

Αποστάγματα από το ACR και το EULAR: «Επιλογές από τα σημαντικότερα θέματα που παρουσιάσθηκαν στα Συνέδρια του ACR και της EULAR το 2012»

The Efficacy of Rituximab Vs Cyclophosphamide for Treatment of Renal Disease in ANCA-Associated Vasculitis: The RAVE Trial

Χάρης Παπαγόρας, MD, PhD

Ρευματολόγος

Αλεξανδρούπολη

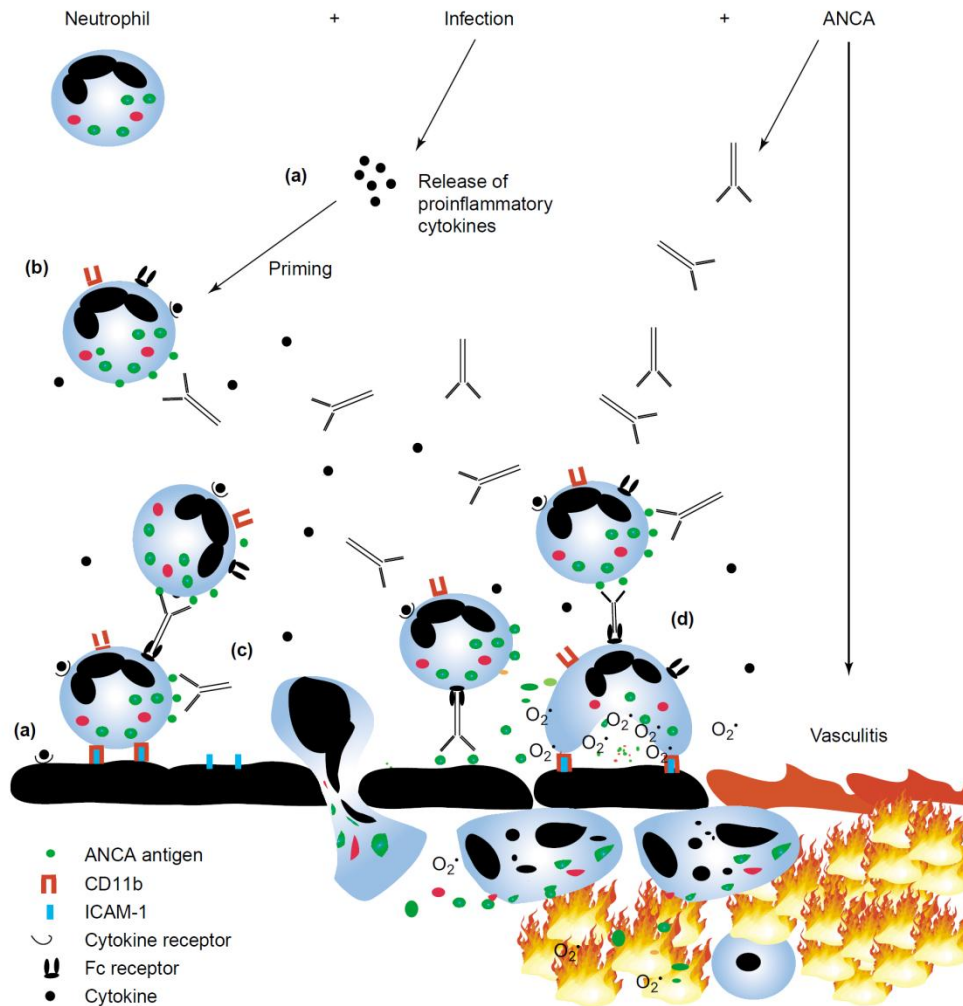
Σύγκρουση συμφερόντων Conflict of interest

Αμοιβή για την παρουσίαση από τη Roche

Εκπαιδευτικές-ερευνητικές-συμβουλευτικές επιχορηγήσεις την
τελευταία διετία:

MSD, Actelion

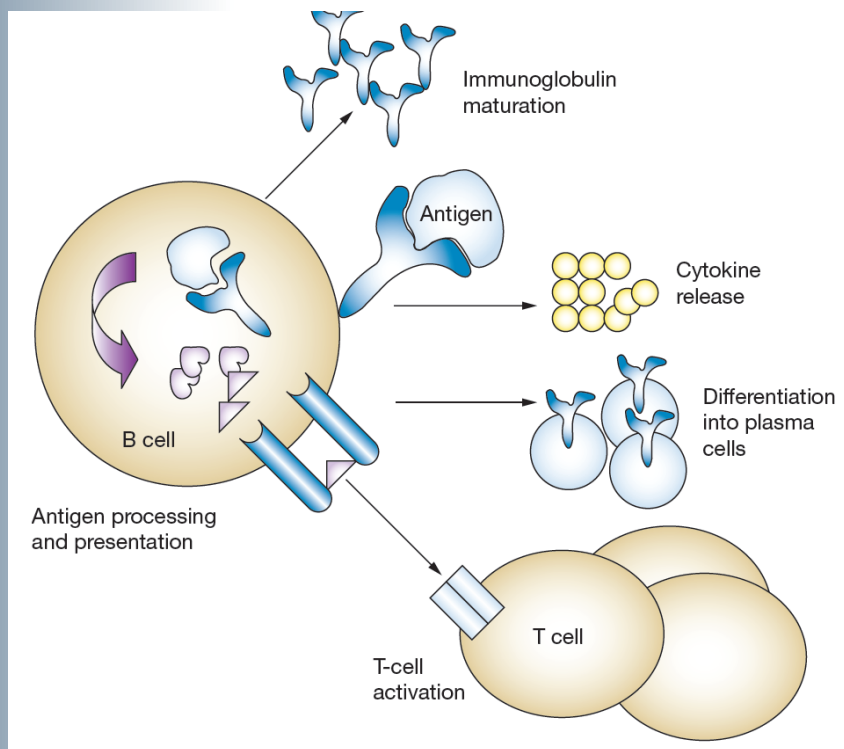
Παθοφυσιολογία των ANCA-σχετιζόμενων αγγειιτίδων



TRENDS in Immunology

Trends Immunol. 2005;26:561-4

B λεμφοκύτταρα



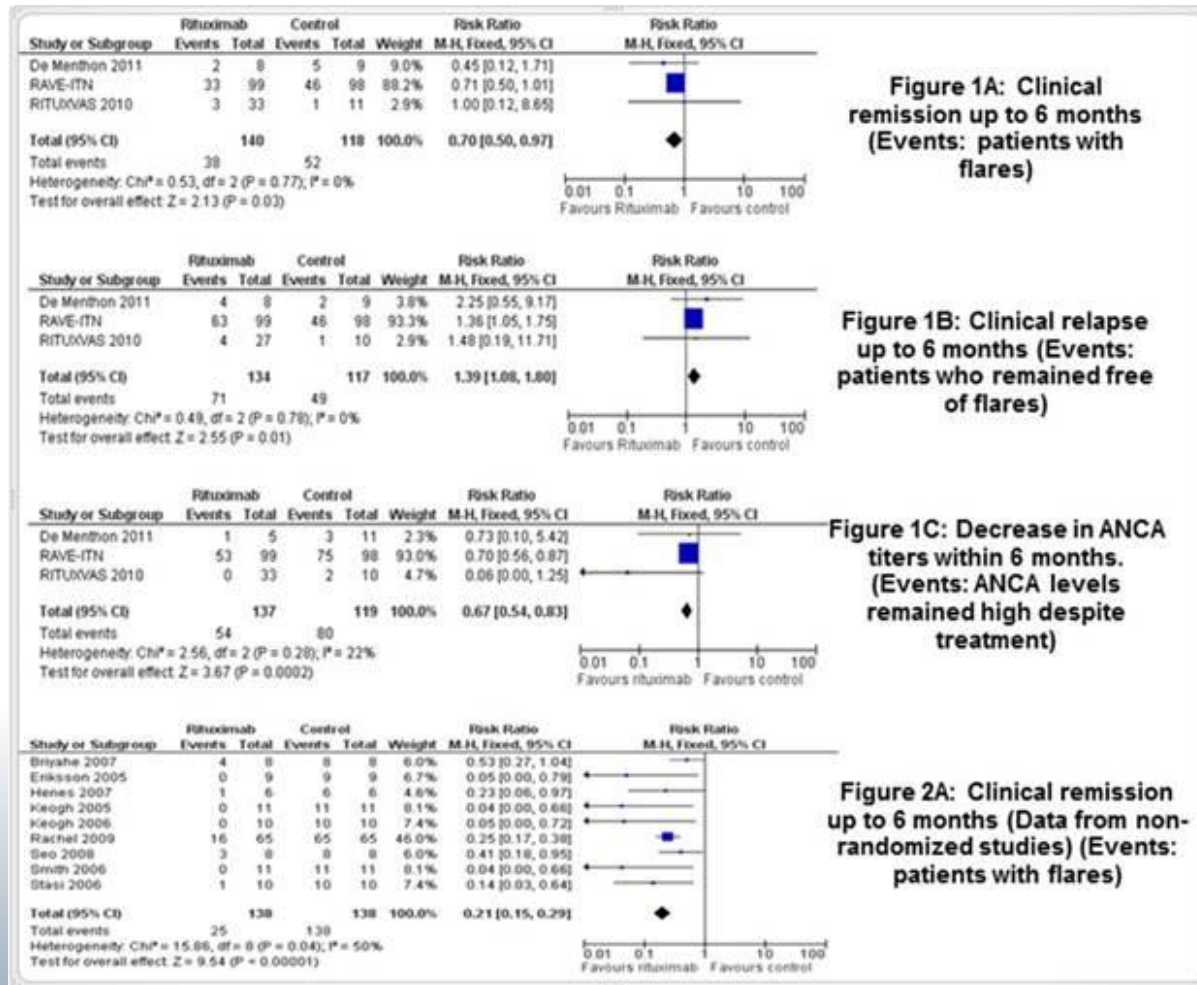
Nat Clin Pract Nephrol. 2006;2:221-30

- Διαφοροποιούνται σε **πλαματοκύτταρα**
- **Παρουσιάζουν** αντιγόνα στα T λεμφοκύτταρα
- Παράγουν **διαλυτούς παράγοντες** (κυτταροκίνες κλπ)

Η στόχευση του Β-λεμφοκυττάρου στη θεραπεία των AAV: RCTs

Μελέτη	N	Σύγκριση	Αποτελέσματα
Stone, N Engl J Med, 2010 Oxford 1b	197 AAV	RTX vs CYC	• Ύφεση: 64% RTX vs 53% CYC (0,001) • Σε υποτροπιάσασα νόσο 67% RTX vs 42% CYC (0,01)
Jones, N Engl J Med, 2010 Oxford 1b	44 AAV	RTX vs CYC	• Εμπεδωμένη ύφεση νεφρικής νόσου: 76% RTX vs 82% CYC (0,68) • Χρόνος ως την ύφεση (ημέρες) 90 RTX vs 94 CYC (0,87)
De Menthon, Clin Exp Rheumatol, 2011 Oxford 1b	17 WG	RTX vs IFX	Στους 12 μήνες δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ RTX και IFX ως προς: συχνότητα ύφεσης, BVAS, χρήση ΚΣ ή υποτροπές

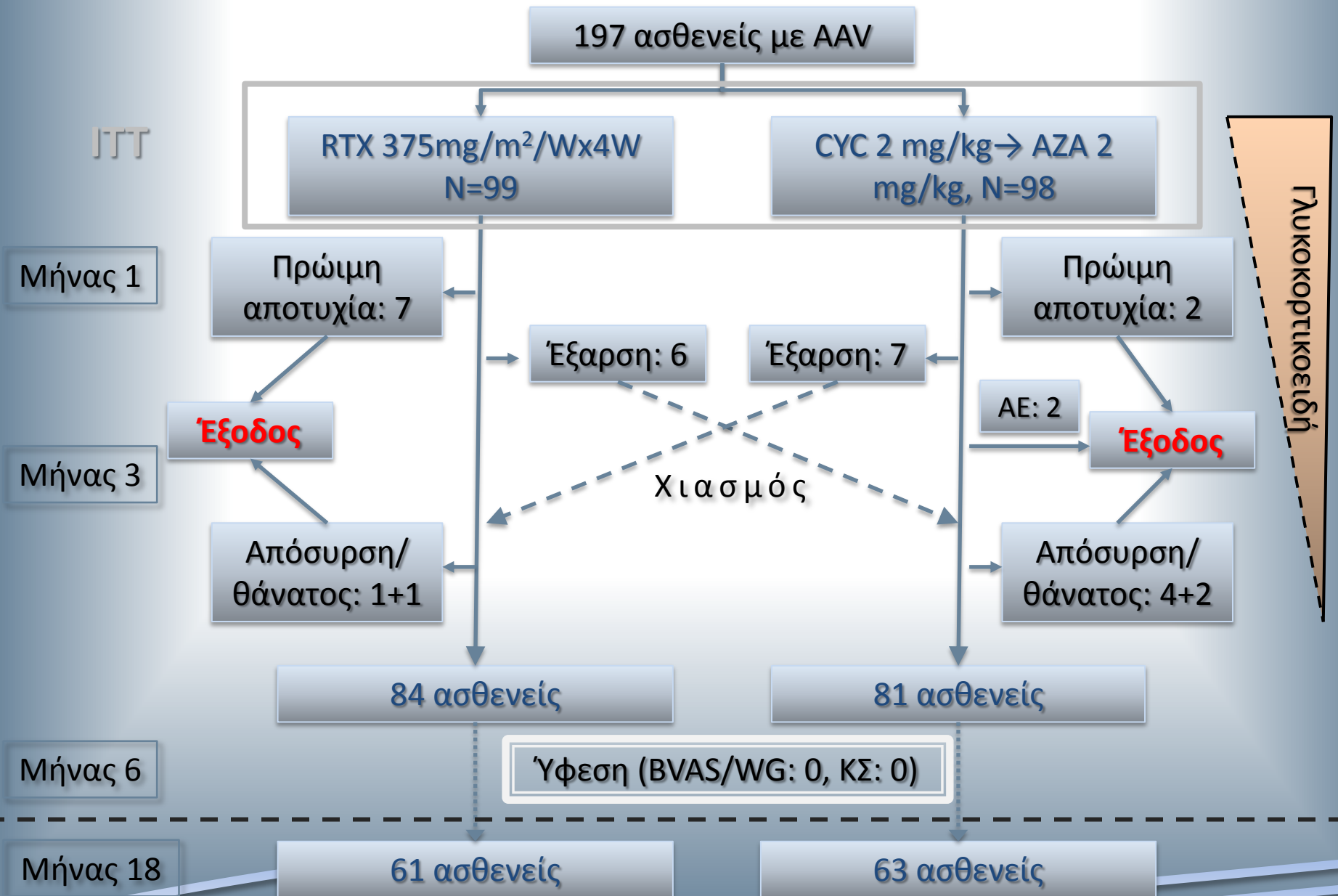
Το RTX στις AAV: Μετα-ανάλυση



RAVE: Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή δοκιμή μη κατωτερότητας του RTX σε σχέση με την CYC ως θεραπεία επαγωγής ύφεσης σε σοβαρή AVN

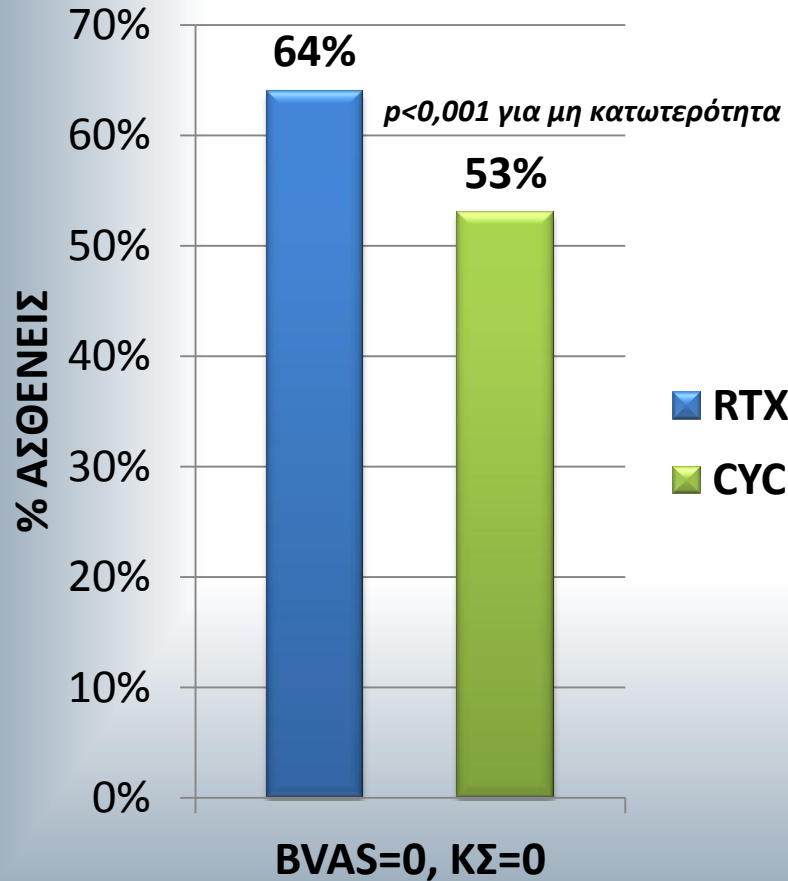
- Ασθενείς με κοκκιωμάτωση Wegener ή μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα **και** θετικά ANCA αντι-PR3 ή αντι-MPO
- **Σοβαρή νόσος** (BVAS/WG ≥ 3)
- Πρωτοδιαγνωζόμενη ή νόσος σε υποτροπή

RAVE: Διάγραμμα ροής

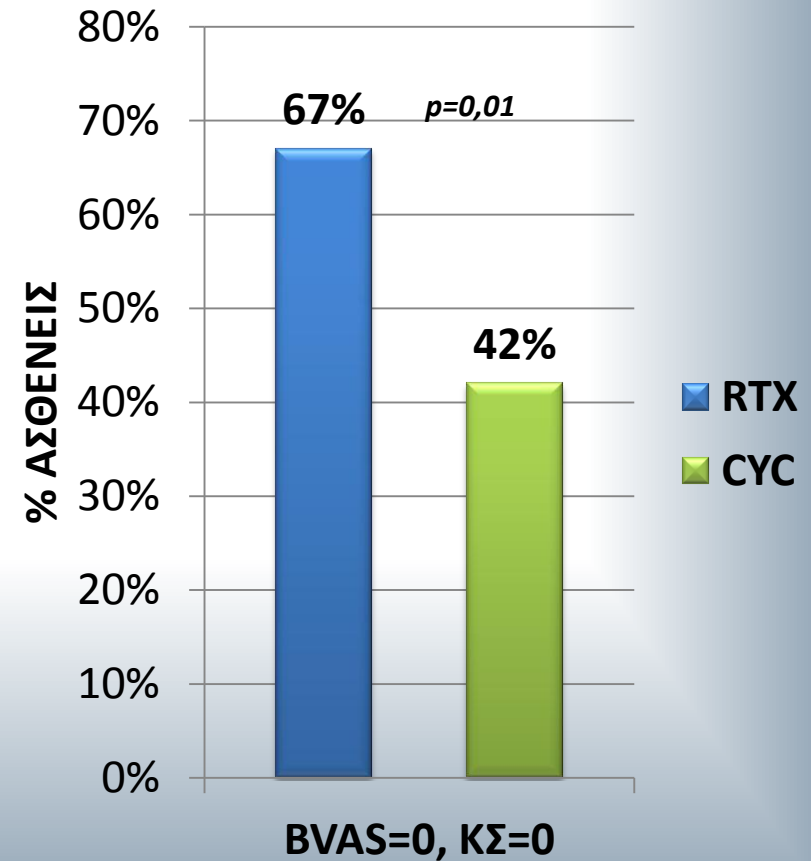


RAVE: Αποτελέσματα στους 6 μήνες

Αναλογία ασθενών που πέτυχαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο



Αναλογία ασθενών **με νόσο σε υποτροπή** που πέτυχαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο



Αιτίες αποτυχίας του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου

Είδος αποτυχίας	RTX	CYC	p
Πρώιμη αποτυχία	7	2	0,17
Σοβαρή έξαρση	4	9	0,16
Περιορισμένη έξαρση	11	14	0,53
Ανεπιθύμητη ενέργεια	3	9	0,08
BVAS/WG>0 στους 6 μήνες	2	4	0,45
ΚΣ>0 στους 6 μήνες, παρότι BVAS/WG=0	7	4	0,54
Άλλο	2	4	0,45
Σύνολο	36	46	0,09

1. Πρώιμη αποτυχία: Όχι πτώση του BVAS/WG ή επιδείνωση της προσβολής οργάνου κατά τον 1^ο μήνα

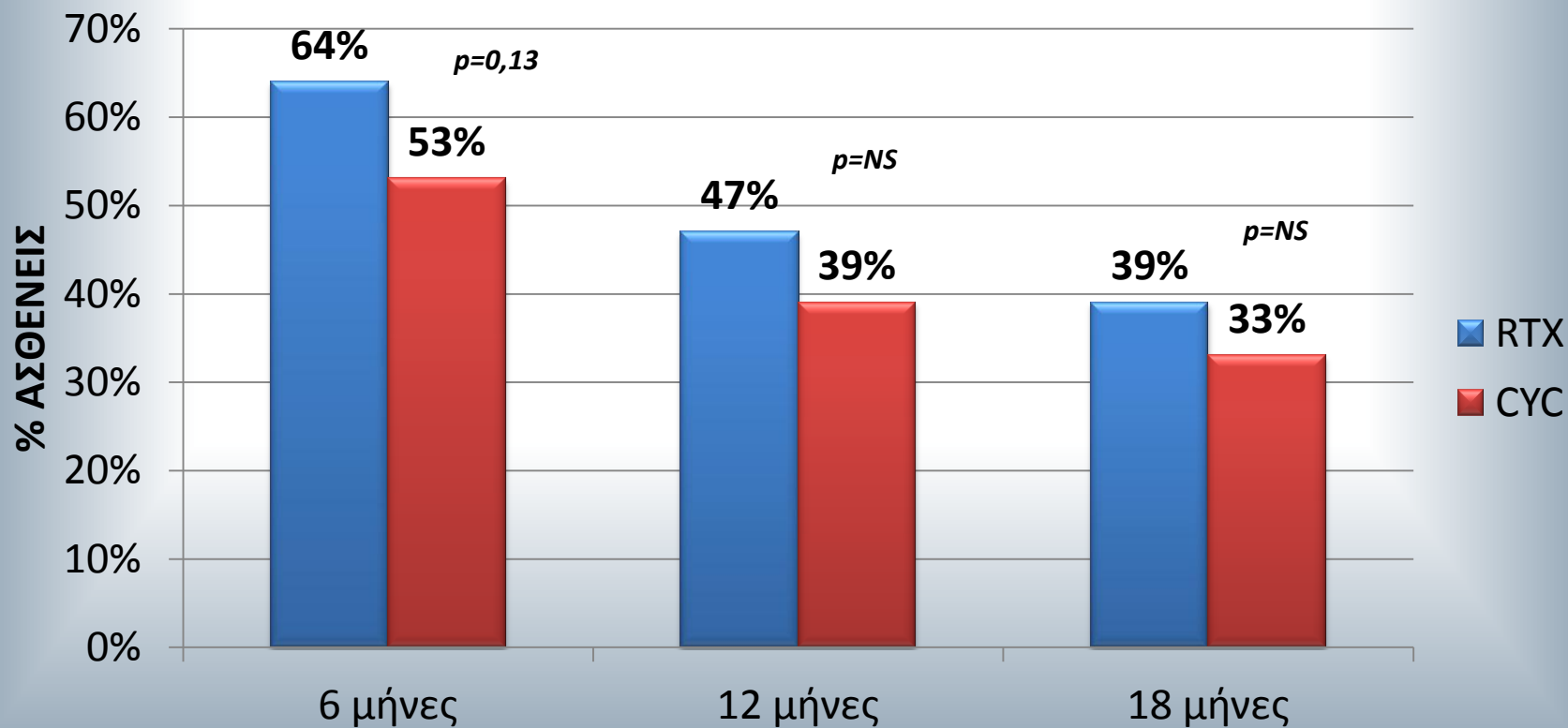
- **RTX:** 7 (7,1%)
- **CYC:** 2 (2%)
- Αιτίες
 - Προοδευτική σπειραματονεφρίτιδα (RTX: 4, CYC: 1)
 - Υποτροπιάζουσα πνευμονική αιμορραγία (RTX: 2, CYC:1)
 - Σήψη-αναπνευστική ανεπάρκεια (RTX: 1)
- Όλοι οι ασθενείς έλαβαν CYC με ύφεση της πνευμονικής νόσου και βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας
 - Ο ασθενής με σήψη αποβίωσε

2. Έξαρση: Επιδείνωση της νόσου τους μήνες 1-6

- Σοβαρή έξαρση
 - **RTX**: 4 (4%)
 - **CYC**: 9 (9,2%)
- Περιορισμένη έξαρση
 - **RTX**: 11 (11,1%)
 - **CYC**: 14 (14,3%)
- Η έξαρση **δεν** προβλεπόταν ούτε από την ανιχνευσιμότητα των B κυττάρων ούτε από τους τίτλους των ANCA
- Στο 65% των εξάρσεων (RTX 92%, **CYC 50%**) τα B κύτταρα ήταν μη-ανιχνεύσιμα
- Στο 24% των εξάρσεων διαπιστωνόταν αύξηση του τίτλου ANCA (**RTX 0%**, CYC 36%)

Μακροχρόνια παρακολούθηση

Αναλογία ασθενών που πέτυχαν το πρωτογενές καταληκτικό σημείο στους 6 μήνες



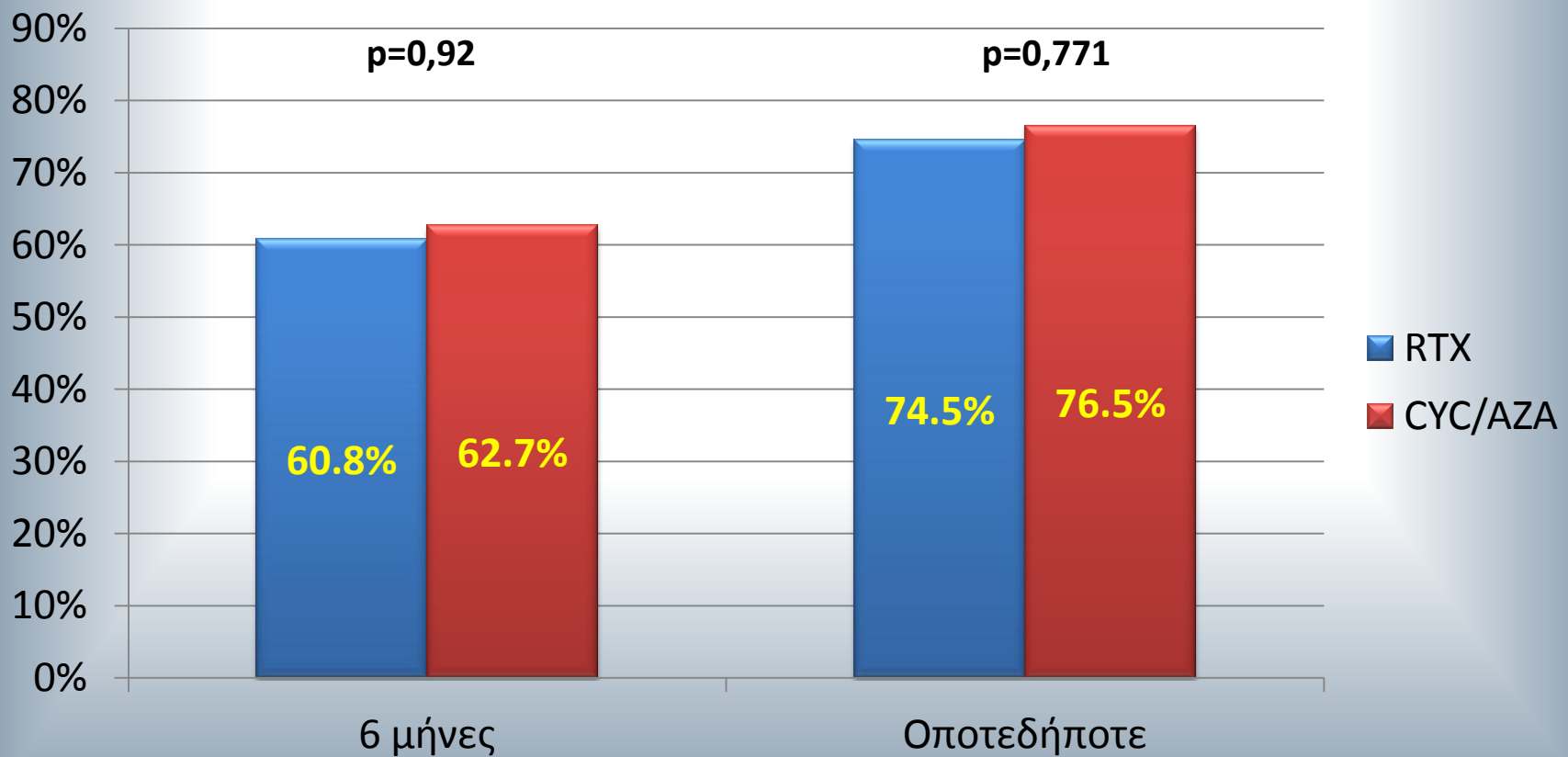
Νεφρική προσβολή

- Ερυθροκυτταρικοί κύλινδροι
- Αύξηση κρεατινίνης >30%
- Σπειραματονεφρίτιδα στη βιοψία
- **RTX**: 51 ασθενείς (52%), CCr 53,8 ml/min
- **CYC**: 51 ασθενείς (52%), CCr 68,9 ml/min (p=0,04)

N Engl J Med 2010;363:221-32

Ασθενείς με αρχική νεφρική προσβολή
(N= 102, βάθος παρακολούθησης ως 18 μήνες)

Αναλογία ασθενών με BVAS/WG=0 και ΚΣ=0



Νεφρική ανταπόκριση

- Κατά τους 18 μήνες, οι ασθενείς των 2 ομάδων δε διέφεραν μεταξύ τους ως προς:
 - Το πλήθος των νεφρικών εξάρσεων
 - Το ρυθμό αύξησης της CCr...
- ... ακόμα και αν γινόταν διαστρωμάτωση ανάλογα με τη διάγνωση, τον τύπο των ANCA ή αν επρόκειτο για νέα ή υποτροπιάζουσα νόσο
- Ωστόσο, στατιστικά περισσότεροι ασθενείς με MPA στην ομάδα RTX είχαν νεφρική έξαρση συγκριτικά με την ομάδα CYC/AZA (N=4 vs 0, $p=0,04$)

Συμπεράσματα

- Ένας και μόνο κύκλος RTX είναι εξίσου αποτελεσματικός για την επίτευξη και διατήρηση της ύφεσης σε ασθενείς με νεφρική προσβολή, όσο και η CYC/AZA για 18 μήνες
- Οι αιτίες αποτυχίας πλήρους ύφεσης στους 6 μήνες κατανέμονταν εξίσου στις ομάδες RTX και CYC
- Η ανιχνευσιμότητα των B κυττάρων και τίτλοι των ANCA έχουν πτωχή συσχέτιση με τις εξάρσεις τους πρώτους 6 μήνες, ιδίως σε αυτούς που είχαν λάβει RTX
- Ασθενείς με MPA που έλαβαν RTX, αλλά όχι θεραπεία συντήρησης μπορεί να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο νεφρικής έξαρσης



Αλεξανδρούπολη, 2013