

# Szisztémás kisérvasculitisek



Dr. Honfi Dániel

Szegedi Tudományegyetem

Szent-Györgyi Albert  
Orvostudományi Kar és Klinikai  
Központ

Reumatológiai és Immunológiai  
Klinika

Reumatológiai kötelező  
szintentartó tanfolyam 2025.



# Vasculitis fogalma

Érfalban zajló gyulladás

- Keringő immunkomplexek, autoantitestek vagy egyéb immunológiai tényezők által elindított
- Gyulladás érinti az ereket
- Autoantigén az érfalon belül

Pathomechanizmus:

- Lokális tünetek (gyulladás, ischaemia)
- Szisztémás gyulladásos válasz

Etiológia:

- Primer
- Szekunder

## **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

# Arthritis & Rheumatism

An Official Journal of the American College of Rheumatology  
www.arthritisrheum.org and wileyonlinelibrary.com

## SPECIAL ARTICLE

2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides

J. C. Jennette,<sup>1</sup> R. J. Falk,<sup>1</sup> P. A. Bacon,<sup>2</sup> N. Basu,<sup>3</sup> M. C. Cid,<sup>4</sup> F. Ferrario,<sup>5</sup> L. F. Flores-Suarez,<sup>6</sup> W. L. Gross,<sup>7</sup> L. Guillevin,<sup>8</sup> E. C. Hagen,<sup>9</sup> G. S. Hoffman,<sup>10</sup> D. R. Jayne,<sup>11</sup> C. G. M. Kallenberg,<sup>12</sup> P. Lamprecht,<sup>13</sup> C. A. Langford,<sup>10</sup> R. A. Luqmani,<sup>14</sup> A. D. Mahr,<sup>15</sup> E. L. Matteson,<sup>16</sup> P. A. Merkel,<sup>17</sup> S. Ozen,<sup>18</sup> C. D. Pusey,<sup>19</sup> N. Rasmussen,<sup>20</sup> A. J. Rees,<sup>21</sup> D. G. I. Scott,<sup>22</sup> U. Specks,<sup>16</sup> J. H. Stone,<sup>23</sup> K. Takahashi,<sup>24</sup> and R. A. Watts<sup>25</sup>



# Klinikai gondolkodásmód

- A látott jelenség lehet-e vasculitis következménye?
- Kis, közepes vagy nagyér-vasculitis állhat-e a háttérben?
- Ha vasculitis, akkor primer vagy szekunder?



# Szekunder vasculitisek (bármely méretű ér)

- Gyógyszer-indukált (pl. purpura, de pl. propilthiouracil-indukált ANCA-vasculitis is)
- Vírusfertőzéshez társuló (HCV, HIV)
- Egyéb fertőzéshez társuló (Streptococcus, K. pneumoniae, M. pneumoniae, M. tuberculosis)
- Szisztémás autoimmun kórképhez társuló (SLE, rheumatoid arthritis, Sjögren syndroma, dermatomyositis, recidiváló polychondritis...)
- Paraneoplasiás
- Egyéb



# Kisér-vasculitisek klinikai jelei: purpura



- Színes-gombostűfejnyitól a lencsényi méretig terjedő élénkpiros, nem elnyomható, általában tapintható eruptio
- Barna pigmentáció hátrahagyásával gyógyul
- Alsó végtagi distalis területek → proximál felé
- Égő fájdalom, arthralgia, myalgia, oedema kísérheti
- Sokszor fizikai terhelés is provokálhatja



# Kisér-vasculitisek elemi jelenségei I. – Purpura – Differenciáldiagnózis

- Akut gyógyszer-exanthema
- Cutan leukocytoclasticus angiitis
- Henoch-Schönlein vasculitis
- ANCA-asszociált vasculitis
- SLE, Sjögren syndroma, MCTD
- HCV, krioglobulinaemia
- Tumor, lymphoma
- További bőrgyógyászati betegségek

## Kísér-vasculitisek elemi jelenségei II. – Urticaria vasculitis

	<b>Urticaria</b>	<b>Urticaria vasculitis</b>
Elemi jelenség	Csalángöb → kiterjedt oedema	Csalángöb
Lezajlás időtartama	Néhány óra	Több, mint 24 óra
Maradványtünet	Nincs	Halványbarna pigmentáció
Kísérő tünet	Viszketés, egyéb allergiás jelek	Égés, fájdalom, vagy tünetmentes
Szövettan	Oedema, enyhe sejtes infiltráció	Leukocytoclasticus vasculitis
Kiváltó ok	Allergén, fizikai behatás	Immunkomplex – szisztémás autoimmun betegség, paraneoplasia



# Urticaria vasculitis



# Urticaria vasculitis



Primer:  
hypocomplementaemias  
urticaria vasculitis – anti-  
C1q vasculitis

Secunder:  
SLE, paraneoplasia



# Livedo vasculitis microscopos polyangiitisben





# Ujjvasculitis SLE-ben



# Ujjvasculitis dermatomyositisben

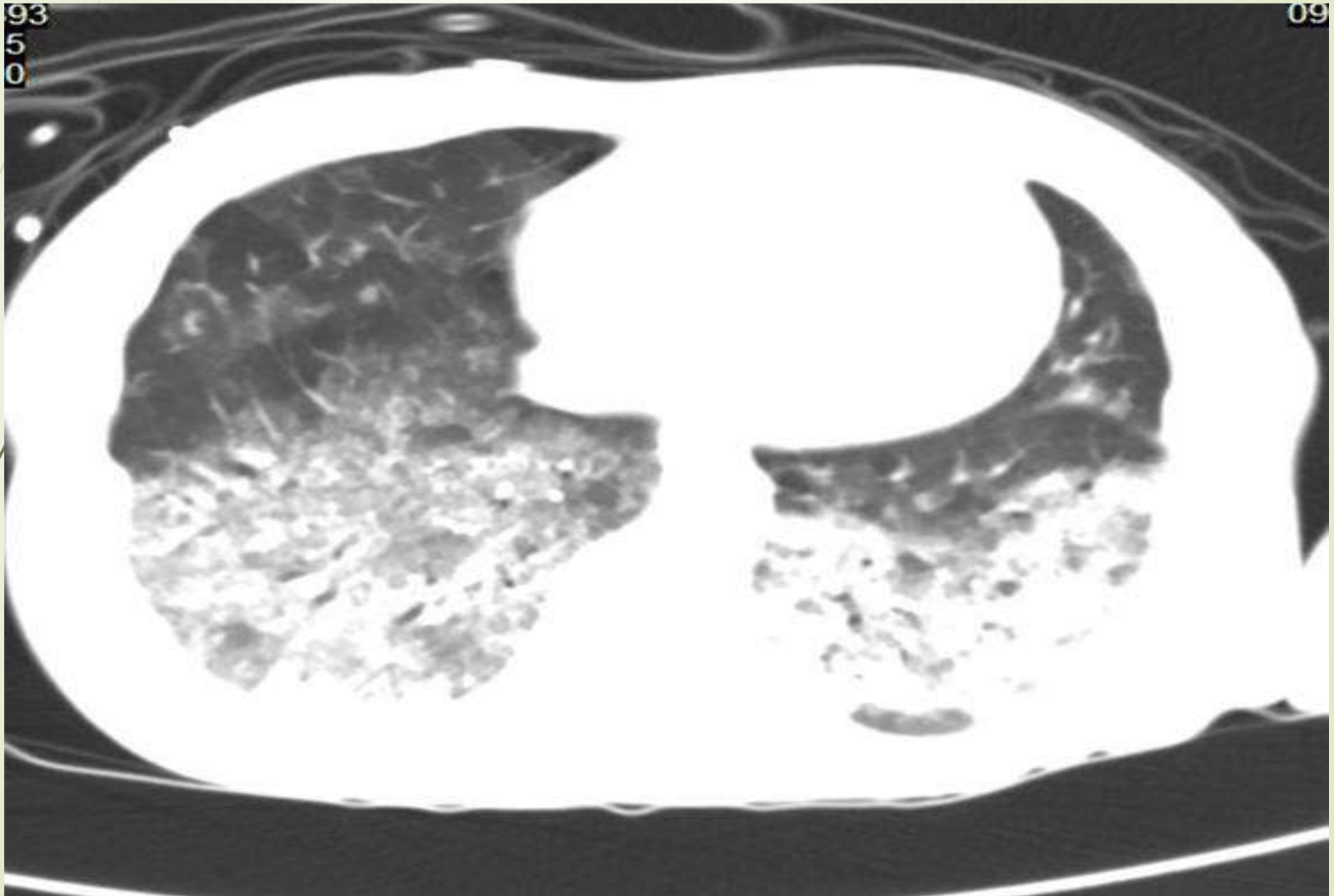




# Paraneoplasias vasculitis



Kisér-vasculitisek típusos megjelenési formái – akut interstitialis pneumonia (diffúz tüdővérzéssel vagy anélkül) – „alveolitis”



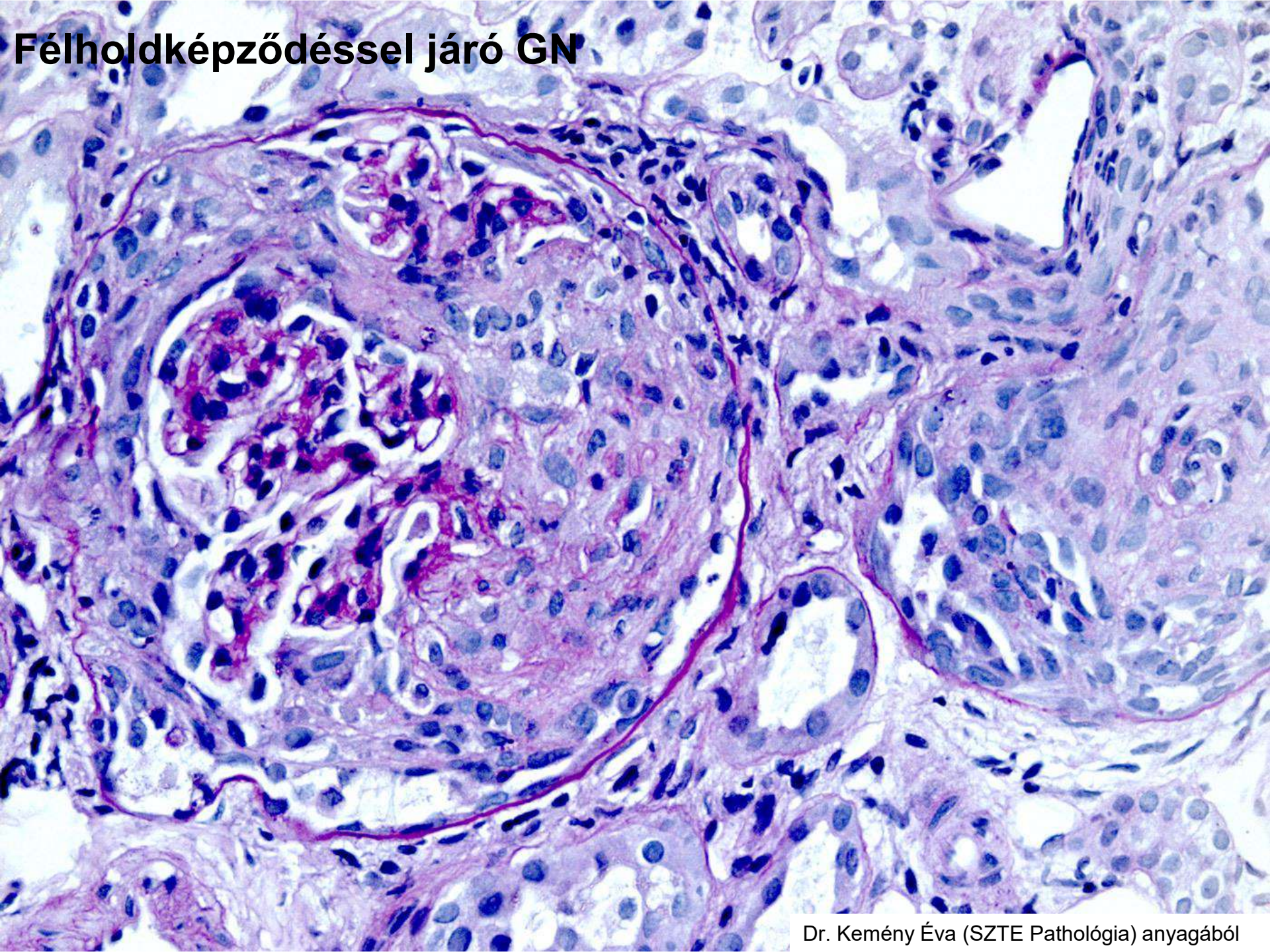


# Alveolitis kísérvasculitisekben

- Goodpasture (anti-GBM betegség) >90%
- Microscopos polyangiitis – 50-70%
- GPA (Wegener) – 25-40%
- Cryoglobulinaemiás vasculitis – 20-40%
- Dermatomyositis (10-15%), SLE (5-10%)

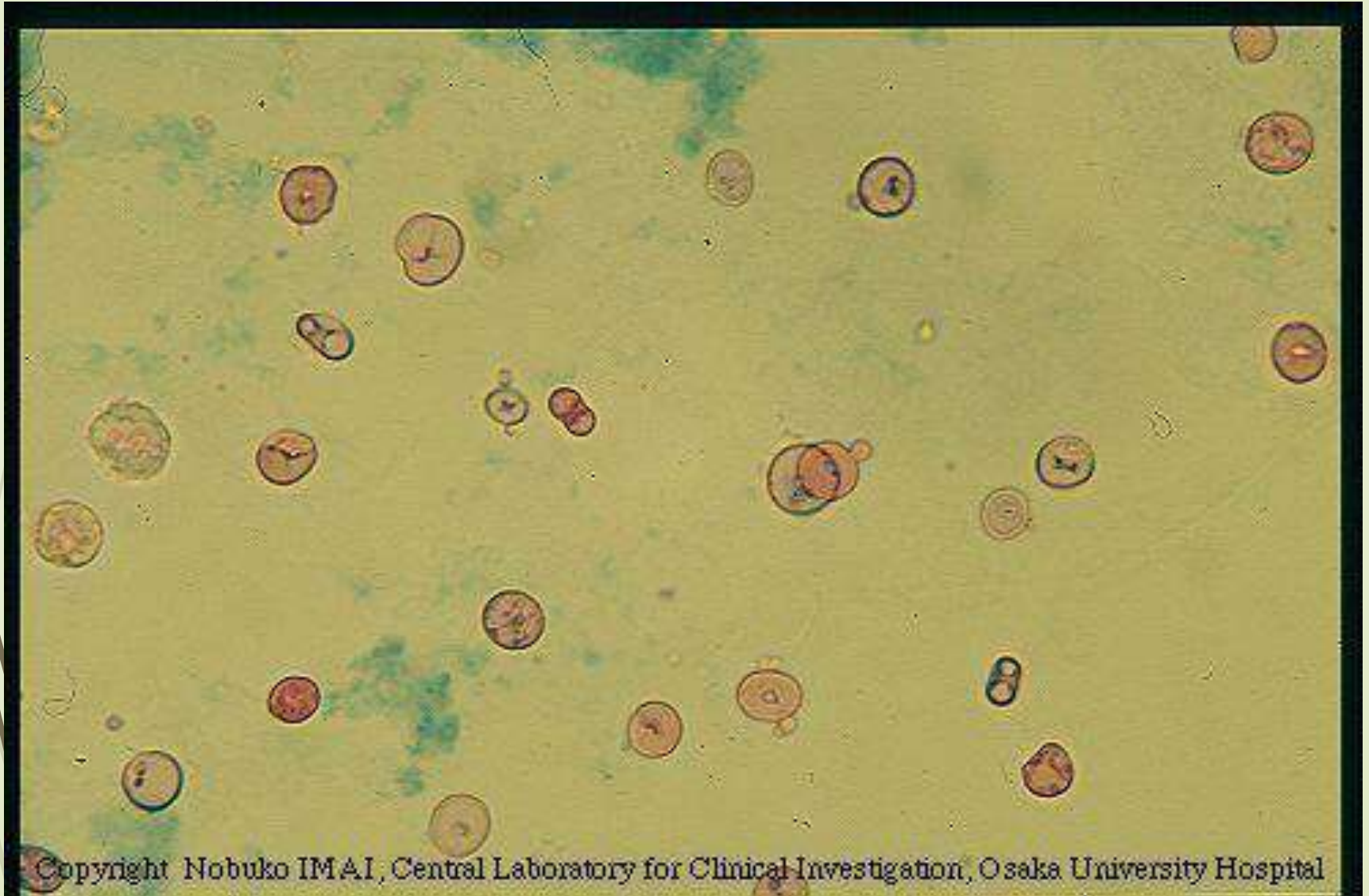


# Félholdképződéssel járó GN





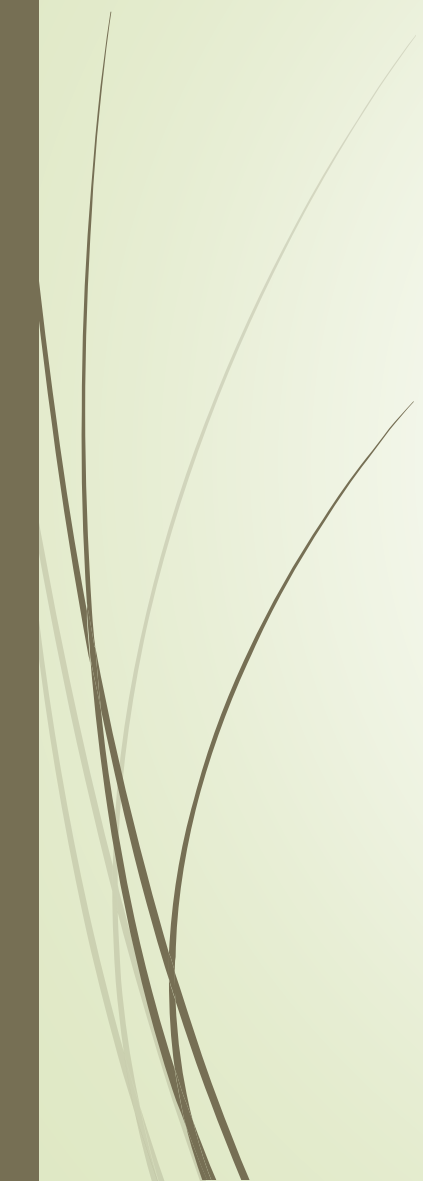
# Glomerularis haematuria – dysmorph vvt-k



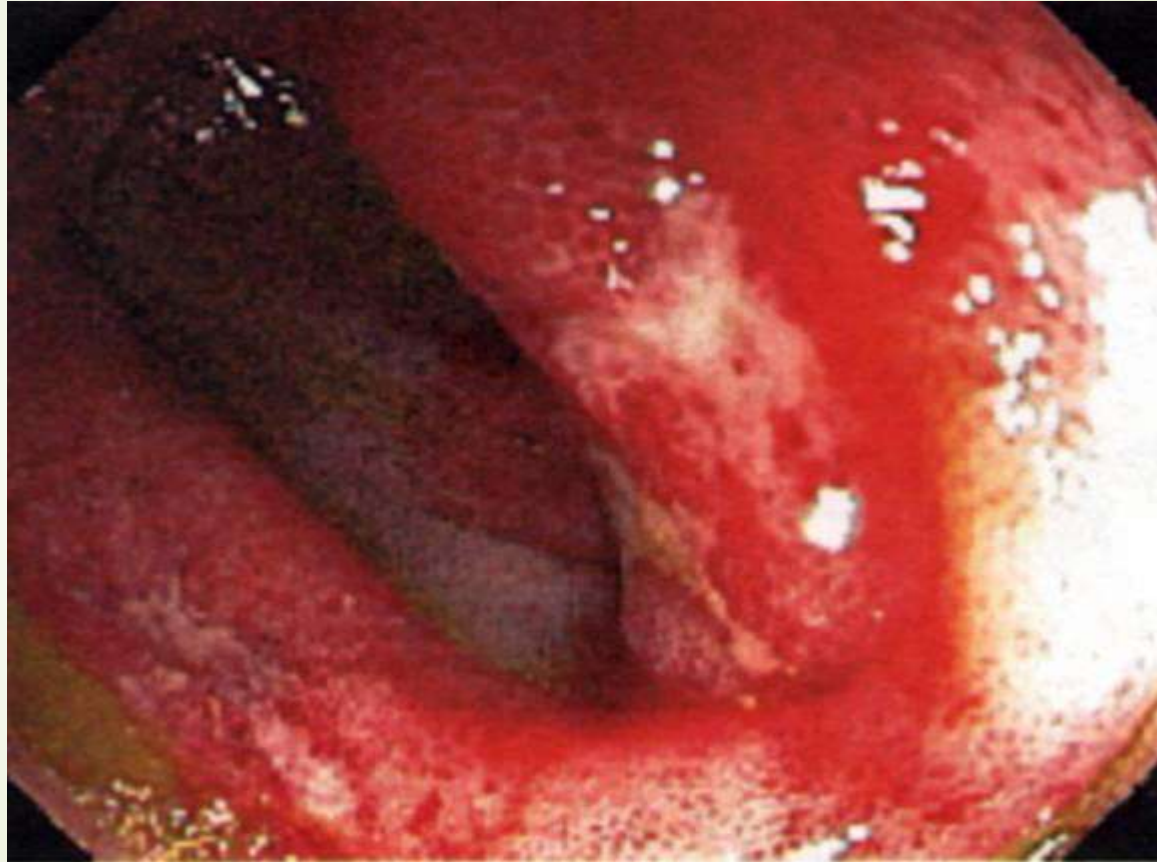




# RPGN klinikai jelei

- Microscopos vagy ritkán macroscopos haematuria
  - Proteinuria (0.5-2.0 g/nap)
  - Cylindruria
  - Steril pyuria
  - Hypertensio
  - Romló GFR
- 

# Gastrointestinalis vasculitis



Henoch-Schönlein vasculitis  
colonoscopos képe



# ANCA-asszociált vasculitisek

## Főbb tünetek I.

GPA:

- Felső légút – 90%, tüdő: 85%
- Vese: 75 % (focalis-segmentalis necrotizáló glomerulonephritis félholdképződéssel)
- Szem, száj, intracranialis terjedés
- Általános tünetek – láz, anaemia, fogyás, gyengeség
- Mozgásszervi – arthralgia, myalgia, arthritis
- Bőr – purpura, ulcus
- Mononeuritis multiplex, asepticus meningitis



# ANCA-asszociált vasculitisek

## Főbb tünetek II.

### EGPA:

- Atopiás betegség, általában asthma bronchiale
- Eosinophilia
- Hasi vasculitis
- Mononeuritis multiplex
- Intrapulmonalis infiltratumok, pulmonalis capillaritis
- Myocarditis, pericarditis, coronaritis
- Bőr, mozgásszervi, általános



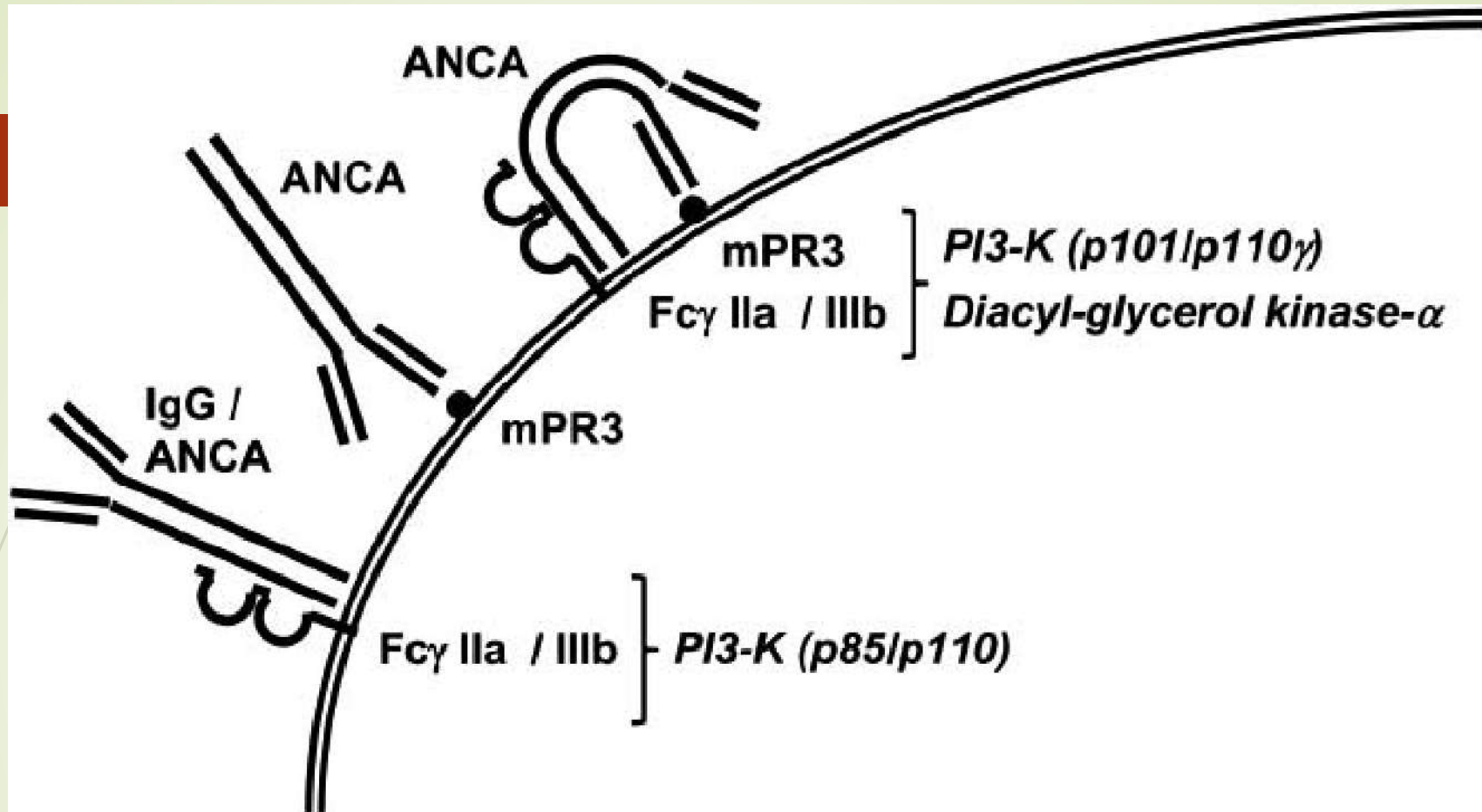






# ANCA hatása a neutrophilekre

- Aktiváció – „respiratory burst”, degranuláció – fokozása
- Priming – TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$
- MPO transzlokálódik a sejtfelszínre
- PR3 konstitutíven is jelen van a plasmamembránban és a cytoplasmában, ez fokozódik
- TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL6, IL8, MCP-1, LTB4



**Az ANCA keresztköti a sejt felszínre került antigéneket → korai neutrophil aktiváció (még az érfalon belül ↔ normális gyulladás esetén, amikor már az érfalat elhagyva a szövetekben történik)**

# A complement alternatív út aktiválódása is kritikus lépés

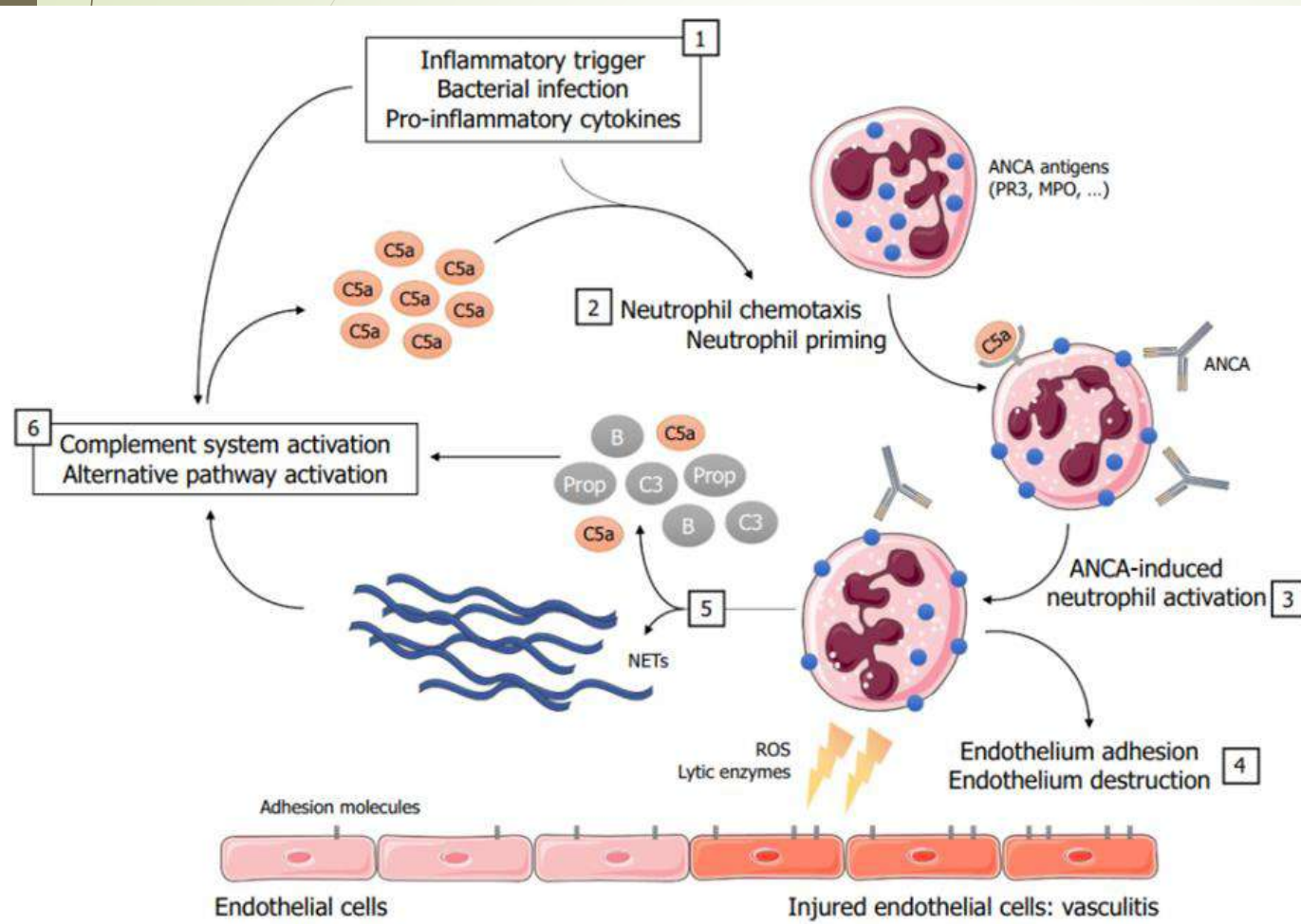
Complement alternatív aktivációja fokozódik AAV-kban

Oka: ANCA által aktivált neutrophilek és endothel fokozott properdin és Faktor-H aktiválása














Következménye: A C5a complement neutrophil aktivációt, gyulladást kelt, chemotacticus

Avacopan (Tavneos): Complement-5a receptor antagonist

Kis molekulájú szer



## EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update

Bernhard Hellmich <sup>1</sup>, Beatriz Sanchez-Alamo,<sup>2</sup> Jan H Schirmer,<sup>3</sup> Alvisè Berti <sup>4,5</sup>, Daniel Blockmans,<sup>6</sup> Maria C Cid <sup>7</sup>, Julia U Holle,<sup>8</sup> Nicole Hollinger,<sup>1</sup> Omer Karadag,<sup>9</sup> Andreas Kronbichler,<sup>10,11</sup> Mark A Little,<sup>12</sup> Raashid A Luqmani,<sup>13</sup> Alfred Mahr,<sup>14</sup> Peter A Merkel <sup>15</sup>, Aladdin J Mohammad <sup>11,16</sup>, Sara Monti <sup>17,18</sup>, Chetan B Mukhtyar <sup>19</sup>, Jacek Musial,<sup>20</sup> Fiona Price-Kuehne,<sup>11</sup> Mårten Segelmark,<sup>21</sup> Y K Onno Teng <sup>22</sup>, Benjamin Terrier <sup>23</sup>, Gunnar Tomasson <sup>24,25</sup>, Augusto Vaglio <sup>26</sup>, Dimitrios Vassilopoulos <sup>27</sup>, Peter Verhoeven,<sup>28</sup> David Jayne <sup>11</sup>

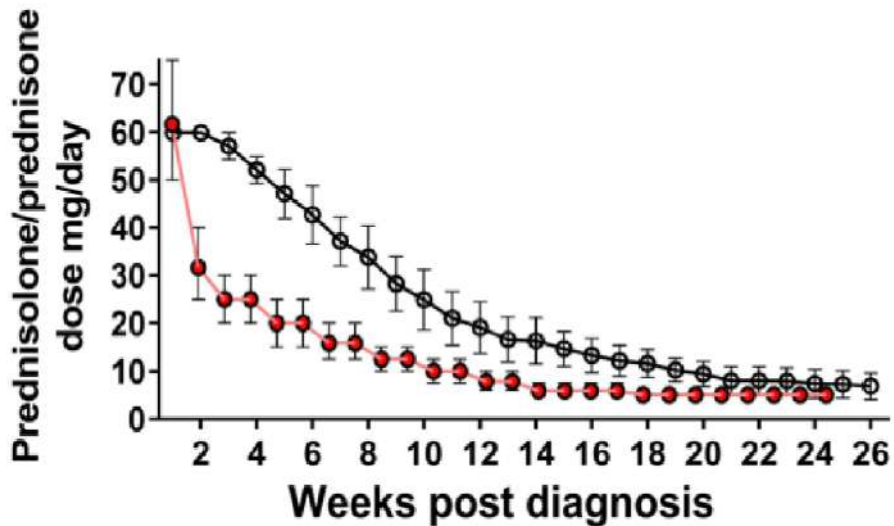


# Remisszió-indukció

- Az ajánlásban alkalmazott felosztás:
  - Szervet vagy életet veszélyeztető (súlyos)
  - Szervet vagy életet nem veszélyeztető (kevésbé súlyos)
- Súlyos: GCS + vagy iv. CYC vagy RTX
  - Relapsus esetén egyértelműen RTX
  - 4x375 mg/m<sup>2</sup> – de egy metaanalízis szerint 2x1000 mg is hasonlóan hatékony
  - RTX biosimilar is hatékony
  - RTX + CYC kombináció: CYC és GCS adag is csökkenthető lehet RTX hozzáadásával



# Remisszió-indukció – mennyi steroid?



Felső: klasszikus AAV indukciós studyk

Alsó: PEXIVAS alacsony GCS kar

40% különbség a steroid adagban  
Hatékonyságban non-inferior, súlyos fertőzések előfordulása csökkent

EULAR ajánlás 5. pont: ez a séma javasolt

**Table 4** Glucocorticoid dosing (mg/day, prednisolone equivalent) with rituximab or cyclophosphamide-based regimens for remission induction in GPA or MPA according to the PEXIVAS Study<sup>93</sup>

Weeks	Body weight (kg)		
	<50	50–75	>75
1*	50	60	75
2	25	30	40
3–4	20	25	30
5–6	15	20	25
7–8	12.5	15	20
9–10	10	12.5	15
11–12	7.5	10	12.5
13–14	6	7.5	10
15–18	5	5	7.5
19–52	5	5	5
>52	Individual taper	Individual taper	Individual taper

\*Consider use of intravenous methylprednisolone at a cumulative dose of 1–3 g on days 1–3 in patients with severely active disease, including but not limited to renal involvement with a documented estimated glomerular filtration rate <50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> and/or diffuse alveolar haemorrhage.

# Remisszió-indukció szervet vagy életet nem fenyegető AAV-ben

*4. For induction of remission of non-organ-threatening or non-life-threatening GPA or MPA, treatment with a combination of GCs and RTX is recommended. Methotrexate (MTX) or MMF can be considered as alternatives to RTX.*

- RTX kevesebb GCS adaggal is magas remissziós arányt ért el (RITAZAREM)
- NORAM-vizsgálat Nonrenal Alternative with Methotrexate
  - „Ényhe” szisztémás betegség (glomerulonephritis nincs)
  - Remisszió-indukció egyenlő arányban, mint CYC
  - Később (5 vs 3 hónap)
  - Magasabb relapsus arány (74 vs 42%)
- MYCYC vizsgálat
  - Számszerűleg alacsonyabb remissziós arány, de nem szignifikáns különbség CYC-hez képest
  - Relapsus arány magasabb

# 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\*

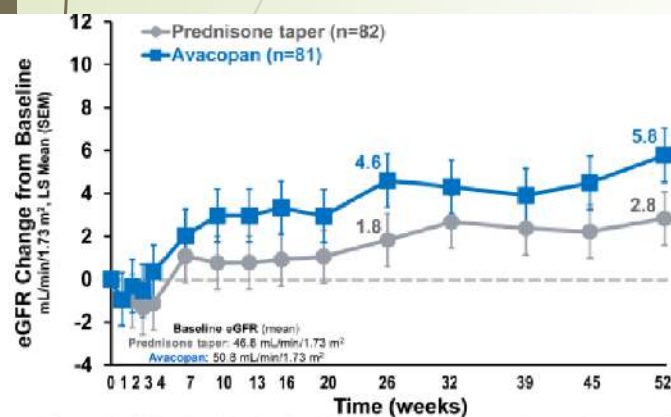
- RTX vagy CYC indukciós kezelés
- +
- Corticosteroid VAGY Avacopan (C5a receptor gátló)
- Remisszió a 24. héten: 72,3 vs 70,4%
- Remisszió az 52. héten: Avacopan: 65,7%, steroid: 54,9% (p<0,005)
- Glucocorticoid-toxicitási index: Avacopan < steroid

*6. Avacopan, in combination with RTX or CYC, may be considered for induction of remission in GPA or MPA as part of a strategy to substantially reduce exposure to GCs.*



**Table 2** Rates of remission and sustained remission by treatment group

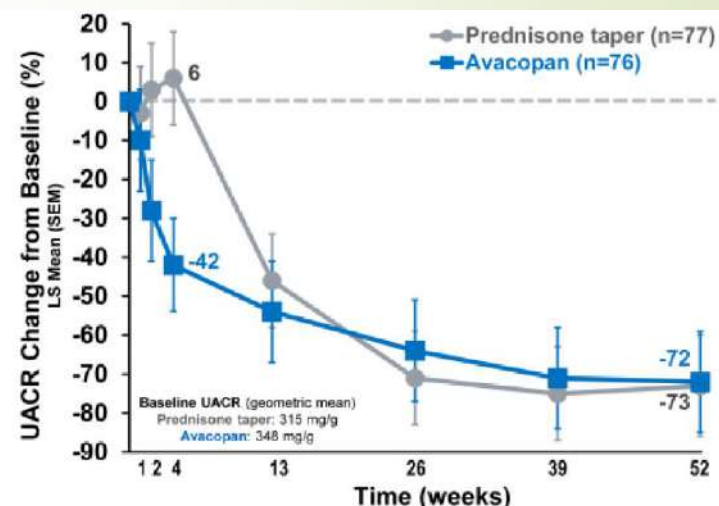
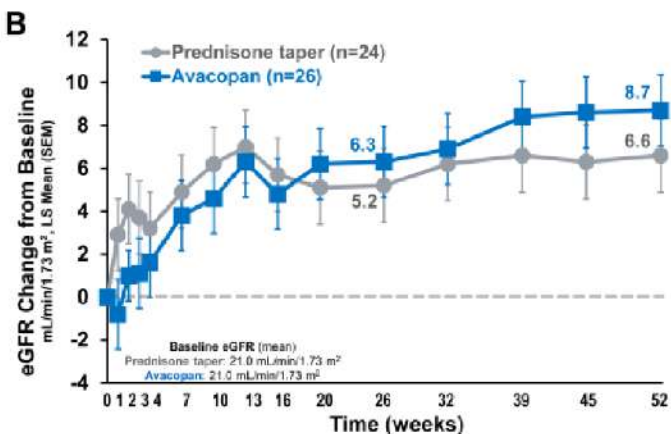
	Prednisone taper+rituximab group (N=107)	Avacopan+rituximab group (N=107)
Remission* at week 26, n (%)	81 (75.7)	83 (77.6)
Estimate of common difference in percentages (95% CI)		3.0 (-8.3 to 14.2)
Sustained remission† at week 52, n (%)	60 (56.1)	76 (71.0)
Estimate of common difference in percentages (95% CI)		16.5 (4.3 to 28.6)
Relapse rate after remission at week 26, n (%)	11 (13.6)	6 (7.2)
Estimate of common difference in percentages (95% CI)		-7.9 (-17.7 to 2.0)
Relapse rate after remission (BVAS of 0) at any time, n (%)‡	21 (20.2)	9 (8.7)
HR (95% CI)		0.42 (0.19 to 0.91)



RTX mellett is hatékony az avacopan

GFR numerikusan jobban emelkedik

<30 ml/min eGFR mellett is



Albuminuria gyorsan csökken

(ADVOCATE vizsgálat alcsoport analízise)

# Csökkentett adag rituximab fenntartó kezelésre

- Maintenance of Remission using Rituximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis (MAINRITSAN)
- Kompletts remisszióban levő ANCA-asszociált vasculitises betegek
- 1x500 mg rituximab 6 havonta 18 hónapig vs 2 mg/tskg azathioprin 22 hónapig
- Major relapsus a 28. hónapig:
  - RTX: 5%
  - AZA: 29 % (p=0,002)
- Minor relapsus:
  - RTX: 11%
  - AZA: 16% (p=0,43)
- Súlyos fertőzés: RTX: 19%, AZA: 14%.

# Rituximab – hosszú távú hatékonyság

- MAINRITSAN – utánkövetése 5 évig
  - Relapsusmentes túlélés: **RTX: 72 %** vs **azathioprin: 49%**.
  - Teljes túlélés: **RTX: 99 %** vs **azathioprin: 93%**.
  - Relapsusok prediktora: GPA (vs MPA), PR3-ANCA pozitivitás, csökkent GFR

Clinical and epidemiological research

Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides **FREE**



Benjamin Terrier<sup>1</sup>, Christian Pagnoux<sup>1,2</sup>, Élodie Perrodeau<sup>3</sup>, Adexandre Karras<sup>4</sup>, Chahera Khouatra<sup>5</sup>, Olivier Aumaitre<sup>6</sup>, Pascal Cohen<sup>1</sup>, Olivier Decaux<sup>7</sup>, Hélène Desmurs-Clavel<sup>8</sup>, François Maurier<sup>9</sup>, Pierre Gobert<sup>10</sup>, Thomas Quémeneur<sup>11</sup>, Claire Blanchard-Delaunay<sup>12</sup>, Bernard Bonnotte<sup>13</sup>, Pierre-Louis Carron<sup>14</sup>, Eric Daugas<sup>15</sup>, Marize Ducret<sup>16</sup>, Pascal Godmer<sup>17</sup>, Mohamed Hamidou<sup>18</sup>, Olivier Lidove<sup>19</sup>, Nicolas Limal<sup>20</sup>, Xavier Puéchal<sup>1</sup>, Luc Mouthon<sup>1</sup>, Philippe Ravaud<sup>3</sup>, Loïc Guillevin<sup>1,21</sup> on behalf of the French Vasculitis Study Group

Author affiliations +

# Rituximab – hogyan?

- MAINRITSAN 2 – remisszió esetén:
  - B-sejtszám > 0, vagy ANCA-pozitivitás visszatérése ill. titer-emelkedése esetén 500 mg 6 havonta
  - Automatikusan 500 mg 6 havonta – két évig
  - Relapsus ráta: **egyedi: 17,3%** vs **automatikus 9,9%** (NS). Automatikus csoportban több RTX infúzió volt.

Format: Abstract ▾

Send to ▾


[Ann Rheum Dis](#). 2018 Aug;77(8):1143-1149. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212878. Epub 2018 Apr 25.

**Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2).**

[Charles P](#)<sup>1,2</sup>, [Terrier B](#)<sup>1</sup>, [Perrodeau E](#)<sup>3</sup>, [Cohen P](#)<sup>1</sup>, [Faguer S](#)<sup>4</sup>, [Huart A](#)<sup>4</sup>, [Hamidou M](#)<sup>5</sup>, [Agard C](#)<sup>5</sup>, [Bonnotte B](#)<sup>6</sup>, [Samson M](#)<sup>6</sup>, [Karras A](#)<sup>7</sup>, [Jourde-Chiche N](#)<sup>8</sup>, [Lifermann F](#)<sup>9</sup>, [Gobert P](#)<sup>10</sup>, [Hanrotel-Saliou C](#)<sup>11</sup>, [Godmer P](#)<sup>12</sup>, [Martin-Silva N](#)<sup>13</sup>, [Pugnet G](#)<sup>14</sup>, [Matignon M](#)<sup>15</sup>, [Aumaitre O](#)<sup>16</sup>, [Viallard JF](#)<sup>17</sup>, [Maurier F](#)<sup>18</sup>, [Meaux-Ruault N](#)<sup>19</sup>, [Rivière S](#)<sup>20</sup>, [Sibilla J](#)<sup>21</sup>, [Puéchal X](#)<sup>1</sup>, [Ravaud P](#)<sup>3</sup>, [Mouthon L](#)<sup>1</sup>, [Guillemin L](#)<sup>1</sup>; [French Vasculitis Study Group](#).

⊕ Author information

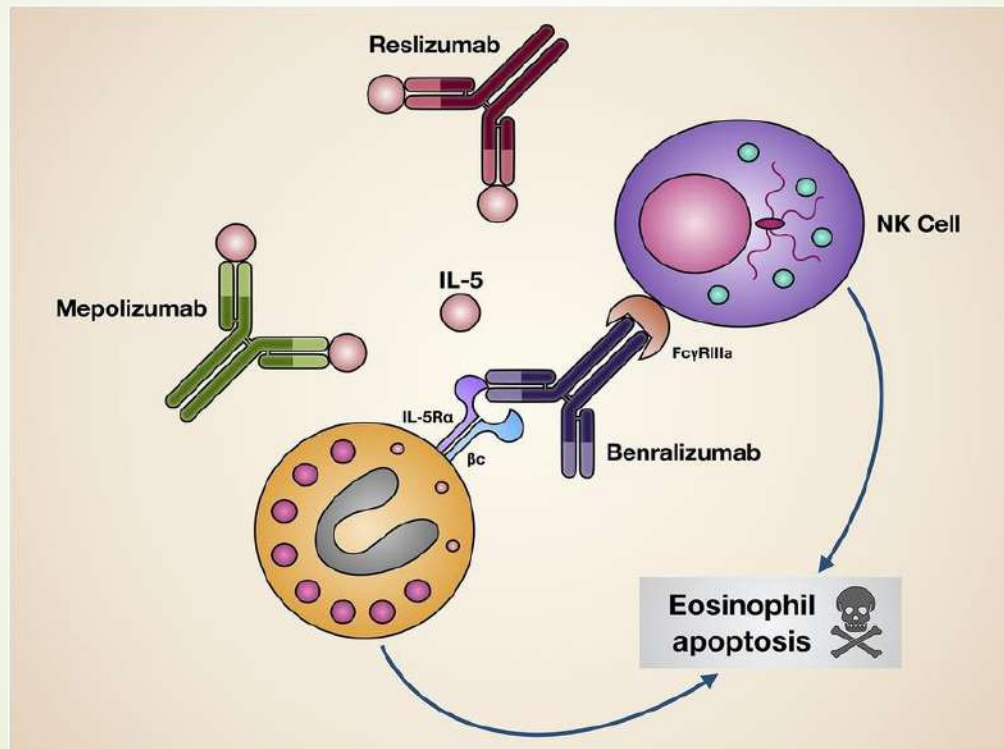




9. *For maintenance of remission of GPA and MPA, after induction of remission with either RTX or CYC, we recommend treatment with RTX. AZA or MTX may be considered as alternatives.*

10. *We recommend that therapy to maintain remission for GPA and MPA be continued for 24–48 months following induction of remission of new-onset disease. Longer duration of therapy should be considered in relapsing patients or those with an increased risk of relapse, but should be balanced against patient preferences and risks of continuing immunosuppression.*

# EGPA – IL-5 útvonál



[https://www.researchgate.net/figure/Mechanisms-of-action-of-biological-drugs-targeting-IL-5-or-its-receptor-Mepolizumab-and\\_fig3\\_337976345](https://www.researchgate.net/figure/Mechanisms-of-action-of-biological-drugs-targeting-IL-5-or-its-receptor-Mepolizumab-and_fig3_337976345)

# A relapsus rizikófaktora

- GPA > MPA vagy EGPA
- PR3-ANCA > MPO-ANCA
- ANCA titer-emelkedés
- Negatív → pozitív ANCA-szerokonverzió
- B-sejt visszatérés (RTX mellett, után)
- Persistáló felső és alsó légúti tünetek
- S. aureus hordozás orrnyálkahártyán
- S. aureus hordozóknak tartós co-trimoxazol – újabb evidenciák alapján nem javasolt
- Persistáló haematuria
- De: végstádiumú veseelégtelenség esetén: relapsus ráta jelentősen csökken
- Rövidebb indukciós kezelés, indukció MTX-szel vagy MMF-fel
- Gyógyszer-indukált AAV: elhagyás után nagyon ritka a relapsus



# Összefoglalás

- Korai diagnózis – gondolni kell rájuk
- Akut szisztémás gyulladásos tünetek
- Jellegzetes tünetek:
- Livedo reticularis, mononeuritis multiplex, bőrvasculitis, végtagfekély
- Vizeletlelet, vesefunkció!
- Multiplex tüdőinfiltrátumok, felső légúti tünetek
- Azonnali ellátás specializált centrumokban