

Η εφαρμογή της θεραπευτικής αφαίρεσης στις σπειραματικές παθήσεις

ΙΕΕΟΥ
Κέντρο έρευνας & εφαρμογών αιμοκαθαρτητικού συστήματος

4^η Ετήσια Επιστημονική Εκδήλωση
Νεφρολογικού Τμήματος
ΓΝ "Παπαγεωργίου" Θεσσαλονίκης
(στη μνήμη του Γιώργου Σακελλαρίου)

Περί Θεραπευτικής Αφαίρεσης

14-16
Δεκεμβρίου 2018

Ξενοδοχείο **Electra Palace**
Θεσσαλονίκη

Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία (ΕΝΕ)
Ελληνική Εταιρεία Αιμοφίρεσης
ΓΝ Θεσσαλονίκης "Παπαγεωργίου"

Στις ANCA αγγειίτιδες

Σ.Μαρινάκη

Νεφρολογική Κλινική
ΕΚΠΑ Ιατρική Σχολή, ΓΝΑ Λαϊκό

Δηλώνω ότι δεν υπάρχει
σύγκρουση συμφερόντων

Κατάταξη αγγειϊτίδων βάσει μεγέθους αγγείων

Ανοσοσυμπλεγματικές Αγγειϊτίδες Μικρών Αγγείων

Κρυσφαιραιμική Αγγειϊτίδα

IgA Αγγειϊτίδα (Henoch- Schönlein)

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος (ΣΕΛ)

Αγγειϊτίδες μεσαίων αγγείων

Οζώδης πολυαρθρίτιδα

Νόσος Kawasaki

Νόσος έναντι βασικής
μεμβράνης (αντι-GBM)



Αγγειϊτίδες μεγάλων αγγείων

Αρθρίτιδα Takayasu

Γιγαντοκυτταρική Αρθρίτιδα

ANCA σχετιζόμενες αγγειϊτίδες μικρών αγγείων

Μικροσκοπική πολυαγγειϊτίδα

Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειϊτίδα (Wegener 's)

~~Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειϊτίδα
(Churg – Strauss)~~

Κοκκιώδης
Τύπος II

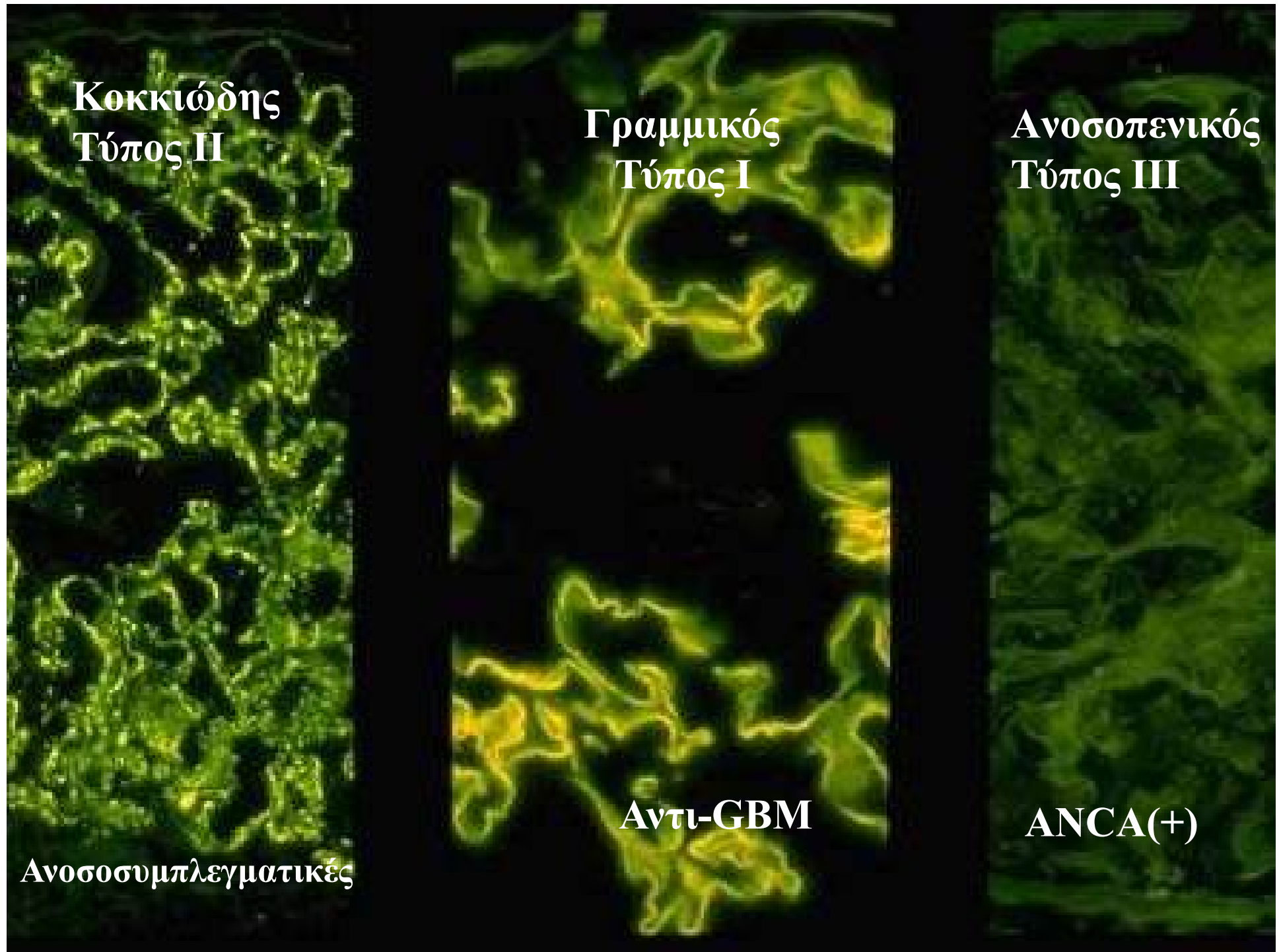
Ανοσοσυμπλεγματικές

Γραμμικός
Τύπος I

Αντι-GBM

Ανοσοπενικός
Τύπος III

ANCA(+)





KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis

VOLUME 2 | ISSUE 2 | JUNE 2012

<http://www.kidney-international.org>

Chapter 13: Pauci-immune focal and segmental necrotizing glomerulonephritis

Kidney International Supplements (2012) **2**, 233–239; doi:10.1038/kisup.2012.26

Kidney Int Suppl 2012; 2: 235-39

13.1: Initial treatment of pauci-immune focal and segmental necrotizing GN

13.2: Special patient populations

13.2.1: We recommend the addition of plasmapheresis for patients requiring dialysis or with rapidly increasing SCr. (1C)

13.2.2: We suggest the addition of plasmapheresis for patients with diffuse pulmonary hemorrhage. (2C)

13.2.3: We suggest the addition of plasmapheresis for patients with overlap syndrome of ANCA vasculitis and anti-GBM GN, according to proposed criteria and regimen for anti-GBM

Table 30 | Recommended treatment regimens for ANCA vasculitis with GN

Agent	Route	Initial dose
Plasmapheresis ^d		60 ml/kg volume replacement. <i>Vasculitis</i> : Seven treatments over 14 days If diffuse pulmonary hemorrhage, daily until the bleeding stops, then every other day, total 7-10 treatments. <i>Vasculitis in association with anti-GBM antibodies</i> : Daily for 14 days or until anti-GBM antibodies are undetectable.

- Αφαίρεση 1.5 όγκου πλάσματος / συνεδρία
- Συνολικά 7-10 συνεδρίες σε καθημερινό ή παρ ήμερο σχήμα
- Υγρό υποκατάστασης: NS 0.9% + Human albumin 5% επί ενδείξεων και FFP's

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 Yalçındağ,²¹ D R Jayne,²² C Mukhtyar¹

Yates M, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;**75**:1583–1594.

Recommendation

Table 1 Recommendation statements

Statement	Level of evidence	Grade of recommendation
6. (i) Plasma exchange should be considered for patients with AAV and a serum creatine level of ≥ 500 $\mu\text{mol/L}$ (5.7 mg/dL) due to rapidly progressive glomerulonephritis in the setting of new or relapsing disease.	1B	B
6. (ii) Plasma exchange can also be considered for the treatment of severe diffuse alveolar haemorrhage.	3	C

Yates M, et al. *Ann Rheum Dis* 2016;**75**:1583–1594.

Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice—Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Seventh Special Issue

Joseph Schwartz,¹ Anand Padmanabhan,² Nicole Aqui,³ Rasheed A. Balogun,⁴
Laura Connelly-Smith,⁵ Meghan Delaney,⁶ Nancy M. Dunbar,⁷ Volker Witt,⁸
Yanyun Wu,⁹ and Beth H. Shaz^{1,10,11*}

Journal of Clinical Apheresis 31:149–338 (2016)

TABLE IV. Category and Grade Recommendations for Therapeutic Apheresis

Disease name	TA Modality	Indication	Category Grade I	
ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis (Granulomatosis with polyangiitis; and Microscopic Polyangiitis)	TPE	Dialysis dependence	I	1A
	TPE	DAH	I	1C
	TPE	Dialysis independence	III	2C

Role of therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis

Μεταανάλυση

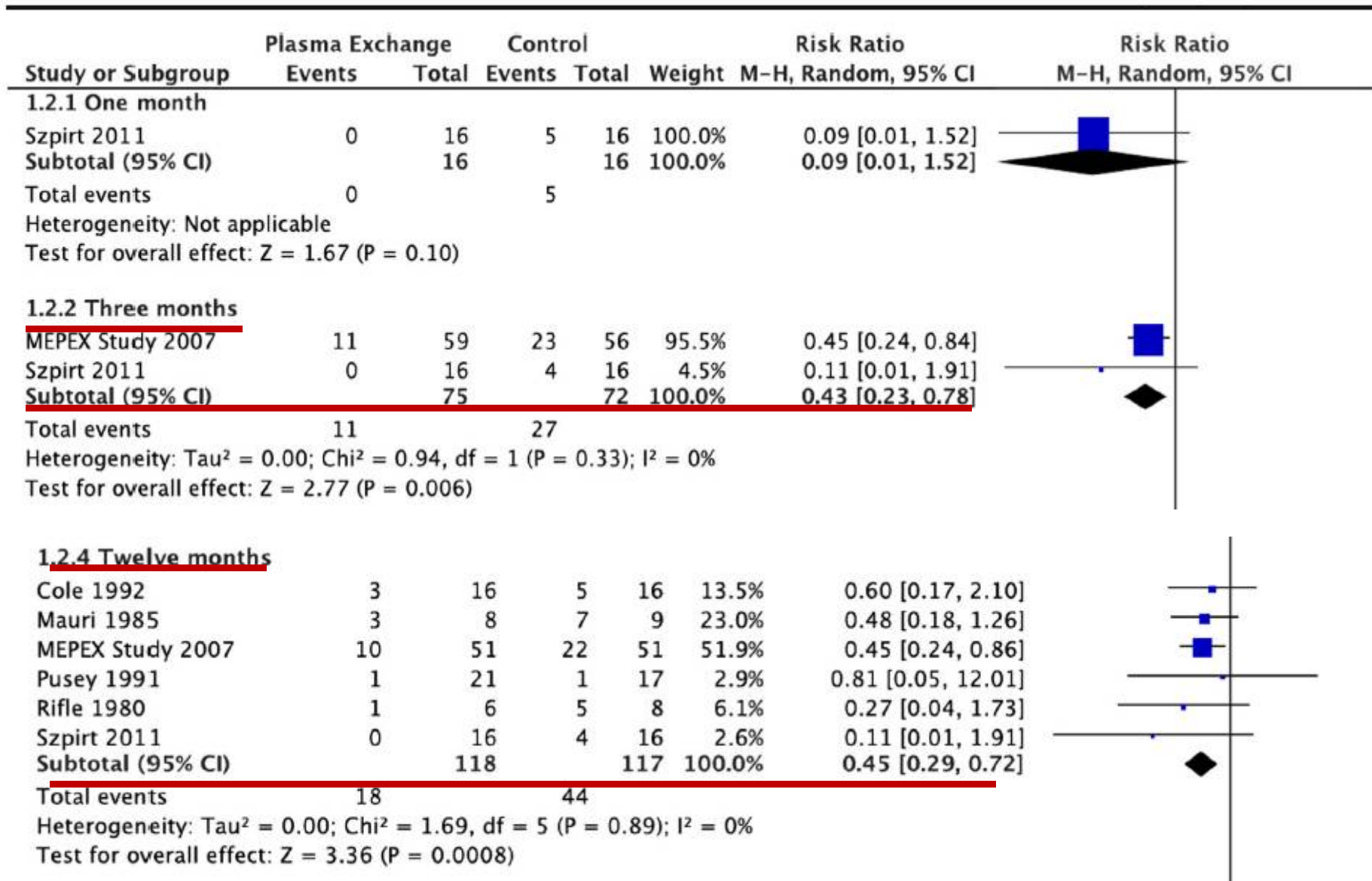
7 μελέτες

Καταληκτικό σημείο: **κίνδυνος ΤΣΧΝΝ (ESRD)**

Giles Walters

Table 1 Inclusion and exclusion criteria for the studies

Title	Inclusion
Szpirt 2010 [31]	All patients with a new diagnosis of WG who were c-ANCA or PR3-ANCA positive from March 1990 to December 1995. Clinical manifestations as defined by Fauci and Wolff [33] 1973 from at least 2 organ systems, histology-proven WG, and positive ANCA by IIF and ELISA. All patients fulfilled the ACR 1990 classification for WG
<u>MEPEX 2007 [30]</u>	Biopsy-proven ANCA-associated necrotizing GN with AKF [creatinine > 500 μmol/L (5.65 mg/dl)]. Mean age 65 years
<u>Canadian Apheresis Study 1992 [28]</u>	RPGN of undefined etiology (idiopathic or postinfectious disease) with specific pathologic criteria. Adults (16–75 years), normal-sized kidneys, SCr > 170 μmol/L and/or increasing by 44 μmol/L/week. No evidence of systemic disease or ABM antibody-induced disease. Renal biopsy within 5 days of study entry
<u>Pusey 1991 [27]</u>	Focal necrotizing GN with crescents (WG, systemic vasculitis, polyarteritis, idiopathic RPGN)
Glockner 1988 [26]	RPGN with >70 % crescents on kidney biopsy. CrCl < 50 ml/min. Urine output > 200 ml/24 h
Mauri 1985 [37]	Histologically proven crescentic GN and rapidly progressive renal impairment
Rifle 1980 [24]	New-onset RPGN with >50 %



Role of therapeutic plasmapheresis in ANCA-associated vasculitis

Giles Walters

Ανοιχτά ερωτήματα

Έχει ένδειξη σε ασθενείς με μικρότερου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας?

Έχει μακροχρόνια επίπτωση στη θνητότητα?

Πόσο απόλυτη είναι η ένδειξη σε πνευμονική αιμορραγία?

Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis

Michael Walsh, MD, MSc^{1,2}, Fausta Catapano, MD, PhD², Wladimir Szpirt, MD³, Kristian Thorlund, MSc¹, Annette Bruchfeld, MD, PhD⁴, Loic Guillevin, MD⁵, Marion Haubitz⁶, Peter A. Merkel, MD, MPH⁷, Chen Au Peh, MD, PhD⁸, Charles Pusey, DSc⁹, and David Jayne, MD²

Μεταανάλυση, 9 μελέτες, n= 387 ασθενείς

Καταληκτικά σημεία: **ΤΣΧΝΝ (ESRD)** και σύνθετο καταληκτικό σημείο **ESRD/θάνατος**

Μεταανάλυση, 9 μελέτες, n= 387 ασθενείς

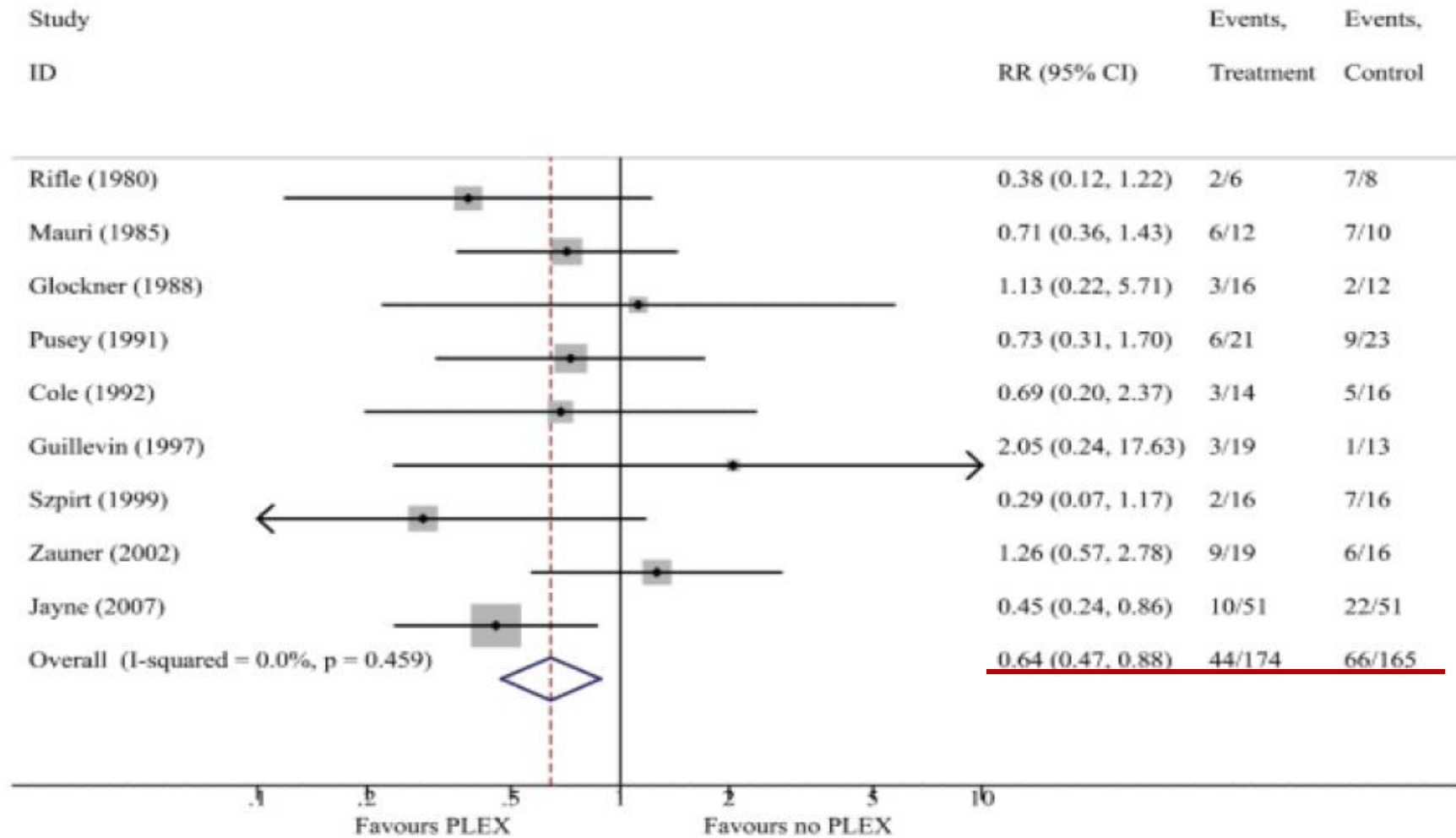
Καταληκτικά σημεία: **ΤΣΧΝΝ (ESRD)** και σύνθετο καταληκτικό σημείο **ESRD/θάνατος**

Characteristics of patients included in trials for meta-analysis.

Study	Follow-Up (months)	N		Age (mean years)		Female (%)		Baseline Creatinine (mg/dL)		Dialysis at Entry (%)		Lung Hem
		PLEX	Ctr	PLEX	Ctr	PLEX	Ctr	PLEX	Ctr	PLEX	Ctr	
Rifle (1980)	22	6	8	41	52	50	25	10.1	12.9	67	88	No
Mauri (1985)	NR	12	10	NR	NR	NR	NR	13.5	13.1	50	50	NR
Glockner (1988)	6	16	15	56	47	38	20	6.6	6.8	50	27	NR
Pusey (1991)	58	25	23	52	51	36	39	9.0	7.2	44	34	Yes
Cole (1992)	12	16	16	NR	NR	NR	NR	7.2	9.0	25	43	NR
Guillevin (1997)	12	19	13	47	62	47	38	5.0	3.2	32	15	NR
Szpirt (1999)	60	16	16	58	56	25	19	3.6	3.8	13	25	Yes
Zauner (2002)	127	21	18	55	56	29	22	NR	NR	NR	NR	Yes
Jayne (2007)	12	70	67	67	66	41	36	8.5	8.1	67	71	No

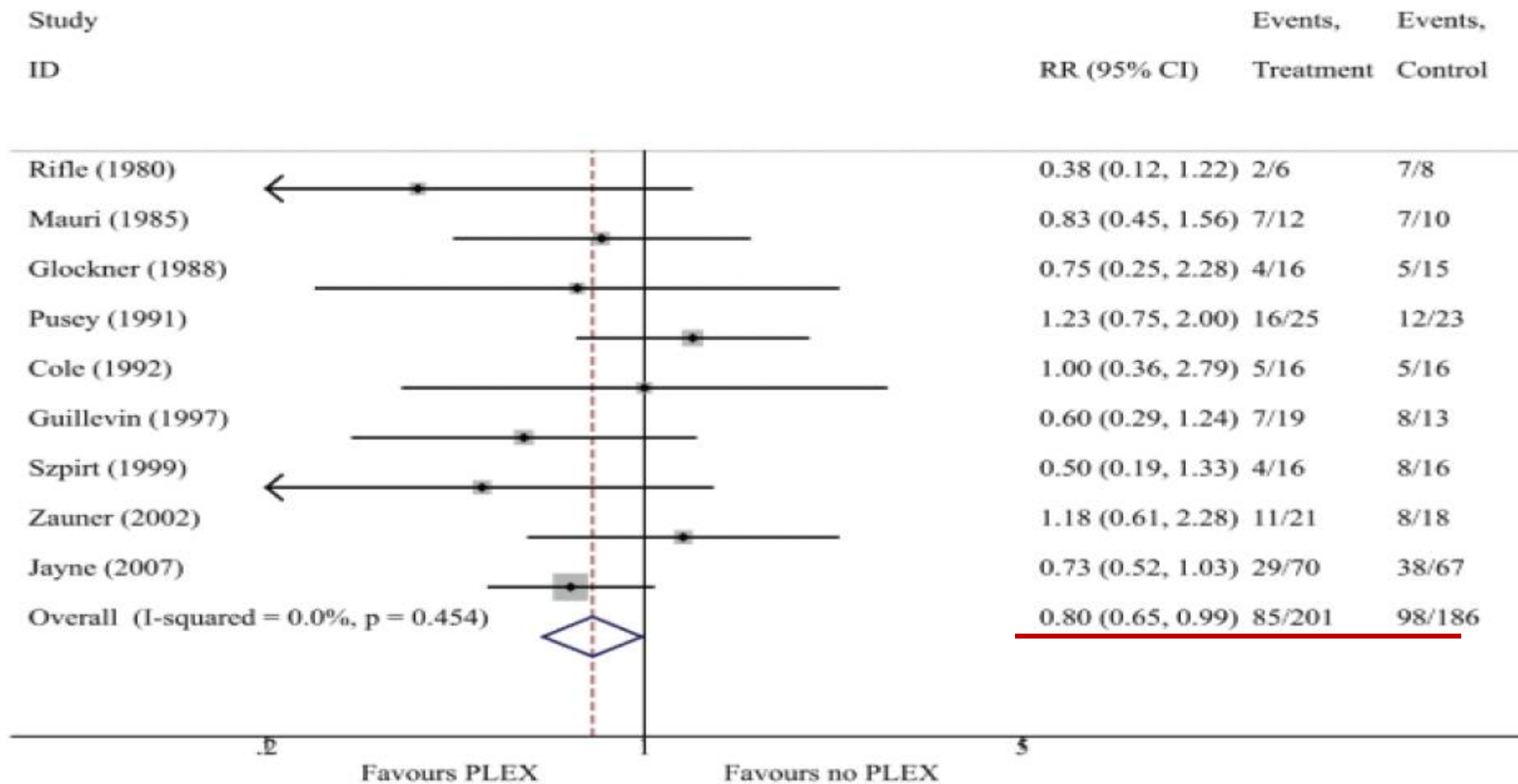
Walsh M et al. Am J Kidney Dis 2011;57(4):566-74

Καταληκτικό σημείο ΤΣΧΝΝ (ESRD)



Forest plot of the effects of adjunctive plasma exchange (PLEX) on the endpoint of end-stage renal disease in patients with ANCA associated vasculitis.

Σύνθετο καταληκτικό σημείο ESRD/θάνατος



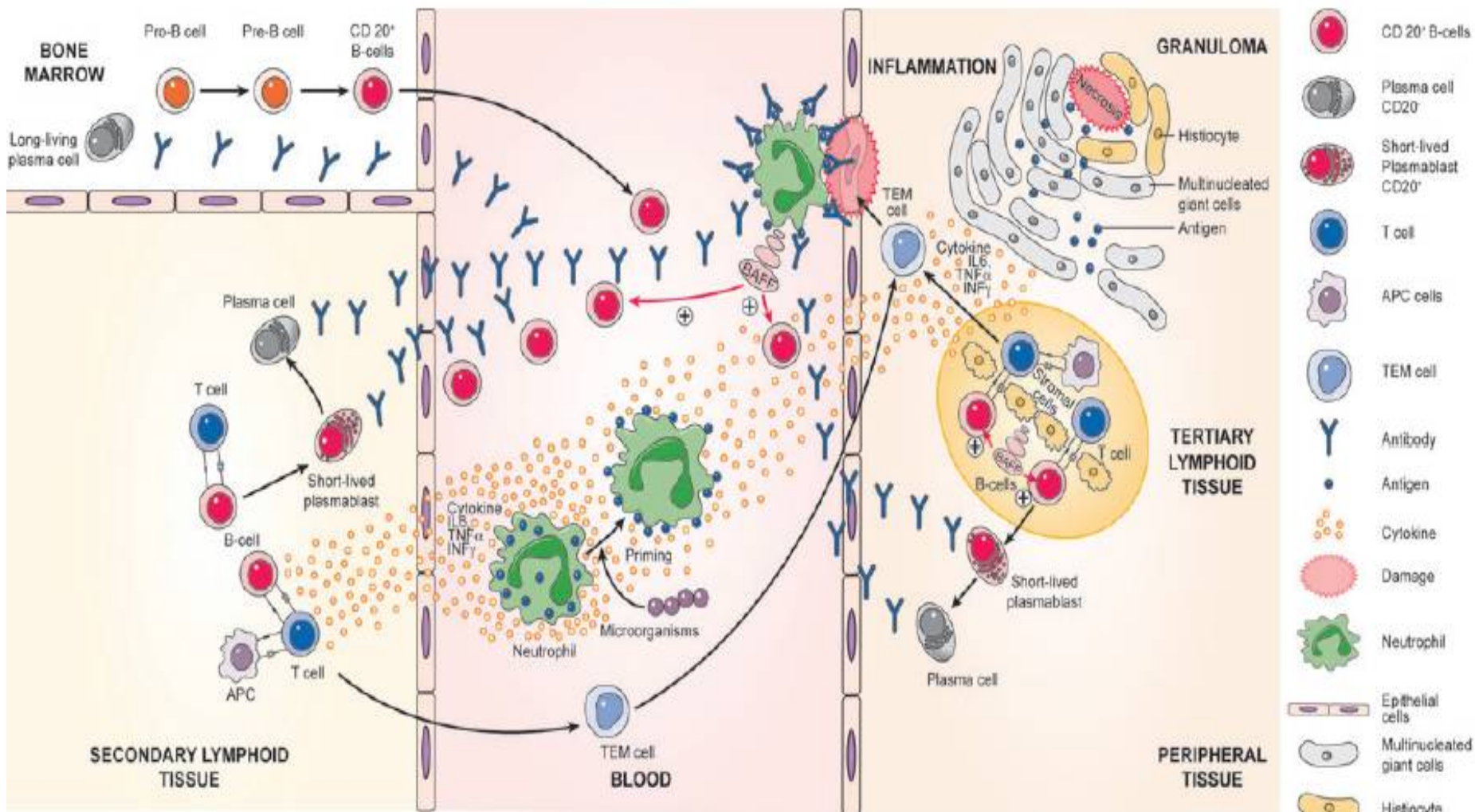
Forest plot of the effects of adjunctive plasma exchange (PLEX) on the composite endpoint of end-stage renal disease or death in patients with ANCA associated vasculitis.

Συμπέρασμα από τις 2 Μετααναλύσεις

- ❖ Η πλασμαφαίρεση σε ασθενείς με ανοσοπενική αγγειίτιδα έχει ένδειξη σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση νεφρικής λειτουργίας ή/ και ανάγκη ΑΙΜΚ κατά τη διάγνωση.
- ❖ Βελτιώνει τη νεφρική επιβίωση, χωρίς να επηρεάζει τη θνητότητα.
- ❖ Ο ρόλος της σε πνευμονική αιμορραγία δεν έχει τεκμηριωθεί.

?

Παθογένεια των ANCA αγγειϊδων



Adapted from: Alberici F and DRW Jayne. NDT 2014;29:1151-59

Δεδομένα για τη χρησιμότητα της PLEX βάσει παθογενετικού μηχανισμού

- ❖ Ο παθογενετικός ρόλος των ANCA έχει αποδειχθεί πρόσφατα και για τα PR3
- ❖ Απομάκρυνση και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών (κυτοκίνες, anti-LAMP2, BAFF)
- ❖ Ταχεία απομάκρυνση των ANCA από την κυκλοφορία
↓
Ταχεία αντιμετώπιση της ενεργότητας της νόσου (πρόληψη χρόνιας βλάβης)

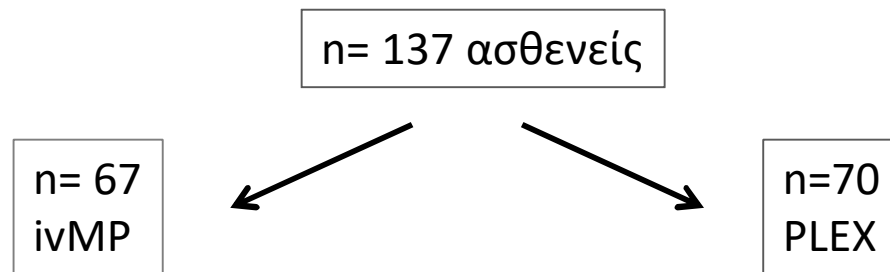
Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis

David R.W. Jayne,* Gill Gaskin,[†] Niels Rasmussen,[‡] Daniel Abramowicz,[§] Franco Ferrario,^{||} Loic Guillevin,[¶] Eduardo Mirapeix,** Caroline O.S. Savage,^{††} Renato A. Sinico,^{||} Coen A. Stegeman,^{‡‡} Kerstin W. Westman,^{§§} Fokko J. van der Woude,^{|||} Robert A.F. de Lind van Wijngaarden,^{¶¶} and Charles D. Pusey; on behalf of the European Vasculitis Study Group[†]

MEPEX TRIAL

MEPEX TRIAL

Πολυκεντρική, προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη της EUVAS



Κριτήρια ένταξης

Νεφρική προσβολή ανοσοπενικής αγγειίτιδας τεκμηριωμένη με βιοψία
 $Kp > 5.8 \text{mg/dl}$

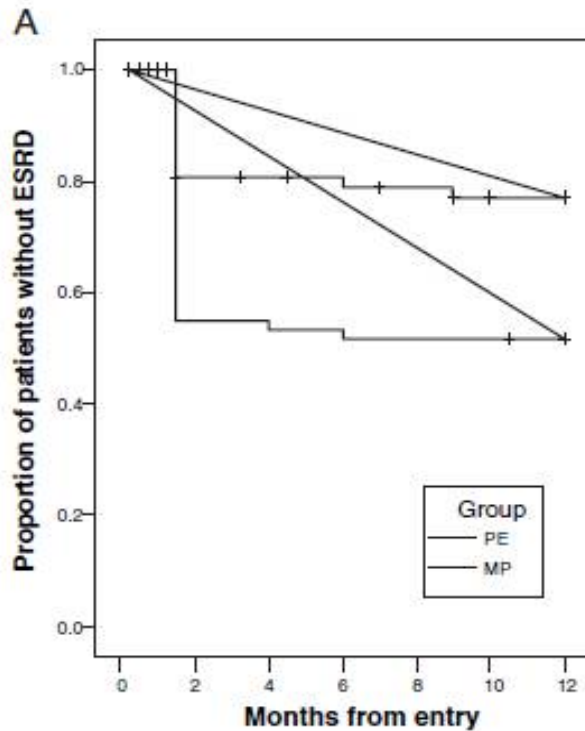
Ανοσοκαταστολή: **per os CYC** 2.5mg/Kg/d + per os MP

Κύριο καταληκτικό σημείο: απεξάρτηση από την AIMK στους 3 μήνες

Δευτερεύοντα: νεφρική επιβίωση και επιβίωση ασθενών και SAE's στους 12 μήνες

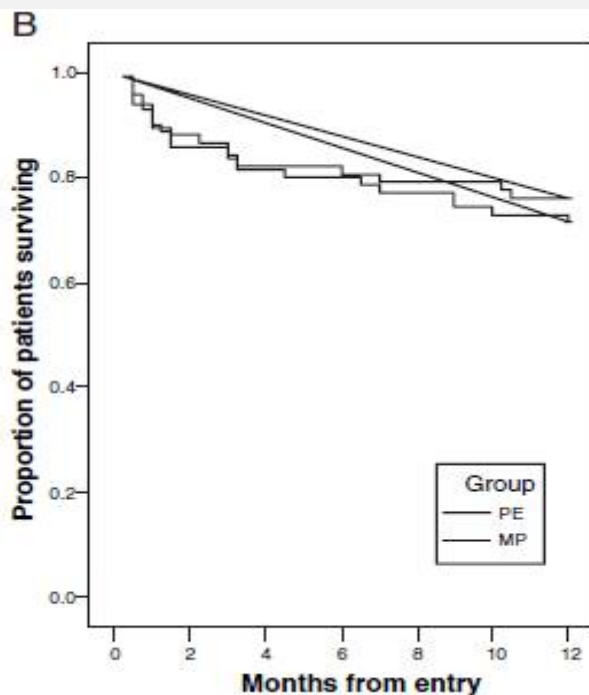
MEPEX TRIAL

Κύριο καταληκτικό σημείο: απεξάρτηση από την AIMK στους 3 μήνες

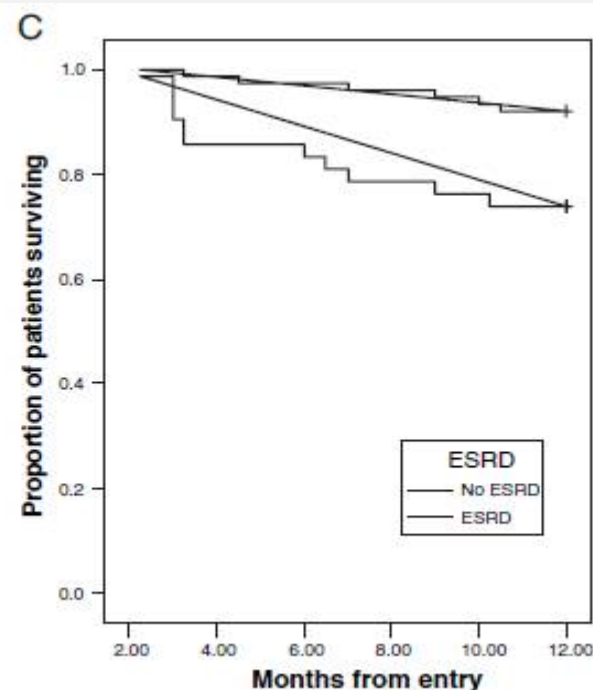


49% (33) απεξάρτηση από AIMK στην ivMP
69% (48) στην PLEX
($p=0.02$)

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία: νεφρική επιβίωση και επιβίωση ασθενών και SAE's στους 12 μήνες



Όχι διαφορά στην επιβίωση: 76% έναντι 73%
Όχι διαφορά στα SAE's



Για όσους επιβίωσαν
μετά τους 3 μήνες



(+) αποτέλεσμα στη
νεφρική επιβίωση
($p=0.05$)

Μείωση του σχετικού κινδύνου για ESRD στους 12 μήνες με PLEX κατά 24% (19% έναντι 43% στην ομάδα της ivMP)

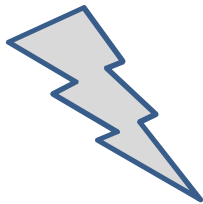
Συμπεράσματα από τη ΜΕΡΕΧ

Η ΡΛΕΧ υπερτερεί της ινΜΡ όσον αφορά την ανεξάρτηση από την ΑΙΜΚ σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική προσβολή ΑΝCΑ-αγγειίτιδας.

Δεν υπήρχε διαφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες, ούτε στην επιβίωση μεταξύ των 2 ομάδων.

(!) Πολύ ↑ πρόιμη θνητότητα: 25% (και στις 2 ομάδες της μελέτης)

Κύριες αιτίες θανάτου: λοιμώξεις, πνευμονική αιμορραγία



- ❖ Ασθενείς μεγάλης ηλικίας
- ❖ Σοβαρή έκπτωση νεφρικής λειτουργίας
- ❖ Ανοσοκαταστολή με per os CYC

Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear

Michael Walsh¹, Alina Casian², Oliver Flossmann³, Kerstin Westman⁴, Peter Höglund⁵, Charles Pusey⁶ and David R.W. Jayne² on behalf of the European Vasculitis Study Group (EUVAS)

Extended follow up της MEPEX → 5 έτη

Walsh M et al Kidney Int 2013;84(2):397-402

Extend follow up της MEPEX → 5 έτη

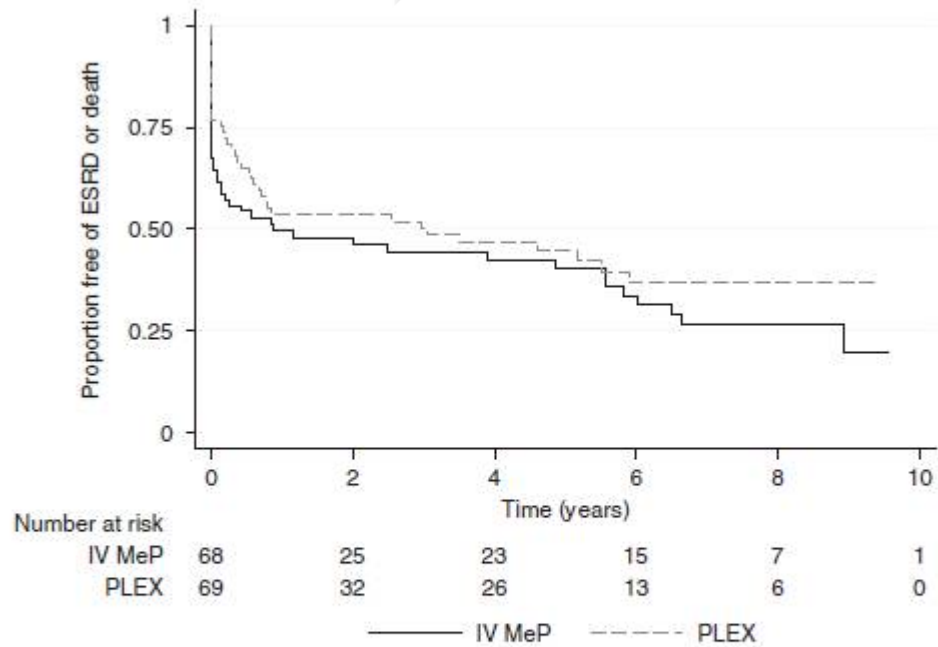


Figure 2 | Kaplan-Meier curve of composite outcome.

Kaplan-Meier curve of the composite outcome of end-stage renal disease (ESRD) or death according to randomization to treatment with intravenous methylprednisolone (IV MeP) or plasma exchange (PLEX).

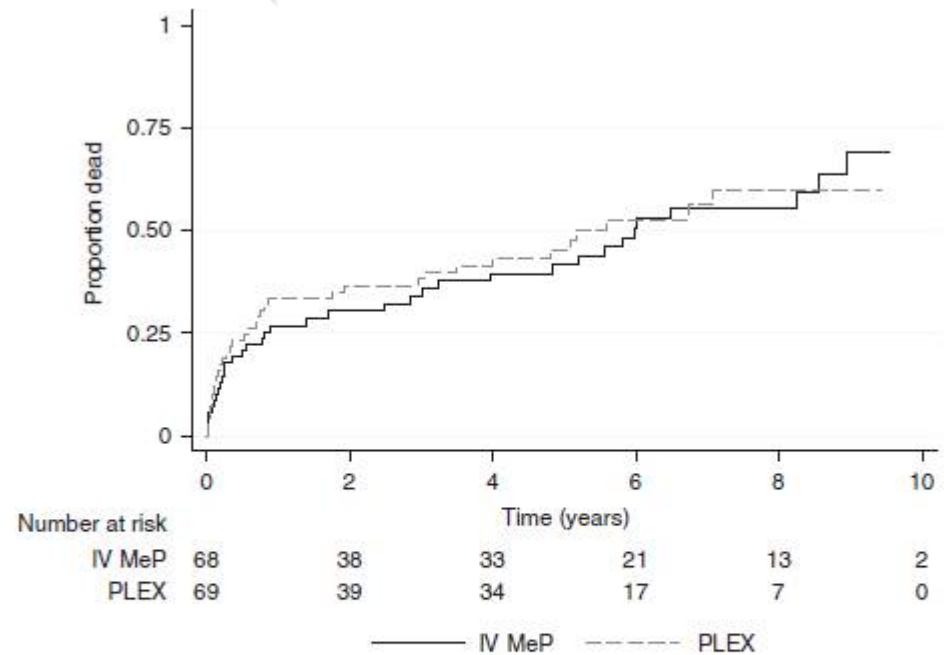


Figure 3 | Kaplan-Meier curve of deaths. Kaplan-Meier curve of deaths in patients with severe antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis randomized to intravenous methylprednisolone (IV MeP) or plasma exchange (PLEX).

Extend follow up της MEPEX → 5 έτη

Table 3 | Long-term primary and secondary outcomes by treatment group

Outcome	IV MeP, <i>n</i> = 68 (%)	PLEX, <i>n</i> = 69 (%)	HR (95% CI)	<i>P</i> -value
<u>Death or ESRD</u>	46 (68)	40 (58)	0.81 (0.53–1.23)	0.32
<u>Death</u>	35 (51)	35 (51)	1.08 (0.67–1.73)	0.75
ESRD ^a	33 (49)	23 (33)	0.64 (0.40–1.05)	0.08
Relapse ^a	16 (21)	10 (14)	0.56 (0.26–1.21)	0.14

Extend follow up της MEPEX → 5 έτη

Table 4 | Causes of death over the course of long-term follow-up

Primary cause of death, <i>n</i> (%)	IV MeP (<i>n</i> = 35)	PLEX (<i>n</i> = 35)
Vasculitis (%)	1 (2.9)	1 (2.9)
Pulmonary hemorrhage (%)	3 (8.6)	1 (2.9)
Infection (%)	9 (25.7)	15 (42.9)
Cardiovascular (%)	6 (17.1)	4 (11.4)
ESRD (%)	1 (2.9)	1 (2.9)
Cancer (%)	3 (8.6)	2 (5.7)
Other	12 (34.3%)	11 (31.4%)

Συμπεράσματα από τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών της ΜΕΡΕΧ

Όχι διαφορά στο σύνθετο καταληκτικό σημείο θνητότητα/ESRD ούτε στο καταληκτικό σημείο θνητότητα μεταξύ των 2 ομάδων (PLEX/inMP)

Στα 5 έτη παρακολούθησης → θνητότητα 51%
θνητότητα + ESRD → 63%

Κύρια αιτία θανάτου → Λοιμώξεις

Η μακροχρόνια θνητότητα των ασθενών δεν οφείλεται στη νόσο αλλά στην τοξικότητα της θεραπείας

Όψιμη τοξικότητα → συσχέτιση με ανοσοκαταστολή (όχι με PLEX)

Plasmapheresis Rescue Therapy in Progressive Systemic ANCA-Associated Vasculitis: Single-Center Results of Stepwise Escalation of Immunosuppression

Anoek A.E de Joode,^{1*} Jan S.F. Sanders,¹ W. Martin Smid,² and Coen A. Stegeman¹

¹*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen, The Netherlands*

²*Sanquin Blood Supply, Clinical Consulting, Groningen, The Netherlands*

Μελέτη 1 κέντρου, Ολλανδία

n= 26 ασθενείς με ANCA αγγειίτιδα, και επιδείνωση νεφρικής /αναπνευστικής λειτουργίας παρά την κλασσική ανοσοκαταστολή

Προσθήκη PLEX μετά 18 μέρες (5-41)

n= 50 controls

Καταληκτικά σημεία: eGFR, επιβίωση

Παρακολούθηση: > 5 έτη

Μελέτη 1 κέντρου, Ολλανδία

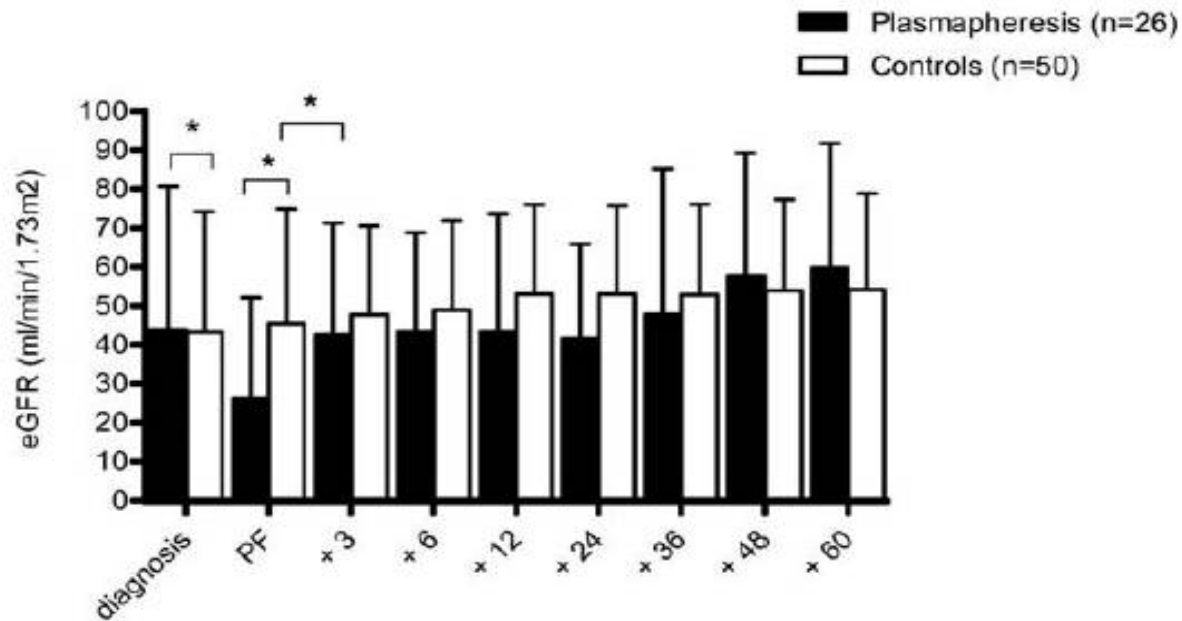


Fig. 2. Renal function in MDRD during long-term follow-up.

Baseline eGFR: 44ml/min έναντι 43ml/min

Στην έναρξη της PLEX: 26ml/min έναντι 43ml/min

Στους 3 και 6 μήνες: συγκρίσιμη eGFR (44ml/min και 48ml/min)

Μελέτη 1 κέντρου, Ολλανδία

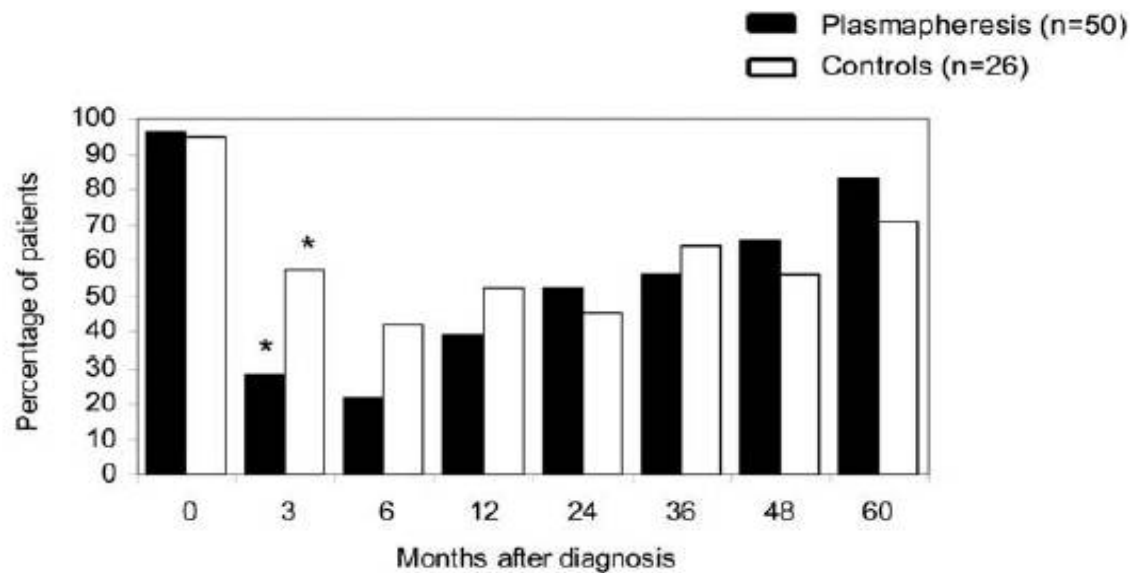


Fig. 4. Percentage of patients with positive ANCA titers in IIF after diagnosis (months).

Σημαντικά μεγαλύτερος αριθμός ασθενών αρνητικοποίησε τα ANCA στους 3 και 6 μήνες στην ομάδα της PLEX

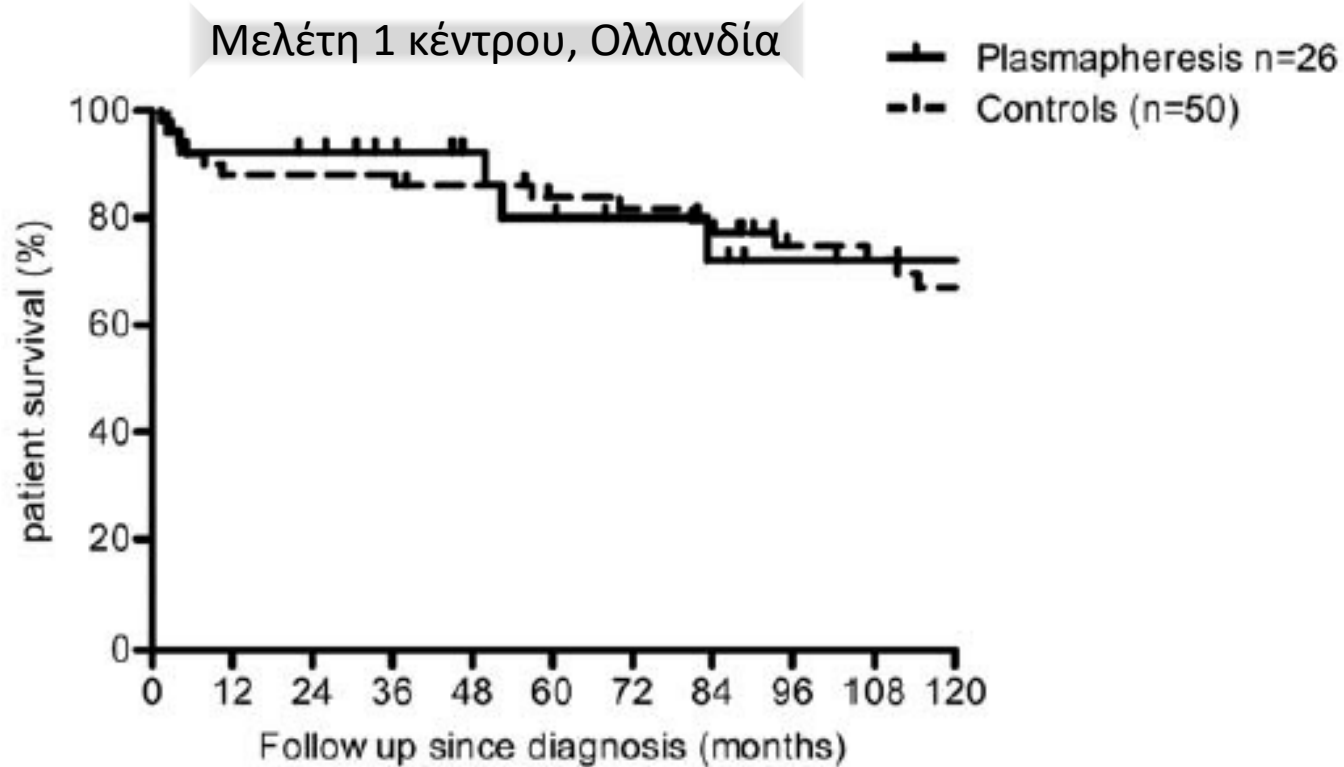


Fig. 1. Patient survival in months during long-term follow-up.

Επιβίωση σε	1	5	10 χρόνια	
	92%	80%	72%	(PLEX group)
	88%	83%	67%	(no PLEX group)

Συμπεράσματα από τη μελέτη ενός κέντρου της Ολλανδίας

Όχι άμεση έναρξη PLEX αλλά **προσθήκη σε 2^ο χρόνο**
σαν θεραπεία «διάσωσης»

Μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών με πολύ καλά
αποτελέσματα στην επιβίωση

Plasmapheresis Therapy for Diffuse Alveolar Hemorrhage in Patients With Small-Vessel Vasculitis

Philip J. Klemmer, MD, W. Chalermkulrat, MD, Michael S. Reif, MD, Susan L. Hogan, PhD,
David C. Henke, MD, and Ronald J. Falk, MD

Μελέτη Chapel Hill, PLEX σε πνευμονική αιμορραγία

Αναδρομική μελέτη ενός κέντρου

n=20 ασθενείς

Όλοι με **πνευμονική αιμορραγία**

Όλοι είχαν λάβει και ανοσοκαταστολή (iv CYC+ ivMP)

Μελέτη Chapel Hill, PLEX σε πνευμονική αιμορραγία

Table 1. Patient Demographic and Clinical Data and Outcomes Summary

Patient No.	Sex	Race	Admission Age (y)	Diagnosis	ANCA Pattern	Admission Hematocrit (units)	Admission Serum Creatinine (mg/dL)	Ventilator Required	Days on Ventilator	Apheresis Treatments	Lung Symptom Outcome
1	F	C	61	MPA	C	24.0	0.8	Yes	5	6	Resolved
2	M	C	49	MPA	C	24.0	16.6	No	NA	4	Resolved
3	M	C	72	MPA	C	25.0	0.7	No	NA	8	Resolved
4	F	AA	92	MPA	P	19.0	3.9	Yes	2	5	Resolved
5	F	C	75	MPA	P	19.0	7.8	Yes	6	6	Resolved
6	F	C	72	WG	P	23.0	1.2	Yes	10	7	Resolved*
7	M	C	50	CS	C	34.0	0.9	No	NA	6	Resolved
8	M	C	65	MPA	P	20.0	7.0	No	NA	6	Resolved
9	F	C	68	MPA	P	22.6	4.6	Yes	7	6	Resolved
10	F	AA	71	MPA	Negative	23.0	10.5	Yes	12	7	Resolved
11	M	AA	70	MPA	P	18.6	9.7	Yes	3	9	Resolved
12	M	H	43	MPA	C	28.0	1.0	No	NA	4	Resolved
13	F	C	60	MPA	P	17.0	2.5	No	NA	5	Resolved
14	M	C	70	MPA	P	20.0	7.2	No	NA	4	Resolved
15	M	C	60	MPA	P	18.9	3.4	Yes	6	6	Resolved
16	F	C	58	MPA	P	19.7	1.8	Yes	26	9	Resolved
17	F	C	77	MPA	P	24.0	5.8	No	NA	6	Resolved
18	M	AA	41	WG	C	45.0	1.6	No	NA	6	Resolved
19	F	C	59	MPA	P	30.9	0.8	No	NA	6	Resolved
20	M	C	78	MPA	P	24.0	9.7	No	NA	7	Resolved
Total	10 F, 10 M	15 C, 4 AA, 1 H	63 ± 11	1 CS, 2 WG, 17 MPA	6 C, 13 P, 1 negative	24.0 ± 6.5	4.7 ± 4.0	9/20	8.5 ± 7.2; Median, 6.0; Range, 2-12	6.15 ± 1.42	100%

Συμπεράσματα από την αναδρομική μελέτη του Chapel Hill
για τη χρήση PLEX σε πνευμονική αιμορραγία

Η PLEX έχει αποτέλεσμα στην πνευμονική αιμορραγία

Στην παρούσα μελέτη → 100% ανταπόκριση

9/20 ασθενείς ήταν σε μηχανική υποστήριξη αναπνοής

1/20 ANCA(-) → (+) ανταπόκριση

Θνητότητα σε ANCA αγγειίτιδα με πνευμονική αιμορραγία > 50%



Επείγουσα ένδειξη PLEX

Άμεση έναρξη

STUDY PROTOCOL

Open Access

Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial

Michael Walsh^{1*}, Peter A Merkel², Chen Au Peh³, Wladimir Szpirt⁴, Loïc Guillevin⁵, Charles D Pusey⁶, Janak deZoysa⁷, Natalie Ives⁸, William F Clark⁹, Karen Quillen¹⁰, Jeffrey L Winters¹¹, Keith Wheatley¹², David Jayne¹³ and on behalf of the PEXIVAS Investigators

PEXIVAS

PEXIVAS aim: to recruit 700 participants over a period of 7 years from 119 centres in 19 countries across Europe, North America, Asia and Australasia.

Official Title ICMJE

Plasma Exchange and Glucocorticoid Dosing in the Treatment of Anti-neutrophil Cytoplasm Antibody Associated Vasculitis: an International Randomized Controlled Trial

Brief Summary

The purpose of this study is to determine whether plasma exchange as well as immunosuppressive therapy are effective in reducing death and end-stage renal disease (ESRD). The trial will also study whether a reduced cumulative dosing regimen of glucocorticoids is as effective as a standard disease regimen.

The FDA-OOPD is one of the funding sources for this study

PEXIVAS

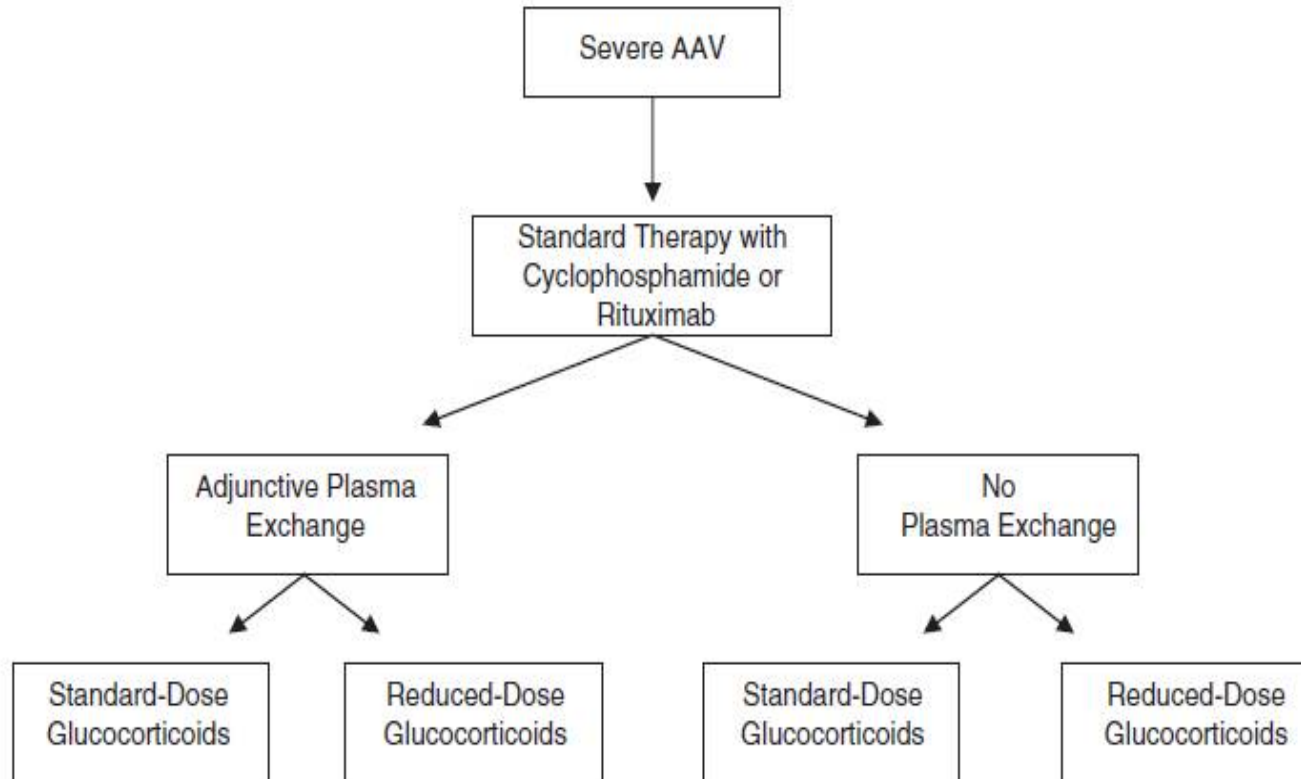


Figure 1 General schema of treatment allocation.

PEXIVAS

Tracking Information

First Submitted Date ICMJE	September 23, 2009
First Posted Date ICMJE	September 30, 2009
Last Update Posted Date	March 16, 2018
Actual Study Start Date ICMJE	May 2010
Actual Primary Completion Date	August 2017 (Final data collection date for primary outcome measure)
Current Primary Outcome Measures ICMJE (submitted: March 14, 2018)	Composite of i) all-cause mortality or ii) End-stage renal disease [Time Frame: 2 years after the final subject is enrolled]

PEXIVAS

Current Secondary Outcome Measures ICMJE **(submitted: March 31, 2011)**

Sustained remission [Time Frame: 2 years after the final subject is enrolled]

Remission that occurs before 6 months, and lasts without a first relapse until at least 12 months after randomization

- Rate of serious infections [Time Frame: 12 months after first subject enrolled and at study end]
- Health-related quality of life using the SF-36 Physical Composite, Mental Composite and EQ-5D Index Score [Time Frame: 12 months after study enrollment is completed]

Original Secondary Outcome Measures ICMJE **(submitted: September 28, 2009)**

Sustained remission, all-cause mortality, end-stage renal disease, serious adverse events, medical outcomes survey short form - 36 (SF-36), EuroQoL EQ5D index score

PEXIVAS

Recruitment Status <small>ICMJE</small>	Completed
Actual Enrollment <small>ICMJE</small> (submitted: October 3, 2016)	704
Original Estimated Enrollment <small>ICMJE</small> (submitted: September 28, 2009)	500
Actual Study Completion Date	August 2017
Actual Primary Completion Date	August 2017 (Final data collection date for primary outcome measure)

Στόχοι PEXIVAS

- Να συμπεριληφθούν και ασθενείς με ηπιότερη έκπτωση νεφρικής λειτουργίας.
- Να υπάρξουν μακροχρόνια αποτελέσματα (>5 έτη) για το σύνθετο καταληκτικό σημείο ESRD/θάνατος σε μεγάλο αριθμό ασθενών.
- Να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα ↓ δόσεων GC
πρώιμη τοξικότητα: δεν βελτιώθηκε με τη χρήση Rituximab έναντι της CYC.

Πνευμονική αιμορραγία?

Συμπεράσματα: ANCA αγγειίτιδες

Η PLEX έχει δείξει θετικά αποτελέσματα

στη νεφρική επιβίωση σε ασθενείς με σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας

Μικρότερου βαθμού έκπτωση νεφρικής λειτουργίας

RCT: PEXIVAS?

Ταχεία επιδείνωση (εντός ημερών)

Ιστολογική βλάβη → ενεργότητα ή χρονιότητα / ΟΣΒ

Συμπεράσματα: ANCA αγγειίτιδες

Η PLEX έχει δείξει σε αναδρομικές μελέτες θετικά αποτελέσματα
σε πνευμονική αιμορραγία

RCT για την τεκμηρίωση της ένδειξης : PEXIVAS?

Επείγουσα ένδειξη

Απειλητική για τη ζωή

Δυσχέρεια μη διενέργειας

Τοξικότητα / Επιπλοκές?

RCT: PEXIVAS?



ΝΑΙ

Πρώιμοι θάνατοι λόγω λοιμώξεων
Όχι διαφορά στους controls
Τοξικότητα λοιπής ανοσοκαταστολής
Μελέτες με ↑ MP, per os CyC

