

Using data from the POLVAS registry to predict individual risk of exacerbations of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis

Wykorzystanie danych z rejestru POLVAS do przewidywania indywidualnego ryzyka zaostrzeń układowych zapaleń naczyń związanych z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów

Krzysztof Wójcik¹, Bogdan Ćmiel², Jacek Musiał¹, Katarzyna Wawrzycka-Adamczyk¹, Mariusz Korkosz¹, Anna Masiak³, Alicja Dębska-Ślizień³, Hanna Storoniak³, Michał Chmielewski³, Barbara Bułto-Piątecka³, Maria Majdan⁴, Radosław Jeleniewicz⁴, Katarzyna Jakuszko⁵, Marta Madej⁵, Magdalena Krajewska¹, Marek Brzosko⁶, Marcin Milchert⁶, Witold Tłustochowicz⁷, Joanna Kur-Zalewska⁷, Małgorzata Wisłowska⁸, Piotr Głuszko⁸, Eugeniusz Kucharz⁹, Anna Hawrot-Kawecka⁹, Lucjan Janowski², Paweł Kułakowski²

¹Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

²AGH University of Science and Technology in Krakow, Poland

³Medical University of Gdansk, Poland

⁴Medical University of Lublin, Poland

⁵Medical University of Wrocław, Poland

⁶Pomeranian Medical University in Szczecin, Poland

⁷Military Institute of Medicine in Warsaw, Poland

⁸National Institute of Geriatrics, Rheumatology and Rehabilitation in Warsaw, Poland

⁹Medical University of Silesia, Katowice, Poland

¹Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie, Polska

²Akademia Górniczo-Hutnicza w Krakowie, Polska

³Gdański Uniwersytet Medyczny, Polska

⁴Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Polska

⁵Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Polska

⁶Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Polska

⁷Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Polska

⁸Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie, Polska

⁹Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Polska

Key words: ANCA associated vasculitis, rare disease register, microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis

Słowa kluczowe: układowe zapalenia naczyń związane z ANCA, rejestr chorób rzadkich, mikroskopowe zapalenie naczyń, ziarniakowatość z zapaleniem naczyń

Introduction: Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides (AAVs) are a heterogeneous group of rare diseases with unknown etiology and the clinical spectrum ranging from life-threatening systemic disease, through single organ involvement to minor isolated skin changes. Individual disease course prediction, prognosis, and maintenance treatment regimen selection create difficulties due to the heterogeneity of the AAV. The ability to predict the risk of relapse in AAV course is crucial for decision about maintenance therapy duration. It forms an unmet need in actual guidelines.

Material and methods: We conducted a national multi-center study of all adult patients diagnosed with AAV (648 – granulomatosis with polyangiitis, 170 – microscopic polyangiitis). Their clinical and laboratory data were collected in the registry by 12 referral centers. Cox proportional hazards analyses were applied to calculate hazard ratios for the first

Wprowadzenie: Zapalenia naczyń związane z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów (AAV) to heterogenna grupa rzadkich chorób o nieznannej etiologii i spektrum klinicznym, począwszy od zagrażających życiu objawów ogólnoustrojowych, poprzez zajęcie pojedynczych narządów, aż po drobne, izolowane zmiany skórne. Indywidualne przewidywanie przebiegu choroby, rokowanie i wybór schematu leczenia podtrzymującego stwarzają trudności ze względu na niejednorodność AAV. Możliwość określenia ryzyka nawrotu w przebiegu AAV ma kluczowe znaczenie przy podejmowaniu decyzji o czasie trwania terapii podtrzymującej. Stanowi także ważną i brakującą część w aktualnych wytycznych.

Materiał i metody: W badaniu wykorzystano ogólnopolskie wieloośrodkowe badanie obejmujące wszystkich dorosłych pacjentów, u których zdiagnozowano AAV (ziarniakowatość z zapaleniem naczyń u 648, mikroskopowe zapalenie naczyń u 170). Dane kliniczne i laboratoryjne zebrano w re-

relapse as the main endpoint. First, one-dimensional models were used to identify potentially relevant variables. Then, using stepwise regression with different order of inclusion and exclusion of variables, a multidimensional model was obtained.

Results: Data analysis identified seven significant risk factors of AAV relapse: gender, skin, ear, nose and throat or eye involvement, maximal ever creatinine < 475 μmol and C-reactive protein > 10 ng/ml at baseline. In the next step AAV patients were divided into 5 groups with different risk of relapse (HP) over time (Fig. 1) using following algorithm:

$$HP = \prod_{i=1}^7 [1 + x_i^* (h_i - 1)],$$

Conclusions: Data analysis identified AAV relapse risk factors and allowed to build a model able to define AAV patients' subsets characterized by different probability of disease relapse which may help to guide personalized decisions about the duration of maintenance therapy.

The authors declare a conflict of interest: CSL Vifor advisory board.

The study was approved by the Bioethics Committee (No. of approval: 122.6120.25.2016).

jeździe z 12 ośrodków referencyjnych. Do obliczenia współczynników ryzyka dla pierwszego nawrotu jako głównego punktu końcowego zastosowano analizę proporcjonalnego hazardu Coxa. W pierwszym kroku do identyfikacji potencjalnie istotnych zmiennych wykorzystano modele jednowymiarowe. Następnie, stosując regresję krokową z różną kolejnością włączania i wyłączania zmiennych, uzyskano model wielowymiarowy.

Wyniki: Analiza danych 818 pacjentów pozwoliła na zidentyfikowanie 7 istotnych czynników ryzyka nawrotu AAV: płeć, zajęcie skóry, nosa, ucha i gardła lub oczu, maksymalne stężenie kreatyniny < 475 μmol i białka C-reaktywnego > 10 ng/ml w momencie rozpoznania. W kolejnym kroku pacjentów z AAV podzielono na 5 grup o różnym ryzyku nawrotu (HP) w czasie (ryc. 1), stosując następujący algorytm:

$$HP = \prod_{i=1}^7 [1 + x_i^* (h_i - 1)],$$

do obliczenia indywidualnego ryzyka nawrotu AAV.

Wnioski: Analiza danych z rejestru POLVAS zidentyfikowała czynniki ryzyka nawrotu AAV. Następnie zbudowano model umożliwiający zdefiniowanie podzbiorów pacjentów z AAV charakteryzujących się różnym prawdopodobieństwem nawrotu choroby, co może pomóc w podejmowaniu spersonalizowanych decyzji dotyczących czasu trwania leczenia podtrzymującego.

Autorzy deklarują konflikt interesów: CSL Vifor advisory board.

Uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej na badanie (nr zgody: 122.6120.25.2016).

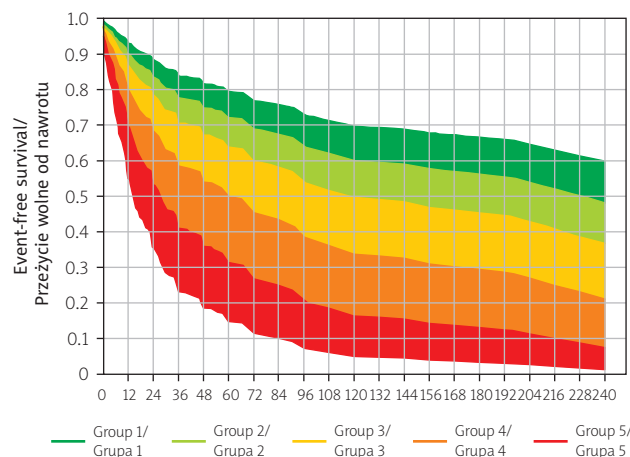


Fig. 1. Relapse free survival rates for 5 AAV subgroups.

Ryc. 1. Wskaźniki przeżycia wolne od nawrotu dla 5 podgrup AAV.