

The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis

Michael Walsh,^{1,2,3} David Collister,^{3,4} Linan Zeng,^{2,5} Peter A Merkel,⁶ Charles D Pusey,⁷ Gordon Guyatt,^{1,2} Chen Au Peh,^{8,9} Wladimir Szpirt,¹⁰ Toshiko Ito-Hara,^{11,12} David R W Jayne,¹³ on behalf of the Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis BMJ Rapid Recommendations Group*

膠原病・リウマチ内科 ジャーナルクラブ
2022.5.17 岡 秀樹

Introduction

- Plasma Exchange (PLEX)は, ANCAなどの免疫グロブリンを含む循環血漿成分を機械的に除去する.
- 自己抗体の迅速な除去は, AAVによるダメージを軽減し, 死亡やESKDのリスクを低減することが期待される.
- しかし, 抗体の除去, 血液製剤の使用, 中心静脈へのアクセスは, 有害事象, 特にAAV患者の最も一般的な死亡原因である重篤な感染症のリスクを高める可能性がある.
- PEXIVAS studyが発表されたことを受け, AAVにおけるPLEXの使用に関する推奨をより良くするために, 系統的レビューおよびメタ分析を更新した.

Methods search strategy

- Medline(1950年から2009年8月), Embase(1980年から2009年8月), Cochrane Controlled Clinical Trials Register(1996年から2009年8月)で, vasculitis “and” plasma exchangeで検索
- vasculitisは, “vasculitis” or “ANCA” or “antibodies, antineutrophil cytoplasm” or “Wegener’s granulomatosis” or “microscopic polyangiitis” or “microscopic polyarteritis” or “rapidly progressive glomerulonephritis” or “RPGN” or “pauci-immune glomerulonephritis” or “crescentic glomerulonephritis.”
- Plasma exchangeは, “plasma exchange” or “plasmapheresis” or “apheresis.”
- 結果は, randomised controlled trialsをフィルタリングした.
- その後, “granulomatosis with polyangiitis” の追加と “controlled trials, all”もフィルタリングした.
- 2009年1月から2020年7月までの文献について検索を繰り返し追加した.

Methods inclusion and exclusion criteria

2人のreviewerが、全ての抄録を独立して評価し、適格性を確認。
どちらも不適格と判断しなかった抄録は、fulltext eligibility reviewを受けた。

Inclusion criteria

- (a) 研究デザイン：RCT
 - (b) 対象者：AAV, または急速進行性糸球体腎炎
 - (c) 介入：免疫抑制剤及びグルココルチコイドに追加する初期治療として, PLEXを施行
 - (d) アウトカム：死亡率, ESKD, 重篤な感染症, 血管炎の再発, 重篤な有害事象, 健康関連QOLのうち
少なくとも1つを報告している試験
 - (e) 時間：無作為化後 12 ヶ月以降に報告されたアウトカム
- 小児の研究対象は除外

Methods risk of bias assessment

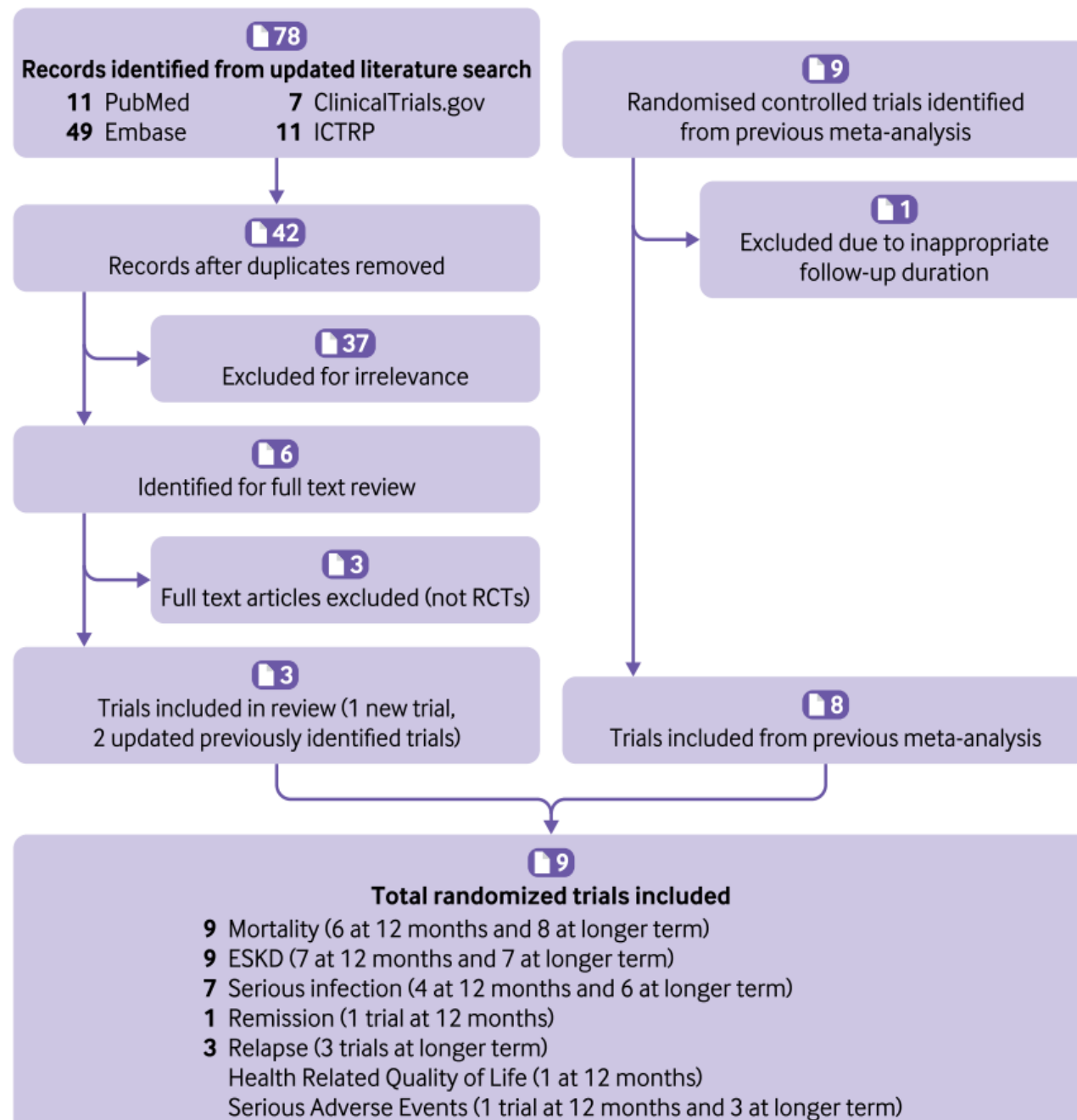
- 2名の査読者が、バイアスリスク評価のためのCochraneツールを用いて研究の質を独立に評価した。

Study	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and investigators	Blinding of outcome assessment	Incomplete data	Selective reporting
Rifle 1980	Unclear	High	Low	Low	Low	Low
Mauri 1985	Unclear	High	Low	Low	Low	Low
Pusey 1991	Low	High	Low	Low	Low	Low
Cole 1992	Low	Low	Low	Low	High	Low
Guillevin 1997	Unclear	High	Low	Low	Low	Low
Zauner 2002	Unclear	High	Low	Low	Low	Low
Jayne 2007, Walsh 2013	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Szpirt 2011	Low	Low	Low	Low	Low	Low
Walsh 2020	Low	Low	Low	Low	Low	Low

Methods Data extraction, certainty of evidence assessment

- 適格とされた各試験を, 2名の審査員がpopulation, intervention, and outcomesを抽出.
- outcomeは, 各研究について無作為化後12ヵ月間およびより長期の追跡調査について抽出し, 可能な限り, 研究内の事前に特定したサブグループ毎に抽出した.
(ベースラインのクレアチニン $< 500 \mu\text{mol/L}$ vs $\geq 500 \mu\text{mol/L}$ or 透析、肺出血のありなし)
- Reviewerは, 議論を通じて意見の相違を解決した.
- GRADEアプローチでエビデンスの確実性を評価した.

summary of
eligible study identification.



1,060人を含む9つの試験から
得られたデータ(追跡期間
中央値3年)が含まれる

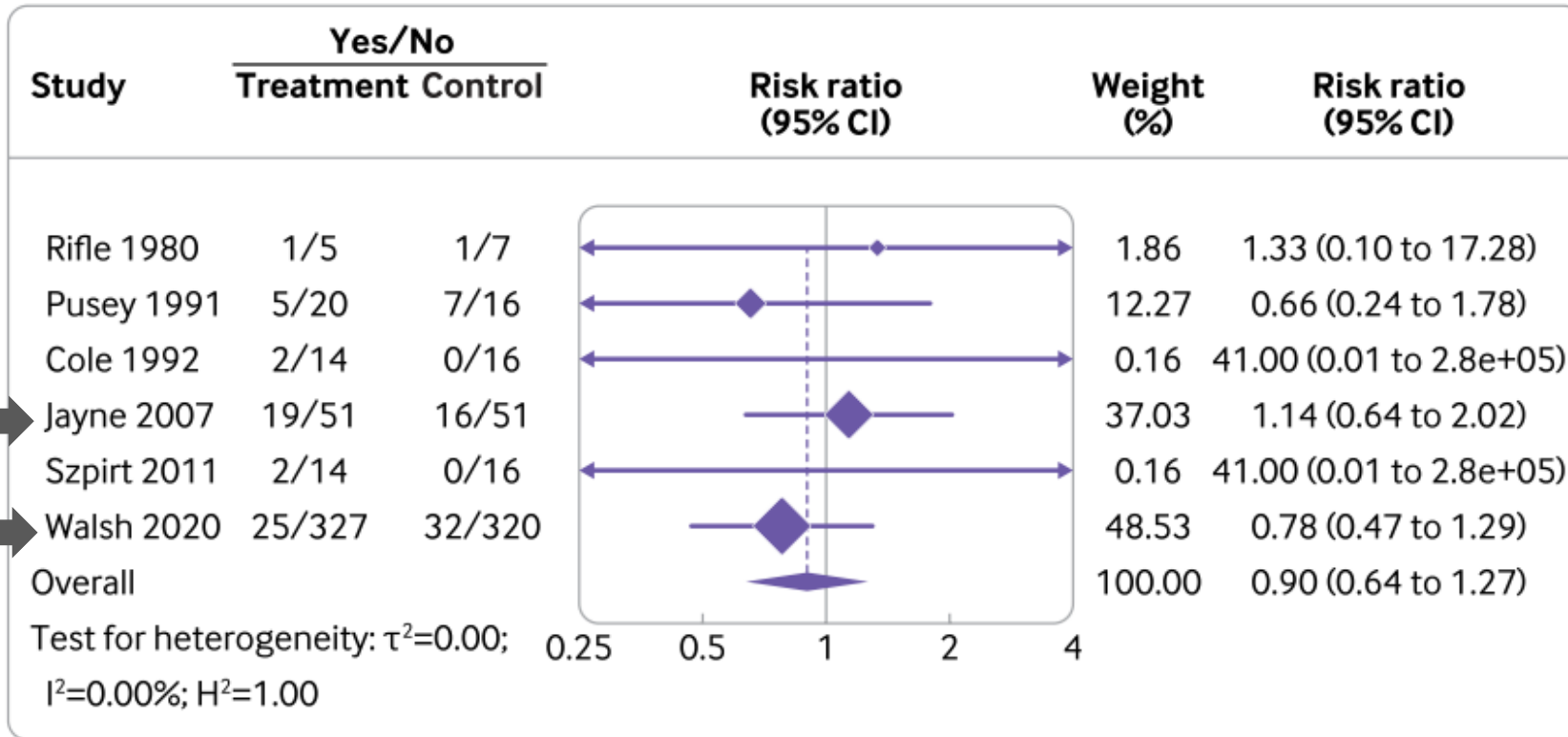
characteristics of trials of plasma exchange for treatment of ANCA-associated

Study	Follow-up (months)	Plasma exchange			Participants					Baseline creatinine ($\mu\text{mol/L}$)		Baseline dialysis (%)		Lung haem
		Method	No of treatments	Volume/treatment	No	Mean age (years)		Female (%)		PLEX	Ctrl	PLEX	Ctrl	
						wPLEX	Ctrl	PLEX	Ctrl					
Rifle 1980	22	Centrifuge	5 in 5 days + additional for non-response	1.5 plasma volumes	14	41	52	50	25	893	1140	67	88	No
Mauri 1985	36	Centrifuge and filter	6 in 12 days + additional for non-response	3.5 L	22	NR	NR	NR	NR	1193	1158	50	50	NR
Pusey 1991	58	Centrifuge	5 in 7 days + additional for non-response	4 L	48	52	51	36	39	793	637	44	34	Yes
Cole 1992	12	Centrifuge	≥ 10 in 16 days	1 plasma volume	32	NR	NR	NR	NR	634	769	25	43	NR
Guillevin 1997	12	Centrifuge and filter	9 or 12 at 3 times/week	60 mL/kg	32	47	62	47	38	439	287	32	15	NR
Zauner 2002	127	NR	3 + <9 for non-response	40 mL/kg	39	55	56	29	22	NR	NR	NR	NR	Yes
Jayne 2007, Walsh 2013	12, 47	Centrifuge and filter	7 in 14 days	60 mL/kg	137	67	66	41	36	701	732	67	71	Yes
Szpiert 2010	60	Filter	6 + 3-6 for persistent ANCA	4 L	32	58	56	25	19	262	250	13	25	Yes
Walsh 2020	35	Centrifuge and filter	7 in 14 days	60 mL/kg	704	63	64	42	45	327	336	19	21	Yes

Outcomes

PEは12ヵ月の全死亡率に影響を与えない

All cause mortality 6つの試験, 967人で12か月後の全死亡率

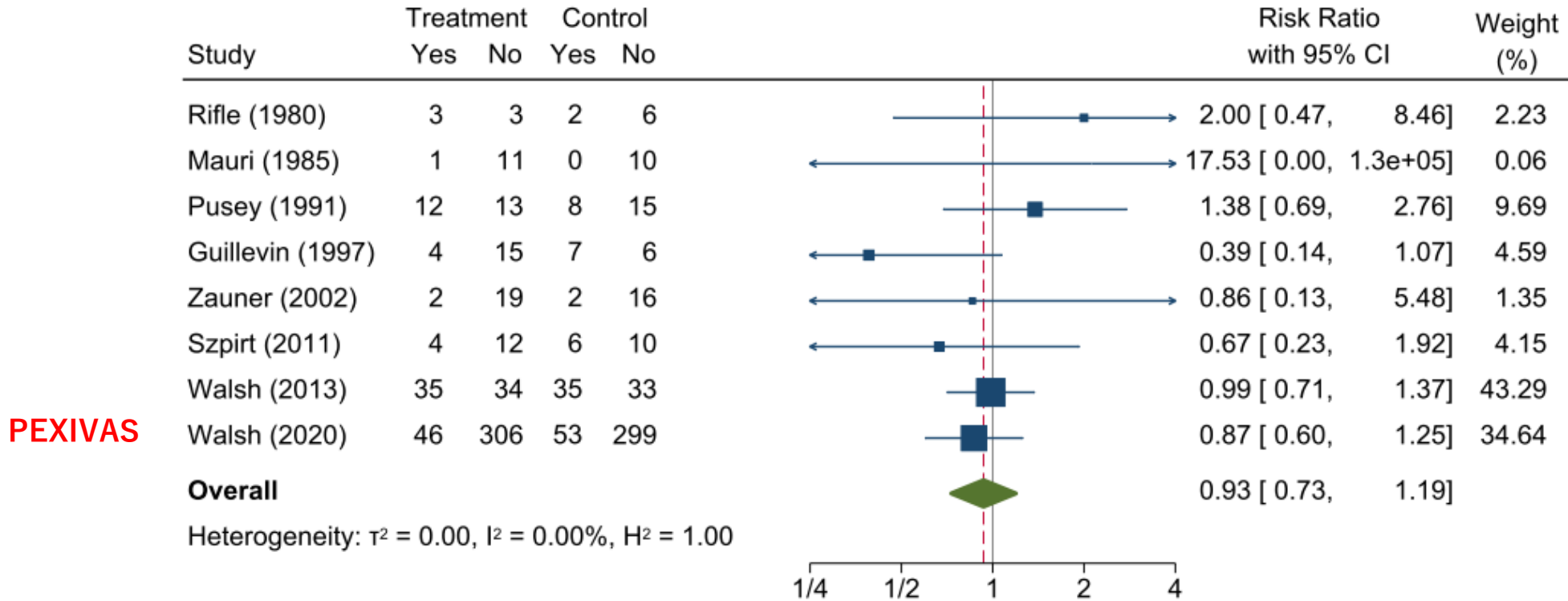


relative risk 0.90 (95% CI 0.64 to 1.27), moderate certainty

Outcomes

PEは長期の全死亡率にも影響を与えない

All cause mortality 8つの試験, 1027人の全死亡率 long term follow up



relative risk 0.93 (95%CI 0.73 to 1.19), moderate certainty

Outcomes

ベースの腎機能, 肺胞出血の有無でもPEは死亡率に影響せず

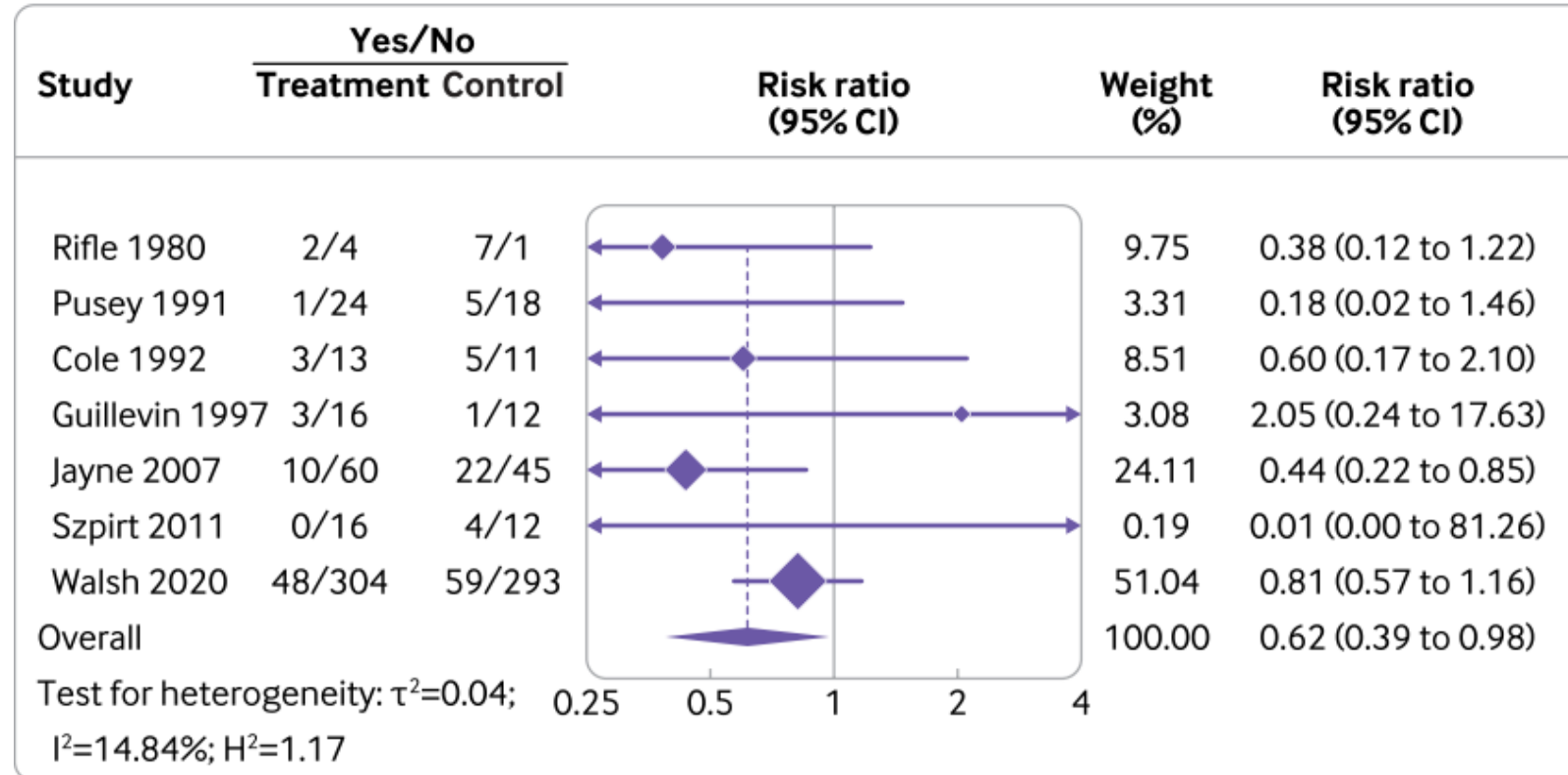
All cause mortality

Outcome	Subgroup	12 Month Outcomes					Longer Term Outcomes				
		Studies	RR (95% CI)	I ²	τ ²	Interaction p-value	Studies	RR (95% CI)	I ²	τ ²	Interaction p-value
Death	All	6	0.90 (0.64 – 1.27)	0	0	-	8	0.93 (0.73 – 1.19)	0	0	-
	Creatinine >500	3	0.90 (0.38 – 2.14)	0	0	0.33	3	0.96 (0.33 – 2.82)	0	0	0.70
	Creatinine <500	3	0.69 (0.37 – 1.04)	0	0		3	1.00 (0.43 – 2.34)	0	0	
	Creatinine >500	4	1.04 (0.60 – 1.81)	38.1	0.14	0.82	4	0.99 (0.72 – 1.37)	0	0	0.34
	Creatinine <500	4	0.92 (0.46 – 1.85)	0	0		4	0.77 (0.38 – 1.54)	12	0.04	
	Lung Hemorrhage	-	-	-	-	-	2	0.89 (0.01 – 92)	63	0.17	0.45
No Lung Hemorrhage	-	-	-	-	-	2	0.94 (0.36 – 2.45)	0	0		

Outcomes

PEは12か月後のESKDに影響を与える

End stage kidney disease (ESKD) 7つの試験, 999人で12か月後のESKD

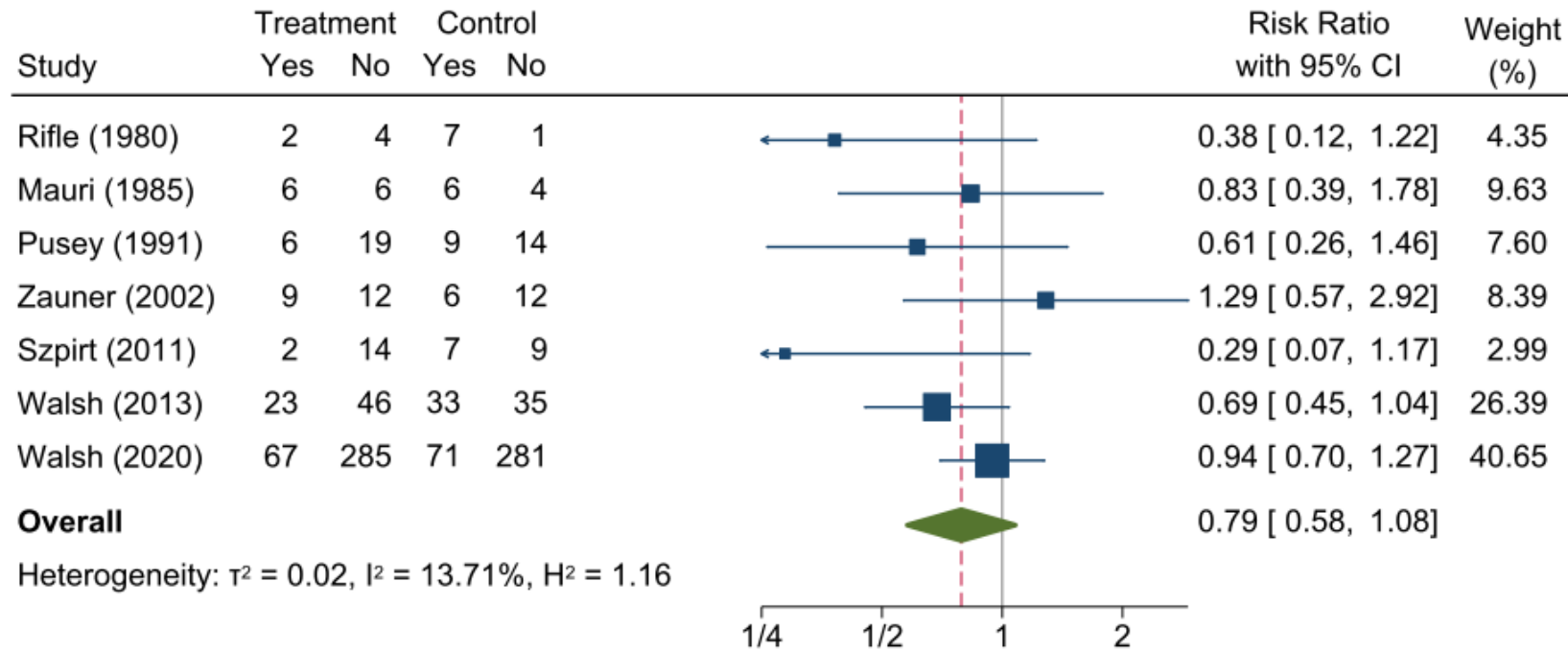


relative risk 0.62 (95% CI 0.39 to 0.98)

Outcomes

PEは長期的なESKDに影響を与えない

End stage kidney disease (ESKD) 7つの試験, 996人で長期的なESKD



relative risk 0.79 (95%CI 0.58 to 1.08), low certainty

PLEX probably reduced the risk of ESKD at 12 months (RR 0.62 (0.39 to 0.98)) and may affect longer term risk (RR 0.79 (0.58 to 1.08), low certainty)

Outcomes

End stage kidney disease (ESKD)

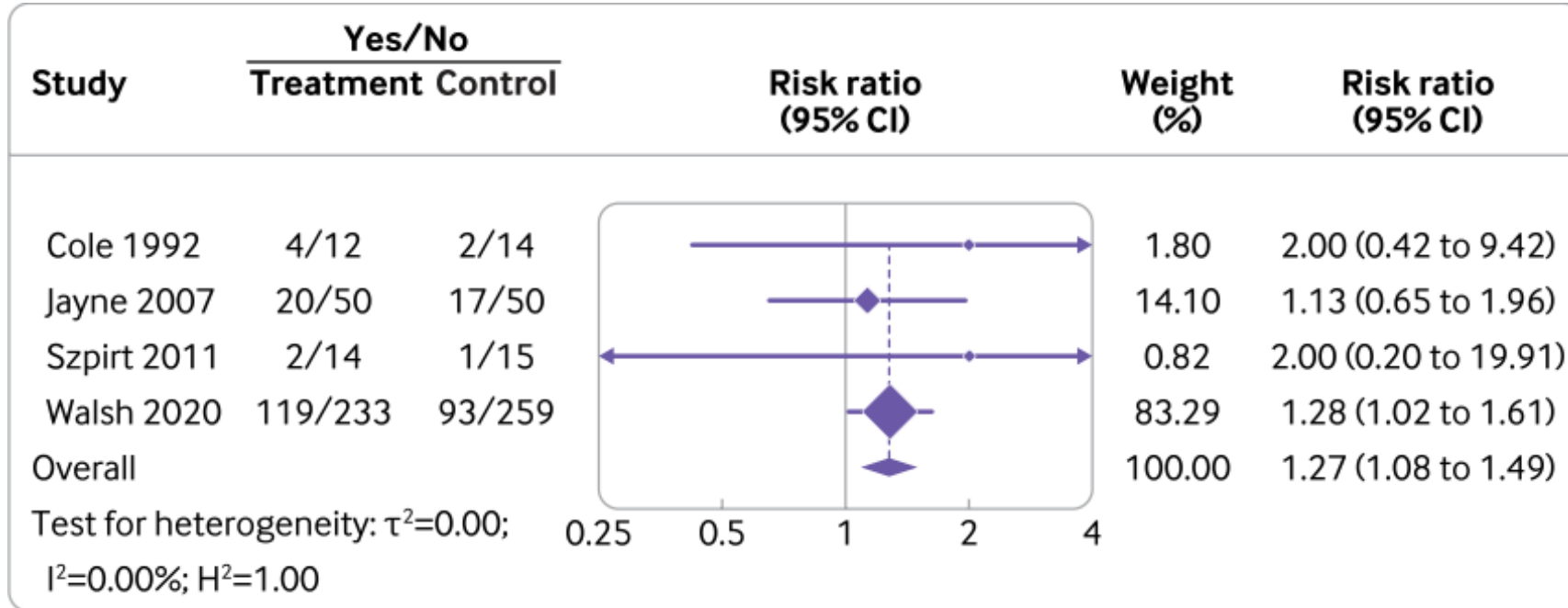
Outcome	Subgroup	12 Month Outcomes					Longer Term Outcomes				
		Studies	RR (95% CI)	I ²	τ ²	Interaction p-value	Studies	RR (95% CI)	I ²	τ ²	Interaction p-value
ESKD	All	7	0.62 (0.39 – 0.98)	14.8	0	-	7	0.79 (0.58 – 1.08)	13.7	0	-
	Creatinine >500	5	0.83 (0.56 – 1.01)	0	0	0.55	3	0.89 (0.51 – 1.54)	0	0	0.54
	Creatinine <500	5	0.70 (0.43 – 1.12)	0	0		3	0.91 (0.34 – 2.42)	0	0	
	Creatinine >500	6	0.68 (0.42 – 1.11)	26.9	0	0.98	4	0.82 (0.64 – 1.16)	0	0	0.86
	Creatinine <500	5	0.67 (0.38 – 1.21)	0	0.06		3	0.65 (0.22 – 1.93)	18.2	0.14	

ベースラインの腎機能別のsub解析ではPEの有用性は認められず

Outcomes

PEは12か月後の重篤な感染症を増加させる

Serious infections 4つの試験, 908人 12か月後の重篤な感染症

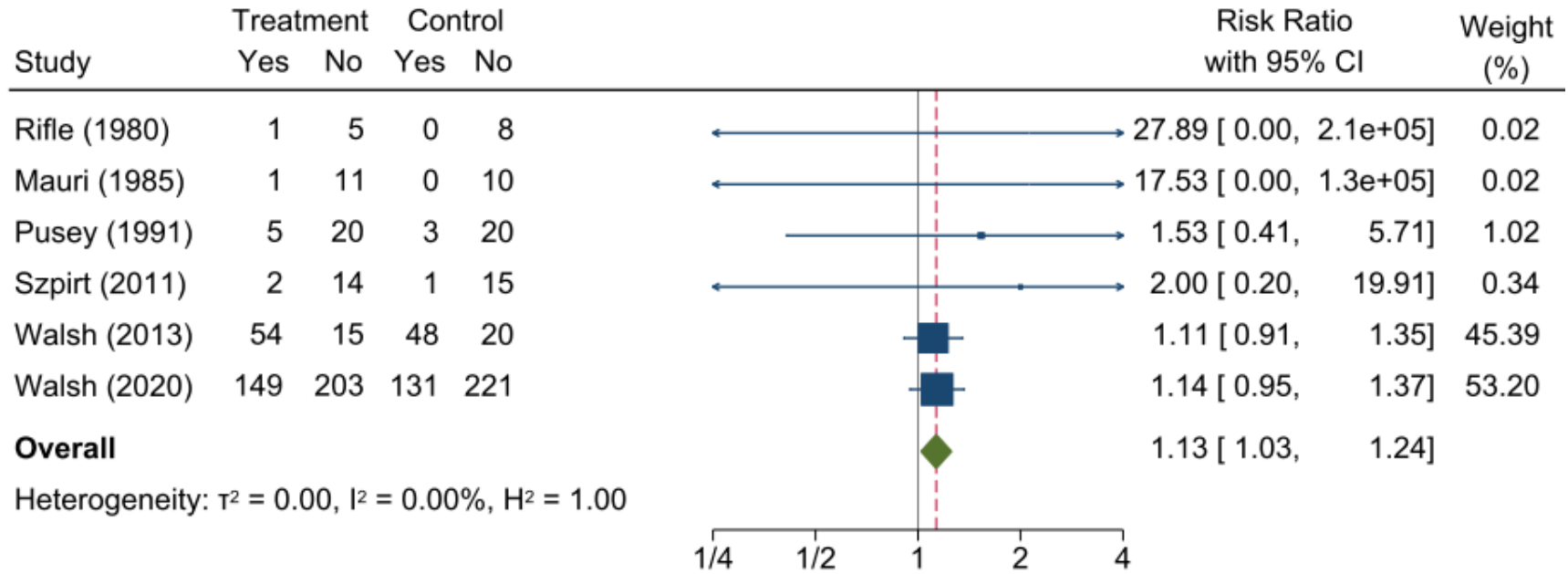


relative risk 1.27 (95%CI 1.08 to 1.49), moderate certainty

Outcomes

PEはlong termの重篤な感染症を増加させる

Serious infections 6つの試験, 957人 long termの重篤な感染症



Relative risk 1.13 (95%CI 1.03 to 1.24), low certainty)

Discussion

- PLEXは12ヵ月後のESKDリスクを低下, 重篤な感染症のリスクを上昇させる.
- PLEXは肺胞出血の有無に関わらず, 12ヵ月後の死亡率に影響を与えない.

PEXIVASとの比較

- PEXIVASは, 推定164件の主要評価項目に基づいて, ESKDまたは全死亡の複合アウトカムで約34%の相対リスク減少を検出するように設計.
- ESKDまたは全死亡という複合アウトカムと, 主要アウトカムの各要素を個別に評価した結果, PLEXとコントロールの間の差を示すことができなかった.
- このレビューは, 167件のアウトカムイベント(うち117がPEXIVASによるもの)に基づき, 12ヵ月後のESKDの相対リスクの42%減少した.



For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to: L Zeng
inanzeng@sina.com

Additional material is published online only. To view please visit the journal online

Cite this as: *BMJ* 2022;376:e064597
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj-2021-064597>

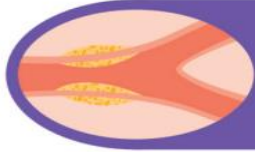
RAPID RECOMMENDATIONS

Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline

Linan Zeng,^{1,2} Michael Walsh,^{2,3,4,5} Gordon H Guyatt,^{2,4} Reed A C Siemieniuk,² David Collister,^{2,3,4,5} Michelle Booth,⁶ Paul Brown,⁶ Lesha Farrar,⁷ Mark Farrar,⁷ Tracy Firth,⁷ Lynn A Fussner,⁸ Karin Kilian,⁹ Mark A Little,^{11,12} Thomas A Mavrakanas,¹³ Reem A Mustafa,^{2,14} Maryam Piram,^{15,16} Lisa K Stamp,¹⁷ Yingqi Xiao,^{2,18} Lyubov Lytvyn,² Thomas Agoritsas,^{2,19} Per O Vandvik,²⁰ Alfred Mahr²¹

Population

These recommendations apply only to people with these characteristics:



Patients with ANCA associated vasculitis

ANCA = Antineutrophil cytoplasmic antibody

Risk group for end stage kidney disease (ESKD)	LOW	LOW TO MODERATE	MODERATE TO HIGH	HIGH
Baseline serum creatinine level	≤ 200 μmol/L	>200-300 μmol/L	>300-500 μmol/L	> 500 μmol/L
Baseline risk of developing ESKD at 1 year	≤ 2.5%	>2.5-7.5%	>7.5-25.0%	>25.0%

Recommendations

1 Standard care (Strong) or Plasma exchange (Weak)

Patients with low or low-moderate risk of developing ESKD. We suggest immunosuppression alone without plasma exchange.

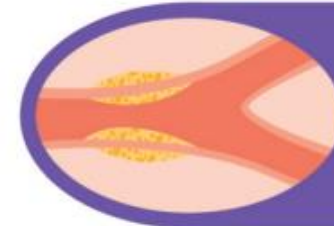
2 Standard care (Strong) or Plasma exchange (Weak)

Patients with moderate-high or high risk of developing ESKD or requiring dialysis. We suggest plasma exchange plus immunosuppression.

3 Standard care (Strong) or Plasma exchange (Weak)

Patients with pulmonary haemorrhage without kidney involvement. We suggest immunosuppression alone without plasma exchange.

These recommendations apply only to people with these characteristics:



Patients with ANCA associated vasculitis

ANCA = Antineutrophil cytoplasmic antibody

Risk group for end stage kidney disease (ESKD)	LOW	LOW TO MODERATE	MODERATE TO HIGH	HIGH
Baseline serum creatinine level	≤ 200 μmol/L	>200-300 μmol/L	>300-500 μmol/L	> 500 μmol/L
Baseline risk of developing ESKD at 1 year	≤ 2.5%	>2.5-7.5%	>7.5-25.0%	>25.0%

Recommendation 1.

ESKD発症リスクが低または中程度で、肺出血を伴うまたは伴わない患者に、血漿交換を追加するよりも、免疫抑制を行うことを推奨する(弱い推奨)

ESKDの減少(0.1~2.1%の減少)と1年という枠での重症感染症の増加(2.7~4.9%の増加)と釣り合わない。

Recommendation 2.

ESKD発症または透析を必要とする中高リスク患者,肺出血の有無にかかわらず,免疫抑制単独ではなく,血漿交換+免疫抑制を推奨する(弱い推奨)

ESKDの重要な減少(4.6%~16.0%の減少)および重大な感染症の増加(8.5~13.5%の増加)に関する中程度から高い確実性の証拠に基づいた。

Recommendation 3.

腎臓病変を伴わないAAVと肺出血の患者には,血漿交換を行わずに免疫抑制を行うことを推奨する(弱い推奨)

重篤な感染症のリスクを増加させるが(6.8%の増加),1年での死亡への影響(1.5%の減少)に基づいた。