

Barbara Bułto, Bolesław Rutkowski

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

ANCA-dodatnie zapalenia małych naczyń — współczesne aspekty terapeutyczne

ANCA-associated systemic small-vessel vasculitides — update on therapeutic aspects

ABSTRACT

A lot of progress has been made in the therapy of ANCA-associated systemic vasculitides in the last decades. Immunosuppressive and cytostatic agents are generally used in the treatment. Cyclophosphamide is still a standard therapeutic option in the generalized stage of systemic disease. Biologic agents are considered the future of the treatment and are used now in refractory disease.

Long-term outcome is influenced by chronic organ damage, disease relapses and side effects of the therapy. Further research is needed to establish more efficacious and less toxic therapeutic options. The current recommendation of therapy in ANCA-associated vasculitides are presented in this review.

Forum Nefrologiczne 2012, vol. 5, no 1, 5–18

Key words: systemic vasculitis, ANCA, immunosuppressive therapy

WSTĘP

Zapalenia naczyń (*vasculitides*) jest to heterogeniczna grupa chorób, w przebiegu których występuje stan zapalny w ścianie naczynia. Obraz kliniczny konkretnego schorzenia zależy od rodzaju (średnicy) zajętego naczynia. Od lat 50. ubiegłego wieku podejmowano próby klasyfikacji zapaleń naczyń (m.in. *Pearl Zeek* — 1952 r., klasyfikacja *American College of Rheumatology* — 1990 r.). Ostatecznie na konferencji w Chapel Hill w 1994 roku ustalono klasyfikację (tab. 1), obowiązującą obecnie, a stosunkowo prostą i przejrzystą [1]. Kryterium stanowi średnica zajętego naczynia. Wyróżniono zapalenia dużych, średnich oraz małych naczyń. Naczynia duże to aorta i jej główne odgałęzienia odchodzące do głowy i kończyn, średnie naczynia to tętnice trzewne i tętnice wieńcowe, natomiast małe naczynia to tętniczki, żyłki i włosniczki. Do grupy zapaleń małych naczyń zakwalifikowano pięć jednostek

chorobowych, czyli: ziarniniakowatość Wegenera (WG, *Wegener's granulomatosis*), zespół Churga-Strauss, mikroskopowe zapalenie naczyń [postać mikroskopowa guzkowego zapalenia tętnic (MPA, *microscopic polyarteritis* lub *polyangiitis*), plamicę Schönlein-Hoench, zapalenie naczyń w przebiegu mieszanej krieglobulinemii oraz leukocytoklastyczne zapalenie naczyń skórnych. U pacjentów z rozpoznaniem WG, MPA lub zespołu Churga-Strauss stwierdza się obecność w surowicy przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi cytoplazmatycznemu neutrofilii i monocytów (*antinuclear cytoplasmic antibodies*), w skrócie nazywanych ANCA, a wymienione schorzenia zalicza się do tak zwanych ANCA-dodatnich zapaleń naczyń. Przeciwciała te po raz pierwszy opisano w 1982 roku przez Davies [2], natomiast w 1985 roku van der Woude [3] powiązał obecność tych przeciwciał w surowicy u chorych z rozpoznaniem WG czy MPA. Wyróżnia się dwa typy ANCA: cytoplazmatyczny

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Barbara Bułto
Katedra i Klinika Nefrologii,
Transplantologii i Chorób Wewnętrznych
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: (58) 349 25 05
faks. (58) 346 11 86
e-mail: bbullo@gumed.edu.pl

Tabela 1. Nazwy i definicje ANCA-dodatnich zapaleń małych naczyń ustalone na konferencji w Chapel Hill dotyczącej nomenklatury układowych zapaleń naczyń

Nazwa	Definicja
Ziarniniakowatość Wegenera	Ziarniniakowe zapalenie górnych i dolnych dróg oddechowych oraz martwicze zapalenie naczyń dotyczące małych i średnich naczyń krwionośnych: włosniczek, żyłek, tętniczek i tętnic. Typowo i powszechnie obserwuje się zajęcie nerek w postaci martwiczego zapalenia kłębuszków nerkowych.
Zespół Churga-Strauss	Ziarniniakowe zapalenie dróg oddechowych, z obecnością znaczącej liczby komórek eozynochłonnych oraz martwicze zapalenie naczyń: małych i średnich, ze współistniejącą astmą i eozynofilią.
Mikroskopowe zapalenie naczyń	Martwicze zapalenie małych naczyń (włosniczek, żyłek, tętniczek), z obecnością małej ilości złożeń kompleksów immunologicznych lub bez nich. Może być obecne martwicze zapalenie małych i średnich tętnic. Powszechnie współistnieje martwicze zapalenie kłębuszków nerkowych. Mogą być obserwowane zmiany w kapilarach płucnych.

(*cytoplasmic, c*) i okołojądrowy (*perinuclear, p*), przy użyciu metody immunofluorescencji pośredniej. Antygenem, wobec którego są skierowane przeciwciała cANCA, jest serynowa proteaza, zwana proteinazą 3 — PR3, podczas gdy w przypadku pANCA tym antygenem jest mieloperoksydaza (MPO, *myeloperoxidase*). Należy podkreślić, że obecność przeciwciał anty MPO dotyczy jedynie chorych z rozpoznaniem MPA lub zespołu Churga-Strauss. pANCA mogą niespecyficznie występować w przebiegu innych chorób autoimmunologicznych, jak: wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna, autoimmunologiczne zapalenie wątroby czy choroba Graves-Basedowa. Jednak w tym przypadku antygenem nie jest MPO, lecz inne, jak: katepsyna G, lizozym, elastaza czy inne niezidentyfikowane antygeny. Metoda immunoenzymatyczna pozwala na zidentyfikowanie wymienionych powyżej antygenów. Zatem powszechnie w diagnostyce *vasculitis* ocenia się obecność w surowicy chorych przeciwciał: cANCA i antyPR3, charakterystycznych dla WG oraz pANCA i antyMPO — najbardziej specyficznych dla MPA, rzadziej występujących, ponieważ u około 33–60% chorych z zespołem Churga-Strauss.

ANCA-dodatnie zapalenia małych naczyń charakteryzują się występowaniem w naczyniach zmian w postaci martwiczego zapalenia ściany naczynia, które mogą być obecne w wielu narządach oraz w nerkach — kłębuszkowego zapalenia nerek z martwicą i zakrzepami w ich obrębie oraz ze współistniejącymi półksiężycami [4, 5]. W przypadkach, kiedy ilość zajętych półksiężycami kłębuszków wynosi ponad 50%, używa się nazwy *crescentic glomerulonephritis*, a przebieg kliniczny scho-

żenia daje obraz gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek (RPGN, *rapidly progressive glomerulonephritis*). Obecnie wiadomo, że najczęstszą przyczyną występowania RPGN są układowe zapalenia naczyń i stanowią one nawet do 90% przypadków klinicznych [5, 6]. W momencie wprowadzenia do diagnostyki oznaczania ANCA i powszechnego ich zastosowania wyodrębniono kolejną jednostkę chorobową, którą nazwano zapalenie naczyń ograniczone do zmian w nerkach (R-LV, *renal-limited vasculitis*). Ta jednostka chorobowa charakteryzuje się występowaniem typowych dla *vasculitis* zmian w nerkach oraz obecnością we krwi chorych dodatniego miana ANCA, natomiast nieobecne są zmiany w innych narządach. Niektórzy badacze uważają, że są to po prostu przypadki WG lub MPA ograniczone do nerek. Natomiast wczesne postawienie rozpoznania i rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego zapobiegło uogólnieniu się choroby. Potwierdzeniem tej tezy może być fakt, że rozpoznaje się przede wszystkim R-LV z obecnością pANCA, wyjątkowo tylko R-LV cANCA. Objawy kliniczne MPA nie są tak charakterystyczne, jak na przykład objawy laryngologiczne i płucne w WG. Na ogół MPA rozpoznaje się późno, najczęściej w okresie rozwiniętej niewydolności nerek [7]. Dlatego wydaje się, że nadal zbyt rzadko w naszym kraju diagnozuje się i rozpoznaje MPA. Według danych epidemiologicznych z innych krajów europejskich czy ze Stanów Zjednoczonych to właśnie MPA jest najczęstszą postacią zapaleń naczyń, która prowadzi do rozwoju RPGN. W naszym kraju WG jest najczęściej diagnozowaną postacią ANCA-dodatnich *vasculitis*.

►►W diagnostyce *vasculitis* ocenia się obecność w surowicy chorych przeciwciał: cANCA i antyPR3, charakterystycznych dla WG oraz pANCA i antyMPO — najbardziej specyficznych dla MPA◄◄

Tabela 2. Podgrupy kliniczne zaawansowania zmian chorobowych ANCA-dodatnich zapaleń naczyń zgodnie z zaleceniami EULAR

Podgrupa kliniczna	Zmiany naczyniowe w innych narządach poza płucami i górnymi drogami oddechowymi	Zmiany wielonarządowe	Inne badania	Stężenie kreatyniny w surowicy [$\mu\text{m/l}$]
Zlokalizowana	Nieobecne	Nieobecne	ANCA (–) B-limfocyty	< 120
Wczesna układowa	Obecne	Nieobecne	ANCA (+) lub (–) B-limfocyty	< 120
Uogólniona (wielonarządowa)	Obecne	Obecne	ANCA (+)	< 500 (5,6 mg/dl)
Ciężka	Obecne	Niewydolność narządowa	ANCA (+)	> 500 (5,6 mg/dl)
Oporna	Obecne	Obecne	ANCA (+) Oporna na standardową terapię	Prawidłowe lub podwyższone

EULAR (*European League Against Rheumatism*) — Europejska Liga przeciw Chorobom Reumatycznym

KLASYFIKACJA UKŁADOWYCH ZAPALEŃ NACZYŃ

Obecnie obowiązuje klasyfikacja zapaleń naczyń przyjęta na konferencji z 1994 roku w Chapel Hill, która dotyczyła nomenklatury układowych zapaleń naczyń. Natomiast kryteria rozpoznania konkretnej jednostki chorobowej zostały ustalone przez Amerykańskie Kolegium Reumatologiczne (ACR, *American College of Rheumatology*). Postawienie rozpoznania choroby opiera się na obrazie klinicznym oraz na wyniku badania histopatologicznego. *American College of Rheumatology* podaje kryteria diagnostyczne. Kryteria te jednak nie mają wpływu na wybór terapii immunosupresyjnej. W związku z powyższym grupa ekspertów pod kierownictwem Jayne D., czyli *European Vasculitis Study group* (EUVAS), podała własne kryteria aktywności choroby układowej, które przekładają się na wybór leczenia [8]. Ponadto EUVAS szczegółowo definiuje postaci kliniczne w zależności od zaawansowania zmian chorobowych; wyróżnia postać zlokalizowaną, wczesną układową, uogólnioną, ciężką oraz oporną na leczenie (tab. 2). Klasyfikacja przebiegu *vasculitis* powstała jako rodzaj pomocy w ocenie zaawansowania zmian w przebiegu choroby przede wszystkim dla WG, ale może być zastosowana również w przypadkach MPA czy zespołu Churgas-Straussa. Ta sama grupa ekspertów również po-

daje szczegółową definicję stadium aktywności choroby, które przedstawiono w tabeli 3.

W zależności od postaci klinicznej choroby oraz stadium jej aktywności EUVAS, a następnie Europejska Liga Przeciw Chorobom Reumatycznym (EULAR, *European League Against Rheumatism*) ustaliły obowiązujące zasady terapii immunosupresyjnej w zapaleniach naczyń [9].

Leczenie *vasculitis* dzieli się na dwa okresy, czyli indukcję remisji oraz leczenie podtrzymujące. Rodzaj zastosowanego leczenia immunosupresyjnego może się różnić w poszczególnych postaciach klinicznych choroby.

ZASADY WYBORU TERAPII IMMUNOSUPRESYJNEJ

Prowadzone na szeroką skalę badania kliniczne pogłębiają obecną wiedzę na temat wyboru terapii immunosupresyjnej. Zasadniczym celem jest poprawa efektywności i bezpieczeństwa terapii kombinowanej (cytostatyki i steroidy). Na przestrzeni ostatnich lat poprawiło się przeżycie chorych, zarówno 1-roczone i 5-letnie, które odpowiednio wynoszą 85% i 75%. Jednak u około 20% chorych rozwija się schyłkowa niewydolność nerek [10, 11]. Stężenie kreatyniny w surowicy w momencie rozpoznania choroby i wiek chorego są to najważniejsze czynniki prognostyczne. Śmiertelność pacjentów rośnie z wiekiem; roczna śmiertelność u chorych

▶▶ Stężenie kreatyniny w surowicy w momencie rozpoznania choroby i wiek chorego są to najważniejsze czynniki prognostyczne ◀◀

Tabela 3. Definicje stadium aktywności choroby zalecane przez EULAR

Stadium aktywności choroby	Definicja
Remisja (<i>remission</i>)	Nieobecność objawów aktywności choroby przy zastosowaniu stałego leczenia podtrzymującego
Odpowiedź (<i>response</i>)	≤ 50-procentowa redukcja wskaźnika aktywności choroby i nieobecność nowych zmian narządowych
Nawrót (<i>relapse</i>) Duży (<i>major</i>) Mały (<i>minor</i>)	Nawrót lub obecność nowych objawów choroby Ze zmianami w narządach, które potencjalnie mogą zagrażać życiu chorego Bez zmian w narządach, które zagrażają życiu chorego
Oporność na leczenie (<i>refractory</i>)	Niepodlegająca zmianom lub wzrost aktywności choroby w ostrym okresie <i>vasculitis</i> , po okresie 4 tygodni standardowego leczenia lub Brak odpowiedzi, definiowany jako ≤ 50-procentowa redukcja aktywności choroby, po okresie 6 tygodni leczenia lub Przewlekła: utrzymująca się aktywność choroby (jedna duża, trzy małe pozycje ze skali BVAS) ≥ 12 tygodni terapii

EULAR (*European League Against Rheumatism*) — Europejska Liga przeciw Chorobom Reumatycznym; BVAS — *Birmingham Vasculitis Activity Score*

►►Zatem ostateczny wybór rodzaju terapii immunosupresyjnej musi mieć na uwadze efektywność terapii, co oznacza szybkie osiągnięcie remisji choroby oraz leczenie to musi być bezpieczne dla chorego◄◄

poniżej 60. roku życia wynosi 5%, a powyżej 60. roku życia — 23%, a w grupie chorych powyżej 70. roku życia aż 44%. Nawroty choroby są stosunkowo częste — u około 50% chorych w ciągu 5 lat może występować nawrót choroby. Wykrycie ANCA zdecydowanie zwiększyło wykrywalność różnych postaci zapaleń naczyń. Miało to również bezpośrednie przełożenie na przeżycie chorego, które poprawiło się wraz ze wczesnym rozpoznawaniem choroby i rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej. Pojawiły się natomiast inne problemy kliniczne i terapeutyczne. Z jednej strony występują powikłania bezpośrednio związane z leczeniem, jak: infekcje, incydenty zakrzepowo-zatorowe, toksyczność leków (hepatotoksyczność, mielotoksyczność), a z drugiej strony tak zwane powikłania późne: osteoporoza, otyłość z powikłaniami, incydenty sercowo-naczyniowe czy wzrost zachorowalności na nowotwory [12, 13].

Zatem ostateczny wybór rodzaju terapii immunosupresyjnej musi mieć na uwadze efektywność terapii, co oznacza szybkie osiągnięcie remisji choroby oraz leczenie to musi być bezpieczne dla chorego. Wybór schematu leczenia powinien być dostosowany do wieku chorego. Należy wziąć także pod uwagę możliwość występowania powikłań infekcyjnych lub incydentów zakrzepowo-zatorowych. Ponadto dawki podawanych leków powinny być dostosowane do stopnia wydolności nerek (wielkości filtracji kłębuszkowej).

Kolejnym problemem klinicznym, na który zwrócono uwagę dopiero na początku tego wieku, jest stopień uszkodzenia narządowego

i jego wpływ na dalszy przebieg choroby i przeżycie chorego. Leczenie ma na celu zminimalizowanie zmian przewlekłych, a nie tylko wyłącznie poprawienie wskaźników przeżycia [11, 14, 15]. W tym przypadku poważny problem stanowi rozwój przewlekłej choroby nerek, a z czasem konieczność leczenia dializoterapią. Współistnienie niewydolności nerek ma wpływ na wybór rodzaju terapii, na przykład zabiegi plazmaferezy. Podobnie leczenie plazmaferezą jest wskazane w przypadku występowania nasilonych zmian płucnych. Nawet w przypadkach klinicznych, kiedy obserwuje się regresję zmian w płucach po podaniu samych steroidów, to mimo wszystko chorzy nadal wymagają agresywnej immunosupresji. Jeżeli chory nie otrzymał odpowiedniego leczenia immunosupresyjnego w ostrym okresie choroby, to ryzyko nawrotu choroby jest wysokie. Podobnie zwiększa się ryzyko rozwoju zmian przewlekłych.

Poniżej przedstawiono zasady terapii *vasculitis* w zależności od stadium klinicznego choroby zgodnie z zaleceniami EUVAS i EULAR, które obowiązują obecnie.

INDUKCJA REMISJI W PRZYPADKACH OBECNOŚCI ZMIAN WIELONARZĄDOWYCH

Większość przypadków klinicznych ANCA-dodatnich zapaleń naczyń obserwowanych na oddziałach nefrologicznych należy do postaci (stadium) uogólnionej lub ciężkiej ze względu na współistniejącą niewydolność nerek. Chorzy prezentujący przypadki stadium ciężkiego choroby (*severe*), które charaktery-

Tabela 4. Leczenie immunosupresyjne w ANCA-dodatnich zapaleniach naczyń zalecane przez EULAR

Stadium choroby	Zalecany rodzaj terapii
Uogólniona (indukcja)	CYC <i>p.o.</i> lub dożylnie i steroidy CYC <i>p.o.</i> : 2 mg/kg mc./dobę CYC <i>i.v.</i> : 15 mk/kg Czas leczenia: 3–6 miesięcy (ew. do 9. miesiąca) Steroidy: prednizon 1 mg/kg mc./dobę i następnie obniżanie dawki
Ciężka (kreatynina > 500 μ mol/l) (indukcja)	Terapia jak wyżej oraz zabiegi plazmaferezy
Wczesna układowa (indukcja)	Metotreksat 15 mg/tydzień <i>s.c.</i> lub <i>p.o.</i> na początku, zwiększenie do dawki docelowej 20–25 mg/tydzień Steroidy Substytucja: kwas foliowy
Leczenie podtrzymujące	Azatiopryna 2 mg/kg mc./dobę Leflunomid 20 mg/dobę Metotreksat 20–25 mg/tydzień Czas trwania: przynajmniej 18 miesięcy
Nawrót choroby, brak reakcji na leczenie standardowe (indukcja)	Wlewy immunoglobulin 2 g/kg mc. w okresie 5 dni Rituksymab 375 mg/m ² <i>i.v.</i> 1 \times w tygodniu przez 4 tygodnie Inflixymab 3–5 mg/kg <i>i.v.</i> 1 \times lub 2 \times w miesiącu Mykofenolan mofetilu 2 g/dobę <i>p.o.</i> 15-deoksyspergualina 0,5 mg/kg mc./dobę (6 cykli) ATG 2,5 mg/kg mc./dobę przez 10 dni (pod kontrolą liczby limfocytów we krwi)

EULAR (*European League Against Rheumatism*) — Europejska Liga przeciw Chorobom Reumatycznym; ATG — globulina antytytromocytarna

zuje się występowaniem niewydolności innych narządów, nie tylko nerek, nierzadko wymagają hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii z powodu ostrej niewydolności oddechowej.

Leczeniem z wyboru jest podawanie steroidów parenteralnie z **cyklofosfamidem**, stosowanym dożylnie lub doustnie [16–19]. W przeprowadzonych badaniach klinicznych nie potwierdzono jednoznacznie, który rodzaj terapii cyklofosfamidem jest efektywniejszy. Podkreśla się, że podawanie dożylnie jest obciążone mniejszą ilością powikłań infekcyjnych oraz hematologicznych (głównie leukopenia). U chorych w stanie bardzo ciężkim, a leczonych na oddziałach intensywnej terapii, jedyną możliwą do zastosowania metodą jest droga dożylnego podawania leków. Niektóre ośrodki naukowe zalecają jednak leczenie doustne. Mając na uwadze własne doświadczenia kliniczne, Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych w Gdańsku preferuje leczenie dożylnymi pulsami cyklofosfamidu. Takie leczenie pozwala unikać dużych dawek kumulacyjnych leku, a powikłania infekcyjne występują rzadko. Leczenie indukcyjne trwa 3–6 miesięcy, a nawet 9 miesięcy. W tym okresie chorzy otrzymują pulsy cyklofosfamidu w odstępach 4-tygodniowych. Jednak w przypadkach o bardzo ciężkim przebiegu,

zwłaszcza w okresie pierwszych 3 miesięcy leczenia, odstęp między pulsami skraca się do 3 lub nawet 2 tygodni, oczywiście pod dokładną kontrolą leukopenii czy obecności infekcji. Dawkowanie cyklofosfamidu przedstawiono w tabeli 4.

Według doniesień z piśmiennictwa naukowego leczeniem alternatywnym dla cyklofosfamidu może się okazać mykofenolan mofetilu (MMF). Obecne doświadczenia kliniczne są zbyt małe, by jednoznacznie to potwierdzić. Wykorzystując doświadczenie, jakie posiadamy, stosując MMF w transplantologii, wydaje się, że znaczenie terapeutyczne leku może się okazać bardzo duże, ale w terapii podtrzymującej, co przedstawiono w dalszej części artykułu.

Miejsce plazmaferezy w leczeniu ANCA-dodatnich zapaleń naczyń. Ciężka niewydolność wielonarządowa, co zwykle oznacza: współistnienie niewydolności oddechowej i gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, jest wskazaniem do przeprowadzenia zabiegów plazmaferezy. W większości przeprowadzonych badań i doświadczeń własnych ośrodków klinicznych potwierdzono efektywność plazmaferezy, co przekłada się na zalecenia EULAR czy EUVAS [19, 20]. Należy także podkreślić, że leczeniem z wyboru u chorych z rozpoznaniem RPGN jest podawanie im-

►► Ciężka niewydolność wielonarządowa, co zwykle oznacza: współistnienie niewydolności oddechowej i gwałtownie postępującego kłębuszkowego zapalenia nerek, jest wskazaniem do przeprowadzenia zabiegów plazmaferezy◄◄

▶▶Rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego może zapobiec rozwojowi choroby, w tym ciężkich jej powikłań, jak niewydolność nerek czy choroba płuc◀◀

munosupresji, czyli pulsy steroidowe i CYC w połączeniu z zabiegami wymiany osocza. Jedynie takie leczenie może w efekcie końcowym doprowadzić do poprawy funkcji nerek i zaprzestania leczenia nerkozastępczego [21, 22]. W grupie chorych w bardzo ciężkim stanie klinicznym (stanie bezpośredniego zagrożenia życia w przebiegu niewydolności oddechowej), mimo odpowiedniego leczenia nie zawsze uzyskuje się powrót funkcji nerek i chorzy wymagają dializoterapii przewlekłe. W takich przypadkach brak poprawy funkcji nerek nie oznacza nieefektywności terapii, gdyż uratowanie chorego życia byłoby niemożliwe bez zabiegów plazmaferezy. Według zaleceń EUVAS ciężka niewydolność wielonarządowa, w tym niewydolność nerek z kreatyniną $> 500 \mu\text{mol/l}$, jest wskazaniem do zabiegów wymiany osocza. *The British Society of Rheumatology* rozszerza wskazania o obecność krwawienia do płuc i naczynek płucnych. Na przestrzeni wieloletnich obserwacji w klinice autorów rozszerzono wskazania do rozpoczęcia leczenia plazmaferezą w grupie chorych z ANCA-dodatnimi zapaleniami naczyń. Generalnie rozpoznanie RPGN, potwierdzone biopsją nerki, jest wskazaniem do przeprowadzenia takich zabiegów, stężenie kreatyniny może wynosić poniżej wartości przyjętych przez EUVAS, czyli $500 \mu\text{mol/l}$. Ciężka postać choroby: nasilone zmiany w płucach obustronne (nawet bez niewydolności oddechowej) i zmiany w nerkach przy obecności wysokich mian ANCA mogą być kolejnym wskazaniem. Należy rozważyć to leczenie również w przypadkach obecnych zmian wielonarządowych, przy wysokiej aktywności immunologicznej choroby u ludzi młodych oraz w podeszłym wieku. Pozwala to na zastosowanie mniejszych dawek leków immunosupresyjnych, a zwłaszcza dużych dawek steroidów u starszych pacjentów. Utrzymujące się dodatnie miano ANCA jest potwierdzonym czynnikiem prognostycznym nawrotu choroby [23]. Leczenie zabiegami wymiany osocza pozwala obniżyć miano krążących przeciwciał.

INDUKCJA REMISJI W PRZYPADKACH NIEOBECNOŚCI ZMIAN WIELONARZĄDOWYCH

Stadium zaawansowania choroby układowej, które rozpoznaje się jako ograniczone (ANCA typowo ujemne) albo wczesne układowe (zwykle są dodatnie ANCA) oznacza, że choroba ma charakter ograniczony, na przykład do jednego narządu. Dotyczy to przede wszystkim chorych z rozpoznaniem ZW. Objawy laryngologiczne: nawracające krwawie-

nia z nosa, przewlekły nieżyt nosa, zapalenie zatok, zapalenie spojówek i inne mogą się okazać typowe, co umożliwi wczesne postawienie rozpoznania choroby. Rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego może zapobiec rozwojowi choroby, w tym ciężkich jej powikłań, jak niewydolność nerek czy choroba płuc. Objawy ogólne u chorych z MPA są na tyle niecharakterystyczne, że tacy chorzy trafiają na obserwację kliniczną późno, na przykład kiedy pojawią się zmiany płucne, ale najczęściej jest to niewydolność nerek. Leczeniem z wyboru w postaci ograniczonej lub wczesnej układowej jest podawanie steroidów przewlekłe, czasami nawet bez innego leczenia immunosupresyjnego. Obecność uporczywych objawów ze strony górnych dróg oddechowych, które utrzymują się mimo leczenia steroidami, wskazuje na konieczność zwiększenia terapii poprzez zastosowanie cyklofosfamidu albo metotreksatu. Cyklofosfamid podaje się zwykle doustnie w dawce 2–3 mg/kg masy ciała przez krótki okres, maksymalnie 3 miesiące [8]. Efektywność metotreksatu w indukcji remisji zmian ograniczonych lub wczesnych potwierdzono w kilku otwartych badaniach. Lek ten również zaleca EULAR w dawkach cotygodniowych, zaczynając od 15 mg, powoli zwiększając do 20–25 mg leku na tydzień. Niestety, nie znamy jednoznacznych zaleceń EULAR na temat długości terapii metotreksatem (MTX). Po zaprzestaniu leczenia MTX po okresie roku terapii stosunkowo często występują nawroty choroby, co może oznaczać, że leczenie powinno być dłuższe.

Obecnie podejmuje się próby leczenia z zastosowaniem mykofenolanu mofetilu [24]. Dane na ten temat są skąpe i nie istnieją zalecenia odnośnie podawania tego leku w postaci ograniczonej *vasculitis*. W grupie chorych leczonych MMF istnieje podwyższone ryzyko infekcji, zwłaszcza wirusowych, które mogą być przyczyną zaostrzenia choroby.

U pacjentów z ZW ze zmianami w górnych drogach oddechowych często stwierdza się obecność nadkażenia tych zmian florą bakteryjną, najczęściej gramdodatnią. Z powodzeniem wówczas stosuje się kotrimoksazol, w dawkach 2 x 960 mg (przy prawidłowej funkcji nerek) nawet do kilku miesięcy [25]. U pacjentów, u których stwierdza się nosicielstwo *Staphylococcus aureus*, profilaktycznie zaleca się miejscowo mupirocynę. Przewlekłe leczenie steroidami i przeciwbakteryjne, w połączeniu z krótkotrwałym podawaniem cyklofosfamidu albo metotreksatu, w większości przypadków

klinicznych stadium ograniczonego ZW jest wystarczające, by uzyskać remisję choroby.

LECZENIE PODTRZYMUJĄCE

Jednym z rodzajów terapii podtrzymującej było podawanie pulsów cyklofosfamidu parenteralnie co 3 miesiące nawet do okresu 2 lat, ale już od połowy lat 90. XX wieku odstąpiono od tego rodzaju terapii. W trakcie jednego cyklu terapii podawano dużą kumulacyjną dawkę cyklofosfamidu i, by tego w przyszłości uniknąć, zmodyfikowano schemat. Obecnie cyklofosfamid jest lekiem zarezerwowanym jedynie w terapii indukcyjnej, 3- lub 6-miesięcznej (w wyjątkowych przypadkach istnieje możliwość przedłużenia leczenia do 9 miesięcy). Zgodnie z zaleceniami EULAR w leczeniu podtrzymującym można stosować: azatioprynę, metotreksat lub leflunomid. Ponadto inne leki, jak: mykofenolan mofetilu czy cyklosporyna, mogą być podawane w terapii podtrzymującej, ale nie ma jednoznacznych wyników badań, które potwierdzałyby ich skuteczność, co jednak nie oznacza, że ośrodki kliniczne tego typu terapii nie stosują. Efektywność leków, rekomendowanych przez EULAR, została potwierdzona w badaniach randomizowanych wieloośrodkowych: azatiopryna [CYCAZAREM (*Cyclophosphamide vs Azathioprine during Remission of Systemic Vasculitis*), WEGENT (*Comparison of Methotrexate or Azathioprine as Maintenance Therapy for ANCA-Associated Vasculitides*), metotreksat (WEGENT), leflunomid (LEM). Poniżej przedstawiono charakterystykę tych leków, ze zwróceniem uwagi na korzyści z ich zastosowania oraz przeciwwskazania do takiego leczenia.

Azatiopryna, imidazolowy analog puryn, jest lekiem „starym” i powszechnie znanym. W leczeniu podtrzymującym podaje się doustnie dawki 2 mg/kg masy ciała [26, 27]. Leczenie to prowadzi się około 18 miesięcy, ale w przypadku dobrej tolerancji leku może być podawany latami. Jednak lek posiada znaczną liczbę ograniczeń — przede wszystkim hepatotoksyczność i mielotoksyczność. Wystąpienie wymienionych powikłań jest wskazaniem do zaprzestania leczenia. Ponadto lek zwiększa ryzyko powikłań infekcyjnych oraz ryzyko rozwoju nowotworów układu chłonnego. Opisano w literaturze pojedyncze przypadki ostrego zapalenia trzustki, nawet o śmiertelnym przebiegu. Wymienione działania niepożądane leku zawężają grupę chorych z rozpoznaniem *vasculitis*, którzy potencjalnie mogą otrzymywać ten rodzaj leczenia podtrzymującego, zwłaszcza

jeśli leczenie będzie prowadzone latami.

Leflunomid jest lekiem stosowanym głównie przez reumatologów u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Zgodnie z zaleceniami EULAR jest jednym z rodzajów terapii podtrzymującej w *vasculitis*. Jego działanie polega na zahamowaniu syntezy rybonukleotydów pirymidynowych. W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Metzler i wsp. [28] okazał się nawet efektywniejszy od metotreksatu. W grupie chorych leczonych leflunomidem obserwowano statystycznie mniej nawrotów choroby układowej, ale niestety okazał się bardziej toksyczny. Działania uboczne, jak hepatotoksyczność, ograniczają możliwość jego podawania. W naszym kraju lek jest stosowany rzadko z powodu wysokiej ceny, a ponadto nie posiada rejestracji w leczeniu *vasculitis*.

Metotreksat (MTX) jest zalecany w leczeniu podtrzymującym przez EULAR. Efektywność MTX jest podobna do AZA. Na przykład w badaniu WEGENT, obejmującym 126 pacjentów, porównywano AZA z MTX w leczeniu podtrzymującym, trwającym 12 miesięcy [27]. Efektywność obu leków okazała się podobna oraz nie zaobserwowano znamienych różnic w występowaniu objawów ubocznych czy powikłań. Leczenie przewlekłe trwa co najmniej 18 miesięcy i można je wydłużyć. Dawkowanie leku zaczyna się od 15 mg na tydzień i docelowo osiąga się dawki 20–25 mg na tydzień, uznawane za docelowe. Lek wywołuje działania uboczne, jak: mielotoksyczność, hepatotoksyczność, ostre zapalenie pęcherzyków płucnych, teratogenność, wzrost zachorowalności na nowotwory. Doświadczenia na temat podawania leku u chorych z upośledzoną funkcją nerek są bardzo skąpe. Nieznane są zalecenia w jakich dawkach i jak długo lek można podawać u chorych z niewydolnością nerek lub leczonych nerkozastępczo [29]. Przedstawiony powyżej schemat leczenia z MTX dotyczy pacjentów z prawidłową funkcją nerek. Ryzyko wystąpienia nawrotu choroby w okresie leczenia MTX jest podobne jak w przypadku AZA i wynosi około 30–40% w okresie 3 lat. Między innymi dlatego coraz częściej pojawiają się doniesienia, aby po 2 latach terapii nie odstawiać szybko leczenia, a nawet wydłużyć je do 5 lat.

Cyklosporyna jest rzadko stosowana u chorych z rozpoznaniem *vasculitis* [30]. Europejska Liga Przeciw Chorobom Reumatycznym nie podaje konkretnych zaleceń na temat leczenia preparatami cyklosporyny. Jednak lek od wielu lat jest stosowany przede wszystkim u pacjentów z rozpoznaniem ZW, na pewno

►► Obecnie cyklofosfamid jest lekiem zarezerwowanym jedynie w terapii indukcyjnej, 3- lub 6-miesięcznej ◀◀

▶▶ Leczenie przewlekłe wymaga monitorowania stężenia leku w surowicy oraz wielkości filtracji kłębuszkowej, mierzonej najlepiej klirensem kreatyniny endogennej ◀◀

nie tak często jak na przykład azatioryna. Jest to lek bezpieczny, w porównaniu z wymienionymi powyżej lekami, nie jest hepatotoksyczny ani mielotoksyczny. Głównym ograniczeniem związanym z jego przewlekłym podawaniem jest nefrotoksyczność, która została dokładnie poznana i opisana u pacjentów po przeszczepieniu narządów unaczynionych. W zaawansowanej niewydolności nerek lek nie jest zalecany, ale może być bezpiecznie podawany u pacjentów, u których nie obserwuje się niewydolności nerek. Leczenie przewlekłe wymaga monitorowania stężenia leku w surowicy oraz wielkości filtracji kłębuszkowej, mierzonej najlepiej klirensem kreatyniny endogennej. Lek może być alternatywą w przypadkach kiedy w terapii podtrzymującej nie można zastosować AZA czy MTX. Należy również podkreślić, że w ZW, manifestującym się głównie zmianami ocznymi (zapalenie rogówki, naczyńki), cyklosporyna okazała się efektywną terapią immunosupresyjną. Ta postać ZW generalnie słabo reaguje na leczenie immunosupresyjne, czy wręcz uważa się, że jest oporna na leczenie standardowe, czyli: cyklofosfamid, MTX i AZA.

Mykofenolan mofetilu (MMF), lek antyproliferacyjny, w wyniku którego działania dochodzi do zahamowania syntezy nukleotydów purynowych, a w konsekwencji proliferacji komórkowej. Podobnie jak wymienione wyżej leki, MMF znalazł zastosowanie w leczeniu podtrzymującym. Obecnie nie ma wystarczającej liczby badań randomizowanych, które w sposób jednoznaczny potwierdziłyby jego efektywność. W leczeniu podtrzymującym może być stosowany zarówno w WG, jak i w MPA [24, 31, 32]. Na razie nie znajduje się na liście leków rekomendowanych w leczeniu podtrzymującym przez EULAR. Prawdopodobnie wynika to ze zbyt małej liczby badań randomizowanych. W publikacjach zwracano również uwagę, że w badanych grupach występowała stosunkowo wysoka liczba nawrotów choroby w trakcie leczenia [26]. W czasie trwania terapii MMF należy się liczyć ze zwiększoną liczbą infekcji wirusowych, co powszechnie obserwuje się u chorych po transplantacji narządów. Powikłań infekcyjnych można prawdopodobnie uniknąć przez właściwe dawkowanie leku. U pacjentów z upośledzoną funkcją nerek lek ulega kumulacji, co sprzyja powikłaniom. Powszechnie zalecane dawki leku, czyli $2 \times 1,0$ g na dobę, mogą być zdecydowanie za wysokie. W przypadku obniżonej filtracji kłębuszkowej (GFR, *glomerular filtration rate*) na-

wet dawka MMF 2×250 mg może się okazać wystarczającym leczeniem immunosupresyjnym, by utrzymać remisję choroby. Prawdopodobnie w przedstawionych badaniach liczba powikłań infekcyjnych była uzależniona od zbyt dużej dawki leku. Podawanie mniejszych dawek przy możliwości monitorowania stężenia leku w surowicy należy wziąć pod uwagę w leczeniu przewlekłym pacjentów z *vasculitis* i towarzyszącą niewydolnością nerek. Mykofenolan mofetilu w porównaniu z AZA czy MTX jest lekiem bezpieczniejszym, nie jest hepatotoksyczny, można go podawać latami, bez ryzyka kumulacji dawki. Leczenie MMF jest kosztowne, lek nie posiada rejestracji w naszym kraju w leczeniu *vasculitis*, jest pełnopłatny dla pacjenta. Obecnie na rynku jest kilka preparatów MMF różniących się pod względem ceny.

Podsumowując, leczenie podtrzymujące powinno być utrzymane przez okres co najmniej roku do 18 miesięcy, a *The British Society of Rheumatology* zaleca terapię 24-miesięczną. W przypadku pacjentów, u których obserwowano częste nawroty choroby lub u których utrzymują się podwyższone poziomy ANCA, należy wydłużyć terapię nawet do 4 lub 5 lat. Nie wszyscy badacze wypowiadają się jednoznacznie, że wysokie poziomy ANCA wpływają na częstość występowania nawrotów choroby. W pojedynczych badaniach i obserwacjach klinicznych potwierdzono, że w grupie chorych, którzy prezentowali wcześniej objawy choroby wielonarządowej, utrzymujące się dodatkowo miano ANCA jest czynnikiem ryzyka nawrotu schorzenia. Na rodzaj zastosowanego leczenia podtrzymującego powinien mieć wpływ stan kliniczny chorego w momencie bardzo aktywnej choroby. U chorych, u których doszło do uszkodzenia nerek, w leczeniu podtrzymującym raczej zaleca się nieco inne leki niż w grupie chorych bez manifestacji nerkowej choroby. Na wybór terapii wpływa wielkość filtracji kłębuszkowej czy współistnienie zespołu nerczycowego. W takich sytuacjach powinno się rozsądnie podjąć decyzję o leczeniu. Metotreksat może się okazać zbyt toksyczny, a leczenie AZA może nasilić niedokrwistość, która i tak jest objawem przewlekłej choroby nerek. Wiedza na temat przewlekłego leczenia leflunomidem u chorych z upośledzoną funkcją nerek jest zbyt mała, by jednoznacznie zalecać tego typu terapię. Prawdopodobnie, ale oczywiście jest to sugestia autorów niniejszego artykułu, że najlepiej poznanym lekiem, który można stosować latami w niewydolności nerek, jest MMF. Obecnie posiadamy bardzo szeroko-

kie doświadczenie w długotrwałym leczeniu chorych po transplantacji nerki i różnym stopniu zaawansowania choroby nerek. W miarę pogarszania się funkcji przeszczepionej nerki redukuje się dawki leku, by uniknąć działań niepożądanych. Ustala się odpowiednią dawkę leku, która powoduje odpowiednią immunosupresję, a jednocześnie nie jest toksyczna. Pomaga w tym monitorowanie stężenia leku w surowicy.

LECZENIE NAWROTÓW

W okresie 24 miesięcy obserwacji po leczeniu indukcyjnym u około 18–40% chorych z *vasculitis* obserwuje się nawrót choroby. W leczeniu stosuje się ponownie pulsy CYC i kontynuuje leczenie podtrzymujące, w tym przypadku trwa ono dłużej niż standardowe 18 miesięcy (czy 2 lata). Rodzaj zastosowanego leczenia zależy od ciężkości nawrotu. Jeżeli objawy są ograniczone, wówczas leczenie nie będzie tak obciążające, jak w przypadku uogólnionej choroby. Problem kliniczny stanowią chorzy, u których rozwija się kolejny nawrót choroby, wymagający dużych dawek leków immunosupresyjnych, w tym cyklofosfamidu i gdy powoli lekarz zbliża się do podania dawki kumulacyjnej leku. Odmienną grupę stanowią chorzy w młodym wieku, których lekarze nie chcą narażać na duże dawki leków z grupy cytostatyków oraz ostatnią grupę stanowią chorzy, u których nawrót choroby nie reaguje się standardowe leczenie CYC. Z powyższymi sytuacjami lekarze wielokrotnie spotykają się w praktyce klinicznej. Dlatego też wprowadzono standardy leczenia ostrych postaci ANCA-dodatnich zapaleń naczyń, gdzie leki, jak CYC, zaleca się jedynie w indukcji remisji, a w leczeniu podtrzymującym podaje się inne, łagodniejsze leki.

W przypadkach opornych na leczenie CYC jest wskazane rozpoczęcie terapii lekami biologicznymi — rituksymab, infliksymab lub można zastosować wlewy dożylnie immunoglobulin (zgodnie z rekomendacją EULAR) (tab. 4). Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę wymienionych leków.

Rituksymab jest to chimeryczne mysio-ludzkie monoklonalne przeciwciało IgG1, łączące się z receptorem CD20 na powierzchni limfocytów. W wyniku takiego działania dochodzi do obniżenia ilości limfocytów dojrzałych (aktywnych i spoczynkowych) oraz preB limfocytów, ale bez wpływu na komórkę plazmatyczną i produkcję przeciwciał. W kilkunastu badaniach klinicznych potwierdzono efektywność

leku w terapii *vasculitis* [33–36]. Rituksymab podaje się parenteralnie w dawce 375 mg/m², w 4 dawkach w tygodniowych odstępach. Leczenie można powtarzać przy kolejnych nawrotach choroby. Uważa się, że nawet jedna dawka leku może się okazać skuteczna, aby zaindukować remisję objawów choroby. W badaniach klinicznych zwraca się uwagę, że po terapii rituksymabem często występują nawroty choroby w stosunkowo krótkim okresie 12–18 miesięcy, w innych znowu badaniach nawrót rozwijał się średnio po 33,5 miesiąca. Nawroty te były skutecznie leczone powtarzaniem dawkami rituksymabu, przy stosunkowo niewielkiej ilości działań niepożądanych. Rituksymab wykazał wysoką efektywność w grupach chorych, z objawami choroby uogólnionej, z wysokimi mianami przeciwciał ANCA. Tylko w pojedynczych badaniach nie zaobserwowano pozytywnego efektu leku, natomiast zwrócono uwagę, że dotyczyło to chorych z obecnymi zmianami ziarniniakowatymi. Zatem postać choroby naczyńniowa (*vasculitic*) a nie ziarniniakowa (*granulomatous*) jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii RTX. Obecnie nie można przewidzieć odległych skutków terapii biologicznej, mając na myśli jej wpływ na wzrost zachorowalności na nowotwory. Obserwacje kliniczne są zbyt krótkie, by jednoznacznie odpowiedzieć, że takie powikłania nie będą występować.

Infliksymab, chimeryczne mysio-ludzkie monoklonalne przeciwciało anty TNF α , powszechnie jest stosowany w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. Istnieją pewne kontrowersje na temat zastosowania leku w terapii *vasculitis*. W publikowanych badaniach leczone grupy były stosunkowo nieliczne oraz badani otrzymywali leczenie łączone: cyklofosfamid i infliksymab. W badaniu Booth i wsp. [37], obejmującym grupę 32 chorych, stosunkowo często, bo w 21% przypadków, obserwowano powikłania infekcyjne oraz pojedyncze przypadki reakcji toczniopodobnych. Część pacjentów otrzymywała infliksymab łącznie z CYC i steroidami, co mogło być przyczyną wysokiej liczby powikłań infekcyjnych. Z drugiej strony w badaniu nie przedstawiono rzeczywistej grupy kontrolnej, gdyż chorzy otrzymywali lek biologiczny łącznie ze standardową terapią. Jednoznacznie nie można powiedzieć, że infliksymab jest nieefektywny w terapii *vasculitis*. W wielu badaniach, przeprowadzonych na małych grupach pacjentów, wyniki były zachęcające, a lek indukował remisję nawet u 88% leczonych [38, 39]. Zdecydowanie brakuje większych badań wieloośrodkowych,

▶▶ W okresie 24 miesięcy obserwacji po leczeniu indukcyjnym u około 18–40% chorych z *vasculitis* obserwuje się nawrót choroby ◀◀

które zostały przeprowadzone w przypadku rytuksymabu. Lek jednak znajduje się na liście leków rekomendowanych przez EULAR ze wskazaniem na nawrót choroby lub postać oporną na leczenie standardowe.

Etanercept jest dimerem, łączącym zewnątrzkomórkową domenę wiążącą ligand receptora p75 ludzkiego TNF α oraz region stały ludzkiej IgG. Lek hamuje wiązanie TNF α z receptorem komórkowym. Ze względu na obniżenie stężenia cytokiny ważnej przy stanach zapalnych, lek znalazł zastosowanie w terapii reumatoidalnego zapalenia stawów czy nieswoistych zapaleń jelit. W badaniu *Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial* (WGET) [40] oceniano efektywność leku w stosunku do terapii standardowej CYC. Nie zaobserwowano różnic między grupą leczoną standardowo a grupą leczoną etanerceptem i CYC. Dodatkowo w grupie przyjmującej etanercept obserwowano 6 przypadków choroby nowotworowej oraz poważne powikłania infekcyjne i zakrzepowe. Lek nie jest rekomendowany w terapii zapaleń naczyń, chociaż istnieją pojedyncze badania, gdzie efekt kliniczny osiągnęto. Zdecydowanie nie zaleca się łączonej terapii — etanercept z cyklofosfamidem — ze względu na wysokie ryzyko rozwoju nowotworu (czego nie obserwowano przy łączonej terapii z infliksymabem).

Alemtuzumab. W 1990 roku u chorej z ZW opornym na leczenie steroidami i CYC zastosowano zsyntetyzowane przez Hermana Waldmana przeciwciała monoklonalne — antyCD52 (wtedy antyCDw52 nazwane CAM-PATH-1) [41–43]. Obecnie lek jest znany jako CAMPATH-1H, czyli alemtuzumab, który ma zastosowanie w hematologii. Antygen CD52 znajduje się głównie na limfocytach i makrofagach, a jego wiązanie prowadzi do zmniejszenia liczby limfocytów T i utrzymującej się zmniejszonej liczby CD4+. Obecnie znane są wyniki badania prospektywnego Walsh i wsp. [44], gdzie leczono 71 chorych, podając alemtuzumab. Remisję choroby zaobserwowano nawet u 60 badanych. Jednak poważne powikłania infekcyjne wystąpiły u 27% chorych, spośród których u 6 chorych doszło do zgonu. Z powodu występujących poważnych powikłań alemtuzumab pozostaje lekiem eksperymentalnym i obecnie nie ma zastosowania w terapii zapaleń naczyń.

Antytymocytarna globulina (ATG) składa się z poliklonalnych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom powierzchniowym na limfocytach T; jest produkowana królicza lub koń-

ska i powszechnie stosowana w transplantologii. Opisywano przypadki kazuistyczne, gdzie efektywnie leczono chorych z *vasculitis* [43]. W badaniu pilotażowym *Anti-thymocyte Globulin for Refractory Vasculitis* (SOLUTION), pod auspicjami EUVAS, nie potwierdzono efektywności leku [45]. Leczono 15 chorych z nawracającym lub opornym na cyklofosfamid ZW. U większości badanych obserwowano nawrót choroby średnio w okresie 8,4 miesiąca, a dodatkowo obserwowano poważne powikłania infekcyjne (krwawienie z płuc i ciężkie infekcje płucne). Niezależnie od rekomendacji EULAR leczenie ATG w przypadkach opornych postaci *vasculitis* nie jest jednoznaczne i bardzo rzadko stosowane.

Dożylny wlewy immunoglobulin. Leczenie *vasculitis* poprzez wlewy immunoglobulin było stosowane już na początku lat 90. ubiegłego wieku. Przeprowadzono także kilka badań wieloośrodkowych, w których potwierdzono skuteczność terapii. Początkowo był to jeden cykl w dawce łącznej 2 g immunoglobulin na kg masy ciała. W badaniach klinicznych prezentowanych ostatnio zmieniono schemat i lek w dawce 2 g/kg masy ciała na jeden cykl podawano przez kolejnych 6 miesięcy, czyli 6 cykli (6×2 g immunoglobulin/kg masy ciała) [46]. Efektywność terapii jest potwierdzona badaniami klinicznymi, w związku z tym EULAR zaleca leczenie immunoglobulinami w przypadku nawrotów *vasculitis*. Rekomenduje się leczenie w postaci jednego cyklu terapii we wspomnianej dawce 2 g/kg masy ciała. Wydaje się, że w dobie terapii biologicznej wlewy immunoglobulin będą miały mniejsze znaczenie, zwłaszcza że jest to metoda niezwykle kosztowna. Należy jednak zwrócić uwagę, że ten typ terapii ma swoje zastosowanie u chorych z aktywną chorobą układową i czynną infekcją czy też z powikłaniami infekcyjnymi po immunosupresji, a którzy wymagają jej kontynuacji. Zatem można zasugerować, że wlewy immunoglobulin stanowią jakby leczenie wstępne u chorych z poważnymi powikłaniami infekcyjnymi. Podanie immunoglobulin może również okazać się konieczne u chorych bez objawów infekcji, ale z wieloletnim wywiadem choroby, przyjmujących przez wiele lat leki immunosupresyjne, u których występują wtórne zaburzenia odporności, potwierdzone badaniami laboratoryjnymi. W grupie pacjentów poddawanych wieloletniej immunosupresji należy kontrolować stężenie immunoglobulin i bezwzględnie należy sprawdzić ich poziom w grupie chorych, którzy wymagają zwiększenia immunosupresji.

INNE LEKI BIOLOGICZNE W TERAPII ANCA-DODATNIICH ZAPALEŃ NACZYŃ

Wydaje się, że leki biologiczne stanowią przyszłość terapii zapaleń naczyń. Wiele nadziei wiąże się z nowymi lekami biologicznymi, jak: ocrelizumab (humanizowane przeciwciało antyCD20), ludzkie przeciwciało antyCD20 — ofatumumab, epratuzumab — humanizowane przeciwciało antyCD22 czy belimumab (ludzkie przeciwciało antyBAFF) [47]. W chorobach autoimmunologicznych ocenia się efektywność inhibitora kostymulacji — abataceptu, który również budzi nadzieję o jego potencjalnej skuteczności u chorych z rozpoznaniem *vasculitis*. W terapii zespołu Churg-Straussa jest prowadzone badanie kliniczne, oceniające skuteczność mepolizumabu (humanizowane przeciwciało anty IL-5), którego wyniki niedługo poznamy [48]. Na razie należy poczekać na wyniki wymienionych powyżej oraz kilku innych badań randomizowanych i być może pula leków biologicznych znacznie się rozszerzy. Obecnie jedynie rituksymab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych. W przypadku innych leków, w tym infliksymabu, istnieją uzasadnione kontrowersje.

DYSKUSJA

Na przestrzeni ostatnich 20 lat przeżycie chorych z różnymi postaciami zapaleń naczyń znacząco się poprawiło. Wpływ na ten proces wywarły dwie sytuacje, po pierwsze: wprowadzenie schematów leczenia z cyklofosfamidem, a w najcięższych postaciach klinicznych — zabiegów plazmaferezy; a po drugie — odkrycie ANCA i ich roli w diagnostyce zapaleń naczyń. Dzięki badaniom immunologicznym i laboratoryjnym oraz poszerzanej wiedzy na temat *vasculitis* schorzenia te stały się powszechnie rozpoznawane i zatem wcześniej leczone. Praktycznie u 75% chorych, których leczono z powodu *vasculitis* w Klinice Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych w Gdańsku, rozpoznanie czy podejrzenie choroby postawiono w wymienionym szpitalu. Ponadto wykonano w nim specjalistyczne badania immunologiczne, do których należą ANCA. Postawienie ostatecznego rozpoznania zapalenia naczyń wymaga wykonania wielu specjalistycznych badań, immunologicznych (ANCA) oraz badań obrazowych, jak: TK czy MRI. Rozpoznawalność *vasculitis* jest duża, może nadal niezadowalająca, ale należy zauważyć, że w praktyce nefrologa są to chorzy

powszechnie spotykani. Na przestrzeni wielu lat obserwacji klinicznych pojawiły się nowe problemy u chorych z rozpoznaniem tego schorzenia. Jednym z takich problemów jest występowanie niewydolności nerek. Wczesne rozpoczęcie leczenia immunosupresyjnego, w tym zabiegów plazmaferezy, przyczynia się do poprawy funkcji nerek, zaprzestania leczenia nerkozastępczego, a nawet w pojedynczych przypadkach klinicznych można uzyskać powrót prawidłowej funkcji nerek [4, 9, 11]. Jednak znaczny procent chorych, a mianowicie około 20%, wymaga długotrwałego leczenia nerkozastępczego. Chorzy, leczeni powtarzaną dializoterapią, w okresie remisji choroby mogą być poddawani zabiegom przeszczepienia nerki z dobrym efektem klinicznym. Niezależnie od podawania agresywnego leczenia immunosupresyjnego, obecnie nie udaje się poprawić lub utrzymać odległą prawidłową funkcję nerek (*renal survival*) u wszystkich leczonych, co stanowi nadal duże wyzwanie terapeutyczne. W doniesieniach naukowych podkreśla się, że bardzo ważne jest wczesne postawienie rozpoznania choroby i wdrożenie odpowiedniego leczenia immunosupresyjnego, by uniknąć trwałego uszkodzenia (*damage*) narządów [14, 49, 50]. Przeżycie chorych z *vasculitis* poprawiło się diametralnie. W latach 70. ubiegłego wieku była to choroba w 100% śmiertelna. Obecne roczne przeżycie chorych wynosi 85%, ale nadal obserwuje się przypadki śmiertelne. Należy jak najwcześniej rozpoznać chorobę i rozpocząć terapię immunosupresyjną, by poprawić przeżycie chorego oraz ograniczyć nieodwracalne uszkodzenie narządów, głównie nerek.

Kolejnym dużym problemem, dotyczącym chorych z zapaleniami naczyń, jest leczenie immunosupresyjne. Leczenie powinno być na tyle efektywne, by poprawić przeżycie chorego, zarówno roczne, jak i 5-letnie. Z drugiej strony terapia lekami immunosupresyjnymi jest obciążona występowaniem działań niepożądanych i powikłań. Przewlekła steroidoterapia wiąże się z ryzykiem: osteoporozy, otyłości, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i wiele innych, w związku z tym schematy leczenia zmodyfikowano, by unikać wysokich toksycznych dawek steroidów (tab. 5). Dużą przyszłość wiąże się z terapią biologiczną. Cyklofosfamid jest lekiem z grupy cytostatyków, którego powikłania mogą występować w krótkim okresie leczenia (leukopenia, trombocytopenia), jak i po wielu latach terapii — wzrost zachorowalności na nowotwory. W przypadku cyklofosfamidu nie powinno się przekraczać dawek kumulacyjnych leku; w przy-

►► Obecnie jedynie rituksymab jest lekiem o potwierdzonej skuteczności w badaniach klinicznych ◀◀

►► Chorzy, leczeni powtarzaną dializoterapią, w okresie remisji choroby mogą być poddawani zabiegom przeszczepienia nerki z dobrym efektem klinicznym ◀◀

Tabela 5. Dawkowanie steroidów doustnych w leczeniu ANCA-dodatnich zapaleń naczyń

Czas leczenia	Dawkowanie prednizonu
0	1 mg/kg mc./dobę
1 tydzień	0,75 mg/kg mc./dobę
2 tydzień	0,5 mg/kg mc./dobę
3 tydzień	0,4 mg/kg mc./dobę
4 tydzień	0,4 mg/kg mc./dobę
6 tydzień	0,33 mg/kg m.c./dobę
8 tydzień	0,25 mg/kg mc./dobę
12 tydzień	15 mg/dobę
16 tydzień	12,5 mg/dobę
6 miesiąc	10 mg/dobę
12–15 miesiąc	7,5 mg/dobę
15–18 miesiąc	5 mg/dobę

►► **Terapia biologiczna stanowi przyszłość w leczeniu vasculitis** ◀◀

padku podawania parenteralnego dawka wynosi 300 mg/kg masy ciała. U pacjentów z wieloletnim wywiadem choroby, po równie licznych nawrotach, nierzadko te dawki bywają przekraczane. Dlatego też wprowadzone przez EUVAS zalecenia dotyczące cyklofosfamidu miały na celu uniknięcie podawania zbyt dużych dawek leku w celu uniknięcia odległych powikłań, głównie nowotworów. W związku z tym cyklofosfamid jest zarezerwowany wyłącznie w leczeniu indukcyjnym i nie powinno się go podawać jako rodzaj terapii podtrzymującej.

Leki podawane w leczeniu podtrzymującym, azatiopryna, metoteksat, posiadają wiele działań niepożądanych, które można zniwelować, obniżając dawki leku [29]. Zawsze jednak będzie grupa chorych, która konkretnego leku nie będzie tolerowała, z powodu na przykład hepatotoksyczności. Dlatego też podaje się kilka rodzajów terapii podtrzymującej, by móc wybrać możliwie najmniej toksyczną dla chorego. Po wielu latach leczenia immunosupresyjnego wysuwa się problem powikłań infekcyjnych, związanych z wtórnymi zaburzeniami odporności. Ryzyko poważnych powikłań infekcyjnych wzrasta wraz z czasem trwania terapii, ale również należy zauważyć, że pacjent starzeje się i z wiekiem generalnie chory inaczej reaguje na leki immunosupresyjne. W przypadku doboru terapii immunosupresyjnej należy wziąć pod uwagę następujące aspekty: wiek chorego, funkcję nerek, otrzymane dawki leków immunosupresyjnych, ryzyko powikłań naczyniowych i zakrzepowych oraz infekcyjnych. Chorzy mogą wymagać mniejszych dawek leków, konwersji do mniej toksycznego

leczenia w konkretnym przypadku klinicznym. U chorych, u których występują zaburzenia odporności, przed rozpoczęciem terapii immunosupresyjnej może być konieczne leczenie immunoglobulinami. U pacjentów poddawanych wieloletniej immunosupresji należy monitorować stężenie immunoglobulin (badanie tanie), których stężenia w surowicy mogą być bardzo niskie i bezwzględnie należy je wykonać przed podjęciem decyzji o zmianie terapii immunosupresyjnej. Pozwoli to w przyszłości uniknąć poważnych powikłań infekcyjnych.

Terapia biologiczna stanowi przyszłość w leczeniu *vasculitis*. Niektóre leki biologiczne są efektywne w terapii zapaleń naczyń (rituksymab), co potwierdziły badania kliniczne. Prawdopodobne jest, że leki biologiczne zwiększają ryzyko choroby nowotworowej, chociaż nie zostało to do końca potwierdzone. Zbyt krótki jak na razie jest czas ich stosowania. Podawanie etanerceptu łącznie z cyklofosfamidem nie jest terapią zalecaną, gdyż w grupie badanej zaobserwowano zbyt dużo przypadków wystąpienia nowotworu, jak na tak mało liczną grupę badawczą. Terapia biologiczna jest stosunkowo młoda, powstają coraz to nowszej generacji leki, które może będą potencjalnie mniej toksyczne. Z kolei lata leczenia znanymi lekami pozwolą na utworzenie odpowiednich schematów leczenia dotyczących odpowiedniego dawkowania, czasu trwania terapii, by nie dopuścić do rozwoju poważnych powikłań. Leki biologiczne z pewnością będą powszechnie stosowane w grupie chorych, u których rozwinię się takie schorzenie. Odrębny problem terapeutyczny stanowią chorzy z wieloletnim wywiadem choroby, przyjmujący całymi latami leki immunosupresyjne. Podawanie leków biologicznych może się wiązać z ryzykiem poważnych powikłań infekcyjnych czy ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej. Tacy chorzy jednocześnie prezentują objawy aktywnej choroby układowej oraz powikłania wieloletniej immunosupresji. Podawanie u nich leków biologicznych może być przeciwwskazane. Jednak aby jednoznacznie się wypowiedzieć na ten temat, konieczne są dalsze badania kliniczne i doświadczalne.

Podsumowując, należy podkreślić, że terapia biologiczna stanowi przyszłość leczenia immunosupresyjnego zapaleń naczyń. Ustalenie konkretnego schematu leczenia wymaga jednak jeszcze dalszych badań. Wybór terapii immunosupresyjnej — indukcyjnej i podtrzymującej powinien być dostosowany indywidualnie do chorego. Zalecane schematy leczenia

w *vasculitis* są niezwykle pomocne, natomiast zastosowanie konkretnego leczenia wymaga szerokiego spojrzenia na chorego (wiek, współistniejące schorzenia, niewydolność nerek, leczenie immunosupresyjne poprzednie), by wybrać

rodzaj terapii najbardziej efektywny w danym przypadku. To jednak wymaga wieloletniego doświadczenia lekarza w prowadzeniu pacjentów z rozpoznaniem układowego zapalenia naczyń.

STRESZCZENIE

Na przestrzeni ostatnich kilku dekad dokonał się znaczący postęp w terapii ANCA-dodatnich układowych zapaleń naczyń. W leczeniu powszechnie są stosowane leki immunosupresyjne i cytostatyki. Cyklofosamid pozostaje nadal standardową opcją terapeutyczną w uogólnionej postaci choroby układowej. Leki biologiczne stanowią przyszłość terapii, a obecnie znajdują zastosowanie w leczeniu postaci opornej choroby. Wieloletni przebieg choroby jest

uzależniony od przewlekłego uszkodzenia narządów, występowania nawrotów choroby oraz działań ubocznych terapii. Dalsze badania są konieczne w celu ustalenia najbardziej efektywnych, a jednocześnie najmniej toksycznych opcji terapeutycznych. W pracy przedstawiono aktualne zalecenia w terapii ANCA-dodatnich zapaleń naczyń.

Forum Nefrologiczne 2012, tom 5, nr 1, 5–18

Słowa kluczowe: układowe zapalenie naczyń, ANCA, leczenie immunosupresyjne

- Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. i wsp. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (2): 187S–192S.
- Davies D.J., Moran J.E., Niall J.F., Ryan G.B. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus etiology? *B.M.J.* 1982; 285: 606S.
- van der Woude F.J., Rasmussen N., Lobatto S. i wsp. Autoantibodies to neutrophils and monocytes: a new tool for diagnosis and a marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 2: 425S–429S.
- Bułto B., Maniński J., Rutkowski B. i wsp. Ziarniniak Wegenera z zajęciem nerek — obserwacje własne. *Nefrol. Dial. Pol.* 1999; 3 (4): 293S–296S.
- Bułto B., Rutkowski B. Zmiany w nerkach w przebiegu układowych zapaleń naczyń. *Przegl. Lek* 2001; 58 (10): 928S–931S.
- Jennette J.C. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2003; 63: 1164S–1177S.
- Jayne D. Challenges in the management of microscopic polyangiitis: past, present and future. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20: 3S–9S.
- Jayne D., Rasmussen N., Andrassy K. i wsp. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (1): 36S–44S.
- Mukhtyar C., Guillevin L., Cid W.L. i wsp. EULAR recommendations for the management of primary small vessel vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68: 310S–317S.
- Reinhold-Keller E., Beuge N., Latza U. i wsp. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum.* 2000; 43 (5): 1021S–1032S.
- Cohen B.A., Clark W.F. Pauc-immune renal vasculitis: natural history, prognostic factors and impact of therapy. *Am. J. Kidney Dis.* 2000; 36 (5): 914S–924S.
- Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Prac. Res. Clin. Rheumatol.* 2009; 23: 445S–453S.
- Lionaki S., Hogan S.L., Jennette C.E. i wsp. The clinical course of ANCA small-vessel on chronic dialysis. *Kidney Int.* 2009; 76: 644S–651S.
- Seo P. Wegener's granulomatosis: managing more than inflammation. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008; 20: 10S–16S.
- van Wijngaarden R.A.F., Hauer H.A., Wolterbeek R. i wsp. Chances of renal recovery for dialysis-dependent ANCA-associated glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2189S–2197S.
- Carruthers D., Sherlock J. Evidence-based management of ANCA vasculitis. *Best Prac. Research Clin. Rheumatol.* 2009; 23: 367S–378S.
- de Groot K., Adu D., Savage C.O. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (10): 2018S–2027S.
- Habitz M., Schellong S., Gobel U. i wsp. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement. *Arthritis Rheum.* 1998; 41 (10): 1835S–1844S.
- Jayne D. Treatment of ANCA-associated systemic small-vessel vasculitis. *APMIS* 2009; 117 (supl. 127): 3S–9S.
- Holle J.U., Gross W.L. ANCA-associated vasculitides: Pathogenetic aspects and current evidence-based therapy. *J. Autoimmunity* 2009; 32: 163S–171S.
- Jayne D.R.W., Gaskin G., Rasmussen N. i wsp. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007; 18: 2180S–2188S.
- Klemmer P.J., Chalermkulrat W., Reif M.S. i wsp. Plasma-pheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 42: 1149S–1153S.
- Sanders J.S.F., Huitma M.G., Kallenberg C.G.M., Stegman C.A. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vas-

Piśmiennictwo

- culitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology* 2006; 45: 724S–729S.
24. Nowack R., Gobel U., Klooker P. i wsp. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999; 10 (9): 1965S–1971S.
 25. Stegman C.A., Cohen-Tervaert J.W., de Jong P.E., Kallenberg C.G. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 16S–20S.
 26. Hiemstra T.F., Walsh M., Mahr A. i wsp. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated vasculitis. *JAMA* 2010; 304: 2381S–2388S.
 27. Pagnoux C., Mahr A., Hamidou M.A. i wsp. Azathioprine or Methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (26): 2790S–2803S.
 28. Metzler C., Miehle N., Manger K. i wsp. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2007; 46: 1087S–1091S.
 29. Al-Hasani H., Roussou E. Methotrexate for rheumatoid arthritis patients who are on hemodialysis. *Rheumatol. Int.* 2011; 31: 1545S–1547S.
 30. Haubitz M., Koch K.M., Brunkhorst R. Cyclosporin for prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 2074S–2076S.
 31. Joy M.S., Hogan S.L., Jennette J.C. i wsp. A pilot study using mycophenolate mofetil in relapsing or resistant ANCA small vessel vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005; 20: 2725S–2732S.
 32. Langford C.A., Talar-Williams C., Sneller M.C. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2004; 51: 278S–283S.
 33. Auoba A., Pagnoux C., Bienvenu B., Mahr A., Guillevin L. Analysis of Wegener's granulomatosis responses to rituximab: Current evidence and therapeutic prospects. *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.* 2008; 34: 65S–73S.
 34. Jones R.B., Ferraro A.J., Chaudhry A.N. i wsp. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60 (7): 2156S–2168S.
 35. Keogh K., Wylam M., Stone J., Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 262S–268S.
 36. Lovric S., Erdbruegger U., Kumpres P. i wsp. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 179S–185S.
 37. Booth A., Harper L., Hammad T. i wsp. Prospective study of TNFalpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15 (3): 717S–721S.
 38. Lee R.W., D'Cruz D.P. Novel therapies for Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-associated vasculitis. *Drugs* 2008; 68 (6): 747S–770S.
 39. Mukhtyar C., Luqmani R. Current state of tumor necrosis factor blockade in Wegener's granulomatosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2005; 64 (supl. 4): 31S–36S.
 40. The WEGET Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352 (4): 351S–361S.
 41. Lockwood C.M., Thiru S., Isaacs J.D. i wsp. Long-term remission of intractable systemic vasculitis with monoclonal antibody therapy. *Lancet* 1993; 341: 1620S–1622S.
 42. Lockwood C.M., Thiru S., Stewart S. i wsp. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *Q.J.M.* 1996; 89 (12): 903S–912S.
 43. Mathieson P.W., Cobbold S.P., Hale G. i wsp. Monoclonal-antibody therapy in systemic vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323 (4): 250S–254S.
 44. Walsh M., Chaudhry A., Jayne D.R. Long-term follow-up of relapsing/refractory ANCA associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Ann. Rheum. Dis.* 2008; 67: 1322S–1327S.
 45. Schmitt W.H., Hagen E.C., Neumann I. i wsp. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int.* 2004; 65: 1440S–1448S.
 46. Martinez V., Cohen P., Pagnoux C. i wsp. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Arthritis Rheum.* 2008; 58 (1): 308S–317S.
 47. Krumbholz M., Specks U., Wick M. i wsp. BAFF is elevated in serum of patients with Wegener's granulomatosis. *J. Autoimm.* 2005; 25: 298S–302S.
 48. Rothenberg M.E., Klion A.D., Roufosse F.E. i wsp. Treatment of patients with the hypereosinophilic syndrome with mepolizumab. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1215S–1228S.
 49. Kallenberg C.G. The last classification of vasculitis. *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.* 2008; 35: 5S–10S.
 50. Khasnis A., Langford C.A. Update on vasculitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123 (6): 1226S–1236S.