



VIA MEDICA

www.fr.viamedica.pl

Marek Brzosko<sup>1</sup>, Iwona Brzosko<sup>2</sup>Klinika Reumatologii, Chorób Wewnętrznych i Geriatrii PUM w Szczecinie  
Samodzielna Pracownia Diagnostyki Reumatologicznej PUM w Szczecinie

# Leczenie rytuksymabem ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń i mikroskopowego zapalenia naczyń

## Treatment of granulomatosis with polyangitis and microscopic polyangitis with rituximab

### STRESZCZENIE

Od dawna poszukuje się nowych możliwości leczenia chorych z zapaleniami naczyń. Cyklofosfamid (CYC) i glukokortykosteroidy (GKS) są powszechnie stosowanymi lekami w leczeniu zapaleń naczyń. Powyższy sposób leczenia powikłany jest wieloma działaniami niepożądanymi CYC (niepłodność, uszkodzenie szpiku, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego oraz nowotwory), a także działaniami niepożądanymi po stosowaniu GKS. Poza za tym nie u wszystkich chorych uzyskuje się remisję, a ponadto częste są nawroty choroby.

Poszukiwanie nowych rozwiązań w leczeniu tych chorób doprowadziło do zastosowania leków biologicznych. Wynikało to między innymi ze zwrócenia większej uwagi na redukcję toksyczności leczenia, częstości i ciężkości działań niepożądanych oraz z faktu, że około 20% chorych nie odpowiada na standardową terapię i utrzymywania się nadal wysokiego odsetka (50%) nawrotów choroby.

Jednym z leków biologicznych, który okazał się skuteczny w leczeniu GPA i MPA jest rytuksymab (RTX). Rytuksymab jest skuteczny w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci zapalenia naczyń związanej z przeciwciałami ANCA. Odpowiedź na leczenie utrzymuje się długo i trwa dłużej u chorych wykazujących całkowitą odpowiedź kliniczną. Nie należy zapominać także o działaniach niepożądanych dobrze znanym reumatologom. Aktualnie wydaje się, że nie ma dobrze udokumentowanego badania, które leczenie jest lepsze RTX czy CYC z następnym leczeniem AZA lub MTX. Długo czekali chorzy i lekarze reumatolodzy na zatwierdzenie decyzji wprowadzenia w Polsce RTX do leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń. Lek ten jest szansą na uzyskanie długiej remisji choroby u tych wszystkich chorych, gdzie mało skuteczny był cyklofosfamid.

Forum Reumatol. 2016, tom 2, nr 1, 7–13

**Słowa kluczowe:** limfocyty B, rytuksymab, ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń; mikroskopowe zapalenie naczyń

Zapalenia naczyń stanowią niejednorodną grupę chorób, przebiegających z manifestacją wielonarządową. Kolejne lata badań i obserwacji chorych z różnymi zapaleniami naczyń, pozwoliły wyodrębnić różnice w etiologii, patogenezie, predyspozycji genetycznej,

danych demograficznych. Stąd też pojawiła się kolejna klasyfikacja tych chorób w 2012 roku na konferencji w Chapel Hill, uwzględniająca nie tylko kaliber zajętych naczyń. Szczególnie istotne znaczenie mają zmiany wprowadzone w klasyfikacji zapaleń małych naczyń, gdzie

**Adres do korespondencji:**  
prof. dr hab. n. med. Marek Brzosko  
Klinika Reumatologii, Chorób  
Wewnętrznych i Geriatrii PUM  
w Szczecinie  
ul. Unii Lubelskiej 1,  
71–252 Szczecin  
tel.: 91 425 33 37  
faks: 91 425 33 44  
e-mail: brzoskom@pum.edu.pl

zdecydowanie oddzielono trzy jednostki chorobowe, związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibody*) oraz pozostałe związane z kompleksami immunologicznymi. Do chorób związanych z występowaniem przeciwciał ANCA (AAV, *ANCA associated vasculitis*), należą ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (GPA, *granulomatosis with polyangitis*), w której występują przede wszystkim przeciwciała przeciwko proteinazie 3 (PR3-ANCA) oraz mikroskopowe zapalenie naczyń (MPA, *microscopic polyangitis*) i eozynofilowa ziarniniakowość z zapaleniem naczyń (EGPA, *eosinophilic granulomatosis with polyangitis*) z obecnością przeciwciał przeciw mieloperoksydazie (MPO-ANCA) [1]. W AAV złogi immunologiczne są skąpe lub w ogóle nie występują.

Nowa klasyfikacji zapaleń naczyń opublikowana w 2013 roku [1] pomaga między innymi w różnicowaniu guzkowego zapalenia tętnic (PAN, *polyarteritis nodosa*) z zapaleniami naczyń związanymi z ANCA. Choroby te mają niejednokrotnie podobny obraz kliniczny. Istotny jest natomiast fakt, że przeciwciała ANCA w guzkowym zapaleniu tętnic są nieobecne [1].

Ziarniniakowość z zapaleniem naczyń jest martwiczym zapaleniem ziarniniakowym zajmującym głównie górne i dolne drogi oddechowe oraz nerki. Powszechnie znane są również objawy dotyczące: oczu, uszu, skóry, jamy ustnej i dalszych części przewodu pokarmowego, układu nerwowego, ruchu oraz zajęcie serca. W GPA zapalenie występuje głównie w małych naczyniach (małe tętnice, tętniczki, kapilary i żyłki). Mogą być także zajęte tętnice i żyły średniego typu, a wyjątkowo rzadko obserwowano zapalenie aorty.

Rozpoznanie choroby ustala się na podstawie typowego obrazu klinicznego, badania histopatologicznego oraz obecności przeciwciał ANCA. Chorzy z obecnością PR3-ANCA mają istotnie większe ryzyko nawrotu choroby w porównaniu z chorymi z obecnością MPO-ANCA. U części chorych z GPA niestety przeciwciała ANCA nie występują. Stąd też czas od wystąpienia objawów do ustalenia rozpoznania znacznie się wydłuża.

Mikroskopowe zapalenie naczyń często przebiega z martwiczym kłębuszkowym zapaleniem nerek oraz z zapaleniem włósniczek płucnych [1].

W rozpoznaniu GPA uwzględnia się typowy obraz kliniczny oraz obecność przeciwciał MPO-ANCA.

Celem oceny aktywności choroby wszystkich zapaleń naczyń wprowadzono kwestio-

nariusz *Birmingham Vasculitis Activity Score* (BVAS), który zawiera 66 objawów chorobowych, dotyczących różnych układów i narządów, punktowanych liczbowo. Kwestionariusz był wielokrotnie modyfikowany. Aktualnie obowiązuje w wersji BVAS 2003 (BVAS v3). Zmodyfikowana wersja różnicuje w punktacji tak zwane „nowe” pojawiające się objawy z poszczególnych narządów oraz objawy tak zwane „prze trwałe”, mniej lub w ogóle nie punktowane [2].

Od dawna poszukuje się nowych możliwości leczenia chorych z zapaleniami naczyń. Sięgając do historii, w 1973 roku Fauci AS i Wolf SM [3] wprowadzili do leczenia GPA cyklofosfamid (CYC) i glukokortykosteroidy (GKS), uzyskując 2-letnie przeżycie u 80% chorych, podczas gdy dotychczasowe leczenie dawało taki czas przeżycia tylko w 10%. Jednak nawroty choroby dotyczyły aż 50% chorych i często występowały działania niepożądane. W artykule opublikowanym 10 lat później uzyskano jeszcze lepsze wyniki leczenia CYC (2 mg/kg masy ciała) i prednizonem. Całkowitą remisję uzyskano u 93% chorych, a czas utrzymywania się remisji (u chorych, którzy przeżyli leczenie) wynosił 48,2 miesiąca ( $\pm$  3,6 miesiąca). Niestety u 58% chorych wystąpił nawrót choroby [4].

Od tego czasu CYC i GKS są powszechnie stosowanymi lekami w leczeniu zapaleń naczyń. Powyższy sposób leczenia powikłany jest wieloma działaniami niepożądanymi CYC (niepłodność, uszkodzenie szpiku, krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego oraz nowotwory), a także działaniami niepożądanymi po przyjmowaniu GKS. Nie u wszystkich chorych uzyskuje się remisję, a ponadto częste są nawroty choroby.

Kolejnym osiągnięciem było wprowadzenie azatiopryny (AZA) do leczenia podtrzymującego i zapobiegającego nawrotom choroby, które okazało się tak samo skuteczne jak leczenie CYC. W wielośrodkowym otwartym badaniu porównano wyniki leczenia mykofenolanem mofetilu (MMF) z AZA chorych na zapalenie naczyń z obecnymi przeciwciałami ANCA. W badaniu wzięło udział 156 chorych (100 chorych na GPA, 56 MPA) przez okres średnio 39 miesięcy. Azatioprynę stosowano w początkowej dawce 2 mg/kg masy ciała/dobę, po 18 miesiącach zmniejszając do 1mg/kg masy ciała/dobę. W grupie chorych leczonych MMF stosowano początkowo dawkę 2 g/dobę, redukując po 18 miesiącach do 1g/dobę. Nawroty choroby występowały istotnie częściej u chorych leczonych MMF. W badanej grupie chorych MMF okazał się mniej skuteczny od AZA w utrzymaniu remisji [5].

Niektóre publikacje wskazują, że leczenie metotreksatem (MTX) lub AZA prowadzone przez dłuższy czas (> 18 miesięcy, a zwłaszcza > 36 miesięcy istotnie zmniejszają ryzyko wystąpienia nawrotu choroby). Jak się wydaje dawka MTX w podtrzymywaniu remisji powinna być większa niż 15 mg 1 × w tygodniu, a AZA > 50 mg/dobę. U chorych otrzymujących dawkę MTX < 15 mg częstość nawrotów wynosiła 52% , a u otrzymujących dawkę AZA < 50 mg częstość nawrotów wynosiła 67%. Przerwanie terapii podtrzymującej lub stosowanie małych dawek MTX lub AZA wiąże się z istotnym ryzykiem nawrotu choroby [6].

Poszukiwanie nowych rozwiązań w leczeniu tych chorób doprowadziło do zastosowania leków biologicznych. Wynikało to między innymi ze zwrócenia większej uwagi na redukcję toksyczności leczenia, częstości i ciężkości działań niepożądanych oraz z faktu, że około 20% chorych nie odpowiada na standardową terapię i utrzymywania się nadal wysokiego odstętu (50%) nawrotów choroby.

Jednym z leków biologicznych, który okazał się skuteczny w leczeniu GPA i MPA jest rytuksymab (RTX). Pierwsza publikacja na temat leczenia RTX ukazała się w 2001 roku [7]. W następnych latach pojawiło się wiele kolejnych doniesień, które oceniały wyniki leczenia RTX chorych opornych na standardowe leczenie oraz z częstymi nawrotami choroby.

Poniżej przedstawiono kilka wybranych publikacji wskazujących na skuteczność RTX w leczeniu GPA i MPA. Ciekawą publikacją była ocena leczenia RTX chorych z zajęciem górnych i dolnych dróg oddechowych oraz gałek ocznych. Do leczenia zakwalifikowano chorych, u których utrzymywała się aktywność choroby mimo optymalnego standardowego leczenia. Pierwszych 14 chorych otrzymało RTX w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień przez 4 tygodnie, a kolejnych 20 co 2 tygodnie 2 dawki po 1000 mg. Po leczeniu inicjującym chorzy byli ponownie leczeni, jeżeli objawy zajęcia narządów utrzymywały się nadal lub pojawiały się ponownie. U 15 chorych podawano RTX co 6 miesięcy, nawet w przypadku braku ewidentnych dowodów aktywności choroby. W 6 miesiącu 21 (62%) chorych uzyskało remisję choroby, 9 (26%) częściową remisję, a 4 (12%) nie odpowiedziało na leczenie. Tych czterech chorych odpowiedziało na leczenie po kolejnym cyklu leczenia RTX. Chorzy, którzy mieli zajęta okolice pozagałkową dobrze odpowiedzieli na leczenie. Po leczeniu obserwowano istotne zmniejszenie aktywności choroby mierzonej skalą BVAS. Zajęcie gałek ocznych rozpoznano u 11 chorych.

U wszystkich chorych z zapaleniem nadtwardówki i brzegów powiek, z wytrzeszczem gałek ocznych z powodu rozwoju ziarniny pozagałkowej obserwowano poprawę [8].

Kolejne badanie przedstawia dobre wyniki leczenia RTX chorych na GPA ze zmianami ocznymi. Lek ten zastosowano w postaci dwóch dawek po 1 g podanych dożylnie w odstępie 2 tygodni u 20 chorych z opornymi na standardowe leczenie zmianami ocznymi. Odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z rekomendacją EULAR i określono jako 50-procentową redukcję zmian ocznych, które były powodem intensyfikacji leczenia przy równoczesnym braku nowych objawów. U wszystkich chorych uzyskano remisję w czasie od 1 do 6 miesięcy. U 7 (35%) chorych doszło do nawrotu choroby średnio po 13 miesiącach (9–18 miesięcy). Objawy zgłaszane przez chorych w nawrocie choroby to zapalenie twardówki (4 chorych) lub nawrót nacieku ziarniny w obrębie oczodołu (3 chorych). Nawroty choroby wiązały się ze wzrostem miana PR3-ANCA. U 5 chorych zastosowano kolejny cykl leczenia RTX i uzyskano remisję bez kolejnego nawrotu choroby [9].

W wielośrodkowym badaniu we Francji porównano leczenie infliksimabem (IFX) i RTX chorych na GPA, którzy byli oporni na dotychczas stosowane leczenie GKS i CYC. Punktem końcowym badania była całkowita lub częściowa remisja po 12 miesiącach. U 9 chorych zastosowano IFN, a u 8 RTX. Po 12 miesiącach całkowitą remisję zaobserwowano u 2 chorych leczonych IFN i 4 chorych leczonych RTX, natomiast częściową remisję stwierdzono u 1 chorego leczonego IFN i 1 chorego leczonego RTX. Brak odpowiedzi na leczenie stwierdzono u 5 chorych leczonych IFN i 2 RTX. Chorzy byli dalej obserwowani przez kolejne 30,6 ± 15,4 miesięcy. Spośród 5 chorych, którzy nie odpowiedzieli na leczenie IFN, u 4 uzyskano odpowiedź po zastosowaniu RTX. Długotrwała obserwacja wykazała odpowiedź na leczenie u 10 z 17 (59%) chorych leczonych RTX [10].

W 2012 roku przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego z jednego ośrodka chorych na przewlekłe nawracające GPA. Analizowano chorych, którzy otrzymali przynajmniej 2 cykle leczenia RTX w przypadkach nawrotu lub celem utrzymania remisji choroby. Oceniono 53 chorych na GPA (u 52 były obecne PR3-ANCA). U wszystkich chorych stwierdzono obniżenie liczby limfocytów B po podaniu RTX. Normalizacja liczby limfocytów B następowała średnio po 8,5 miesiącach. Objawy niepożądane związane z leczeniem RTX wystąpiły

u 16 chorych (zaobserwowano 30 przypadków infekcji, które wymagały leczenia antybiotykami). We wszystkich przypadkach nawrotu choroby stwierdzono prawidłową liczbę limfocytów B i wzrost miana przeciwciał PR3-ANCA. Zdaniem autorów RTX był skuteczny i bezpieczny w indukcji i utrzymaniu remisji u chorych z przewlekłym nawracającym GPA [11].

Inne ważne badanie porównało wyniki leczenia RTX w stałych odstępach czasu z terapią tylko w okresie nawrotu choroby u chorych na zapalenie naczyń z obecnością ANCA, opornych na dotychczasowe leczenie. Grupa A składała się z 28 chorych (20 — GPA, 8 — MPA), którzy otrzymali 4 iniekcje dożyłne RTX po 375 mg/m<sup>2</sup> lub 2 wlewy po 1,0 g, a następnie RTX w okresie zaostrzenia. Grupa B — 45 chorych (41 — GPA, 4 — MPA), którzy otrzymali leczenie RTX w stałych odstępach czasu przez 2 lata (2 dawki po 1,0 g w indukcji remisji, a następnie iniekcją 1,0 g co 6 miesięcy). Grupę C stanowiło 19 chorych (15 — GPA, 4 — MPA) z grupy A, u których dochodziło do nawrotu choroby. W tej grupie następnie stosowano leczenie RTX w stałych odstępach czasu przez 2 lata. Leczenie RTX przez 2 lata w stałych odstępach czasu pozwoliło zredukować częstość nawrotów i wydłużyć czas remisji [12].

W 2013 roku opisano wyniki wieloośrodkowych retrospektywnych badań nad zastosowaniem RTX w indukcji i utrzymaniu remisji u chorych na zapalenie naczyń z obecnością ANCA. W grupie badanej było 70 (88%) chorych na GPA, 9 (11%) na MPA i 1 chory na EGPA. U 73 chorych RTX był pierwszym lekiem w indukcji remisji. Najczęściej stosowano RTX w schematach 375 mg/m<sup>2</sup>/tydzień przez 4 tygodnie (54 chorych) lub 1,0 g co 2 tygodnie przez miesiąc (16 chorych). U 7 chorych RTX był zastosowany jako pierwszy lek w podtrzymaniu remisji. Jedno-, dwu- i trzyletni okres bez nawrotu choroby po pierwszej dawce leku stwierdzono odpowiednio u 80%, 63% i 52% chorych. Okresy bez nawrotu choroby były dłuższe u chorych otrzymujących terapię podtrzymującą RTX. Ciężkie objawy niepożądane wystąpiły u 22 (28%) chorych leczonych RTX, w tym u 12 (15%) wystąpiły poważne infekcje, zakończone zgonem u 4 (5%) chorych. Autorzy wykazali skuteczność indukcji leczenia RTX jako pierwszym lekiem, zwracając jednak uwagę na konieczność rozważenia w każdym przypadku bezpieczeństwa jego stosowania [13].

Najważniejszymi badaniami oceniającymi skuteczność RTX w leczeniu GPA były dwa randomizowane badania kliniczne, podwójnie zaślepione, których wyniki ukazały się w 2010 roku.

Badanie RAVE, w którym oceniano leczenie RTX w pierwszej linii w porównaniu z leczeniem CYC doustnie oraz badanie RITUXWAS, w którym stosowano dożyłnie CYC, nie wykazano wyższości leczenia RTX [14, 15]. Badanie RAVE to wieloośrodkowe badanie randomizowane z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i placebo w grupie kontrolnej, którego celem była ocena, czy stosowanie RTX u chorych na GPA lub MPA przez 6 miesięcy w celu indukcji remisji choroby jest nie mniej skuteczne niż stosowanie w tych samych warunkach standardowego leczenia [14]. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których po 6 miesiącach wystąpiła całkowita remisja określana jako BVAS/WG = 0. Dawkę prednizonu zmniejszono do 0 mg/kg w ciągu 5 miesięcy u chorych w fazie remisji bez cech nawrotu choroby. Drugorzędowym punktem końcowym była przedłużona obserwacja do 18 miesięcy.

Badanie objęło 197 chorych w średnim wieku 53 lata. Porównano leczenie RTX w dawce 375 mg/m<sup>2</sup> na tydzień przez 4 tygodnie z CYC stosowanym 2 mg/kg masy ciała codziennie. Dawkę GKS stopniowo zmniejszono, a pierwszorzędnym punktem końcowym badania była remisja choroby osiągnięta bez stosowania prednizonu po 6 miesiącach leczenia.

Do grupy RTX włączono 99, a do grupy kontrolnej 98 chorych. Grupy były porównywalne pod względem odsetka chorych na GPA i na MPA, pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą, aktywności choroby, zajęcia narządów, leczenia stosowanego przed badaniem, uprzedniej ekspozycji na CYC i całkowitej dawki GKS przyjętej w okresie między 14 dniami przed podpisaniem formularza świadomej zgody a podaniem pierwszego wlewu leku badanego. Łącznie u 48 chorych (24%) rozpoznano MPA, a u 148 (75%) GPA. U 1 pacjenta nie postawiono rozpoznania choroby. W obydwu grupach u około 49% pacjentów stwierdzono nowo rozpoznaną chorobę. Średni ( $\pm$  odchylenie standardowe [SD, *standard deviation*]) wynik oceny w skali BVAS/WG na początku badania wyniósł  $8,5 \pm 3,2$  w grupie RTX oraz  $8,2 \pm 3,2$  w grupie kontrolnej.

Łącznie 97% chorych otrzymało co najmniej 3 wlewy leku badanego. W trakcie badania nie utracono kontaktu z żadnym chorym. Łącznie 84 chorych losowo przypisanych do grupy RTX (85%) i 81 pacjentów losowo przypisanych do grupy kontrolnej (83%) ukończyło 6-miesięczny



okres leczenia bez spełnienia kryteriów wczesnej nieskuteczności, zmiany leczenia na terapię stosowaną w innej grupie, zmiany leczenia na metodę najlepszą w opinii lekarza czy wycofania się z badania z innych przyczyn.

Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnęło 63 na 99 chorych z grupy RTX (64%) w porównaniu z 52 na 98 pacjentów z grupy kontrolnej (53%). Różnica pomiędzy grupami wynosząca 11 punktów procentowych spełniła kryterium *non-inferiority* ( $p < 0,001$ ). Odsetek chorych, którzy uzyskali pierwszorzędowy punkt końcowy, był większy w grupie RTX niż w grupie kontrolnej, jednak różnica ta nie była istotna. Drugorzędowy punkt końcowy remisji choroby w trakcie przyjmowania prednizonu w dawce  $< 10$  mg/dobę osiągnęło 70 chorych leczonych RTX (71%) oraz 61 pacjentów z grupy kontrolnej (62%,  $p = 0,10$ ).

Posługując się modelami regresji logistycznej, wykazano, że rodzaj ANCA, nowo rozpoznana choroba, czynność nerek, ocena w skali BVAS/WG ani wiek chorych nie wpływają negatywnie na porównanie pierwszorzędowe.

Wśród chorych na GPA 46 na 73 pacjentów przypisanych do grupy RTX (63%) i 37 na 74 chorych leczonych CYC (50%) osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy ( $p = 0,11$ ). Wśród chorych na MPA 16 na 24 pacjentów z grupy RTX (67%) i 15 na 24 chorych z grupy kontrolnej (62%) osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy ( $p = 0,76$ ). Skuteczność RTX w leczeniu zmian w nerkach oraz krwawienia do pęcherzyków płucnych była taka sama jak CYC.

U 6 chorych z grupy RTX i 10 z grupy kontrolnej zaobserwowano ciężkie zaostrzenia choroby. Odsetek ciężkich zaostrzeń choroby wyniósł odpowiednio 0,011 i 0,018 na pacjentomiesiąc ( $p = 0,30$ ). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami w zakresie liczby ograniczonych zaostrzeń choroby. Wystąpiło 13 zaostrzeń u 11 chorych z grupy RTX i 15 zaostrzeń u 14 chorych z grupy kontrolnej. Odsetek ograniczonych zaostrzeń choroby wyniósł odpowiednio 0,023 i 0,027 na pacjentomiesiąc ( $p = 0,81$ ).

U większości chorych po 2 wlewach RTX liczba limfocytów B CD19+ we krwi obwodowej spadła do wartości  $< 10$  komórek/ $\text{mm}^3$  i utrzymywała się na tym poziomie przez okres 6 miesięcy. W grupie RTX 87 z 93 chorych (94%) osiągnęło wspomniany spadek liczby limfocytów B po 1 miesiącu leczenia. Wśród chorych bez spadku liczby limfocytów B 4 osoby osiągnęły pierwszorzędowy punkt końcowy, a jedna go nie osiągnęła.

W grupie kontrolnej również zaobserwowano spadek liczby limfocytów B CD19+ we krwi obwodowej, jednak odsetek i wielkość spadku były mniejsze niż w grupie RTX.

Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie całkowitej liczby zdarzeń niepożądanych, liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych, liczby niezwiązanych z chorobą zdarzeń niepożądanych ani liczby uczestników z co najmniej 1 niezwiązanym z chorobą zdarzeniem niepożądany. Zdarzenia prowadzące do odstawienia leczenia badanego odnotowano u 14 chorych z grupy RTX (14%) i 17 z grupy kontrolnej (17%).

W przedstawionym badaniu skupiono się wyłącznie na indukcji remisji, nie zaś na kwestii ponownego leczenia RTX. Nie oceniano ponownego podania RTX po odbudowie puli limfocytów B we krwi obwodowej.

Podsumowując, przedstawione dane sugerują, że wśród chorych na niedawno rozpoznane ciężkie zapalenie naczyń związane z ANCA leczenie skojarzone RTX i GKS jest nie mniej skuteczne niż standardowy schemat terapii. Ponadto wśród chorych na nawrotowe ciężkie zapalenie naczyń związane z ANCA omawiany schemat leczenia może być skuteczniejszy od standardowej terapii CYC i GKS w indukcji remisji.

RITUXVAS to wieloośrodkowe badanie prowadzone metodą otwartej próby w dwóch grupach w układzie równoległym, w którym pacjenci z nowo rozpoznany zapaleniem naczyń związanym z przeciwciałami ANCA (GPA i MPA) z objawami ze strony nerek otrzymywali schemat leczenia oparty na RTX lub CYC. Główne punkty końcowe to trwała remisja BVAS = 0 po 6 miesiącach, trwała remisja w ciągu 6 miesięcy oraz częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (CTCAE (stopień  $\geq 3$ ) po 2 latach) [15].

Obserwacji poddano 44 chorych ze świeżo rozpoznany zapaleniem naczyń z obecnością ANCA oraz z uszkodzeniem nerek. W leczeniu zastosowano metylprednizolon 1,0 g *i.v.*, a następnie prednizon 1 mg/kg masy ciała (dawkę prednizonu zmniejszano tak, aby na końcu 6-miesięcznego leczenia wynosiła 5 mg) oraz RTX w dawce  $375 \text{ mg/m}^2 \times 1$  w tygodniu przez 4 tygodnie; w tej grupie podawano także CYC w dawce 15 mg/kg masy ciała w czasie pierwszej i trzeciej infuzji RTX; nie otrzymywali następnie AZA dla podtrzymania remisji. Jeżeli w czasie pierwszych 6 miesięcy leczenia wystąpiła progresja choroby, można było podać trzeci raz CYC w dawce jak wyżej.

W drugiej grupie stosowano CYC przez 3–6 miesięcy z następowym leczeniem AZA. Można było stosować CYC lub RTX w przypadku nawrotu zapalenia naczyń. Średnia wieku wynosiła 68 lat, współczynnik przesączania kłębuszkowego (GFR, *glomerular filtration rate*) wyniósł 18 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> powierzchni ciała. Z grupy leczonej RTX 25 (76%) oraz 9 (82%) chorych z grupy kontrolnej uzyskało remisję ( $p = 0,68$ ).

Poważne działania niepożądane wystąpiły u 14 (42%) chorych w grupie leczonej RTX i u 4 (36%) ( $p = 0,77$ ). Zgony obserwowano zarówno w grupie leczonej RTX 6/33 chorych, jak i w grupie kontrolnej 2/11 ( $p = 1,00$ ). Średni wynik GFR od rozpoczęcia leczenia do 12 miesięcy wzrósł w grupie leczonej RTX do 19 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> w grupie kontrolnej ( $p = 0,14$ ).

W tym badaniu stosowanie RTX nie poprawiało wyników leczenia w porównaniu z leczeniem dożylnym CYC. Stosowanie RTX nie zmniejszało wczesnych poważnych działań niepożądanych. Potrzebna są kolejne badania prowadzone w większych grupach chorych.

Nie zidentyfikowano biomarkera pozwalającego przewidzieć odpowiedź na leczenie i wystąpienie nawrotu choroby. Jednak wzrost liczby limfocytów B u chorych leczonych RTX wiązał się z występowaniem nawrotów choroby, co sugeruje, że utrzymywanie niskich wartości limfocytów B jest konieczne do podtrzymywania remisji choroby [16].

Rytuksymab jest skuteczny w leczeniu ciężkiej, aktywnej postaci zapalenia naczyń związanego z przeciwciałami ANCA. Odpowiedź na leczenie utrzymuje się długo, i trwa dłużej u chorych wykazujących całkowitą odpowiedź kliniczną. Nie należy zapominać także o działaniach niepożądanych dobrze znanych reumatologom.

Aktualnie wydaje się, że nie ma dobrze udokumentowanego badaniami, które leczenie jest lepsze RTX czy CYC z następowym leczeniem AZA lub MTX.

W Polsce od tego roku dostępny jest program lekowy wprowadzający do leczenia GPA i MPA RTX (B.75). Chorzy spełniający wszystkie następujące kryteria mogą być zakwalifikowani do leczenia RTX: wiek 18 lat i więcej, rozpoznanie GPA lub MPA, ciężka lub uogólniona postać choroby, czyli choroba przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów lub z zagrożeniem życia, wysoka aktywność choroby, nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję. Aby uczestniczyć w programie, należy spełnić wszystkie kryteria kwalifikacji łącznie.

Do programu można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postaciami GPA/MPA, niezależnie od wartości BVAS i miana przeciwciał ANCA, które z uwagi na ciężki przebieg choroby grożą znacznym pogorszeniem stanu zdrowia — pod warunkiem uzyskania zgody Zespołu Koordynacyjnego do spraw Leczenia GPA/MPA.

## ABSTRACT

Survery for the new treatment options for patients with vasculitis is lasting for a long time. Cyclophosphamide (CYC) and glucocorticoids (CS) are commonly used drugs for the treatment of vasculitis. This method of treatment is complicated by a number of side effects caused both by CYC (infertility, marrow damage, hemorrhagic cystitis, and tumors) and CS. Besides, this treatment does not introduce remission in all the patients, and relapses of the disease are unfortunately frequent. The search for new solutions in the treatment of these diseases has led to the use of biological drugs. This resulted from focusing to reduce the toxicity of the treatment, severity and frequency of side effects. The other reason was to increase the efficacy of the treatment, because approximately 20% of patients do not respond to standard therapy and high proportion of relapses (50%) was still a major problem.

One of biological drugs, that proved to be effective in the treatment of GPA and MPA is rituximab (RTX). Rituximab is effective in the treatment of severe, active ANCA associated vasculitis. Response to RTX is long lasting, especially in patients showing complete clinical remission. We should not forget also about the side effects of this drug, which are well-known to rheumatologists. However currently, they do not seem to be well documented by the studies. Both patients and rheumatologists waited a long time for approval of the decision to introduce in Poland RTX to treat granulomatosis with vasculitis. This drug is an opportunity to achieve a long lasting remission of the disease in all those patients, for whom cyclophosphamide was not very effective.

**Forum Reumatol. 2016, Vol. 2, No 1, 7–13**

**Key words: B cells, rituximab; granulomatosis with polyangitis; microscopic polyangitis**

1. Jennette J.C., Falk R.J., Bacon P.A. i wsp. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013; 65 (1): 1–11.
2. Mukhtyar C., Lee R., Brown D. i wsp. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann. Rheum. Dis.* 2009; 68 (12): 1827–1832.
3. Fauci A.S., Wolf S.M. Wegener's granulomatosis studies in eighteen patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1973; 52: 535–561.
4. Fauci A.S., Haynes B.F., Katz P., Wolf S.M. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann. Intern. Med.* 1983; 98: 76–85.
5. Hiemstra T.F., Walsh M., Mahr A. i wsp. for the European Vasculitis Study Group (EUVAS). Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2010; 304 (21): 2381–2388.
6. Springer J., Nutter B., Langford C.A., Hoffman G.S., Villa-Forte A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): impact of maintenance therapy duration. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93 (2): 82–90.
7. Specks U., Fervenza F.C., McDonald T.J., Hogan M.C. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum.* 2001; 44 (12): 2836–2840.
8. Martinez Del Pero M., Chaudhry A., Jones R.B. i wsp. B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: a cohort study. *Clin. Otolaryngol.* 2009; 34 (4): 328–335.
9. Joshi L., Lightman S.L., Salama A.D. i wsp. Rituximab in Refractory Ophthalmic Wegener's Granulomatosis PR3 Titers May Predict Relapse, But Repeat Treatment Can Be Effective. *Ophthalmology* 2011; 118 (12): 2498–2503.
10. de Menthon M., Cohen P., Pagnoux C. i wsp. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011; 29 (1 supl. 64): 63–71.
11. Cartin-Ceba R., Golbin J.M., Keogh K.A. i wsp. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (11): 3770–3778.
12. Smith R.M., Jones R.B., Guerry M.J. i wsp. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (11): 3760–3769.
13. Charles P., Néel A., Tieulé N. i wsp.; on behalf of the French Vasculitis Study Group. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53 (3): 532–539.
14. Stone J.H., Merkel P.A., Spiera R. i wsp. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (3): 221–232.
15. Jones R.B., Tervaert J.W., Hauser T. i wsp. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (3): 211–220.
16. Jones R.B., Furuta S., Tervaert J.W. i wsp. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (6): 1178–1182.