

JORNADAS GLOMERULOPATÍAS

Vasculitis ANCA relacionada

Dr. José Santiago - Asistente Nefrología

14 y 15 de Setiembre 2015

Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis.

Mahr A1, Katsahian S, Varet H, Guillevin L, Hagen EC, Höglund P, Merkel PA, Pagnoux C, Rasmussen N, Westman K, Jayne DR; French Vasculitis Study Group (FVSG) and the European Vasculitis Society (EUVAS).

Metodo jerárquico aglomerativo (análisis cluster)

673 ptes (51%)PAG; (41%)PAM >> tipo ANCA (PR3 ó MPO)

5 grupos tasas mortalidad/recaída diferentes

VAA renal con PR3-ANCA (40%); VAA renal sin ANCA-PR3/mayor parte ANCA-MPO (32%);

VAA no renal (12%); VAA cardiovasculares (9%) y VAA gastrointestinal (7%)

651 ptes (97%) podían ser adjudicados a un grupo

Los pacientes con VAA renal sin ANCA-PR3 mostraron mayor mortalidad, pero tasas de recaídas mas bajas que aquellos que tenían VAA renal con ANCA-PR3.



50%

renal inicial



85%

renal evolución



Los diferentes **sub-tipos de ANCA** (MPO/PR3) se han asociado con diferencias en la mortalidad, el riesgo de recaída y las tasas de pérdida de la función renal.

Objetivo: analizar la evolución acorde al tipo de ANCA de las vasculitis renales en Uruguay.

Seguimiento retrospectivo

Diagnostico histológico VAA afectación renal

jun/1990 - jun/2012

Clasificación Chapell Hill (2012) - PAG/ANCA-antiPR3, PAM/ANCA-antiMPO,
VRL (vasculitis limitada al riñón)

Fuente: RUG (Registro Uruguayo de Glomerulopatías) / **Registro de biopsias**

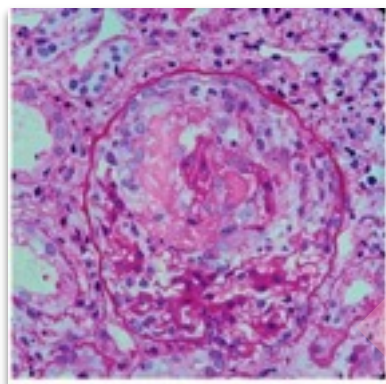
Complemento fuentes: contacto directo, sistemático e integrado con Nefrologo tratante

Aprobación comite de ética local.

Inclusión diagnostico histológico vasculitis pauciimmune c/anomalias
urinarias ó aumento de la Crs

Determinación de ANCA (+) por IF/ELISA (PR3 ó MPO)

Exclusión vasculitis inmunocomplejos, asociadas a IgA/
HSP, vasculitis crioglobulinemica, anti-MBG.



Descriptive - Demographics	Percent
Nº Total VAA	52
Mean (SD) age, years	49.3 ± 5
Female(%)	56
AUA	7
IRRP	92
SNº	1
mHtu	100
Media (SD) Scr initial (mg/dl)	5,8 ± 4
Diagnosed Category	
c-ANCA/PR3, n (%); measure kappa, Test Fisher p<0.05	19 (33.5); 0.
p-ANCA/MPO, n (%); measure kappa, Test Fisher p<0.05	33 (63.5); 0.
Treatment Category	
Corticosteroids	100
Cyclophosphamide	92.2
TRR (HD initial)	56.9
Monitoring Category	
Mean (SD) follow-up, months	46 ± 55
Relapses	
GAP- Ac antiPR3	27
MAP- Ac antiMPO	31.6
24	
Affectation organ	
Hemorragia alveolar MAP/GAP	55/67

Sobrevida global: 83% 1 año, 75% a 5 años.
Sobrevida renal: 63% a 1 año, 55% a 5 años.

14.2% recuperación

Initial activity Birmingham Index Score, at 6 months, a year, last control. (*) Significant decrease BVAS after induction (p <0.05)

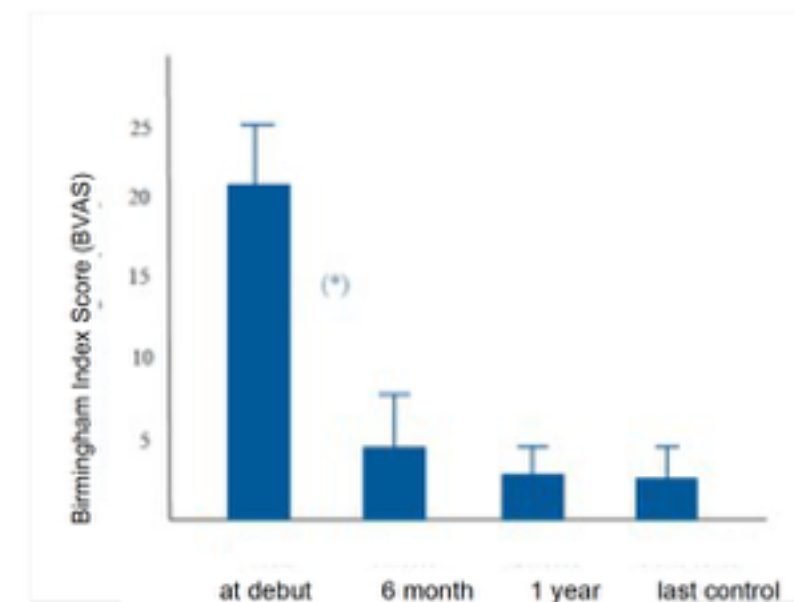


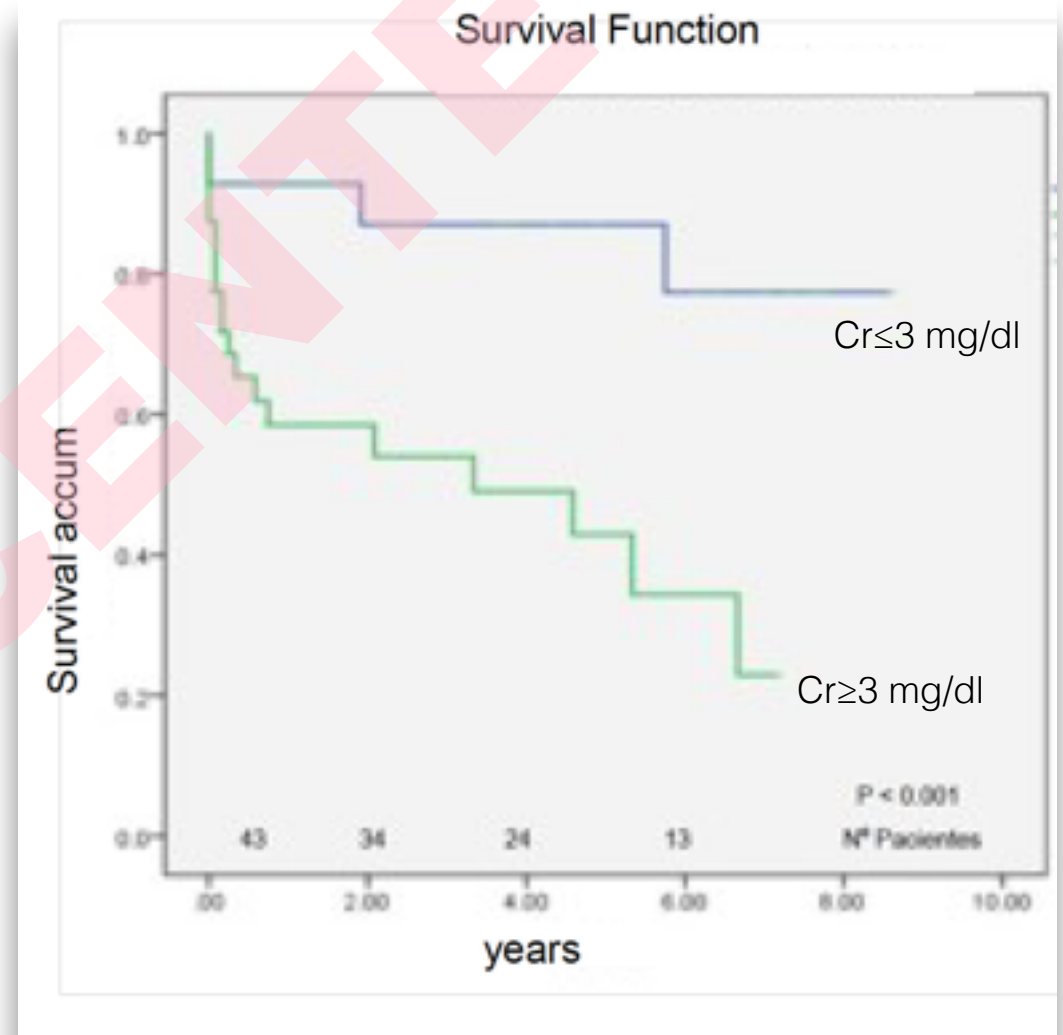
Table 1. Descriptive - Demographics

* Data are expressed as percentage unless otherwise specified.

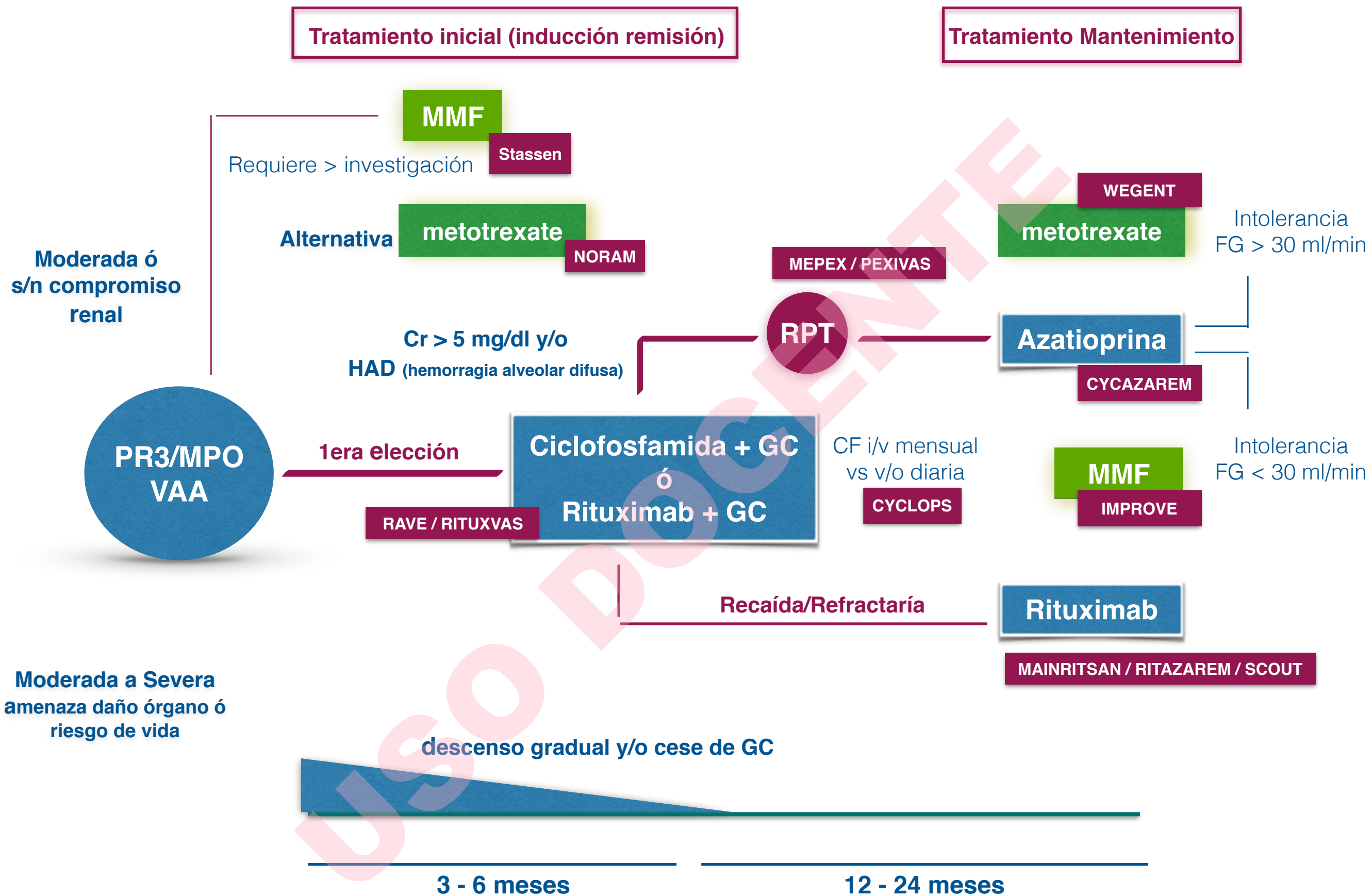
** AUA (urinary alteration asymptomatic), IRRP (renal failure rapid progression), SNº (nephrotic syndrome),

Predictor	HR (IC 95%)	p value
Age	1,18 (0,06-0,68)	0,808
Ser (initial) ≥ 3 mg/dl	9,03 (0,79-7,83)	0,005
MPO/PR3 ANCA	0,51 (0,25-1,31)	0,612
AAV diagnosis (*)	0,05 (1,50-3,92)	0,047
Alveolar hemorrhage	0,84 (0,06-0,66)	0,792
Cyclophosphamide dose	0,78 (0,04-1,20)	0,835
Relapses	3,76 (1,32-3,85)	0,050

Table 2. Predictors of risk for RRT (renal replacement therapy)
 (*) ANCA associated vasculitis (PAG, MAP, limited to Kidney)



1. El fenotipo PAM - antiMPO es el mas prevalente en nuestro medio.
2. Estos pacientes se presentan con falla renal mas avanzada, mayor probabilidad de progresar a la ERC extrema y mortalidad.



Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



Inducción

RTX 375 mg

||||

||| MP D1 - D3

CS 0 mg /día

CYC placebo

5 mes

CYC 2 mg/kg/día v/o

3-6 mes

||| MP D1 - D3

CS 0 mg /día

RTX placebo

5 mes

Mantenimiento

AZA 2 mg/kg/día

18 meses

End Point

1° End Point

BVAS/WG 0

0 mg/día PDN

2° End Point

BVAS/WG 0

10 mg/día PDN

(efectos adversos, actividad, brotes, dosis GC)

Relación PAG/PAM 3:1

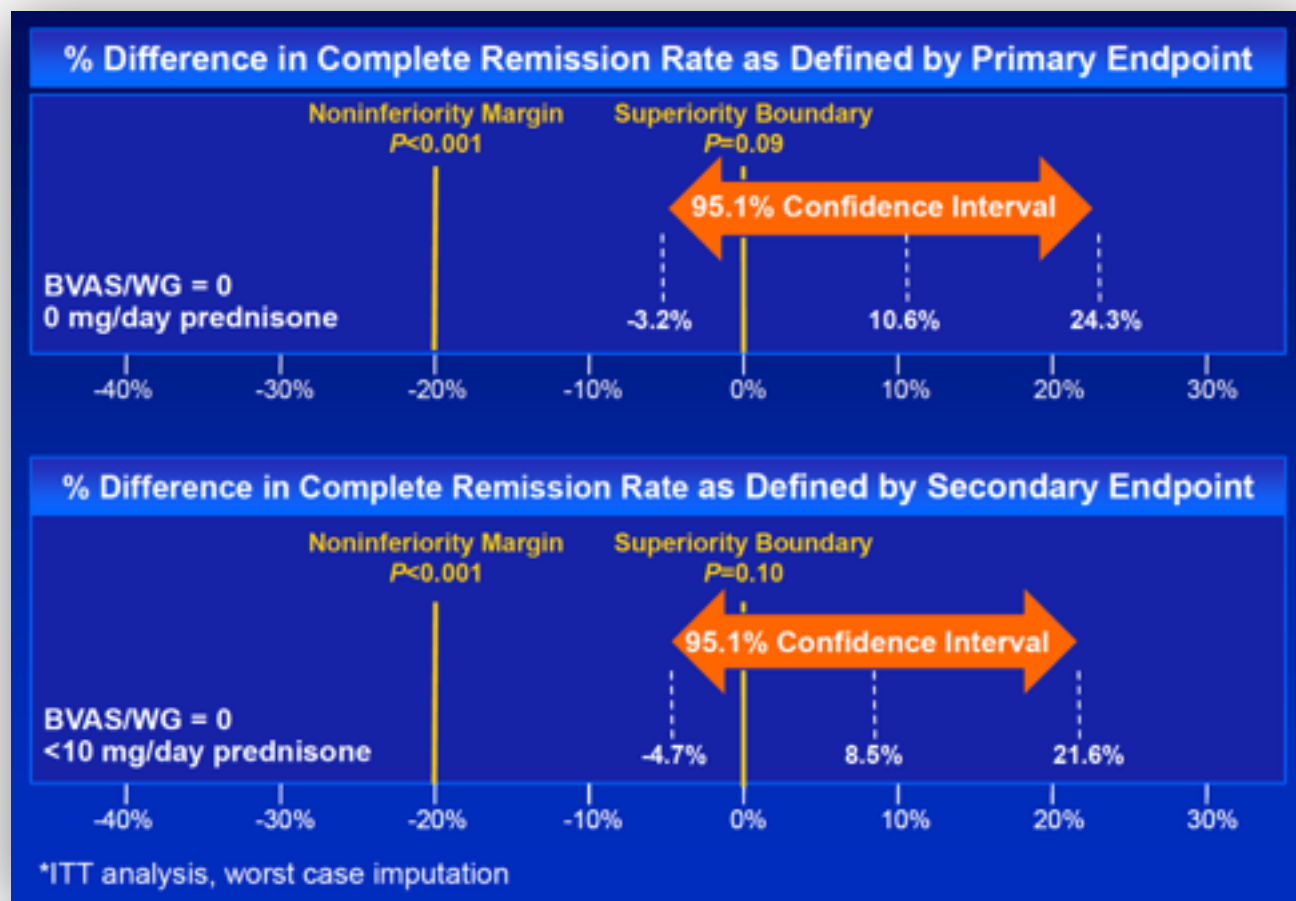
Debut 49.5%

Margen no inferioridad -20%

Exclusión Crs > 350 mmol/l

Remisión

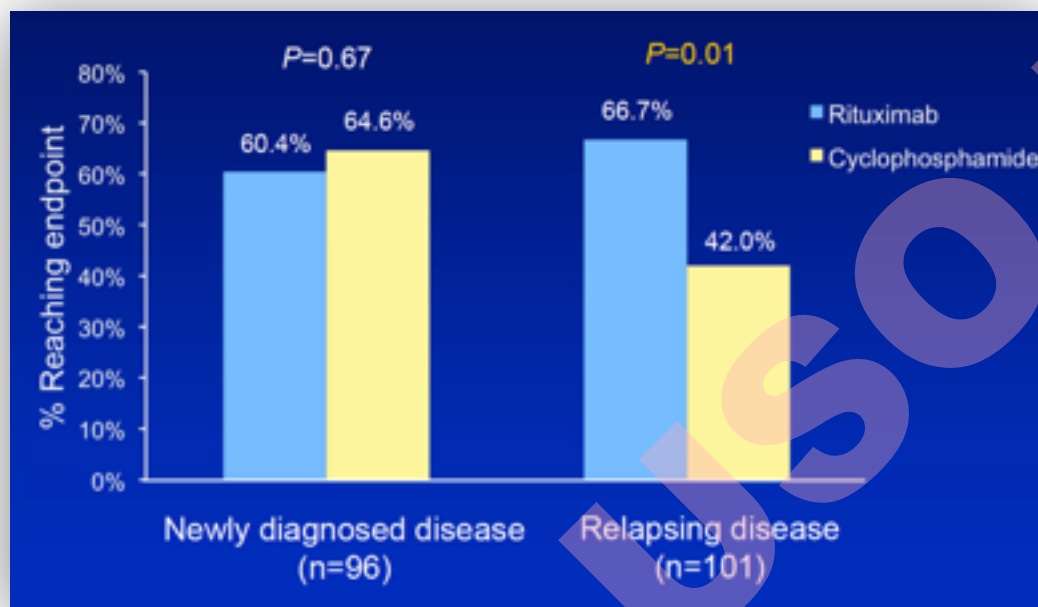
RTX 64%; CYC 53%



*RTX **no** es inferior a CF para inducir la remisión en pacientes c/VAA severa

***no** diferencias en la respuesta a RTX o CF en ptes c/compromiso renal mayor o hemorragia alveolar

***no** diferencias en empujes o efectos adversos a 6 meses de seguimiento

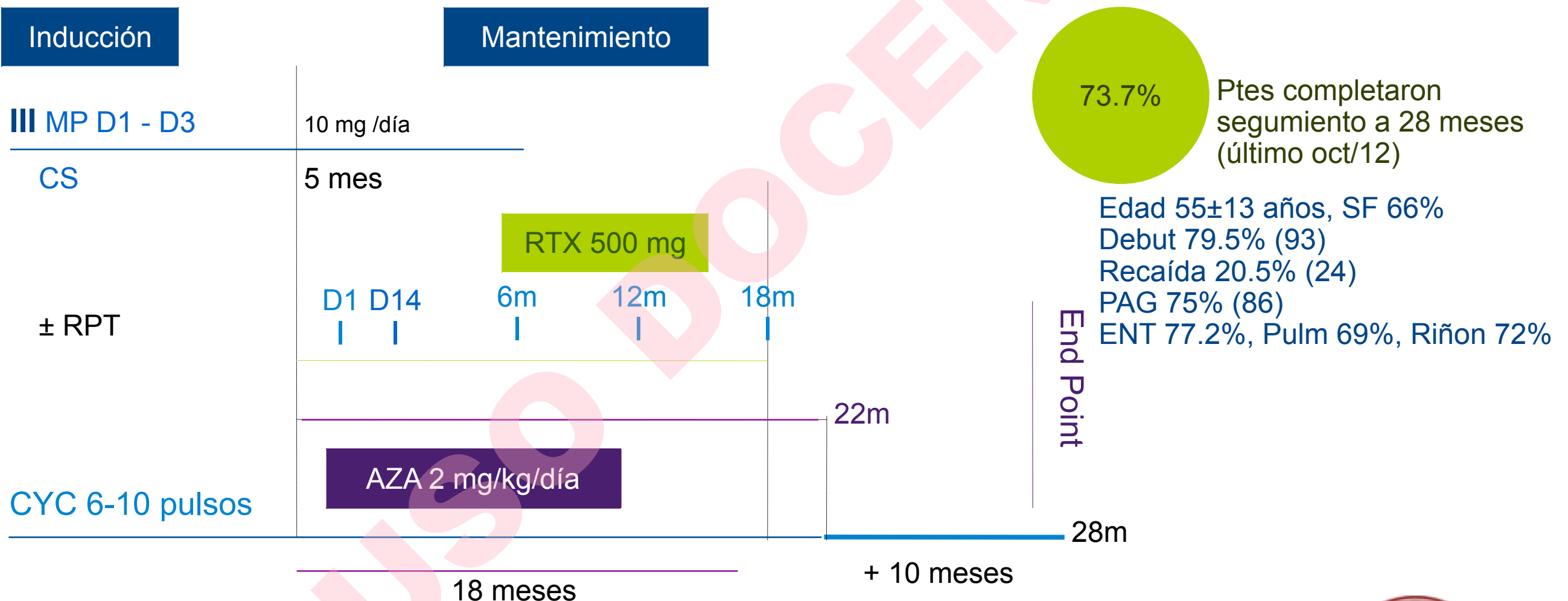


RTX fue más efectivo que la CF para inducir la remisión en pacientes c/enfermedad recurrente (67 vs. 42%, respectivamente, $p = 0,01$)

MAINRITSAN

MAINTenance of remission using **RI**Tuximab for **S**ystemic **ANCA**- associated vasculitides

PAG/PAM/VLR (117 pacientes c/remisión CYC + CS)

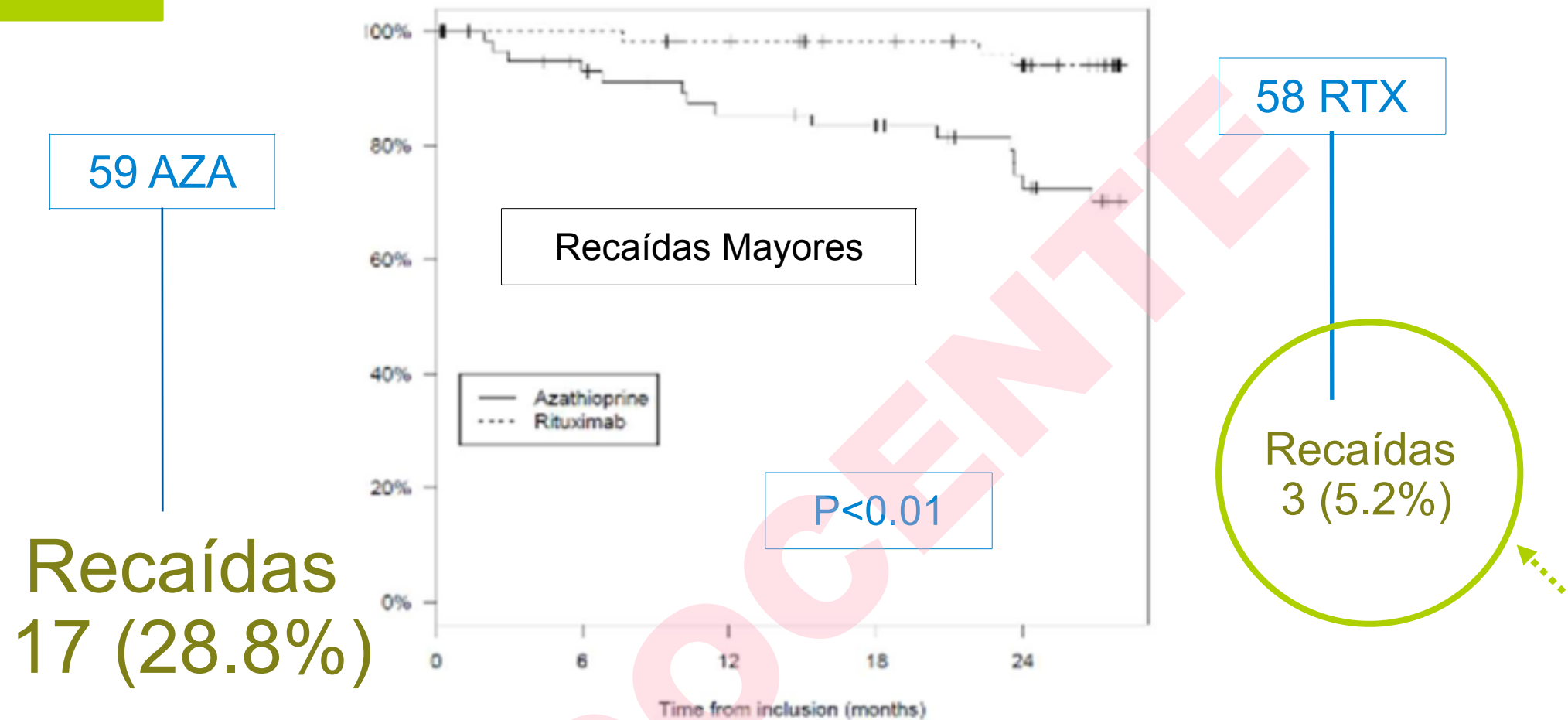


RTX n 58

AZA n 59



Resultados



Recaídas
17 (28.8%)

- . RTX es superior a AZA para mantener remisión en VAA
- . RTX 500 mg c/6 meses son suficientes
- . Tolerancia al tto es buena, c/EAD limitados y transitorios

EAD 32% AZA vs 43% RTX

Muertes 3 AZA vs 0 RTX

(Sepsis, Neoplasias, Isquemia Mesenterica)

Infecciones 12 AZA vs 11 RTX

RITAZAREM

Inducción

Mantenimiento

n 190 160 RDM
40 USA; 12 centros

P 90% alpha 5%
Superioridad HR 0.41
Tiempo a m ó M

III MP D1 - D3

10 mg /día

CS

4 mes

RTX 1 gr

± RPT

4m

8m

12m

16m

20m

RTX 375 mg

End Point

Recaída (1M ó 3 m)
ANCA (+)

27 m

36 m

48 m

IIII

AZA 2 mg/kg/día (MTX o MMF)

4 meses

18 m

24 m

36 m (último pte.)

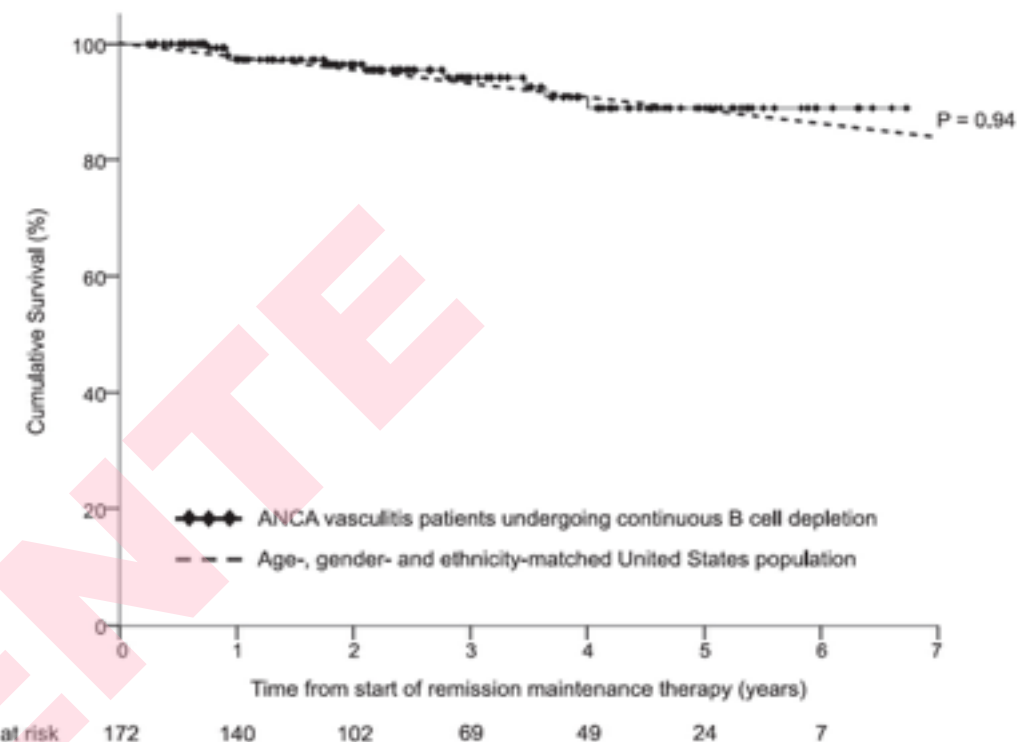
3 grupos

ANCA tipo
Severo/no severo
PDN inicial



Long-Term Maintenance Therapy Using Rituximab-Induced Continuous B-Cell Depletion in Patients with ANCA Vasculitis

William F. Pendergraft III,^{*,††} Frank C. Cortazar,[§] Julia Wenger,[†] Andrew P. Murphy,[†] Karen A. Laliberte,^{††} and John L. Niles^{††}



- . 175 VAA; inducción c/CYC/RTX + CS ± RPT
- . después RTX 1gr / 4 meses para mantenimiento
- . Media edad 60 años, 56% SF, 58% MPO (2002-2012)

Recaídas mayores (BVAS>3) en 5%

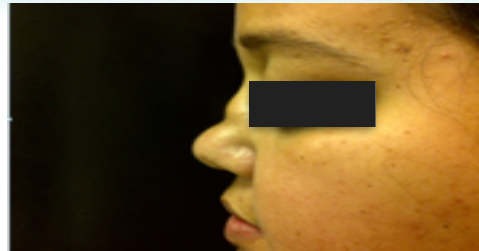
- . Recaídas menores 19% (asociadas a descenso CS/IS previa)

Sobrevida similar a la población general (USA)



24 años, SF, Obesidad Morbida (IMC 39 kg/m²)
PAG/ANCA-c **PR3 (+)** >> **ORL** (pansinusitis, necrosis tabique), **Hemorragia alveolar**, púrpura palpable, **IRRP/anuria**. **BVAS 32**. Ex nasal > SAMS ..TMP/SMX

NO PBR



Brote ORL/ ↓FG
Cr 2.97 mg/dl

Brote ORL/ ↓FG
Dacriocistitis
Sedimento activo
ANCA (+)

Brote ORL/ ↓FG
Cavitación pulmonar
ANCA (+)
Abandona TMP/SMX
SAMS (+)

AZA 2 mg/kg/día

set/2012

mar/2013

ago/2013

mar/2014

III MP D1 - D3

III MP D1 - D3

CS 80 mg/día
descenso progresivo

CS 80 mg/día
descenso progresivo

CS 10 mg/día dosis
mínima alcanzada

CYC 1 g/6 pulsos
RPT(200 ml/kg **6 sesiones**)

CYC 5° pulso >> CYC 9 dosis
RPT (200 ml/kg **6 sesiones**)
TMP/SMX

17/08/2013
RTX 1° serie
1 g c/15 días

TRR 30 días >> Cr 1.7 mg/dl

ANCA (-)/ ↓Cr
Remisión
parcial/BVAS 3

Remisión
completa
ANCA (-)/BVAS 0
LTB nulo (7 días)
Ig límites normales
s/complicaciones

RTX 2° serie
1 g c/15 días

Remisión
completa
ANCA (-)/BVAS 0
Control c/
poblaciones LTB

Mantenimiento



Rituximab 1 g c/6 meses (completa 30 meses)
Control c/poblaciones linfocitarias
Mantiene remisión. PDN 10 mg/día.

