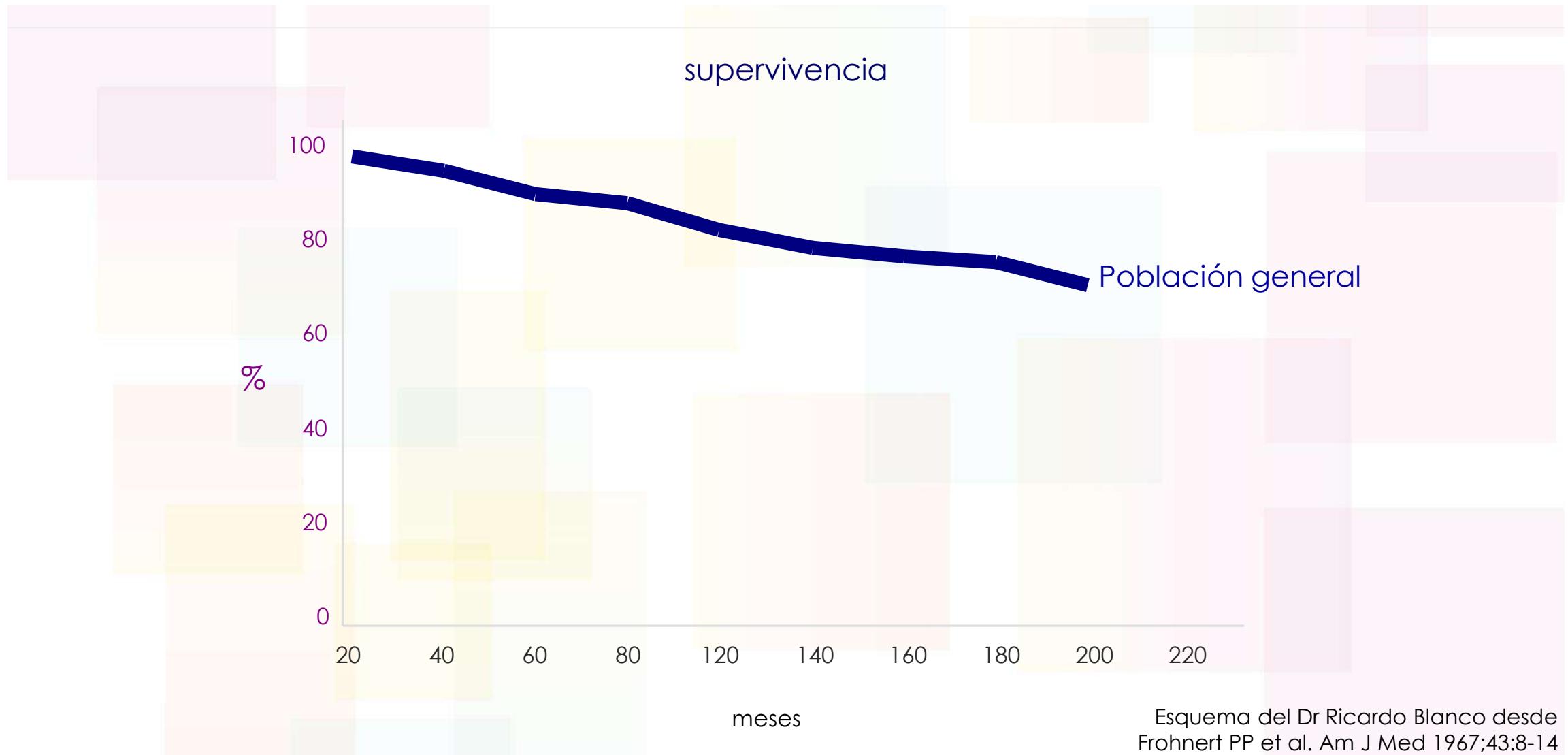
Vasculitis & Clasificación

Vasos Grandes	Arteritis de Células Gigantes Arteritis de Takayasu	GRANULOMATOSAS
Vasos Medianos	Panarteritis Nodosa (PAN) Enfermedad de Kawasaki	
Vasos Pequeños	Vasculitis ANCA Vasculitis por Inmunocomplejos	Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (GEPA) Poliangeítis Microscópica (PAM) NECROTIZANTES
	RESPUESTA TIPO II PAUCIINMUNES VÍA COMPLEMENTO	
	RESPUESTA TIPO III POLIINMUNES VÍA COMPLEMENTO	Vasculitis IgA Vasculitis Crioglobulinémica Enfermedad anti-membrana basal Vasculitis Urticariforme Hipocomplementémica
Vasos Tamaño Variable Localizadas Asociadas a enfermedad Sistémica De etiología Probable	Behçet, Cogan SNC, PAN cutánea AR, LES VHB, VHC, fármacos	

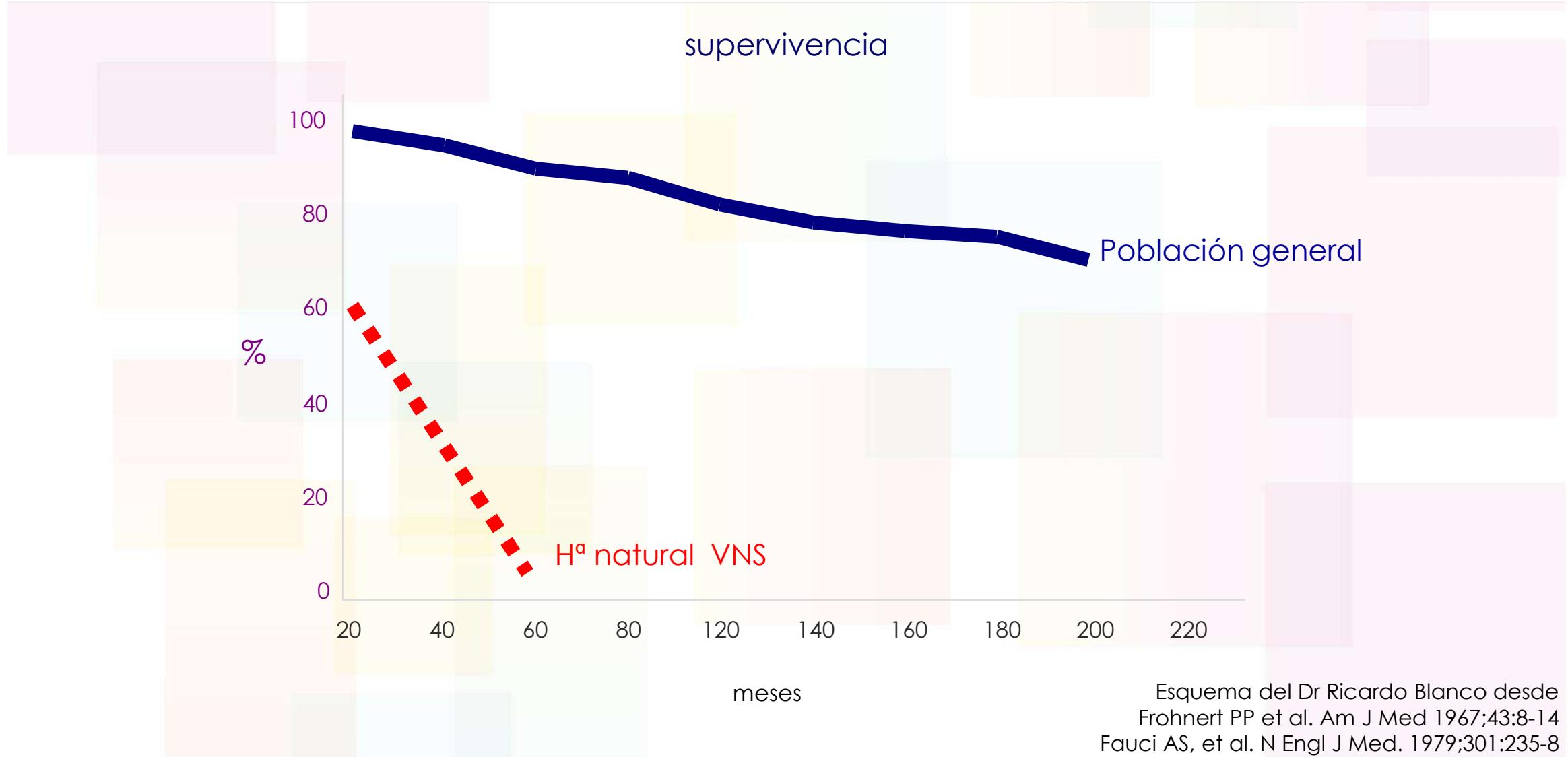


- “Carl Seufarth de Gernsbach, **27 años**, oficial de sastre, llegó el 4 de mayo de **1865**, a las 10:00 en el mañana a la clínica médica de Friburgo, era una persona demacrada tenía una piel inusualmente pálida, labios, mucosa oral y conjuntiva; el pulso era muy rápido, y **el paciente se sentía tan débil que inmediatamente tenía que ir a la cama**.
- ***El paciente era uno de aquellos pacientes a los que ya se les puede dar el pronóstico antes que el diagnóstico; la primera impresión era el de un alma perdida cuyos pocos días restantes podían ser contados***”

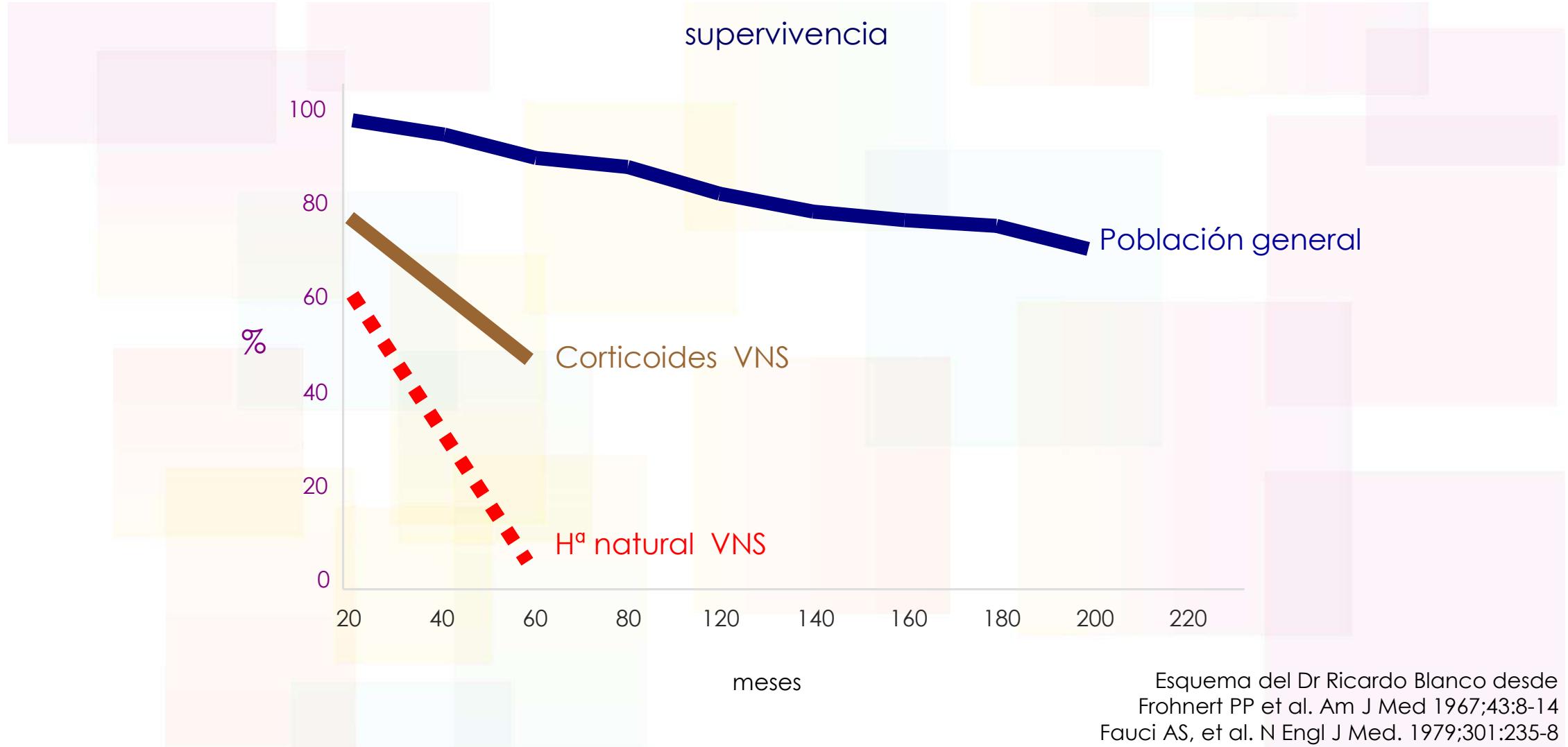
VASCULITIS NECROTIZANTES SISTÉMICAS



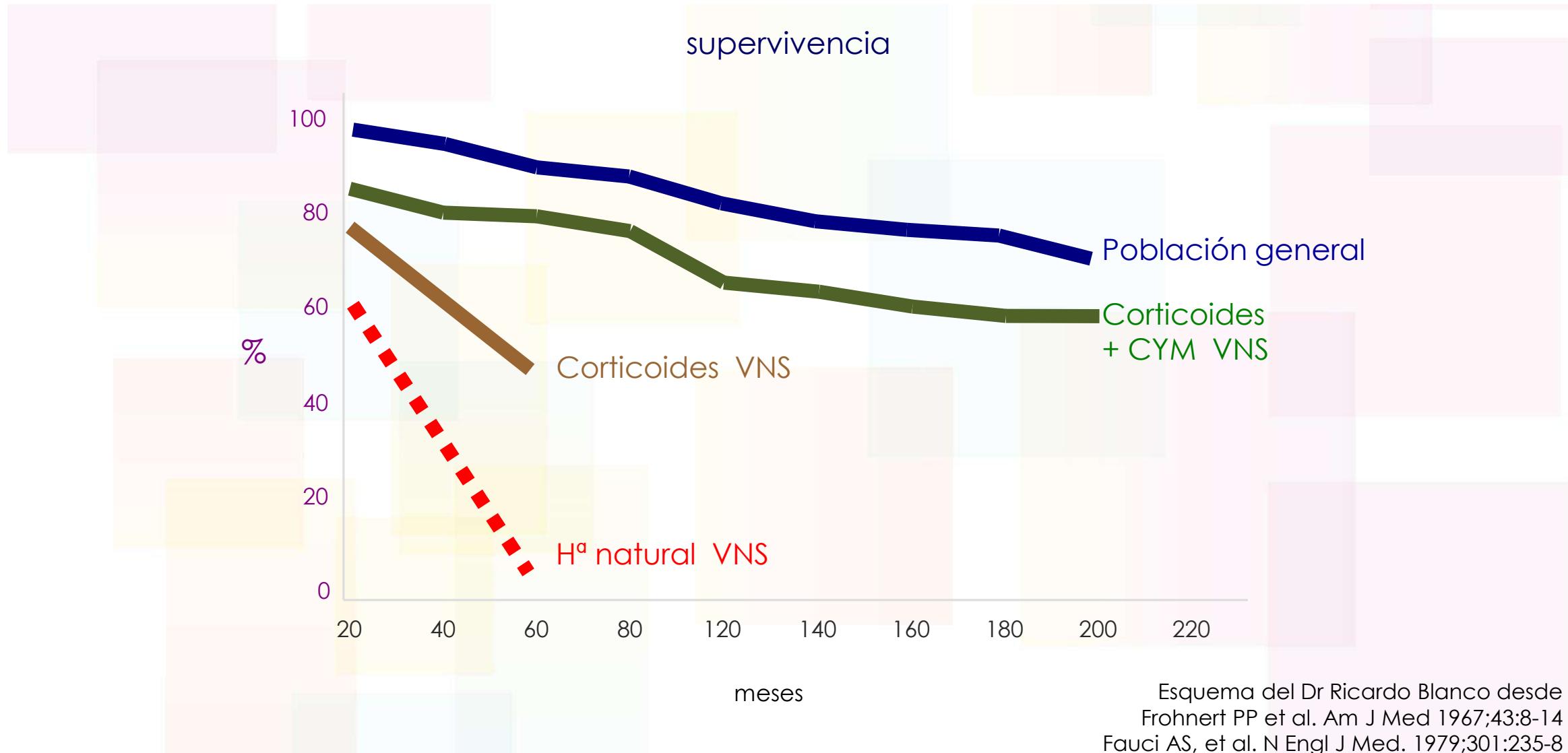
VASCULITIS NECROTIZANTES SISTÉMICAS



VASCULITIS NECROTIZANTES SISTÉMICAS



VASCULITIS NECROTIZANTES SISTÉMICAS

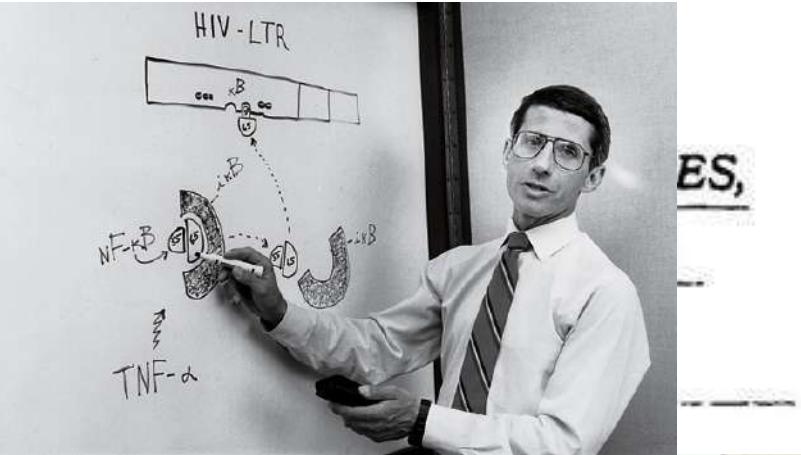


Estrategias de tratamiento

- Tratamiento clásico:
 - Corticoides + Ciclofosfamida
- Tratamiento actual: ahorrar CYM
 - Nuevas pautas: CYM iv
 - Nuevos fármacos: RTX
 - Nuevas estrategias: Según gravedad & inducción y mantenimiento (EULAR 2016 / ACR 2021)
 - GEPA: Recomendaciones ACR 2021
- Tratamiento futuro: ahorrar corticoides
 - Nuevas estrategias: Menor dosis de corticoides
 - Nuevos fármacos: Bloquear el complemento

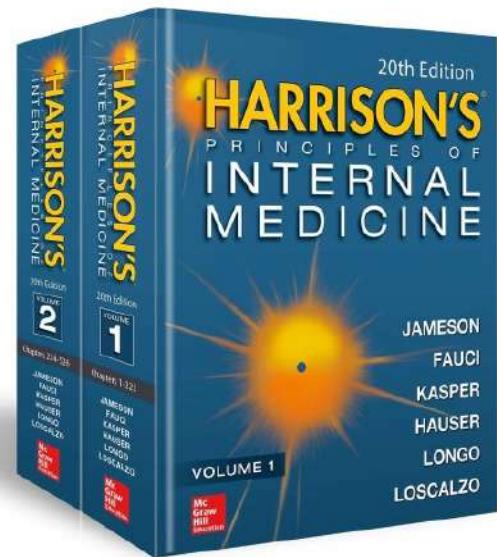
Estrategias de tratamiento

- **Tratamiento clásico:**
 - **Corticoides + Ciclofosfamida**
- Tratamiento actual: ahorrar CYM
 - Nuevas pautas: CYM iv
 - Nuevos fármacos: RTX
 - Nuevas estrategias: Según gravedad & inducción y mantenimiento (EULAR 2016 / ACR 2021)
 - GEPA: Recomendaciones ACR 2021
- Tratamiento futuro: ahorrar corticoides
 - Nuevas estrategias: Menor dosis de corticoides
 - Nuevos fármacos: Bloquear el complemento



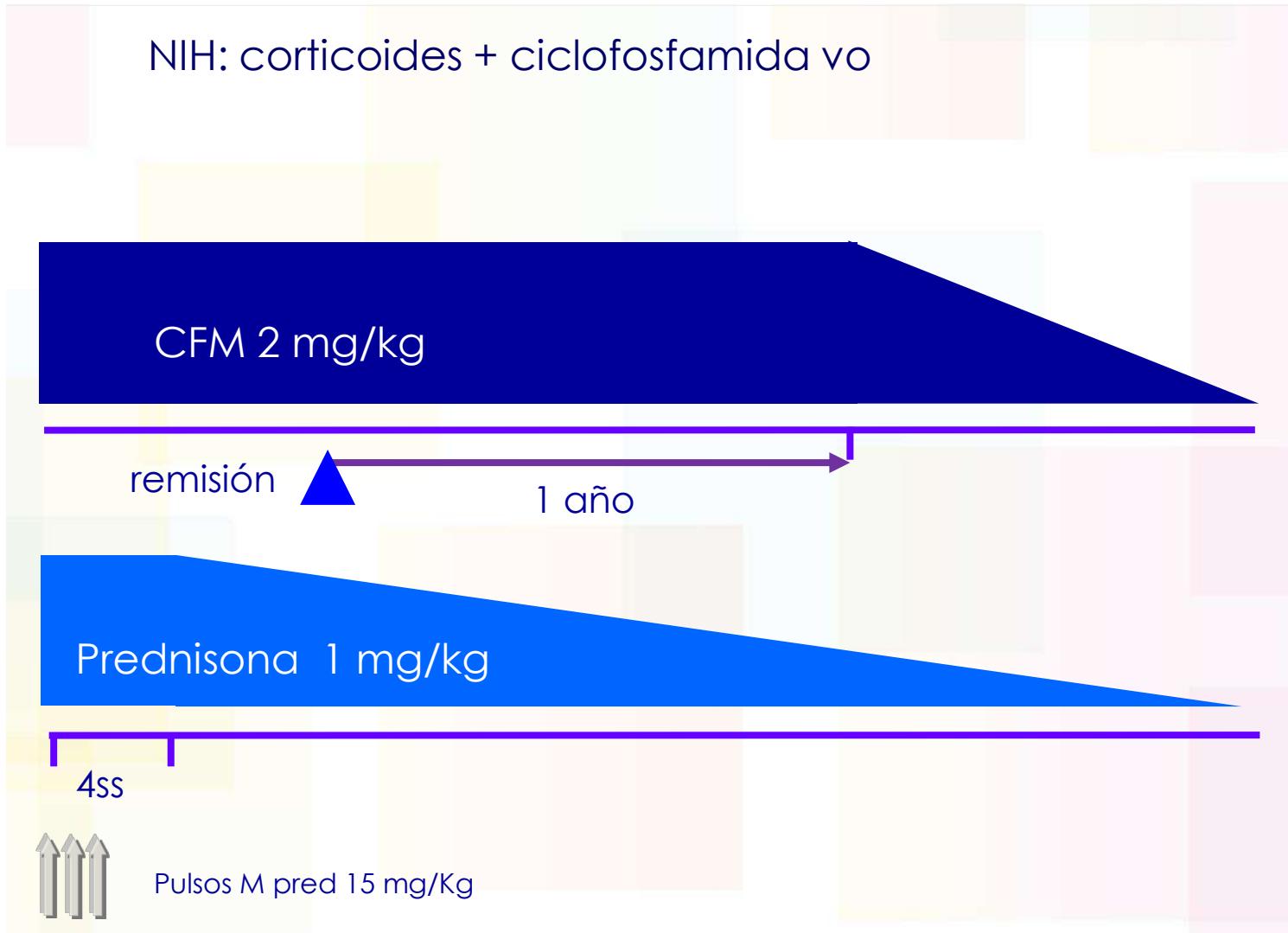
ES,

RARE CANCER IN 41 HOMOS





Tratamiento clásico



Tratamiento clásico

		NIH 1992	Groos 2000
	pacientes, n	158	155
	seguimiento	8 años	7 años
refractarias (25-43%)	remisión completa	75%	53%
recurrencias (50-70%)	recurrencias	50%	71%
efectos 2os	mielodisplasia	2%	8%
	neoplasia sólida	2,8%	4,5%
	infección grave	46%	26%
mortalidad (15-20%)	mortalidad	20%	14%

Esquema del Dr Ricardo Blanco fundamentado en
Reinhold-Keller et al. Arthritis Rheum. 2000; 43:1021-32
Hoffman GS, et al. Ann Intern Med 1992;116:488-98

Tratamiento clásico

- Cualquier neoplasia: x 2.4
- Cáncer de vejiga: x 33
- Linfomas: x 11

		NIH 1992	Groos 2000
	pacientes, n	158	155
	seguimiento	8 años	7 años
refractarias (25-43%)	remisión completa	75%	53%
recurrencias (50-70%)	recurrencias	50%	71%
efectos 2os	mielodisplasia	2%	8%
	neoplasia sólida	2,8%	4,5%
	infección grave	46%	26%
mortalidad (15-20%)	mortalidad	20%	14%

Esquema del Dr Ricardo Blanco fundamentado en
Reinhold-Keller et al. Arthritis Rheum. 2000; 43:1021-32
Hoffman GS, et al. Ann Intern Med 1992;116:488-98

Estrategias de tratamiento

- Tratamiento clásico:
 - Corticoides + Ciclofosfamida
- **Tratamiento actual: ahorrar CYM**
 - Nuevas pautas: CYM iv
 - Nuevos fármacos: RTX
 - Nuevas estrategias: Según gravedad & inducción y mantenimiento (EULAR 2016 / ACR 2021)
 - GEPA: Recomendaciones ACR 2021
- Tratamiento futuro: ahorrar corticoides
 - Nuevas estrategias: Menor dosis de corticoides
 - Nuevos fármacos: Bloquear el complemento

Nuevas Pautas: CYM iv

		(n) ev/vo	dosis pulso CFM	vasculitis	
estudios randomizados	▪ Haubitz , 1998	22/25	0.75 g/ m ² / 4 sem	WG/PAM	
	▪ Adu, 1997	24/30	15 mg/ kg/ 3 sem	WG/PAM/cPAN	
	▪ Guillevin, 1997	27/23	0.75/m ² / 3 sem	WG	
	▪ de Groot, 2009	76/73	15 mg/ kg/ 2-3 sem	WG/PAM/GMN	
CYM vo: 2 mg/kg/día		Modificada por Dr Ricardo Blanco desde Haubitz et al. Arthritis Rheum 1998;41:1835-44 Adu et al QJM 1997; 90:401-9 Guillevin et al. Arthritis Rheum 1997;40:2187-98 Groot K et al. Ann Intern Med. 2009;150: 670-80			

Nuevas Pautas: CYM iv

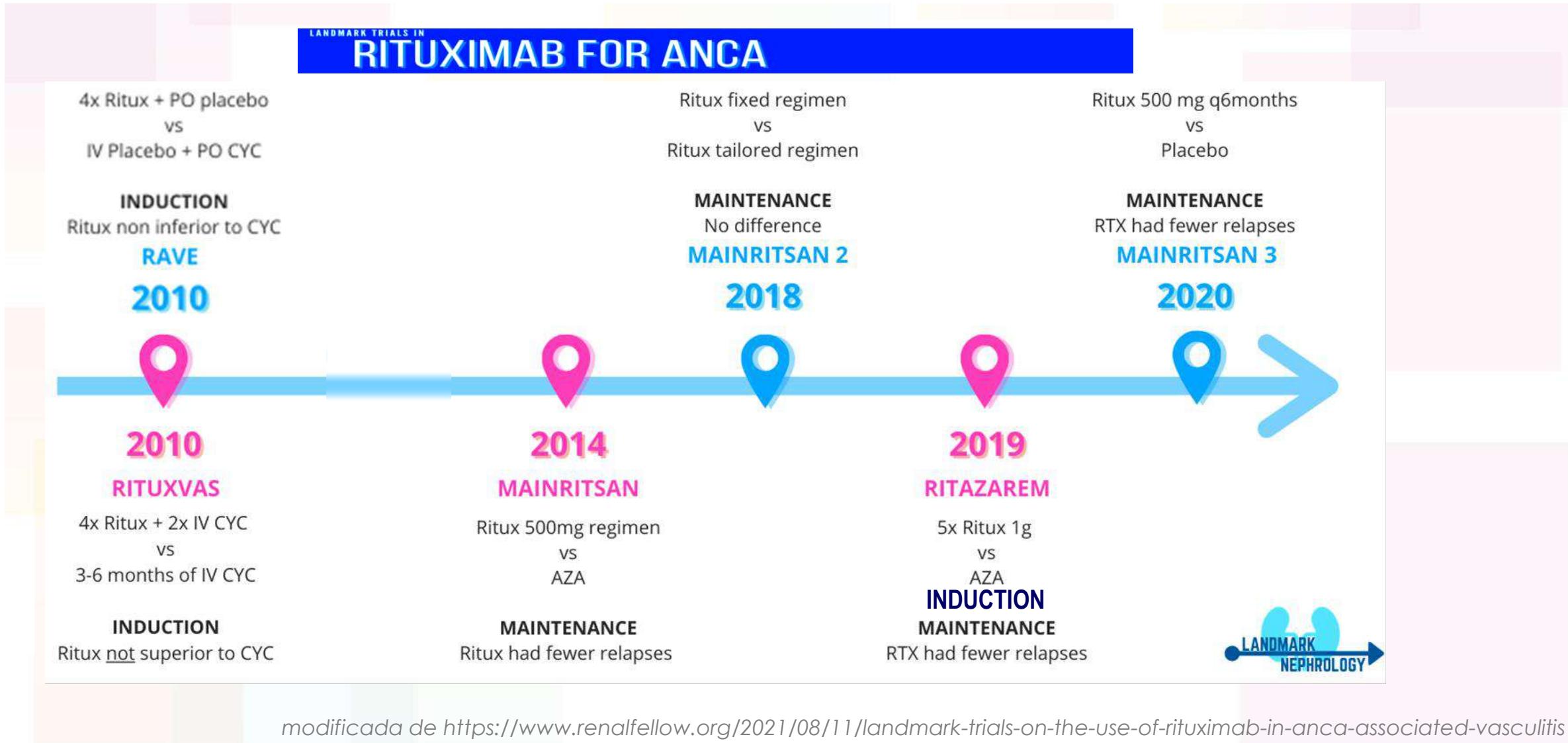
		(n) ev/vo	dosis pulso CFM	vasculitis
estudios randomizados	▪ Haubitz , 1998	22/25	0.75 g/ m ² / 4 sem	WG/PAM 
	▪ Adu, 1997	24/30	0.75 g/ m ² / 4 sem	WG/PAM/cPAN 
	▪ Guillemin, 1997	27/23	0.75/m ² / 3 sem	WG 
	▪ de Groot, 2009	76/73	15 mg/ kg/ 2-3 sem	WG/PAM/GMN 

CYM vo: 2 mg/kg/día

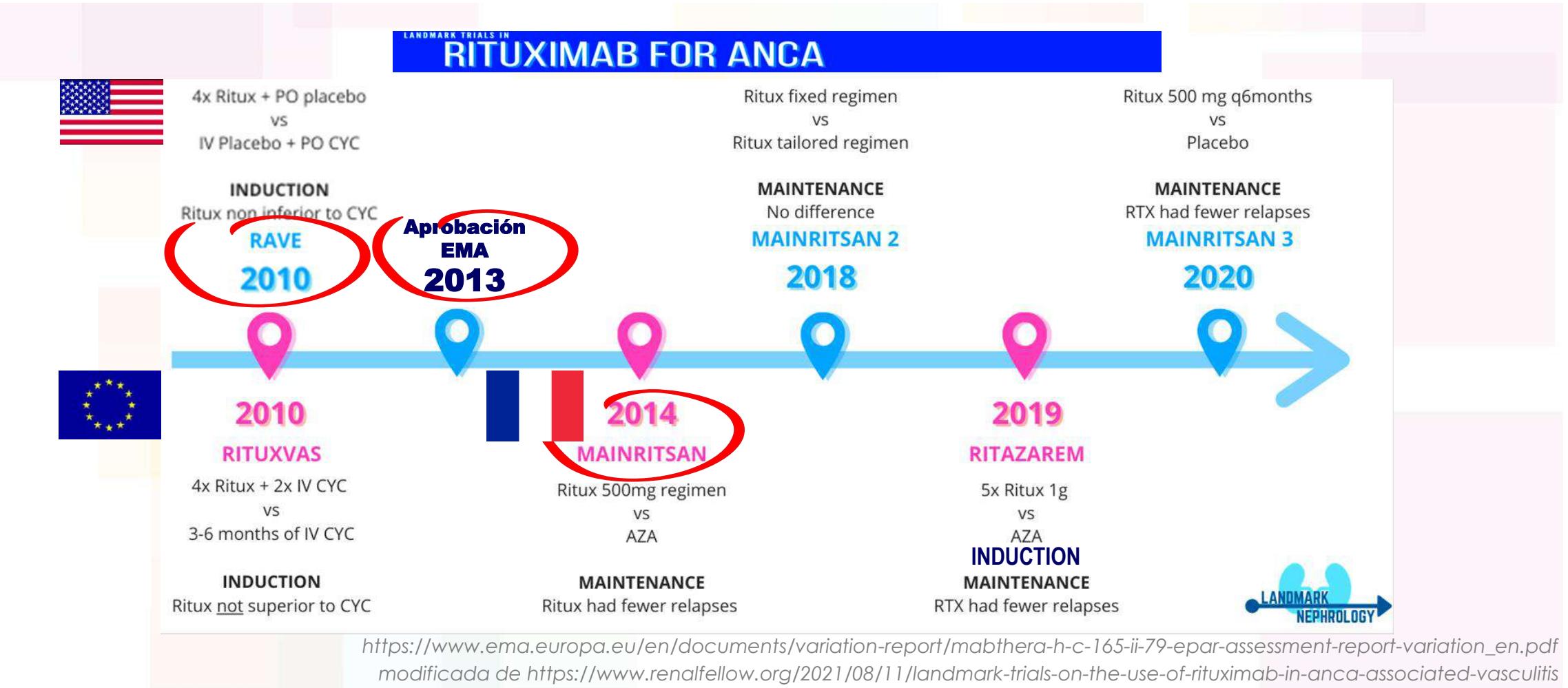
Modificada por Dr Ricardo Blanco desde
 Haubitz et al. Arthritis Rheum 1998;41:1835-44
 Adu et al QJM 1997; 90:401-9
 Guillevin et al. Arthritis Rheum 1997;40:2187-98
 Groot K et al. Ann Intern Med. 2009;150: 670-80

Se demuestra que es igual de eficaz pero con mucha menor toxicidad

Nuevos fármacos: RTX



Nuevos fármacos: RTX



Nuevos fármacos: RTX

RITUXVAS



nuevos fármacos: RTX



RAVE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JULY 15, 2010

VOL. 363 NO. 3

Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

Rachel B. Jones, M.R.C.P., M.D., Jan Willem Cohen Tervaert, M.D., Ph.D., Thomas Hauser, M.D., Raashid Luqmani, D.M., F.R.C.P., F.R.C.P.(E.), Matthew D. Morgan, M.R.C.P., Ph.D., Chen Au Peh, F.R.A.C.P., Ph.D., Caroline O. Savage, Ph.D., F.R.C.P., F.Med.Sci., Märten Segelmark, M.D., Ph.D., Vladimir Tesar, M.D., Ph.D., Pieter van Paassen, M.D., Ph.D., Dorothy Walsh, B.S.C.N., Michael Walsh, M.D., F.R.C.P.(C.), Kerstin Westman, M.D., Ph.D., and David R.W. Jayne, M.D., F.R.C.P., for the European Vasculitis Study Group

ORIGINAL ARTICLE

Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

John H. Stone, M.D., M.P.H., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Robert Spiera, M.D., Philip Seo, M.D., M.H.S., Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D., E. William St. Clair, M.D., Anthony Turkiewicz, M.D., Nadia K. Tchao, M.D., Lisa Webber, R.N., Linna Ding, M.D., Ph.D., Lourdes P. Sejismundo, R.N., B.S.N., Kathleen Mieras, C.C.R.P., David Weitzenkamp, Ph.D., David Ikle, Ph.D., Vicki Seyfert-Margolis, Ph.D., Mark Mueller, B.S., C.C.R.P., Paul Brunetta, M.D., Nancy B. Allen, M.D., Fernando C. Fervenza, M.D., Ph.D., Duvuru Geetha, M.D., Karina A. Keogh, M.D., Eugene Y. Kissin, M.D., Paul A. Monach, M.D., Ph.D., Tobias Peikert, M.D., Coen Stegeman, M.D., Ph.D., Steven R. Ytterberg, M.D., and Ulrich Specks, M.D., for the RAVE-ITN Research Group*

Nuevos fármacos: RTX

RITUXVAS



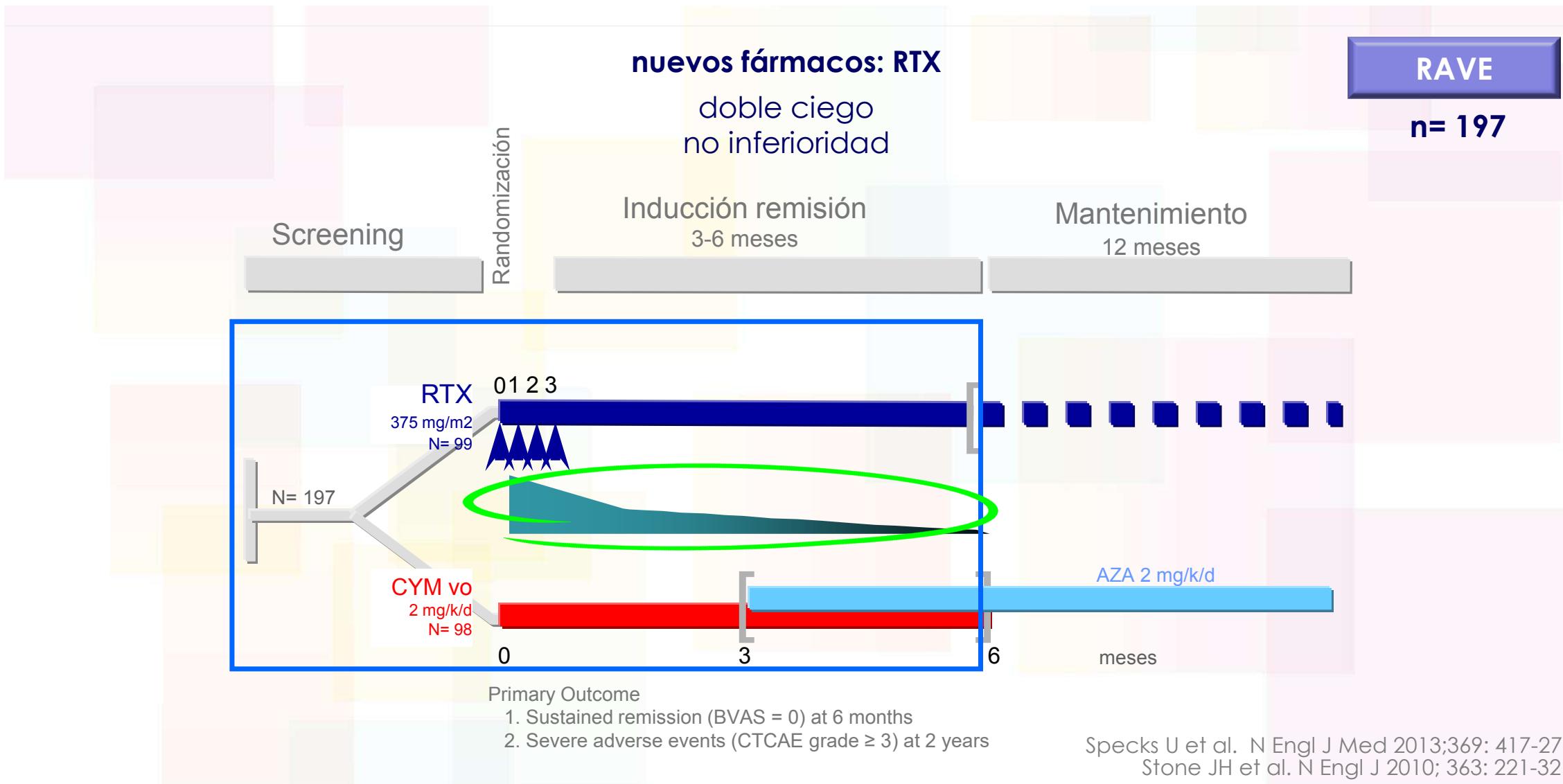
nuevos fármacos: RTX
inducción remisión

RAVE



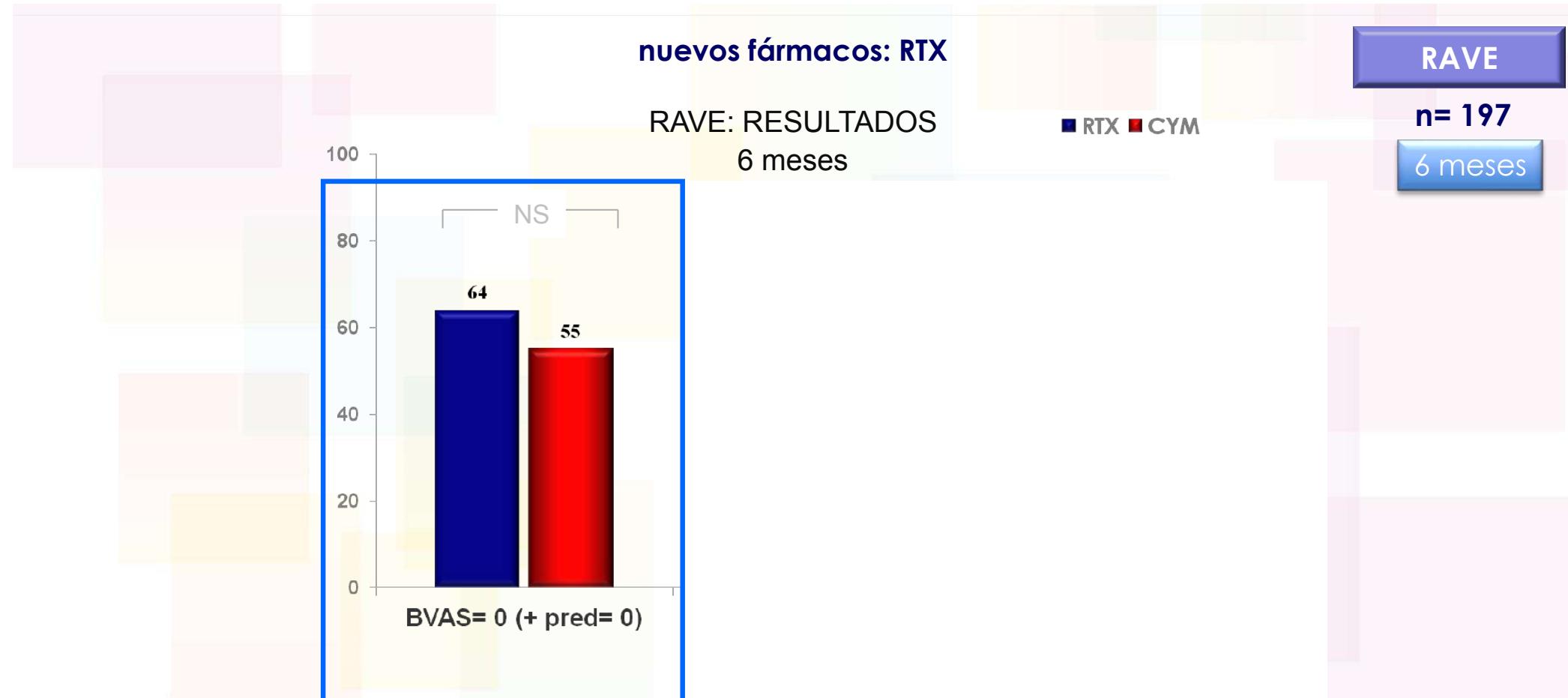
	RITUXVAS	RAVE
• N pacientes	44	197
• Diseño	abierto	doble ciego
• Población (ANCAs+)	vasculitis nuevas Wegener, PAM & GMN localizadas	Nuevas y refractarias Wegener y PAM
• Randomización	discutible	correcta
• CYM	ev (2 bolos CYM en grupo RTX)	vo (no CYM en grupo RTX)
• Resultados: RTX vs CYM	RTX igual CYM	en refractarias RTX superior

Nuevos fármacos: RTX

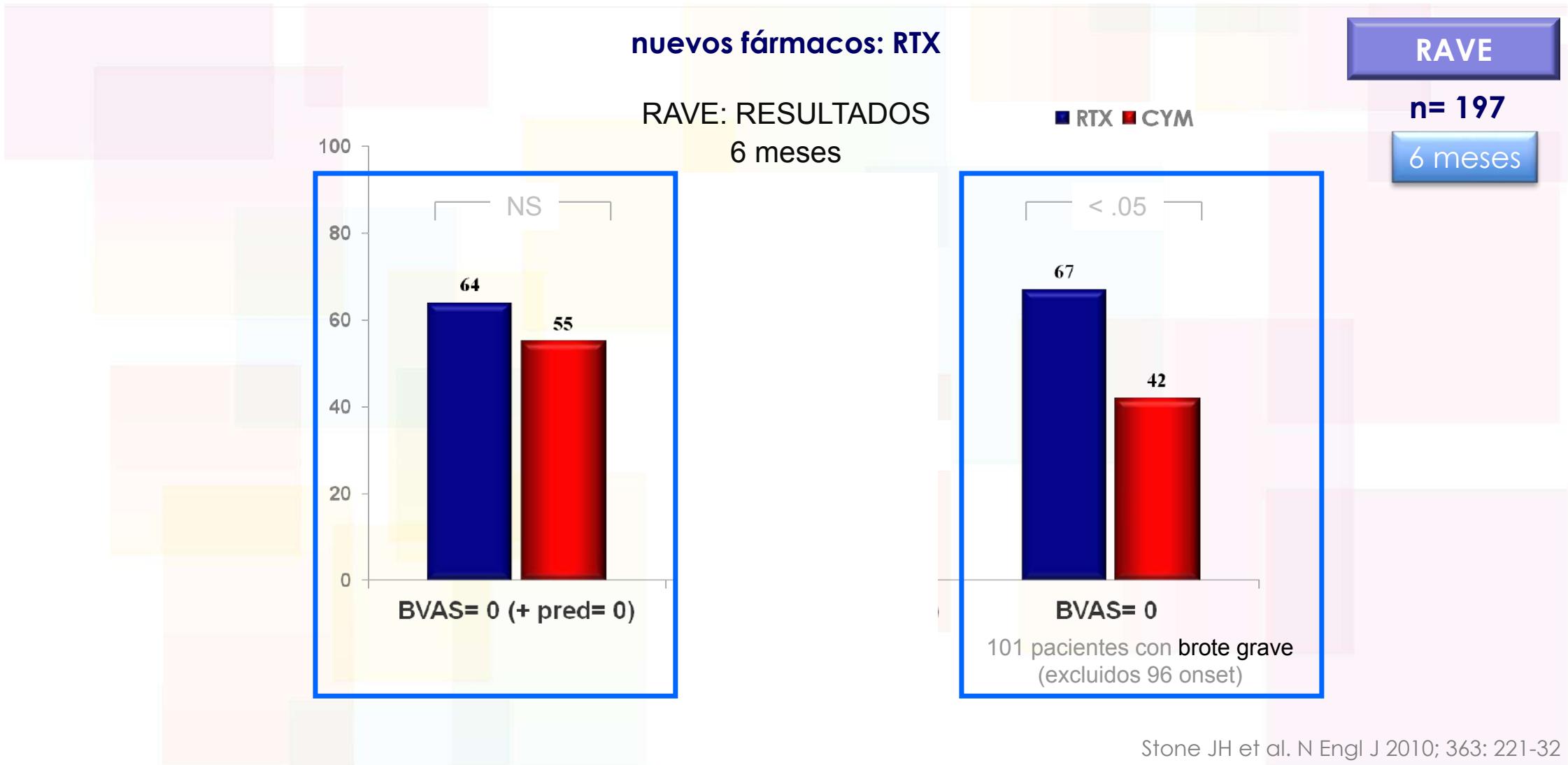


Specks U et al. N Engl J Med 2013;369: 417-27
Stone JH et al. N Engl J 2010; 363: 221-32

Nuevos fármacos: RTX



Nuevos fármacos: RTX



Nuevos fármacos: RTX

nuevos fármacos: RTX
RTX: menos neoplasias

Cambridge, UK

n= 323

N= 323 vasc ANCA
Sgto: 2000-14

Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis

Emma E van Daalen,¹ Raffaella Rizzo,^{2,3} Andreas Kronbichler,^{3,4} Ron Wolterbeek,⁵
Jan A Bruijn,¹ David R Jayne,³ Ingeborg M Bajema,¹ Chinar Rahmattulla^{1,3}

Table 4 Relative risks (RR) according to treatment category

Treatment*	RR (95% CI)†	p Valuet
Only cyclophosphamide vs only rituximab	4.61 (1.16 to 39.98)	0.03
Only cyclophosphamide vs both	3.05 (1.40 to 7.35)	0.003
Only cyclophosphamide vs none	1.48 (0.60 to 4.36)	0.52

Nuevos fármacos: RTX

nuevos fármacos: RTX
mantenimiento

MAINRITSAN

n= 114

prospectivo abierto randomizado
n=114

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

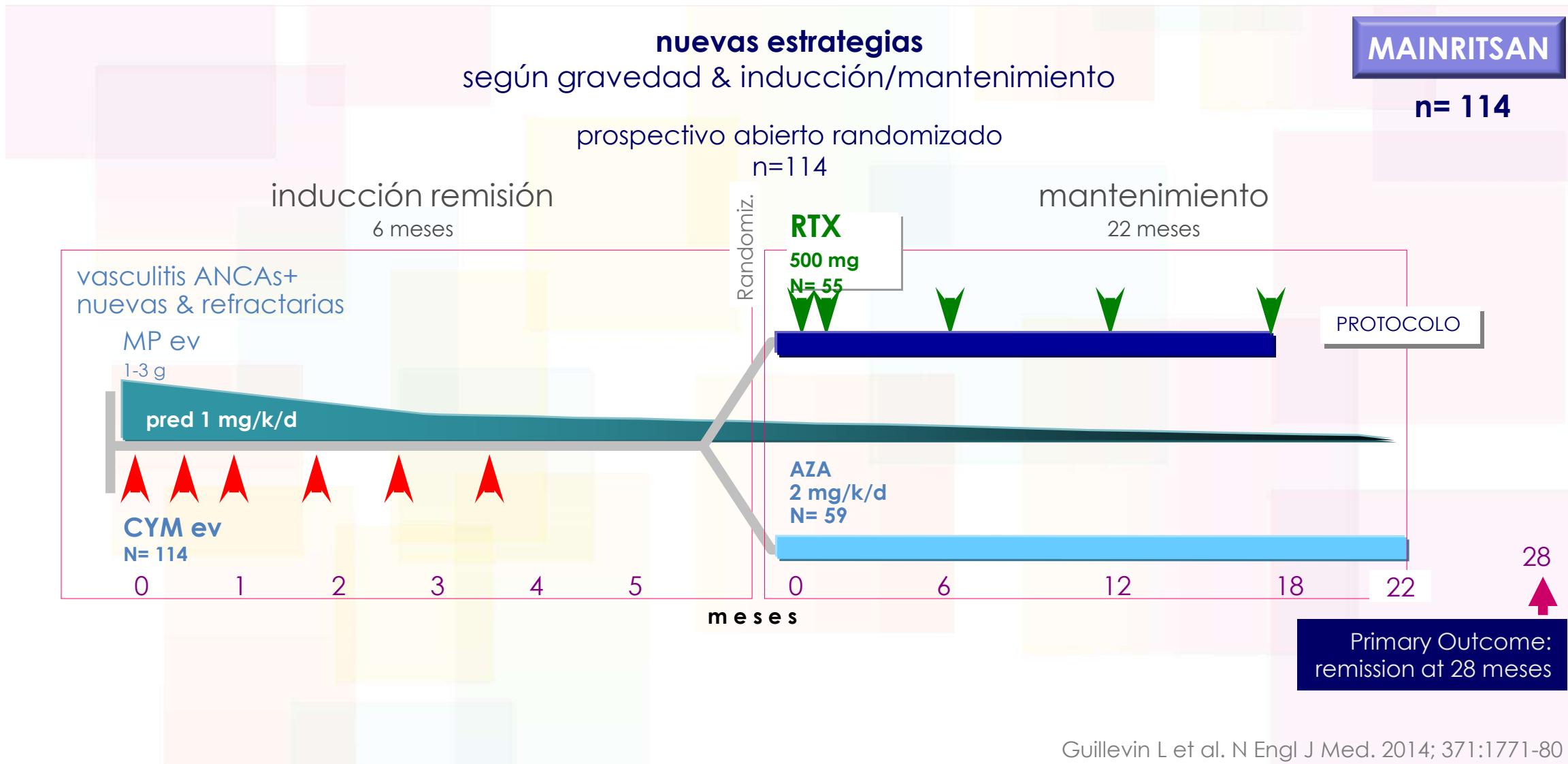
NOVEMBER 6, 2014

VOL. 371 NO. 19

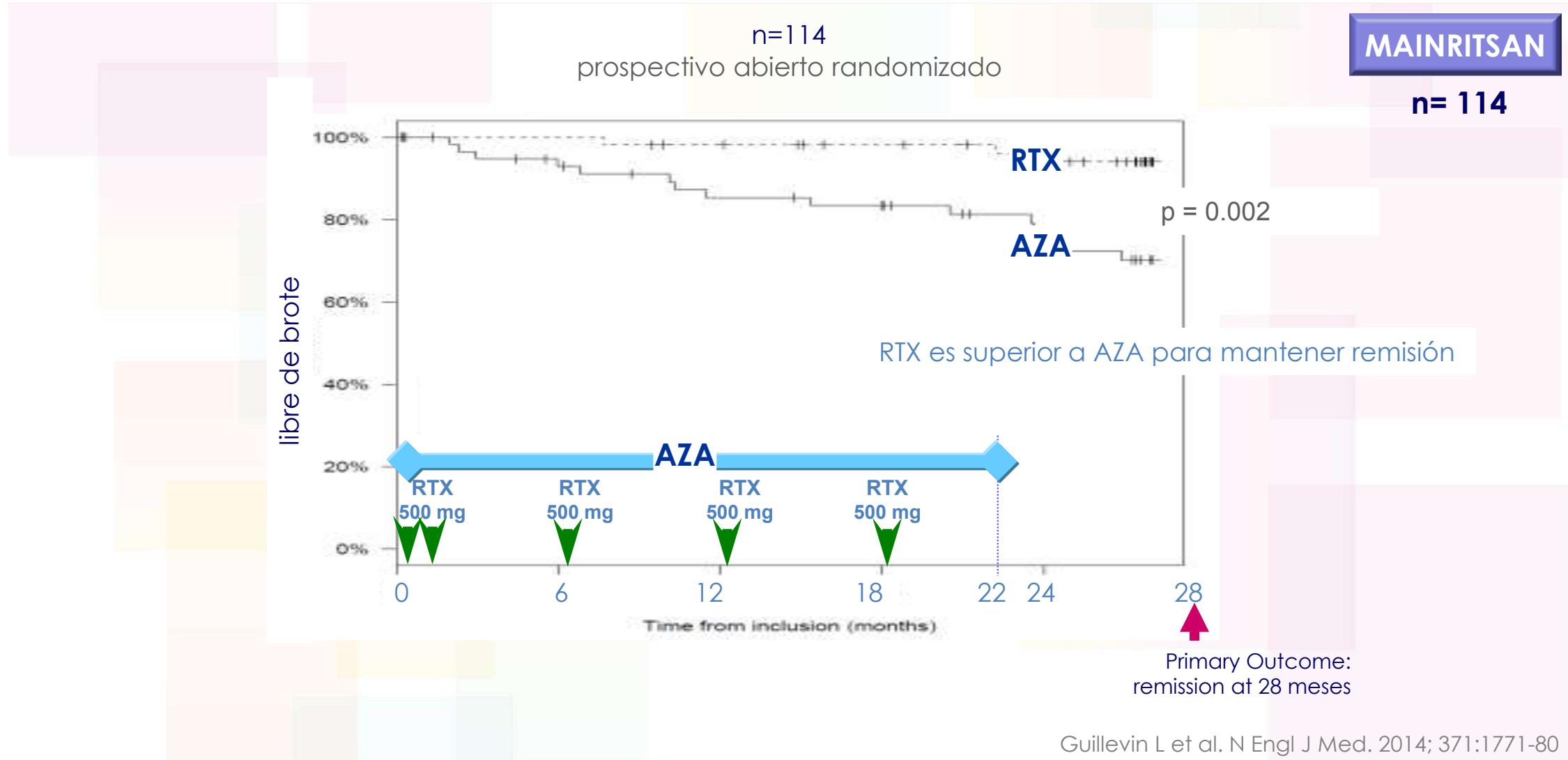
Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis

L. Guillevin, C. Pagnoux, A. Karras, C. Khouatra, O. Aumaître, P. Cohen, F. Maurier, O. Decaux, J. Ninet, P. Gobert, T. Quémeneur, C. Blanchard-Delaunay, P. Godmer, X. Puéchal, P.-L. Carron, P.-Y. Hatron, N. Limal, M. Hamidou, M. Ducret, E. Daugas, T. Papo, B. Bonnotte, A. Mahr, P. Ravaud, and L. Mouthon, for the French Vasculitis Study Group*

Nuevos fármacos: RTX



Nuevos fármacos: RTX



Nuevas Estrategias: Según gravedad & inducción/mantenimiento

nuevas estrategias según gravedad & inducción/mantenimiento

ACR 2021

Recommendation

EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis

M Yates,^{1,2} R A Watts,^{2,3} I M Bajema,⁴ M C Cid,⁵ B Crestani,⁶ T Hauser,⁷ B Hellmich,⁸ J U Holle,⁹ M Laudien,¹⁰ M A Little,¹¹ R A Luqmani,¹² A Mahr,¹³ P A Merkel,¹⁴ J Mills,¹⁵ J Mooney,¹ M Segelmark,^{16,17} V Tesar,¹⁸ K Westman,¹⁹ A Vaglio,²⁰ N Yal n da ,²¹ D R Jayne,²² C Mukhtyar¹

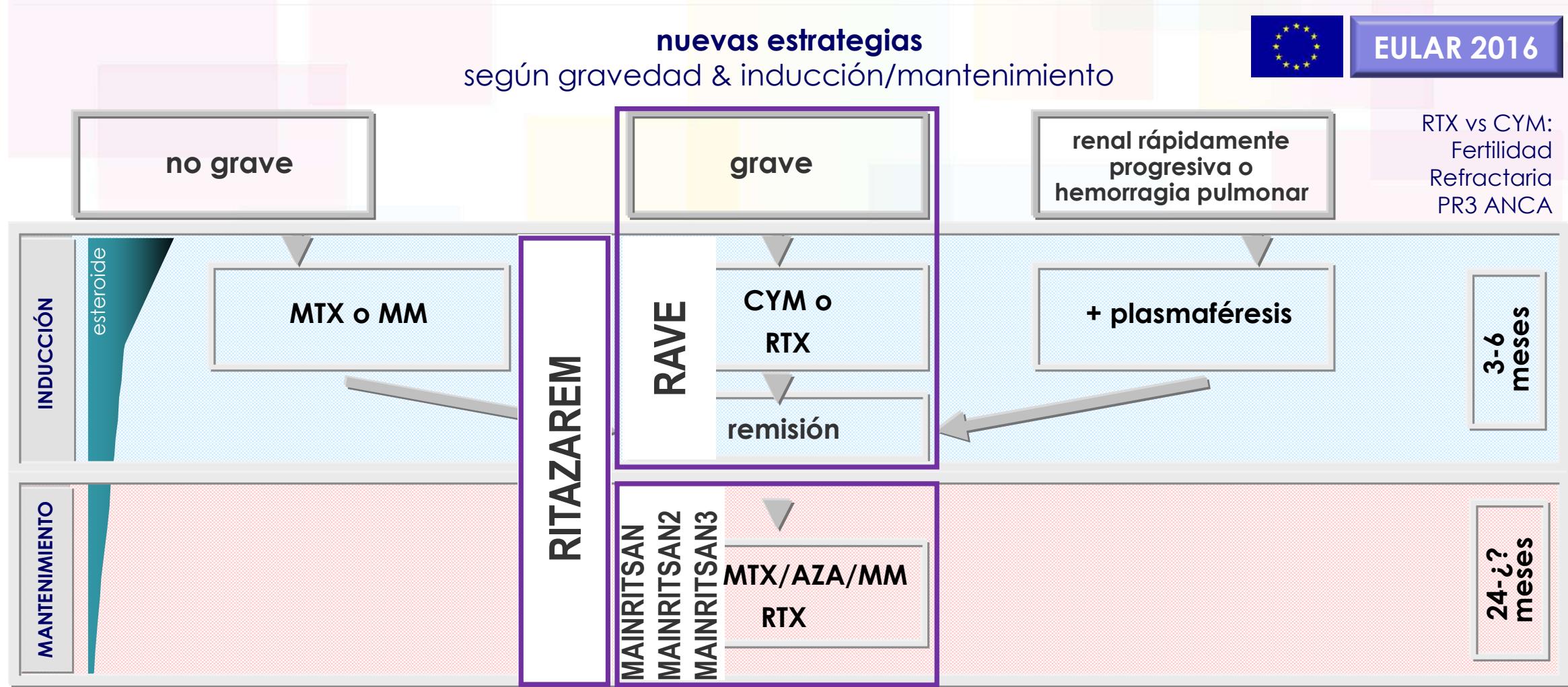
AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Arthritis Care & Research
Vol. 73, No. 8, August 2021, pp 1088-1105
DOI 10.1002/acr.24634
  2021, American College of Rheumatology

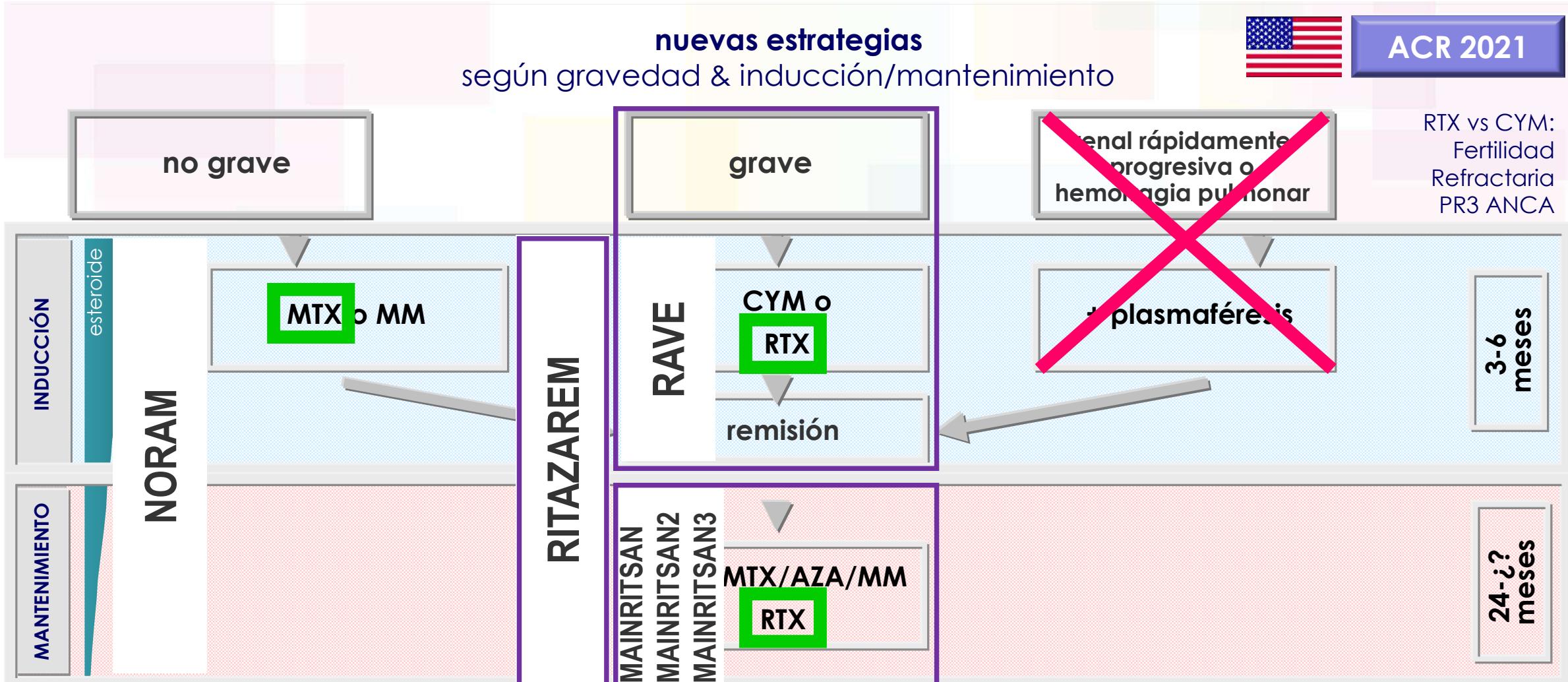
2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis

Sharon A. Chung,¹ Carol A. Langford,² Mehrdad Maz,³  Andy Abril,⁴ Mark Gorelik,⁵ Gordon Guyatt,⁶ Amy M. Archer,⁷ Doyt L. Conn,⁸  Kathy A. Full,⁹ Peter C. Grayson,¹⁰  Maria F. Ibarra,¹¹ Lisa F. Imundo,⁵ Susan Kim,¹ Peter A. Merkel,¹²  Rennie L. Rhee,¹²  Philip Seo,¹³ John H. Stone,¹⁴  Sangeeta Sule,¹⁵  Robert P. Sundel,¹⁶ Omar I. Vitobaldi,¹⁷ Ann Warner,¹⁸ Kevin Byram,¹⁹ Anisha B. Dua,⁷ Nedaa Husainat,²⁰  Karen E. James,²¹ Mohamad A. Kalot,²²  Yih Chang Lin,²³ Jason M. Springer,³  Marat Turgunbaev,²⁴ Alexandra Villa-Forte,² Amy S. Turner,²⁴  and Reem A. Mustafa²⁵ 

Nuevas Estrategias: Según gravedad & inducción/mantenimiento



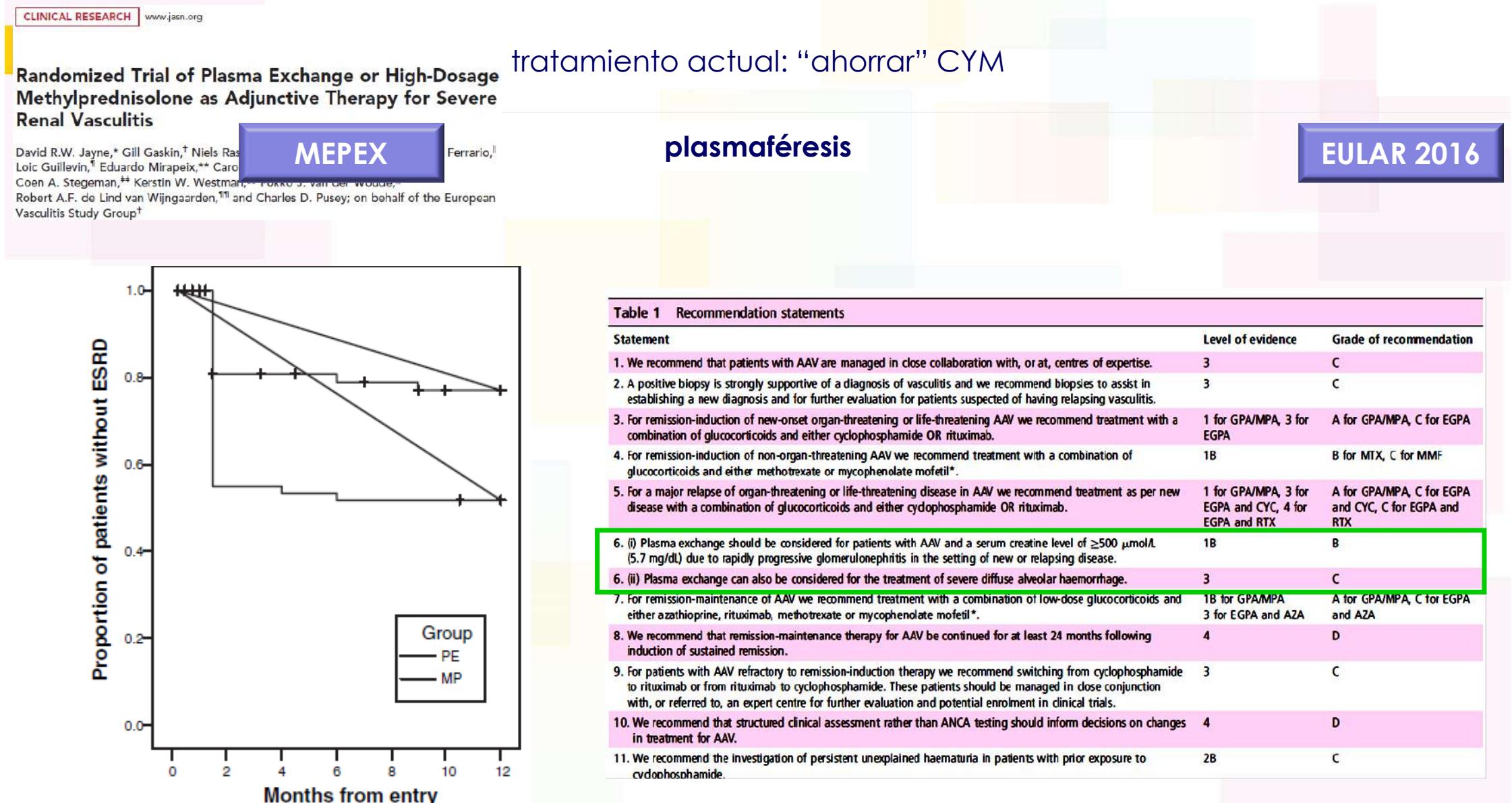
Nuevas Estrategias: Segundo gravedad & inducción/mantenimiento



Chung SA et al. Arthritis Rheumatol 2021;73:1366-83

Realizada por Dr Ricardo Blanco desde M Yates et al. Ann Rheum Dis 2016;75:1583-1594

Nuevas Estrategias: Según gravedad & inducción/mantenimiento



Nuevas Estrategias: Segundo gravedad & inducción/mantenimiento

ORIGINAL ARTICLE

Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

M. Walsh, P.A. Merkel, C.-A. Peh, W.M. Szpirer, X. Puéchal, S. Fujimoto, C.M. Hawley, N. Khalidi, O. Floßmann, R. Wald, L.P. Girard, A. Levin, G. Gregorini, L. Harper, W.F. Clark, C. Pagnoux, U. Specks, L. Smyth, V. Tesar, T. Ito-Ihara, J.R. de Zoysa, W. Szczerklik, L.F. Flores-Suárez, S. Carette, L. Guillemin, C.D. Pusey, A.L. Casian, B. Brezina, A. Mazzetti, C.A. McAlear, E. Broadhurst, D. Reidlinger, S. Mehta, N. Ives, and D.R.W. Jayne, for the PEXIVAS Investigators*

tratamiento actual: “ahorrar” CYM

plasmaféresis

PEXIVAS

n = 704

Characteristic

	Plasma Exchange (N=352)	No Plasma Exchange (N=352)	Reduced-Dose Glucocorticoid Regimen (N=353)	Standard-Dose Glucocorticoid Regimen (N=351)
Age — yr	62.8±14.4	63.5±13.7	63.3±14.2	63.1±13.9
Female sex — no. (%)	149 (42.3)	158 (44.9)	156 (44.2)	151 (43.0)
History of vasculitis — no. (%)	35 (9.9)	28 (8.0)	34 (9.6)	29 (8.3)
ANCA subtype — no. (%)				
Proteinase 3	143 (40.6)	143 (40.6)	143 (40.5)	143 (40.7)
Myeloperoxidase	209 (59.4)	209 (59.4)	210 (59.5)	208 (59.3)
Median C-reactive protein level (IQR) — mg/liter	50.9 (13.8–122.8)	42.1 (14.0–97.2)	44.6 (13.0–117.0)	45.5 (14.0–98.0)
Median hemoglobin level (IQR) — g/liter	94 (83–105)	95 (85–105)	95 (84–105)	95 (84.5–105)
Kidney function				
Median serum creatinine level (IQR) — µmol/liter	327 (206–491)	336 (209–495)	320 (190–480)	335 (219–502)
Serum creatinine level ≥500 µmol/liter or undergoing dialysis — no. (%)	101 (28.7)	104 (29.5)	102 (28.9)	103 (29.3)
Undergoing dialysis — no. (%)	66 (18.8)	74 (21)	67 (19.0)	73 (20.8)
Severity of pulmonary hemorrhage — no. (%)				
No hemorrhage	257 (73.0)	256 (72.7)	257 (72.8)	256 (72.9)
Not severe	64 (18.2)	66 (18.8)	65 (18.4)	65 (18.5)
Severe†	31 (8.8)	30 (8.5)	31 (8.8)	30 (8.5)
Planned immunosuppressive treatment — no. (%)				
Intravenous cyclophosphamide	177 (50.3)	177 (50.3)	179 (50.7)	175 (49.9)
Oral cyclophosphamide	120 (34.1)	121 (34.4)	120 (34.0)	121 (34.5)
Rituximab	55 (15.6)	54 (15.3)	54 (15.3)	55 (15.7)

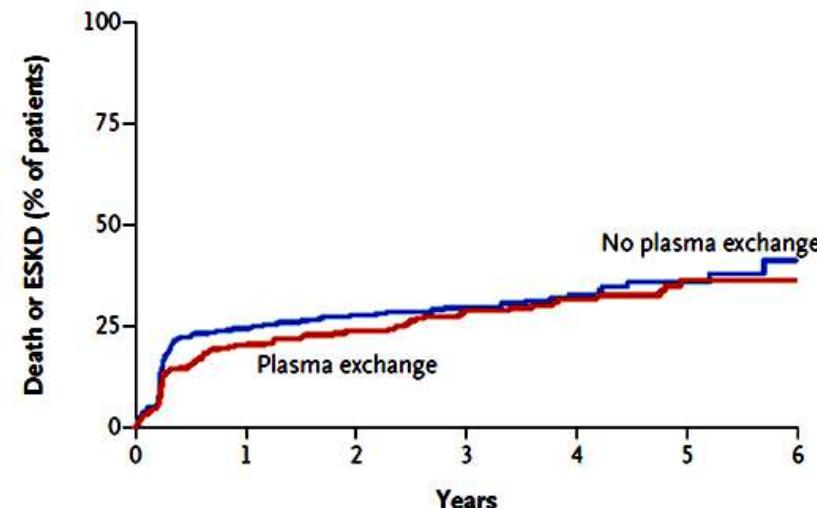
Nuevas Estrategias: Segundo gravedad & inducción/mantenimiento

ORIGINAL ARTICLE

Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

M. Walsh, P.A. Merkel, C.-A. Peh, W.M. Szpir, X. Puéchal, S. Fujimoto, C.M. Hawley, N. Khalidi, O. Floßmann, R. Wald, L.P. Girard, A. Levin, G. Gregorini, L. Harper, W.F. Clark, C. Pagnoux, U. Specks, L. Smyth, V. Tesar, T. Ito-Ihara, J.R. de Zoysa, W. Szczeklik, L.F. Flores-Suárez, S. Carette, L. Guillemin, C.D. Pusey, A.L. Casian, B. Brezina, A. Mazzetti, C.A. McAlear, E. Broadhurst, D. Reidlinger, S. Mehta, N. Ives, and D.R.W. Jayne, for the PEXIVAS Investigators*

A Primary Outcome According to Plasma Exchange



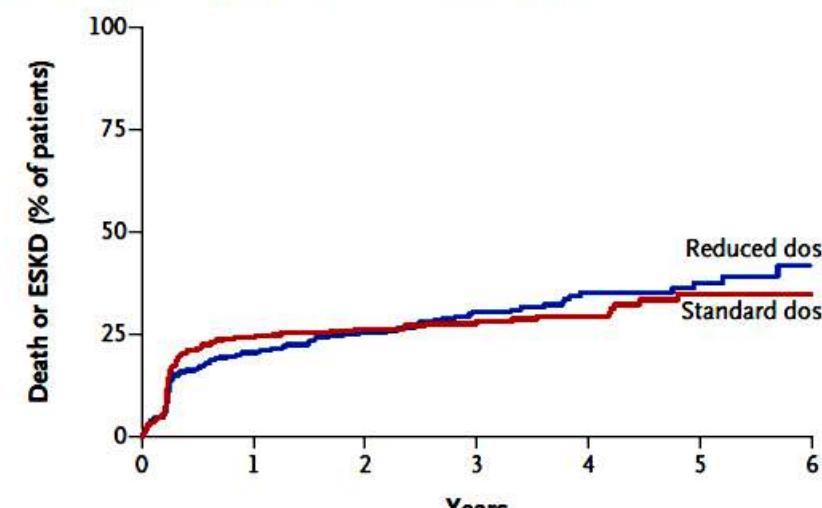
No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
No plasma exchange	352	244	183	136	82	44	10
Plasma exchange	352	252	186	135	82	43	10

plasmaféresis

PEXIVAS

n= 704

B Primary Outcome According to Glucocorticoid Regimen



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
Reduced dose	353	256	185	133	80	48	9
Standard dose	351	240	184	138	84	39	11

Nuevas Estrategias: Según gravedad & inducción/mantenimiento



Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

M. Walsh, P.A. Merkel, C.-A. Peh, W.M. Szpirer, X. Puéchal, S. Fujimoto, C.M. Hawley, N. Khalidi, O. Floßmann, R. Wald, L.P. Girard, A. Levin, G. Gregorini, L. Harper, W.F. Clark, C. Pagnoux, U. Specks, L. Smyth, V. Tesar, T. Ito-Ihara, J.R. de Zoya, W. Szczerlik, L.F. Flores-Suárez, S. Carette, L. Guillemin, C.D. Pusey, A.L. Casian, B. Brezina, A. Mazzetti, C.A. McAlear, E. Broadhurst, D. Reidlinger, S. Mehta, N. Ives, and D.R.W. Jayne, for the PEXIVAS Investigators*

A Primary Outcome According to Plasma Exchange



No. at Risk
No plasma exchange 35:
Plasma exchange 35:

Recommendation: In patients with GPA/MPA with active glomerulonephritis, we conditionally recommend against the routine addition of plasma exchange to remission induction therapy.

Recommendation: In patients with active, severe GPA/MPA with alveolar hemorrhage, we conditionally recommend against adding plasma exchange to remission induction therapies.



tratamiento actual: "ahorrar" CYM

plasmaféresis

PEXIVAS

n= 704

Table 3. Secondary Outcomes.*

Secondary Outcome	Plasma Exchange vs. No Plasma Exchange	Reduced-Dose vs. Standard-Dose Glucocorticoid Regimen
	effect size (95% CI)	
Death from any cause	0.87 (0.58-1.29)	0.78 (0.53-1.17)
End-stage kidney disease	0.81 (0.57-1.13)	0.96 (0.68-1.34)
Sustained remission	1.01 (0.89-1.15)	1.04 (0.92-1.19)
Serious adverse events	1.21 (0.96-1.52)	0.95 (0.75-1.20)
Serious infections at 1 year	1.16 (0.87-1.56)	0.69 (0.52-0.93)

PICO question
informing
recommendation
and discussion
Level of evidence 6

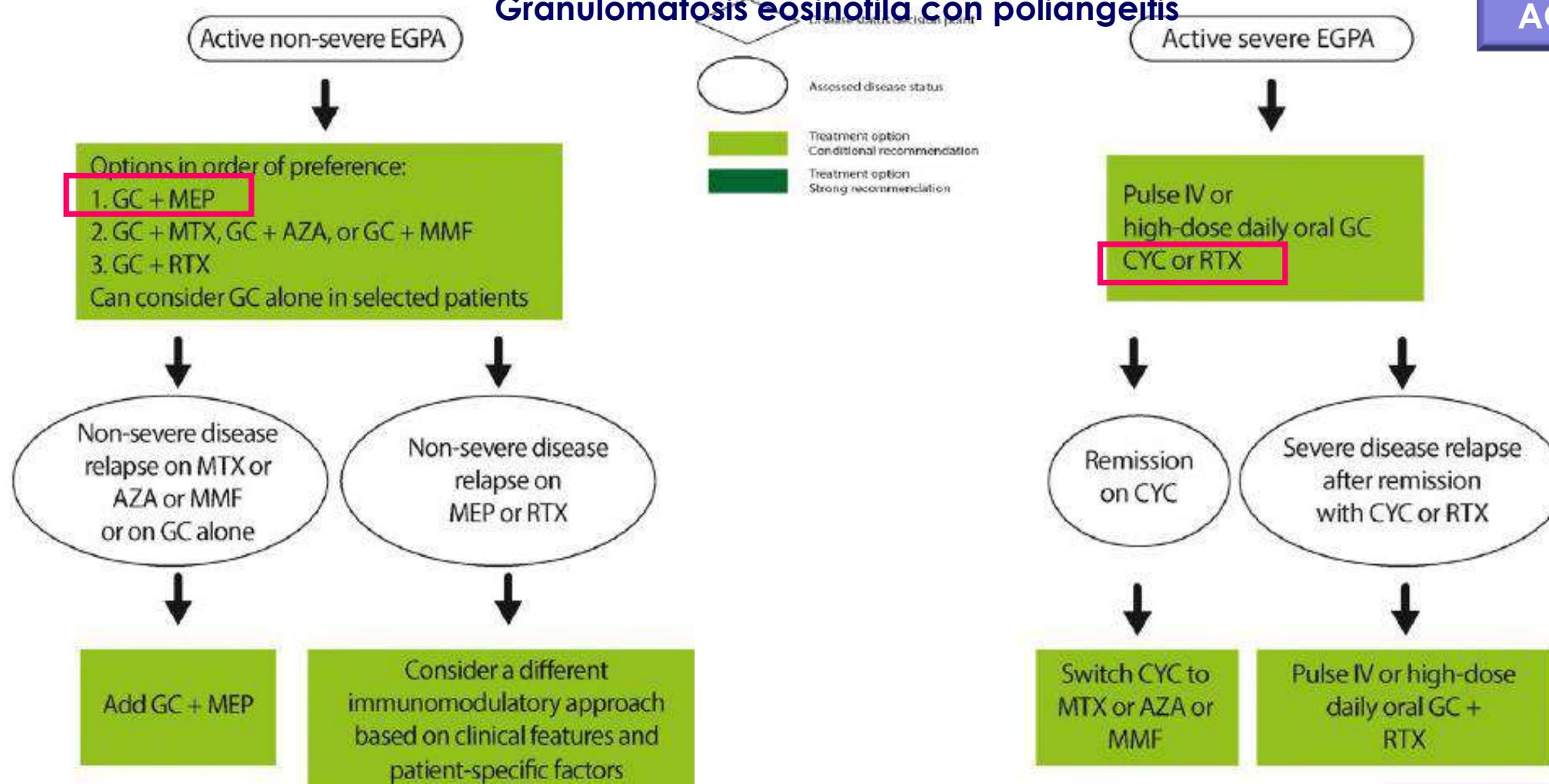
9
11

34 Low to high
35 Low to high

Tratamiento actual: GEPA

Granulomatosis eosinófila con poliangeítis

ACR 2021



GEPA: 2 fenotipos de enfermedad

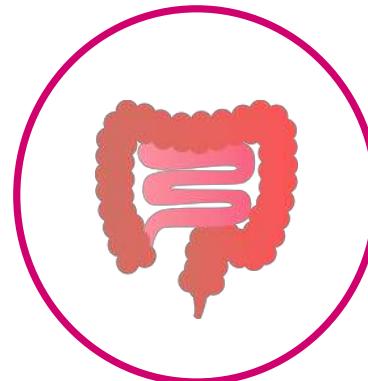
Asthma
Pulmonar
infiltrates



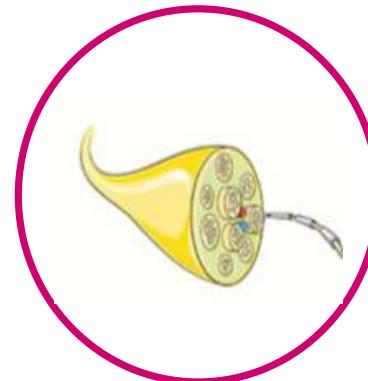
Myocarditis
Pericardial
effusion



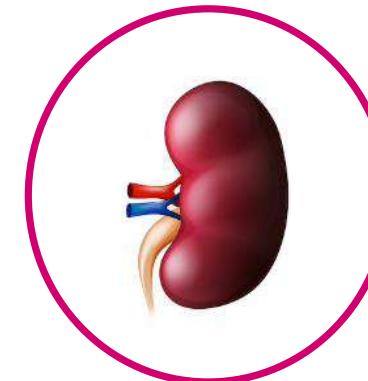
Gastrointestinal
involvement



Mononeuritis
multiplex



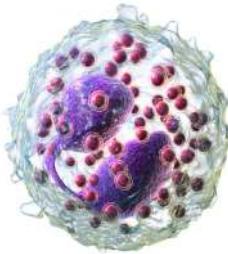
Rapidly progressive
Pauci-immune
glomerulonephritis



GEPA ANCA negativa

GEPA ANCA positiva

GEPA: 2 fenotipos de enfermedad



Asthma
Pulmonary infiltrates



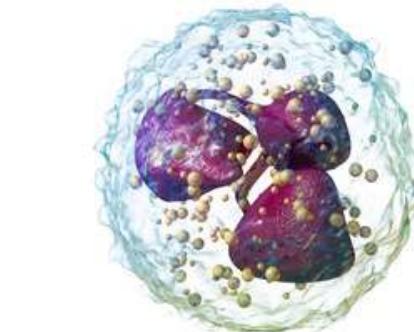
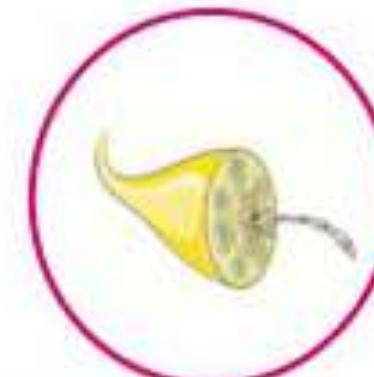
Myocarditis
Pericardial effusion



Gastrointestinal involvement



Mononeuritis multiplex



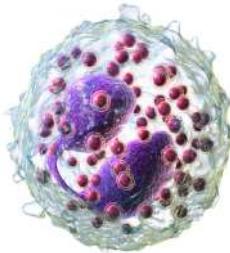
Rapidly progressive
Pauci-immune
glomerulonephritis



GEPA ANCA negativa

GEPA ANCA positiva

GEPA: 2 fenotipos de enfermedad



MEPOLIZUMAB

Asthma
Pulmonary infiltrates



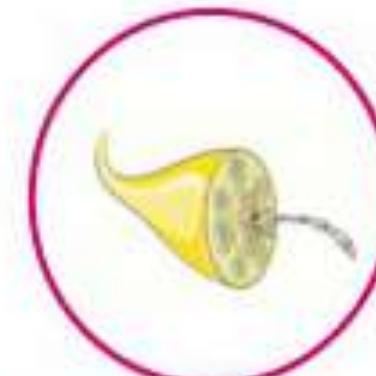
Myocarditis
Pericardial effusion



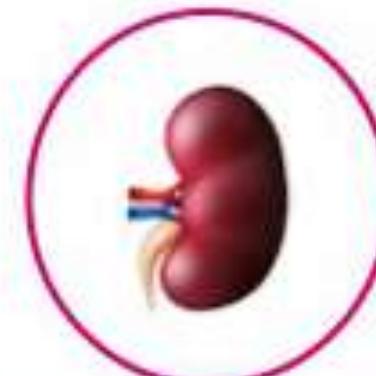
Gastrointestinal involvement



Mononeuritis multiplex

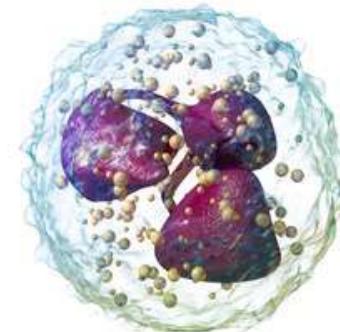


Rapidly progressive
Pauci-immune
glomerulonephritis



GEPA ANCA negativa

GEPA ANCA positiva



Tratamiento actual: GEPA

ORIGINAL ARTICLE

Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

M.E. Wechsler, P. Akuthota, D. Jayne, P. Khouri, A. Klion, C.A. Langford, P.A. Merkel, F. Moesig, U. Specks, M.C. Cid, R. Luqmani, J. Brown, S. Mallett, R. Philipson, S.W. Yancey, J. Steinfeld, P.F. Weller, and G.J. Gleich, for the EGPA Mepolizumab Study Team*

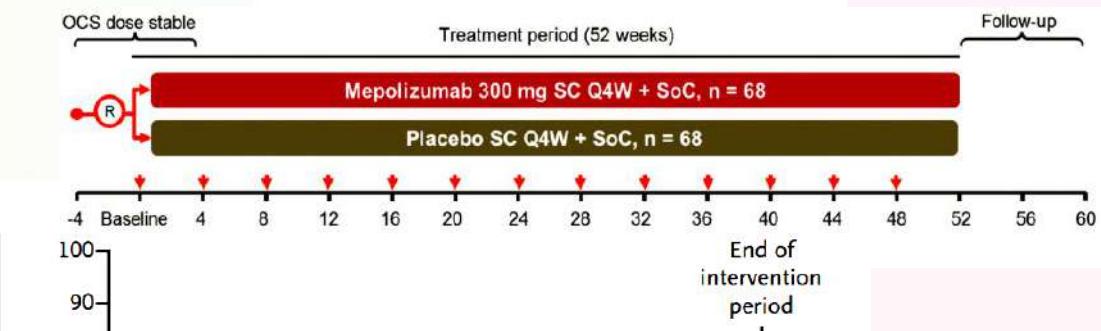
Characteristic	Mepolizumab (N=68)	Placebo (N=68)
Age — yr	49±12	48±14
Male sex — no. (%)	26 (38)	30 (44)
ANCA-positive status — no. (%)†	7 (10)	6 (9)
Absolute eosinophil count per cubic millimeter‡	177±1.29	172±1.35
BVAS >0 — no. (%)§	37 (54)	48 (71)
Prednisolone or prednisone dose — mg/day		
Median	12.0	11.0
Range	7.5–40.0	7.5–50.0
Immunosuppressive therapy at baseline — no. (%)	41 (60)	31 (46)
EGPA diagnostic disease characteristics — no. (%)		
Asthma with eosinophilia	68 (100)	68 (100)
Biopsy evidence¶	25 (37)	31 (46)
Neuropathy	32 (47)	24 (35)
Nonfixed pulmonary infiltrates	50 (74)	48 (71)
Sinonasal abnormality	64 (94)	64 (94)
Cardiomyopathy**	13 (19)	7 (10)
Glomerulonephritis	1 (1)	0
Alveolar hemorrhage	3 (4)	1 (1)
Palpable purpura	9 (13)	8 (12)
ANCA-positive status	13 (19)	13 (19)
Relapsing disease — no. (%)	51 (75)	49 (72)
Refractory disease — no. (%)	34 (50)	40 (59)

tratamiento actual: GEPA

136 GEPA refractaria o recurrente

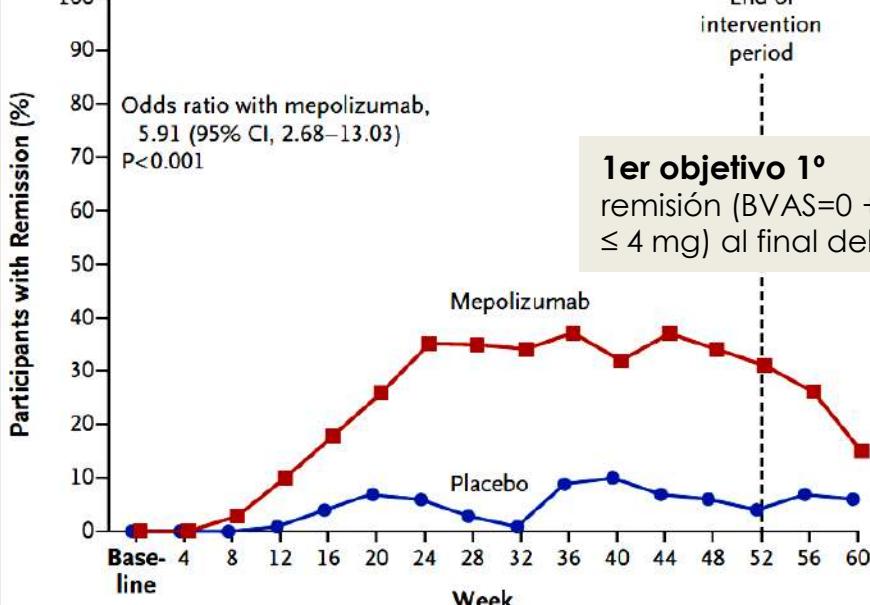
MIRRA

n= 136



Odds ratio with mepolizumab,
5.91 (95% CI, 2.68–13.03)
 $P<0.001$

1er objetivo 1º
remisión (BVAS=0 + PD/PDN
 ≤ 4 mg) al final del estudio

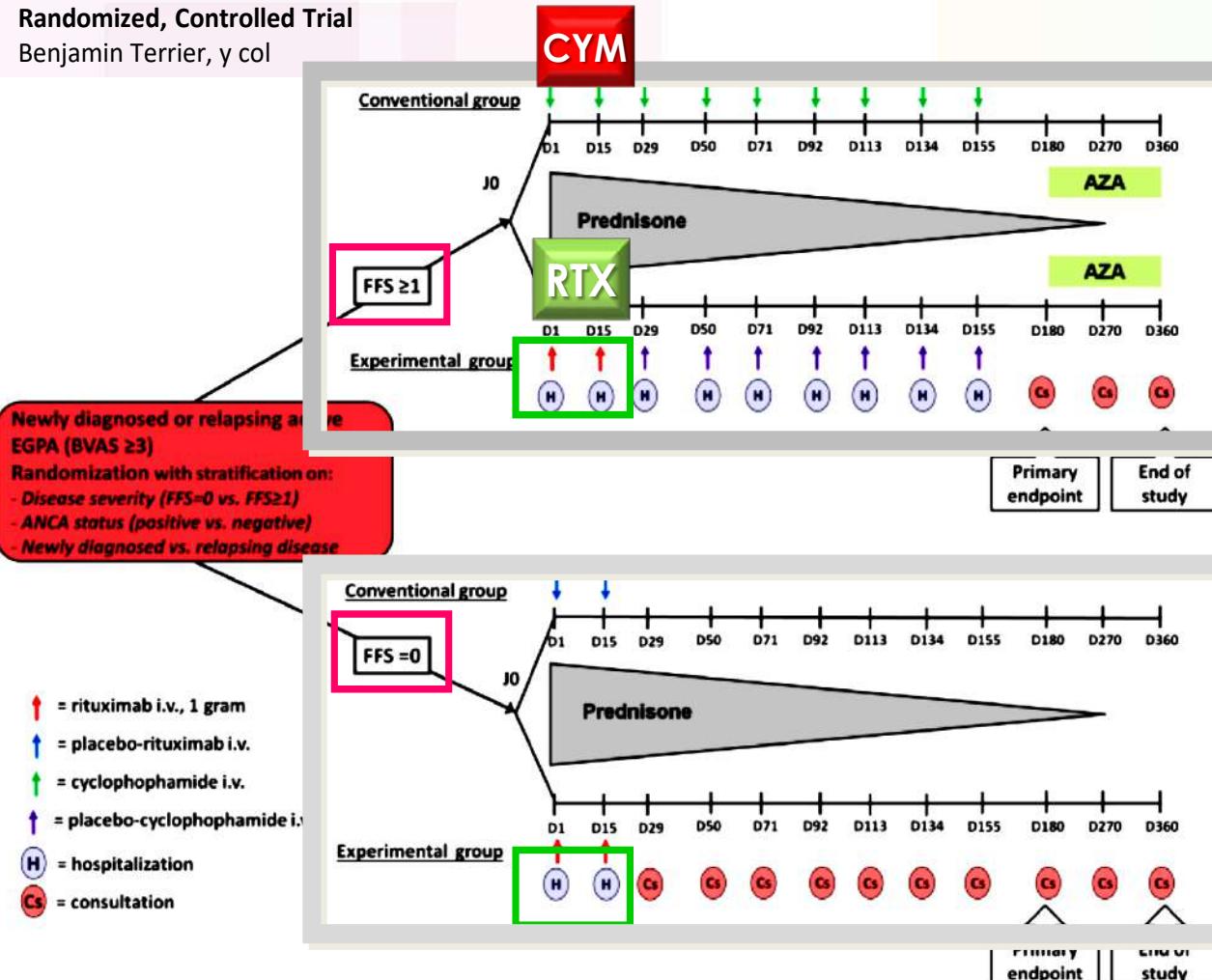


Tratamiento actual: GEPA

ABSTRACT NUMBER: L21

Rituximab versus Conventional Therapeutic Strategy for Remission Induction in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial

Benjamin Terrier, y col



REOVAS

n= 105



■ Objetivo:

- RTX vs tto convencional inducción remisión GEPA

■ Método:

- estudio fase 3, multicéntrico, comparativo, aleatorizado, controlado, doble ciego y de superioridad
- GEPA reciente dco o recurrente aleatorizan 1:1
 - o RTX: 1 gr días 1 y 15
 - o Tto convencional
 - FFS = 0: GC
 - FFS > 0: pulsos CYC

■ Objetivo 1^a:

- tasa remisión día 180
(BVAS=0 y PD ≤ 7,5 mg/día)

Tratamiento actual: GEPA

REOVAS

n= 105



Conclusiones

- RTX no superior al tto convencional terapia inducción GEPA
- Tasas remisión y supervivencia sin recaídas 1º año comparables
- No diferencia diferentes subgrupos:
 - ANCA+ vs ANCA-
 - naïve vs recurrente
 - FFS=0 versus FFS>0

Eventos adversos graves (día 360)

Event	Rituximab n=52	Conventional strategy n=53
Serious adverse event		
Any event	29	29
Patient with at least one SAE	18 (35)	22 (42)
Event leading to agent discontinuation	4	3
Systemic reaction	2	3
Cardiovascular event	10	8
Cardiac failure	3	3
Thoracic pain	2	1
Rhythm or conduction abnormalities	2	2
Infection	11	9
Bronchopulmonary	4	4
Sinusitis	2	0
Pneumocystosis	1	0
Cancer	2	1
Death	0	0

Estrategias de tratamiento

- Tratamiento clásico:
 - Corticoides + Ciclofosfamida
- Tratamiento actual: ahorrar CYM
 - Nuevas pautas: CYM iv
 - Nuevos fármacos: RTX
 - Nuevas estrategias: Según gravedad & inducción y mantenimiento (EULAR 2016 / ACR 2021)
 - GEPA: Recomendaciones ACR 2021
- **Tratamiento futuro: ahorrar corticoides**
 - **Nuevas estrategias: Menor dosis de corticoides**
 - **Nuevos fármacos: Bloquear el complemento**

Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission Induction in ANCA-Associated Vasculitis
A Randomized Clinical Trial

Shunsuke Furuta, MD, PhD; Daiki Nakagomi, MD, PhD; Yoshihisa Kobayashi, MD, PhD; Masaki Hiraguri, MD, PhD; Takao Sugiyama, MD, PhD; Koichi Amano, MD, PhD; Takeshi Umibe, MD, PhD; Hajime Kono, MD, PhD; Kazuhiro Kurasawa, MD, PhD; Yasuhiko Kita, MD, PhD; Ryutaro Matsumura, MD, PhD; Yuko Kaneko, MD, PhD; Keita Ninagawa, MD; Keiji Hiromura, MD, PhD; Shin-ichiro Kagami, MD, PhD; Yosuke Inaba, PhD; Hideki Hanaoka, MD, PhD; Kei Ikeda, MD, PhD; Hiroshi Nakajima, MD, PhD; for the LoVAS Collaborators

tratamiento futuro: “ahorrar” corticoides

nuevas estrategias dosis alta vs dosis baja no inferioridad

LoVAS

n = 134

POPULATION



80 Women
54 Men

Adults with newly diagnosed ANCA-associated vasculitis without severe glomerulonephritis or alveolar hemorrhage

Median age: 73 years

LOCATIONS

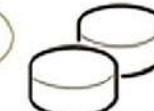


21
Hospitals in Japan

INTERVENTION



140 Patients randomized
134 Patients analyzed



70

Reduced-dose regimen
Reduced-dose prednisolone,
0.5 mg/kg/d, plus rituximab,
375 mg/m²/wk (4 doses)

70

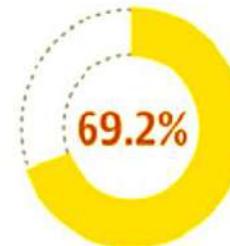
High-dose regimen
High-dose prednisolone,
1 mg/kg/d, plus rituximab,
375 mg/m²/wk (4 doses)

FINDINGS

Remission rate at 6 months

Reduced-dose regimen
49 of 69 patients

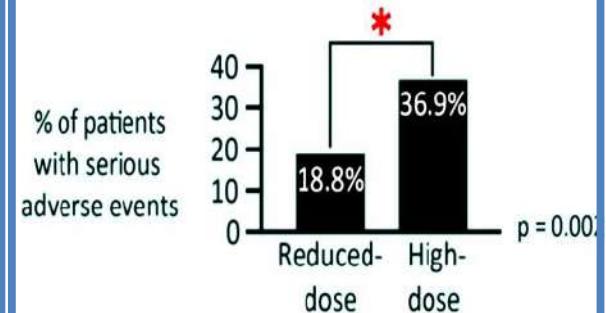
High-dose regimen
45 of 65 patients



Absolute difference,
1.8 percentage points
(1-sided 97.5%, -13.7 to ∞)

Adverse events

2 deaths in the reduced-dose group vs.
3 deaths in the high-dose group (ns).



The reduced-dose group showed a lower incidence of serious adverse events and serious infections.

Nuevas Estrategias: Según gravedad & inducción/mantenimiento



Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis

M. Walsh, P.A. Merkel, C.-A. Peh, W.M. Szpirer, X. Puéchal, S. Fujimoto, C.M. Hawley, N. Khalidi, O. Floßmann, R. Wald, L.P. Girard, A. Levin, G. Gregorini, L. Harper, W.F. Clark, C. Pagnoux, U. Specks, L. Smyth, V. Tesar, T. Ito-Ihara, J.R. de Zoya, W. Szczerlik, L.F. Flores-Suárez, S. Carette, L. Guillemin, C.D. Pusey, A.L. Casian, B. Brezina, A. Mazzetti, C.A. McAlear, E. Broadhurst, D. Reidlinger, S. Mehta, N. Ives, and D.R.W. Jayne, for the PEXIVAS Investigators*

A Primary Outcome According to Plasma Exchange



No. at Risk
No plasma exchange 35:
Plasma exchange 35:

Recommendation: In patients with GPA/MPA with active glomerulonephritis, we conditionally recommend against the routine addition of plasma exchange to remission induction therapy.

Recommendation: In patients with active, severe GPA/MPA with alveolar hemorrhage, we conditionally recommend against adding plasma exchange to remission induction therapies.

tratamiento actual: "ahorrar" CYM

plasmaféresis

PEXIVAS

n= 704

Table 3. Secondary Outcomes.*

Secondary Outcome	Plasma Exchange vs. No Plasma Exchange	Reduced-Dose vs. Standard-Dose Glucocorticoid Regimen
	effect size (95% CI)	
Death from any cause	0.87 (0.58-1.29)	0.78 (0.53-1.17)
End-stage kidney disease	0.81 (0.57-1.13)	0.96 (0.68-1.34)
Sustained remission	1.01 (0.89-1.15)	1.04 (0.92-1.19)
Serious adverse events	1.21 (0.96-1.52)	0.95 (0.75-1.20)
Serious infections at 1 year	1.16 (0.87-1.56)	0.69 (0.52-0.93)

PICO question
informing
recommendation
and discussion
Level of evidence 6

9
11

34 Low to high
35 Low to high

Nuevos tratamientos: Avacopán

nuevos tratamientos
avacopan

ADVOCATE
n= 370

The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 FEBRUARY 18, 2021 VOL. 384 NO. 7

Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis

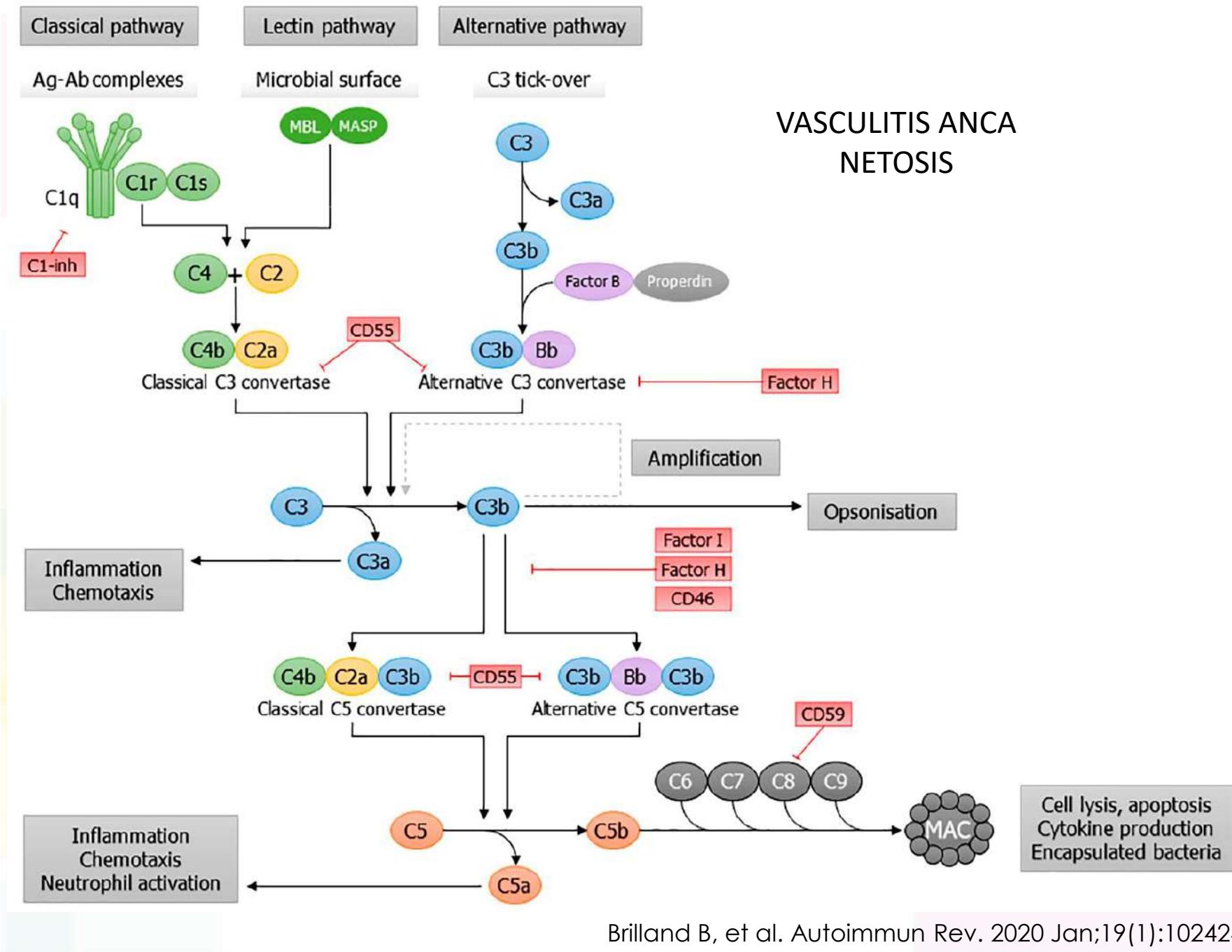
David R.W. Jayne, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Thomas J. Schall, Ph.D., and Pirow Bekker, M.D., Ph.D.,
for the ADVOCATE Study Group*

Jayne DRW et al. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):599-609

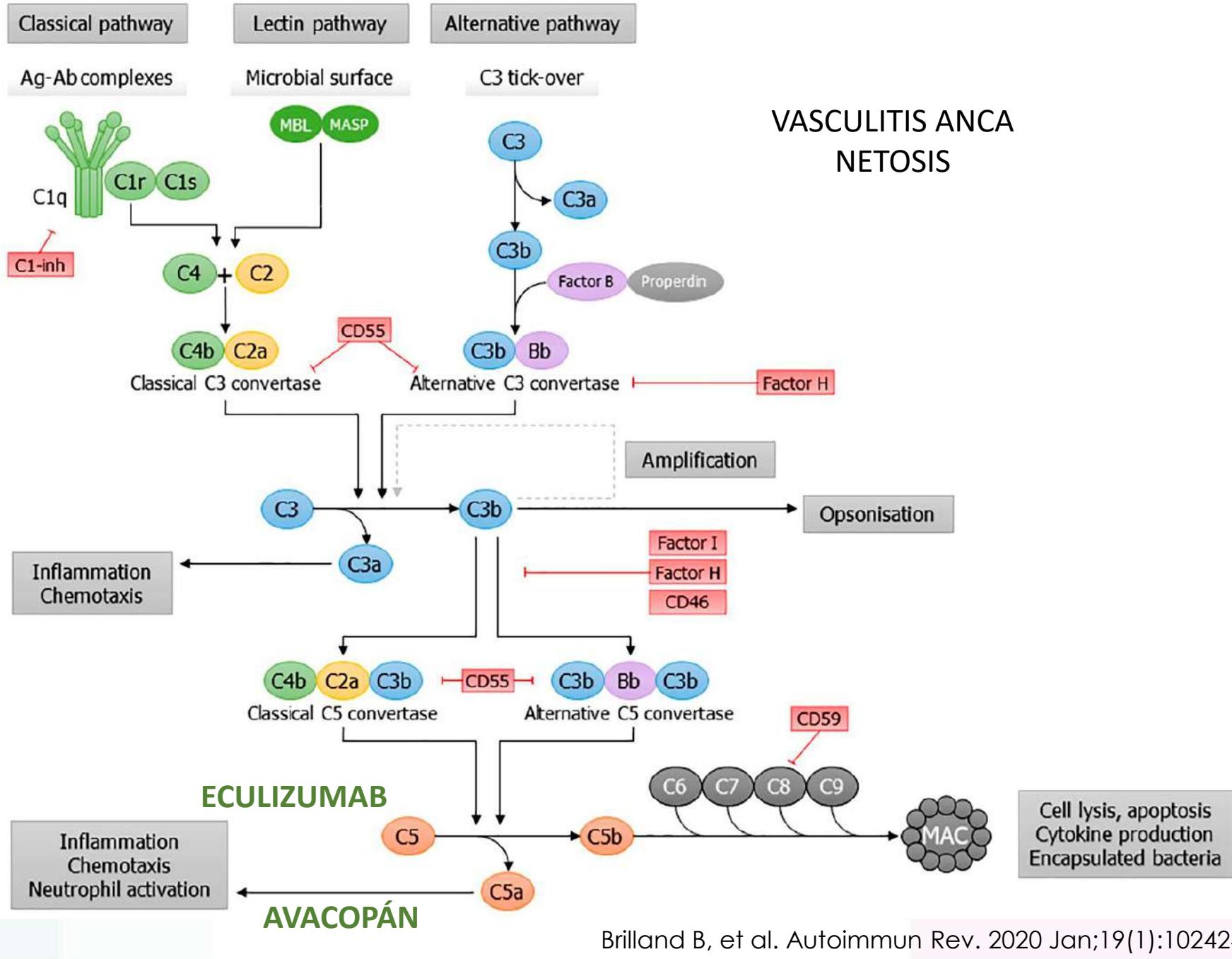
Vasculitis & Clasificación

Vasos Grandes	Arteritis de Células Gigantes Arteritis de Takayasu	GRANULOMATOSAS
Vasos Medianos	Panarteritis Nodosa (PAN) Enfermedad de Kawasaki	
Vasos Pequeños	Vasculitis ANCA vasculitis por Inmunocomplejos	Granulomatosis con Poliangeítis (GPA) Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeítis (GEPA) Poliangeítis Microscópica (PAM) NECROTIZANTES
RESPUESTA TIPO II PAUCIINMUNES VÍA COMPLEMENTO		
RESPUESTA TIPO III POLIINMUNES VÍA COMPLEMENTO		Vasculitis IgA Vasculitis Crioglobulinémica Enfermedad anti-membrana basal Vasculitis Urticariforme Hipocomplementémica
Vasos Tamaño Variable Localizadas Asociadas a enfermedad Sistémica De etiología Probable	Behçet, Cogan SNC, PAN cutánea AR, LES VHB, VHC, fármacos	

VASCULITIS POR INMUNOCOMPLEJOS



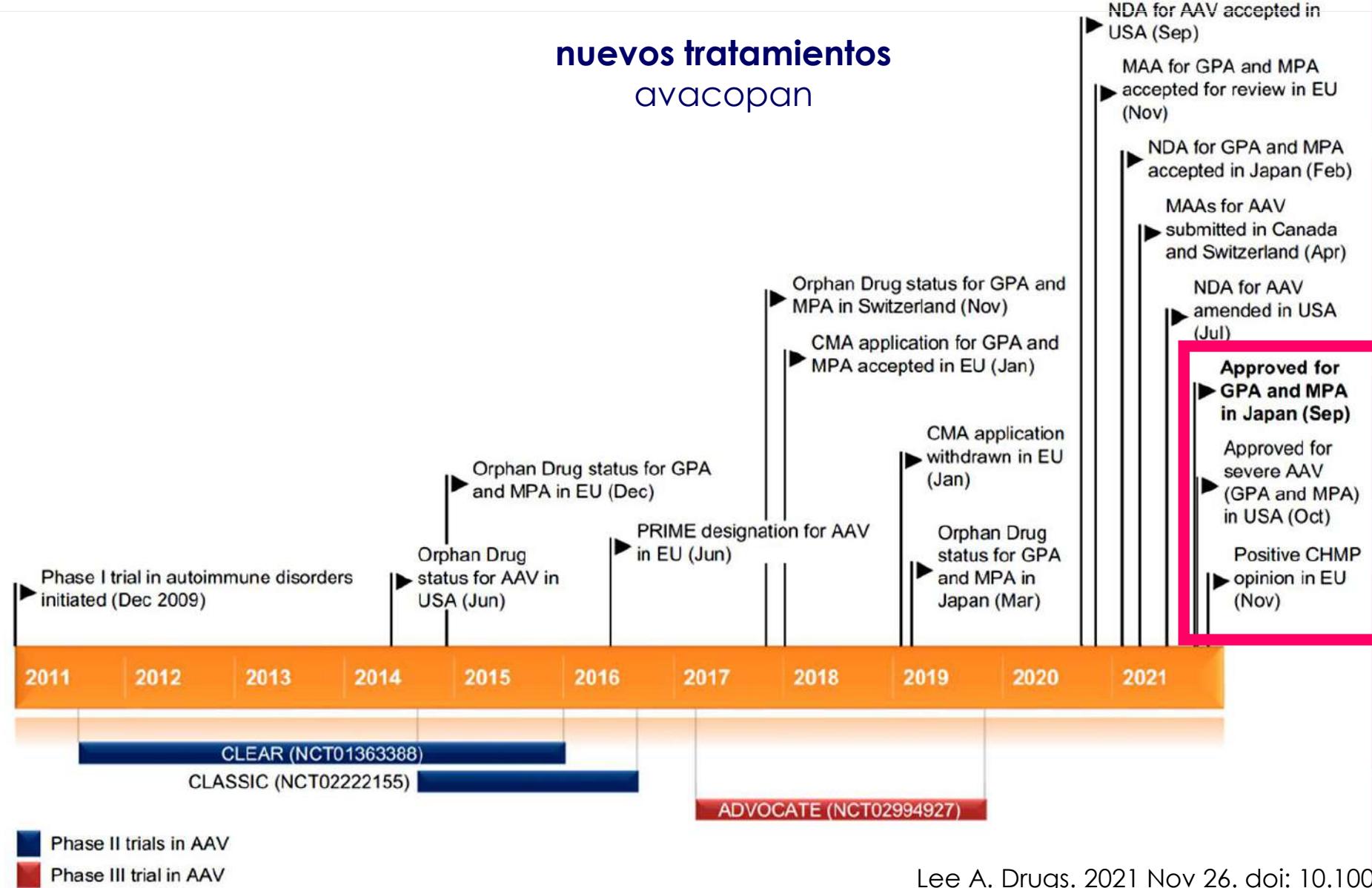
VASCULITIS POR INMUNOCOMPLEJOS



ADVOCATE

n= 370

nuevos tratamientos avacopan



nuevos tratamientos

avacopan

objetivo 1º

26-week remission

52-week sustained
remission

n= 370

Newly diagnosed or relapsing GPA or MPA:

- Indication for induction with CYC or RTX
- PR3+ or MPO+
- eGFR $\geq 15 \text{ ml/min}/1.73 \text{ m}^2$
- BVAS: ≥ 1 major or ≥ 3 nonmajor items or at least two renal items of hematuria and proteinuria

Avacopan group (n=166)

Avacopan 30 mg BID + add-on immuno-suppressants

Avacopan, 30 mg twice daily

Placebo prednisone taper over 20 weeks

RTX for 4 weeks

- OR -

CYC for 13–14 weeks

AZA

Non-study GCs supplied for: i) ANCA-AV worsening; ii) non-ANCA-AV related reasons

Prednisone group (n=164)

Placebo + tapered prednisone + add-on immuno-suppressants

Placebo Avacopan, twice daily

Prednisone, 60 mg/day with standard tapering to zero over 20 weeks

RTX for 4 weeks

- OR -

CYC for 13–14 weeks

AZA

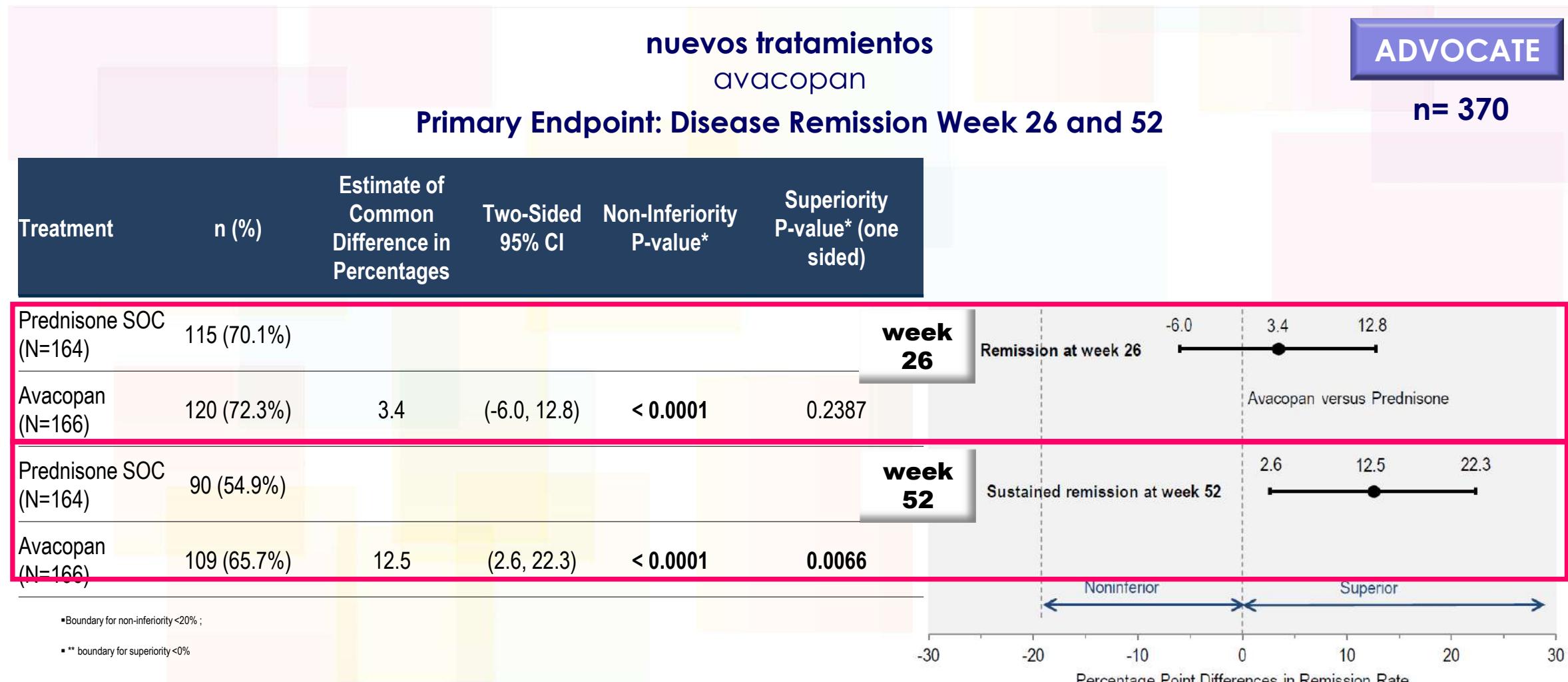
Non-study GCs supplied for: i) ANCA-AV worsening; ii) non-ANCA-AV related reasons

[†]IV RTX at a dose of 375 mg/m² of body-surface area per week for 4 weeks. No RTX was given beyond the first 4 weeks.

[‡]IV CYC at a dose of 15 mg/kg of body weight up to 1.2 g on day 1 and at weeks 2, 4, 7, 10, and 13. From week 15 onward, CYC was followed by oral AZA at a target dose of 2 mg/kg/day.

[§]Oral CYC at a dose of 2 mg/kg up to 200 mg per day for 14 weeks. From week 15 onward, CYC was followed by oral AZA at a target dose of 2 mg/kg/day.

No fue inferior a semana 26. Superior a semana 52



AAV, ANCA-associated vasculitis; ANCA, anti-neutrophil cytoplasmic antibody; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; GC, glucocorticoid.

1. Jayne D, et al. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):599-609.

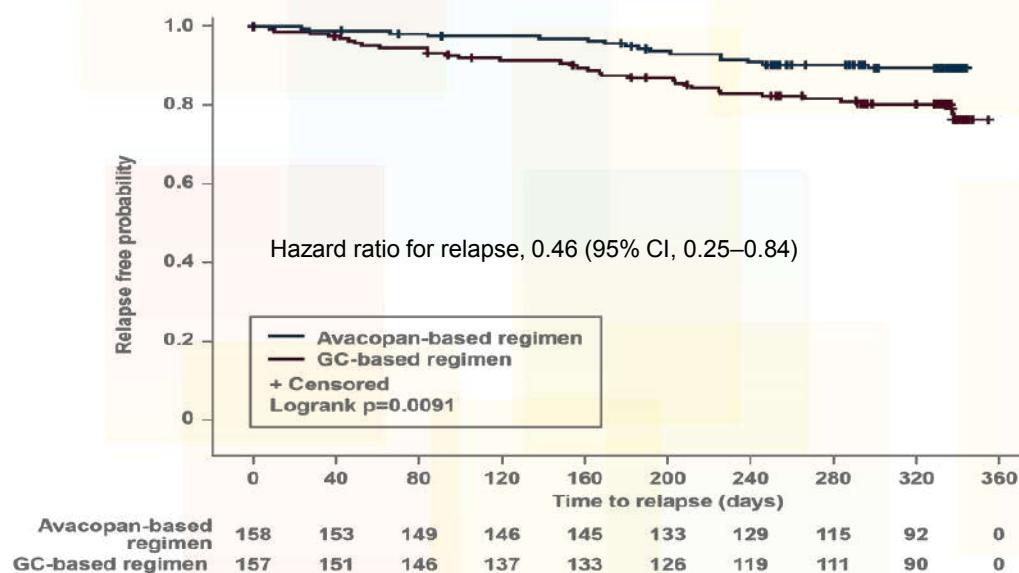
El uso de avacopán se asoció a menor número de brotes

nuevos tratamientos
avacopan
menos brotes

ADVOCATE

n= 370

54% RELATIVE REDUCTION IN RELAPSE RISK OVER 52 WEEKS¹



Absolute risk of relapse over 52 weeks of treatment:¹

10.1% of avacopan-based regimen patients

21.0% of GC-based regimen patients

	Avacopan-based regimen (n=166)	GC-based regimen (n=164)	P value
% who achieved BVAS=0 (n) during 52 weeks	95.2% (n=158)	95.7% (n=157)	N/S
% who relapsed BVAS >0 (n) during 52 weeks	10.1% (n=16)	21.0% (n=33)	p<0.01

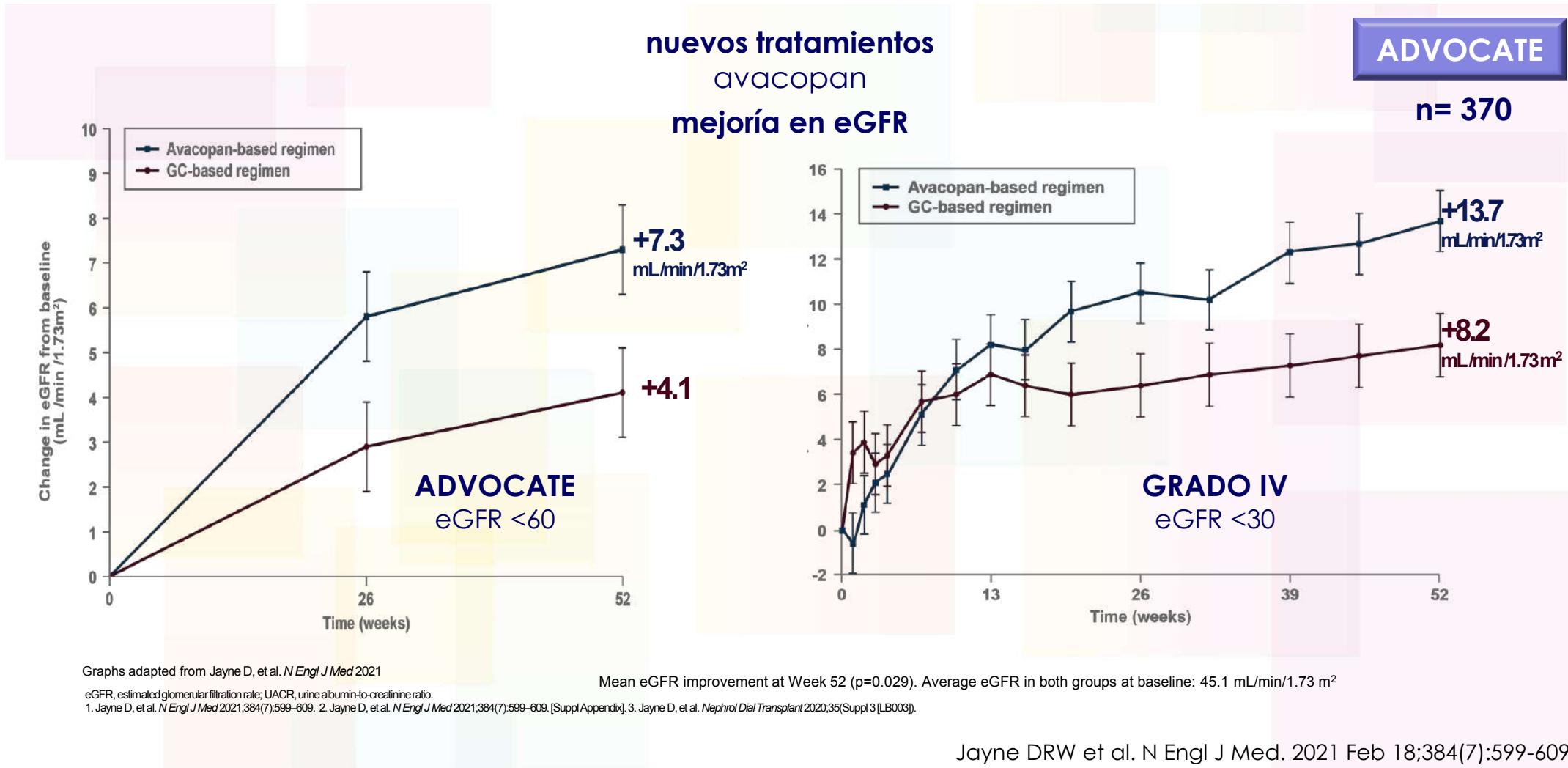
Graph adapted from Jayne D, et al. N Engl J Med 2021

BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; GC, glucocorticoid; N/S, not significant.

1. Jayne D, et al. N Engl J Med 2021;384(7):599-609.

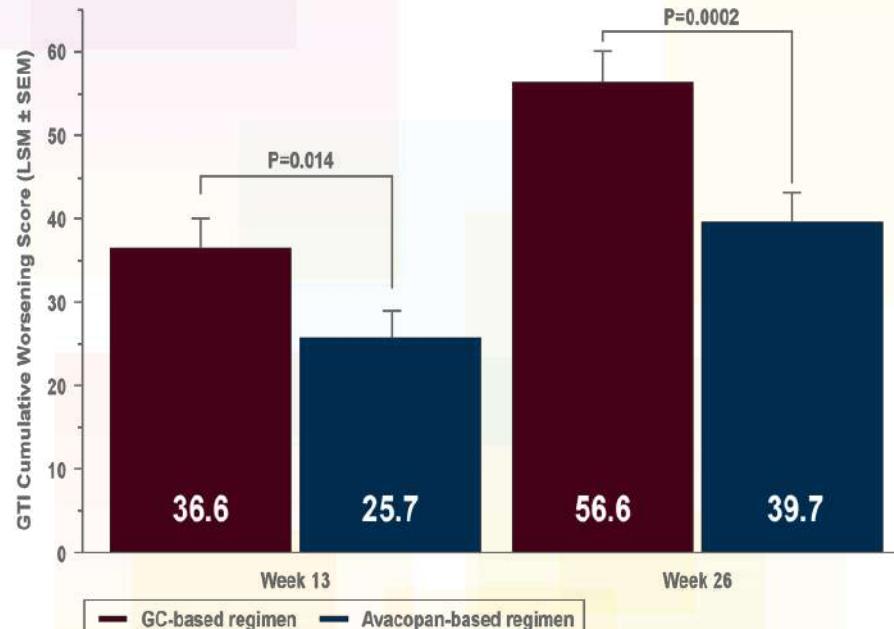
Jayne DRW et al. N Engl J Med. 2021 Feb 18;384(7):599-609

Se asoció a mejorías en la TFG



Redujo la toxicidad por glucocorticoides

REDUCED GTI CUMULATIVE WORSENING SCORE (CWS)



16.8 reduction in GTI CWS in avacopan-based regimen vs GC-based regimen at Week 26 (cumulative toxicity from baseline, 95% CI, –25.6 to –8.0)^{1,2}

With GTI CWS, score increases when toxicities are reported (e.g. worsening hypertension, infection)³

Graph adapted from Jayne D, et al. *N Engl J Med* 2021

- .1. Jayne D, et al. *N Engl J Med* 2021;384(7):599–609. 2. Jayne D, et al. *N Engl J Med* 2021;384(7):599–609. [Suppl Appendix]. 3. Analysis of the Glucocorticoid Toxicity Index (GTI 2.0). Massachusetts General Hospital. 2016, 2018.

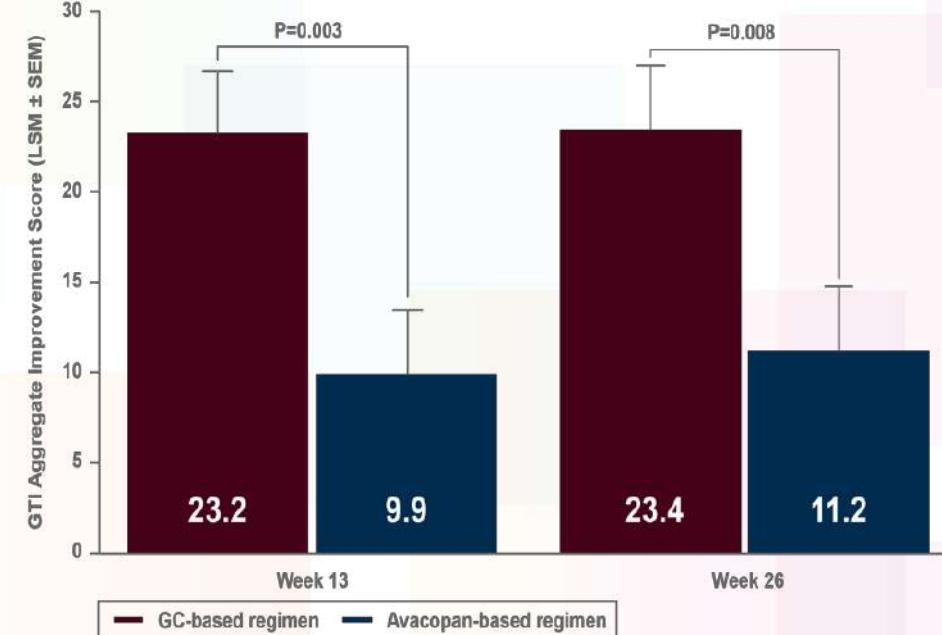
nuevos tratamientos

avacopan

ADVOCATE

REDUCED GTI AGGREGATE IMPROVEMENT SCORE (AIS)

n = 370



12.1 reduction in GTI AIS in avacopan-based regimen vs GC-based regimen at Week 26 (present toxicity vs baseline, 95% CI, –21.1 to –3.2)^{1,2}

With GTI AIS score, increases when toxicities are reported and decreases when improvement occurs³

CI, confidence interval; GC, glucocorticoid; GTI, glucocorticoid toxicity index; LSM, least-squares mean; SEM, standard error of the mean

Avacopan: Datos de seguridad

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Infecções e infestaciones	Infecção del tracto respiratorio superior, nasofaringitis	Neumonia, rinitis, infecção del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, gastroenteritis, infecção del tracto respiratorio inferior, celulitis, herpes zoster, gripe, candidiasis oral, herpes oral, otitis media	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Neutropenia	
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, diarrea, vómitos	Dolor en la zona superior del abdomen	
Trastornos hepatobiliares	Prueba de función hepática aumentada*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Angioedema
Exploraciones complementarias	Recuento de leucocitos disminuido **	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	

amientos
pan

ADVOCATE

REACCIONES ADVERSAS MÁS FRECUENTES:

- náuseas (23,5 %)
- cefalea (20,5 %)
- recuento de leucocitos disminuido (18,7%)
- infecção del tracto respiratorio superior (14,5 %)
- diarrea (15,1 %)
- vómitos (15,1 %)
- nasofaringitis (15,1 %)

Conclusiones

- El tratamiento clásico con CYM se ha visto paulatinamente sustituido por el Rituximab (RAVE)
- Rituximab es superior a Azatioprina en el mantenimiento de la remisión (MAINRITSAN)
- El tratamiento con dosis medias de corticoides es posible en casos leves (LoVAS)
- El inicio con 1mg/Kg de prednisona puede seguirse de un descenso rápido de hasta un 50% en la primera semana (PEXIVAS)
- La plasmaféresis no parece aportar un beneficio clínico (PEXIVAS)
- La pauta preferida de Rituximab 500mg cada 6 meses (MAINRITSAN)
- Mepolizumab es una opción para GEPA no grave (MIRRA)
- Avacopan añadido al tratamiento convencional permite mantener mejor la remisión a 52 semanas, reducir el número de brotes, mejorar el FG y reducir el uso de GC (ADVOCATE)