

Leczenie zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów u dorosłych

Joanna MATUSZKIEWICZ-ROWIŃSKA

Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Warszawie,

Kierownik:

Prof. dr hab. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska

Słowa kluczowe:

- ANCA (+) zapalenie naczyń
- ziarniniakowatość Wegenera
- mikroskopowe zapalenie naczyń
- przeciwciała ANCA
- cyklofosfamid
- rituksymab

Key words:

- ANCA-associated vasculitis
- Wegener's granulomatosis
- microscopic polyangiitis
- ANCA antibodies
- cyclophosphamide
- rituximab

Wprowadzenie cyklofosfamid w połączeniu z kortykosteroidami do leczenia zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) zasadniczo zmieniło przeżycie chorych. Poważnym problemem pozostają jednak częste nawroty, istotny odsetek przypadków opornych i bardzo duża toksyczność leczenia, która w równym stopniu, co choroba podstawowa naraża chorych na ryzyko groźnych powikłań. Obecnie zaleca się zróżnicowanie stosowanych schematów leczenia w zależności od ciężkości i rozległości choroby. W ograniczonym zapaleniu naczyń lub w jego wczesnej uogólnionej postaci, w leczeniu indukcyjnym można zamiast cyklofosfamid podać metotreksat. U chorych z uogólnionym zapaleniem naczyń, z zagrożeniem niewydolnością narządową, podstawą leczenia jest cyklofosfamid. Skrócenie okresu jego stosowania (doustnie albo w pulsach iv) do 3-6 miesięcy, a następnie wymiana na azatioprynę, pozwala na redukcję całkowitej dawki, bez wzrostu ryzyka nawrotów. W ciężkich postaciach choroby, z zaawansowaną niewydolnością nerek, dodatkowe zastosowanie plazmaferezy, choć nie zwiększa przeżycia chorych, to jednak wiąże się z istotną redukcją progresji nefropatii do schyłkowej niewydolności nerek. U chorych z opornością na leczenie standardowe, alternatywną opcję mogą stanowić niektóre nowsze leki, takie jak rituksymab czy mykofenolan mofetilu. Skuteczność i bezpieczeństwo takiej niestandardowej terapii wymaga jednak potwierdzenia w prospektywnych badaniach randomizowanych, przeprowadzonych w większych niż dotychczas grupach chorych.

(NEFROL. DIAL. POL. 2008, 12, 197-202)

Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in adults

The introduction of cyclophosphamide in combination with corticosteroids for antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis have dramatically changed patient survival but high relapse rate, a considerable percentage of refractory disease and the toxicity of immunosuppression are major threats. It has been recommended that the treatment should be tailored to the disease severity and the patient's specific clinical situation. For those with localized or early systemic disease, the initial therapy may include corticosteroids and methotrexate instead of cyclophosphamide. In systemic vasculitis with vital organs involvement, a short 3-6 months induction with cyclophosphamide (oral or pulse) with substitution of azathioprine does not increase the rate of relapse, allowing safe reduction in cyclophosphamide total dose. In severe vasculitis with advanced renal failure the addition of plasma exchange to standard treatment can improve renal survival although it does not affect short-term mortality. For refractory disease and in case of cyclophosphamide intolerance, selected newer agents such as rituximab or mycophenolate mofetil may be the alternative. However, before their routine use in induction or maintenance regimens, their efficacy and safety has to be confirmed in large prospective randomized trials.

(NEPHROL. DIAL. POL. 2008, 12, 197-202)

Wprowadzenie cyklofosfamid w połączeniu z kortykosteroidami do leczenia zapaleń naczyń z obecnością przeciwciał przeciw cytoplazmie neutrofilów (ANCA) zasadniczo zmieniło ich przebieg, z dramatycznym zmniejszeniem śmiertelności (z 90 do 20% po dwóch latach). Poważnym problemem pozostają jednak: częste nawroty cho-

roby, istotny odsetek przypadków opornych i bardzo duża toksyczność leczenia, która w równym stopniu, co choroba podstawowa naraża chorych na ryzyko różnych groźnych powikłań i zgonu. Podczas ubiegłorocznego kongresu American Society of Nephrology przedstawiono metaanalizę odległych wyników leczenia 469 chorych z 4

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Joanna Matuszkiewicz-Rowińska
Katedra i Klinika Nefrologii, Dializoterapii i Chorób Wewnętrznych AM w Warszawie
02 097 Warszawa, ul. Banacha 1a
Tel.: 022 599-26-58; Fax: 022 599-16-58
e-mail: jotmatrow@tlen.pl

dużych międzynarodowych prób klinicznych (NORAM, CYCAZAREM, CYCLOPS i MEPEX) [3]. Wykazała ona, że w czasie obserwacji wynoszącej średnio 5.4 roku, 28% badanych zmarło, 19% wymagało leczenia nerkozastępczego, u 30% obserwowano zakażenia wymagające hospitalizacji, u 12% poważne powikłania sercowo-naczyniowe, wreszcie u 8% stwierdzono złamania kości. Najwięcej jednak niepokojem wzbudził fakt, że w tym względnie krótkim okresie, u 52 chorych (11%) rozpoznano aż 62 różnego typu nowotwory złośliwe, w tym: 31 guzów litych, 9 chorób rozrostowych układu krwiotwórczego i 22 raki skóry. Wyniki te pokazują, jak duża jest potrzeba opracowania nowych, skuteczniejszych i bezpieczniejszych metod terapeutycznych u chorych z zapaleniami naczyń.

1. Leczenie standardowe – indukcja remisji

Leczenie zapaleń naczyń można podzielić na dwie fazy: fazę indukcji, w której celem względnie agresywnego działania jest jak najszybsze wywołanie remisji choroby i fazę leczenia podtrzymującego, mającego na celu utrwalenie efektu terapeutycznego.

W 1995 roku *European Vasculitis Study Group* (EUVAS) zaproponowała dodatkową klasyfikację ANCA (+) zapaleń naczyń w zależności od ciężkości i rozległości choroby i zasugerowała wprowadzenie odrębnych schematów leczenia dla powstałych w ten sposób postaci [22]. Podstawą podziału jest tu ograniczenie vs uogólnienie choroby, obecność zagrożenia niewydolnością ważnych dla życia narządów i stopień upośledzenia czynności nerek (patrz tabela I).

Leczenie w uogólnionym zapaleniu naczyń

U chorych z uogólnionym zapaleniem naczyń czyli z zagrożeniem niewydolnością narządową, podaje się cyklofosfamid albo w pulsach dożylnych (15 mg/kg mc, maksymalna jednorazowa dawka 1500 mg), co 2-3 tygodnie, albo doustnie (2 mg/kg mc/d, maksymalna dawka 200 mg/d). Jednocześnie rozpoczyna się leczenie prednizonem w dawce 1mg/kg/d. W przypadku narastania stężenia kreatyniny, niektórzy dodatkowo podają na początku leczenia 1-3 wlewy z metylprednizolonu, zwykle po 500 mg.

Leczenie cyklofosfamidem prowadzi się obecnie krótko, przez 3 miesiące; w przypadku braku remisji można wydłużyć ten okres do 6 miesięcy [18]. Dotychczas nie wykazano przewagi żadnej z obu dróg podawania cyklofosfamidu ani pod względem skuteczności indukowania remisji, ani w zapobieganiu nawrotom choroby [7, 8]. Różne badania, w tym także wstępne wyniki badania CYCLOPS, wskazują jedynie na większe ryzyko leukopenii i niektórych infekcji przy doustnym stosowaniu leku, co wydaje się być spowodowane większą w tym przypadku kumulacyjną jego dawką [7,8]. U osób starszych i w niewydolności nerek konieczna jest redukcja dawek cyklofosfamidu, ze względu na ryzyko wystąpienia groźnej leukopenii i neutropenii. U osób w wieku 60-75 lat, dobową dawkę doustną redukuje się do 1,5 mg/kg mc, a powyżej 75 roku życia do 1 mg/kg mc; zasady redukcji dawek podczas leczenia pulsacyjnego przedstawiono w tabeli II. Bardzo ważne jest przestrzeganie częstej

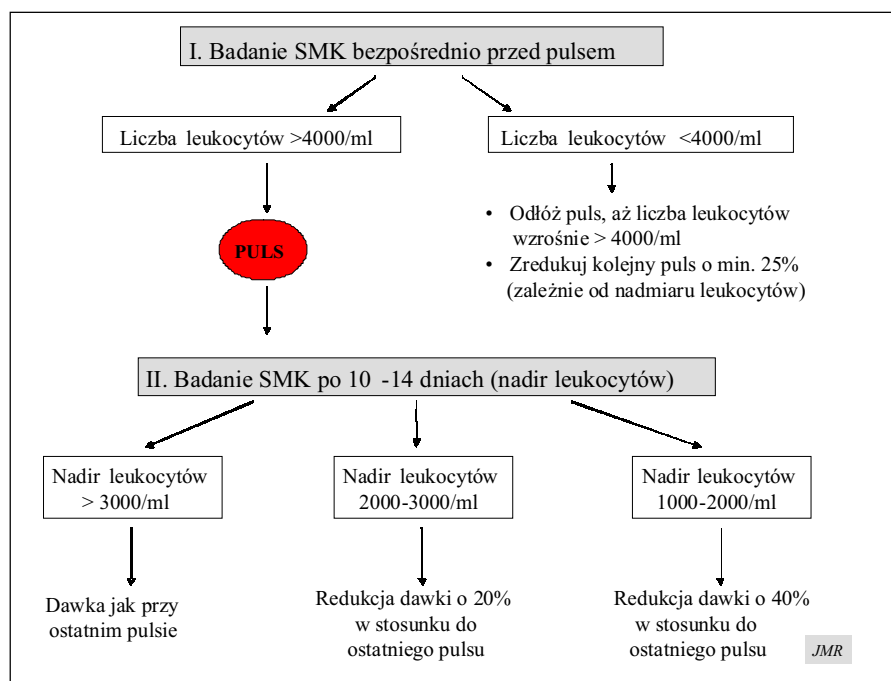
Tabela I
Kategorie aktywności ANCA (+) zapaleń naczyń [22].
Categorization of ANCA-associated vasculitis activity [22].

	Zagrożenie niewydolnością ważnych narządów	Stężenie kreatyniny w surowicy	ANCA	Leczenie
Ograniczone lub wczesne uogólnione	Nie	<150 µmol/l	+ lub -	MTX lub CY + P
Uogólnione	Tak	<500 µmol/l	+	CY + P
Uogólnione ciężkie	Tak	≥150 µmol/l	+	CY + P + PLF + MP

MTX - metotreksat, CY - cyklofosfamid, P - prednizon, PLF - plazmafereza, MP - metylprednizolon.

Tabela II
Redukcja dawki cyklofosfamidu podawanej w leczeniu pulsacyjnym w zależności od wieku i czynności nerek [18].
Pulsed cyclophosphamide reductions for renal function and age [18].

	Stężenie kreatyniny 150-300 µmol/l	Stężenie kreatyniny > 300 µmol/l
<60 lat	15 mg/kg	12,5 mg/kg
60 - 70 lat	12,5 mg/kg	10 mg/kg
>70 lat	10 mg/kg	7,5 mg/kg



Rycina 1
Zasady monitorowania składu morfologicznego krwi (SMK) podczas pulsacyjnego leczenia cyklofosfamidem.

Full blood count monitoring during cyclophosphamide pulse therapy.

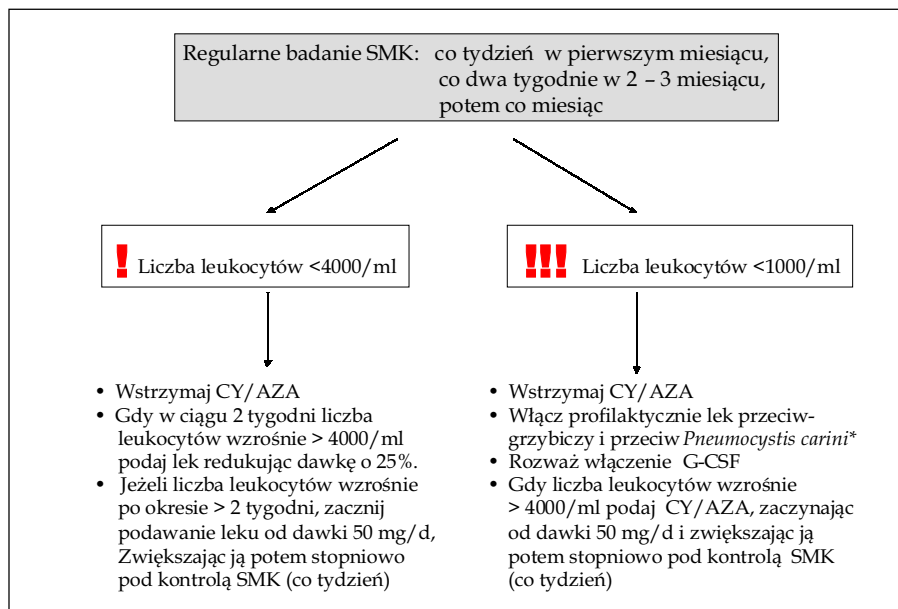
kontroli składu morfologicznego krwi, a także stężenia kreatyniny, którego wzrost pociąga za sobą konieczność modyfikacji dawek leku. Zasady monitorowania składu morfologicznego krwi podczas leczenia cyklofosfamidem przy leczeniu dożylnym i doustnym przedstawiono na rycinie 1 i 2.

Obecnie zaleca się też wczesne rozpoczęcie redukcji dawek prednizonu, już po 2-3 tygodniach od rozpoczęcia indukcji [18]. Na Rycinie 3 przedstawiono dla przykładu schemat postępowania w tym zakresie przyjęty w badaniu CYCAZAREM [13].

Leczenie w ciężkim uogólnionym zapaleniu naczyń

W ciężkim zagrażającym życiu zapaleniu naczyń, z zaawansowaną niewydolnością

ściągą nerek, powyższy schemat leczenia wzbogaca się plazmaferezą i – często – dożylnymi wlewami z dużych dawek metylprednizolonu, po 500-1000 mg [18]. Plazmaferezę zaleca się również w przypadku krwawienia z pęcherzyków płucnych i u pacjentów z jednoczesną obecnością przeciwciał antiy-GBM. Jak wykazała przedstawiona w ubiegłym roku analiza kolejnych wyników badania MEPEX, dodatkowe zastosowanie plazmaferezy u chorych z ciężkim zapaleniem naczyń wprawdzie nie zwiększa ich przeżycia, ale wiąże się z istotną redukcją progresji nefropatii do stadium schyłkowej niewydolności nerek [14]. W badaniu tym wykonywano zabiegów w ciągu dwóch pierwszych tygodni leczenia, wymieniając w czasie każdego 4 litry osocza.



Rycina 2

Zasady monitorowania składu morfologicznego krwi (SMK) podczas doustnego leczenia cyklofosfamidem i azatiopryną.

Full blood count monitoring during oral cyclophosphamide and azathioprine therapy.

CY - cyklofosfamid, AZA - azatiopryna, G-CSF - czynnik stymulujący powstawanie kolonii granulocytów

Tabela III

Schemat stosowania prednizolonu w badaniu CYCAZAREM [13].

Oral prednisolone regimen in CYCAZAREM study [13].

	Dawka / kg mc / dobę	Dawka dobową
Pierwszy tydzień	1 mg	60 mg
2 tydzień	0,75 mg	45 mg
3 tydzień	0,5 mg	30 mg
4 tydzień	0,4 mg	25 mg
6 tygodni	0,33 mg	20 mg
8 tygodni	0,25 mg	15 mg
3 miesiące	-	15 mg
4 miesiące	-	12,5 mg
6 miesięcy	-	10 mg
12 - 15 miesięcy	-	7,5 mg
15 - 18 miesięcy	-	5 mg

Leczenie ograniczonego/wczesnego uogólnionego zapalenia naczyń

W ograniczonym zapaleniu naczyń lub w jego wczesnej uogólnionej postaci można w leczeniu indukcyjnym zamiast cyklofosfamidem podać metotreksat [18]. Rozpoczyna się wówczas od dawki 15 mg/tydz., którą zwiększa się stopniowo do 20-25 mg/tydz. w 12 tygodniu leczenia. Metotreksat jest wydalany przez nerki, stąd nie należy go stosować u chorych ze stężeniem kreatyniny >150 µmol/l, ze względu na zbyt duże ryzyko działania toksycznego. W badaniu NORAM, odsetek remisji u chorych z wczesnym uogólnionym ANCA(+) zapaleniem naczyń, leczonych cyklofosfamidem i metotreksatem był porównywalny [9]. Leczenie metotreksatem okazało się mniej skuteczne u chorych z bardziej rozległą choro-

bą i zajęciem płuc, wiązało się też z większą liczbą nawrotów po zakończeniu leczenia, zwłaszcza w przypadkach z klinicznymi cechami zapalenia nerek.

Wśród postaci ograniczonych wyjątkiem jest lokalizacja oczodołowa choroby, z obecnością nacieków zapalnych w obrębie tkanek oczodołów (orbital pseudotumor), w której – ze względu na istotne ryzyko utraty wzroku – zawsze konieczne jest podanie pełnych dawek cyklofosfamidem i prednizolonem oraz miejscowe stosowanie triamcinolonu.

2. Leczenie podtrzymujące

W leczeniu podtrzymującym, kontynuując się podawanie kortykosteroidów, przeprowadzając dalszą stopniową redukcję ich dawek, a cyklofosfamidem wymienia się na mniej toksyczny lek, najczęściej na azatioprynę lub

metotreksat. Uzasadnieniem takiego postępowania są wyniki badania CYCAZAREM [13]. W badaniu tym, 155 chorych ze stężeniem kreatyniny <500 µmol/l leczono przez co najmniej 3 miesiące doustnym cyklofosfamidem, który następnie u połowy z nich kontynuowano w nieco mniejszej dawce (1.5 mg/kg mc/d), a u drugiej połowy wymieniono na azatioprynę (2 mg/kg mc/d). Ponadto podawano prednizolon wg schematu przedstawionego w tabeli III. W ciągu 18 miesięcy obserwacji liczba nawrotów w obu ramionach badania była podobna (14% i 15% badanych); w grupie chorych otrzymujących azatioprynę widoczny był trend do mniejszej liczby poważnych zdarzeń niepożądanych

Brak jest wciąż klarownej odpowiedzi na pytanie jak długo powinno się prowadzić leczenie podtrzymujące. Wiadomo, że zakończenie go po roku wiąże się ze zbyt dużym ryzykiem nawrotu. Dlatego obecnie zaleca się kontynuowanie leczenia immunosupresyjnego przynajmniej przez dwa lata po uzyskaniu remisji, a u chorych z ziarniniakowatością *Wegenera* lub utrzymującymi się przeciwciałami ANCA, u których ryzyko nawrotu jest większe, sugeruje się rozważenie przedłużenia leczenia nawet do 5 lat. Takie postępowanie dotyczy również przypadków z uporczywymi nawrotami choroby [18]. Do rozstrzygnięcia problemu długości okresu leczenia podtrzymującego mogą istotnie przyczynić się wyniki toczącego się obecnie na świecie badania REMAIN, porównującego skuteczność dwu- i czteroletniego stosowania azatiopryny z prednizolonem.

3. Leczenie nawrotów i zapobieganie ich występowaniu

W nawrotach o łagodnym przebiegu klinicznym, które pojawiają się jeszcze w trakcie przyjmowania leków immunosupresyjnych, wystarczające może być zwiększenie ich dawek. Większe nawroty wymagają zastosowania od początku pełnej terapii, przy czym indukcję prowadzi się tak, jak poprzednio, natomiast w leczeniu podtrzymującym niektórzy sugerują podanie innego leku niż był stosowany dotychczas.

W zapobieganiu nawrotom u chorych z ziarniniakowatością *Wegenera*, wiele ośrodków stosuje przewlekłe trimetoprim-sulfametoksazol lub okresowo donosowo mupirocynę. Uzasadnieniem takiego postępowania, jest opinia, że w powstawaniu nawrotów pewną rolę może odgrywać kolonizacja uszkodzonej przez chorobę śluzówki dróg oddechowych takimi patogenami, jak *Staphylococcus aureus*. W badaniach z początku lat dziewięćdziesiątych, wykazano, że u nosicieli nawroty występują znacznie częściej oraz, że przewlekłe stosowanie trimetoprimu-sulfametoksazolu zmniejsza ryzyko ich występowania [2,23]. Dodatkową korzyścią ze stosowania leku jest zapobieganie zakażeniu *Pneumocystis carini*. Należy pamiętać, że trimetoprimu-sulfametoksazolu nie można podawać chorym leczonym metotreksatem.

4. Terapia niestandardowa

Próbuje się zastosowania różnych leków (patrz tabela IV). Należą do nich nowe preparaty o działaniu immunosupresyj-

Tabela IV
Terapia niestandardowa w ANCA (+) zapaleniu naczyń.
Nonconventional therapies in ANCA-associated vasculitis.

Leki immunosupresyjne	<ul style="list-style-type: none"> - Mykofenolan mofetilu - Leflunomid
Leczenie biologiczne Antylimfocytaire	<ul style="list-style-type: none"> - Rituksymab - Alemtuzumab - ATG
Anty-TNF α	<ul style="list-style-type: none"> - Etanercept - Infliksimab - Adalimumab
Immunoglobuliny	

nym (przede wszystkim mykofenolan mofetilu), immunoglobuliny oraz tzw. leki biologiczne, takie jak preparaty neutralizujące biologiczną aktywność TNF- α i przeciwciała monoklonalne przeciw różnym antygenom na limfocytach. Największym zainteresowaniem cieszy się obecnie rituksymab, jest on też najlepiej przebadanym z wymienionych wyżej preparatów.

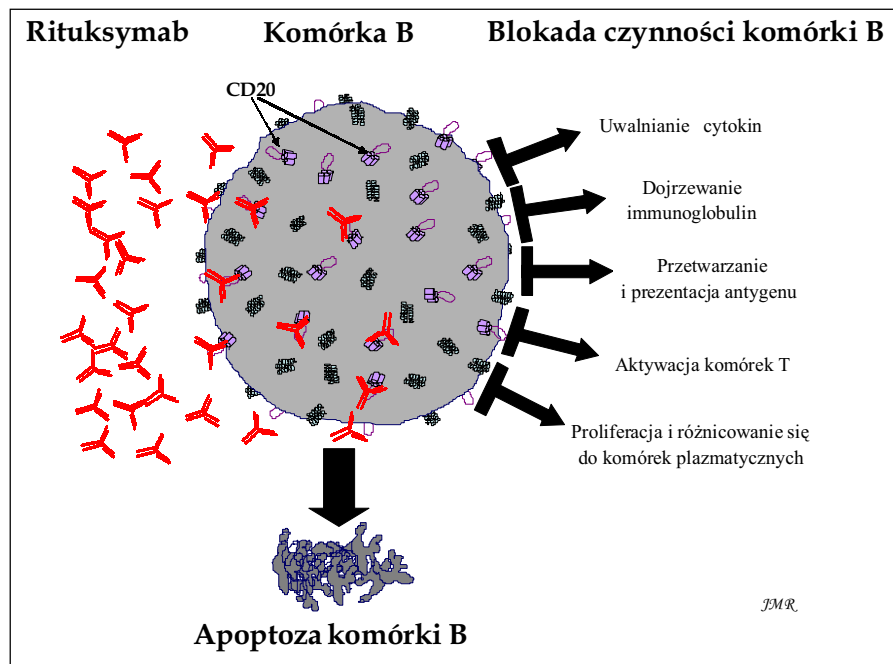
Mykofenolan mofetilu

Przed paroma miesiącami Jayne podsumował dotychczasowe próby zastosowania mykofenolanu mofetilu w ANCA (+) zapaleniu naczyń [15]. Łącznie do tego czasu leczono 125 chorych, jednakże ocena skuteczności leku jest trudna, gdyż w niektórych badaniach był on stosowany w leczeniu indukcyjnym łagodnych postaci choroby, w innych w opanowywaniu opornych nawrotów, a w jeszcze innych - w terapii podtrzymującej. Obecnie toczą się dwie duże międzynarodowe próby z mykofenolanem mofetilu: badanie MICYC (mykofenolan vs cyklofosamid w indukcji) i badanie IMPROVE (mykofenolan vs azatiopryna w leczeniu podtrzymującym).

Rituksymab

Rituksymab jest chimerycznym, mysio-ludzkim przeciwciałem, skierowanym przeciw powierzchniowemu białku CD20 na komórkach B (patrz rycina 3). W przeciwieństwie do cyklofosfamidu, leczenie nim oszczędza komórki hematologiczne, nie posiadające na powierzchni antygeny CD20, w tym dojrzałe komórki plazmatyczne - podstawowe źródło chroniących nas przeciwciał. Podanie leku powoduje zniszczenie komórek B i pozbycie się ich z krążenia na okres przynajmniej 6 miesięcy.

Rituksymab pierwotnie został wprowadzony pod koniec lat dziewięćdziesiątych do leczenia chłoniaków, a stosowanie go w chorobach autoimmunologicznych rozpoczęto po tym, gdy jednego z chorych stwierdzono poprawę współistniejącego z chłoniakiem zapalenia stawów. W dotychczasowych badaniach klinicznych dotyczących ANCA (+) zapalenia naczyń, rituksymab zastosowano łącznie u blisko 150 chorych, opornych na leczenie standardowe lub go nie tolerujących [6,16,26]. Remisję uzyskano u blisko 90% badanych. Wśród pozosta-



Rycina 3. Działanie rituksymabu na komórkę B.
B-cell targeting with rituximab.

łych, prawie wszyscy mieli ziarniniakowość Wegenera o oczodołowej lokalizacji, co oznacza, że po wyłączeniu tej szczególnej postaci choroby, skuteczność leczenia w uzyskiwaniu remisji była bliska 100%. Jednakże, u ok. 40% badanych obserwowano nawroty; występowały one między 9 a 21 miesiącem obserwacji, czyli po powrocie komórek B do krążenia. U niektórych chorych, u których doszło do nawrotu, rituksymab zastosowano ponownie z bardzo dobrym skutkiem. Co bardzo istotne, nie obserwowano poważnych działań niepożądanych.

Zwykle lek podawano w 4 dawkach po 375 mg/m² (w odstępach tygodniowych) albo jedynie z kortykosteroidami, albo dodatkowo („on top”) skojarzonego leczenia immunosupresyjnego. Konieczność jednoczesnego leczenia immunosupresyjnego i jego zakres wymaga ustalenia w badaniach prospektywnych. Z jednej strony niezwykle korzystne byłoby uniknięcie immunosupresji, jednak z drugiej strony wiadomo, że rituksymab działa z opóźnieniem. Stąd u chorych z zagrożeniem niewydolnością ważnych narządów, u których istnieje konieczność natychmiastowego zahamowania aktywności choroby, zaleca się zastosowanie 1-2 pulsów z cyklofosfamidu w pierwszym okresie leczenia.

Podczas ostatniego kongresu *American Society of Nephrology* autorzy z ośrodka w Mayo Clinic przedstawili swoje doświadczenie z wielokrotnym podawaniem rituksymabu w ziarniniakowości Wegenera [6]. U 31 chorych, z uporczywymi nawrotami choroby podawano 2-6 kursów leczenia; średni okres obserwacji wynosił ponad 3 lata. Stwierdzono łącznie 18 nawrotów u 13 chorych; wszystkie poddawały się kolejnym wlewowom rituksymabu. Badani dobrze tolerowali taką przedłużoną deplecję komórek B; najczęściej obserwowanym objawem ubocznym były typowe objawy poprzetoczeniowe.

Wysoka skuteczność i dobra tolerancja rituksymabu spowodowały, że uznaje się go

za wartą rozważenia opcję terapeutyczną u chorych z zapaleniem naczyń opornym na leczenie standardowe [18]. Należy jednak podkreślić, że wszystkie dotychczas wykonane badania obejmowały niewielkie grupy chorych, a okres obserwacji był krótki, co nie pozwala na pełną ocenę ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych, w tym także ryzyka ujawnienia się latentnych infekcji, reaktywacji wirusowych zakażeń. Nie wiadomo również, jakie jest ryzyko rozwoju ludzkich anty-chimerycznych przeciwciał (HACA). Obecnie rozpoczynają się dwa duże badania wielośrodkowe II/III fazy oceniające skuteczność leczenia rituksymabem w ANCA (+) zapaleniem naczyń; oba są w fazie rekrutacji chorych. W badaniu RITUXVAS, 44 pacjentów zostanie randomizowanych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej rituksymab i kortykosteroidy, wspomóżone na początku leczenia dwoma pulsami z cyklofosfamidu, oraz do grupy leczonej standardowo; okres obserwacji zaplanowano tu na 2 lata [17]. Badanie RAVE ma charakter randomizowanej podwójnie ślepej próby. Obejmie ono 200 chorych, z których obok kortykosteroidów, u połowy podany zostanie doustnie cyklofosamid, z zamianą po 3-6 miesiącach na azatioprynę oraz placebo dla rituksymabu, a u drugiej połowy rituksymab i placebo dla cyklofosfamidu i azatiopryny.

Inne leki przeciwlifocytaire

Doświadczenie ze stosowaniem innych leków przeciwlifocytairenych (alemtuzumab, globulina antytymocytarna) w układowym zapaleniu naczyń jest niewielkie. Wiadomo jednak, że wiąże się ono z dużym ryzykiem występowania poważnych zdarzeń niepożądanych (ciężkie infekcje), także zgonów [18].

Leczenie anty-TNF α

Blokowanie TNF α stanowi atrakcyjną koncepcję, biorąc pod uwagę rolę tego czynnika w aktywacji neutrofilów i podtrzymywa-

niu stanu zapalnego. Jednakże, wyniki dużego randomizowanego badania WGET, z białkiem hamującym wiązanie się tej cytokiny z odpowiednim receptorem komórkowym – etanerceptem, okazały się rozczarowujące [25]. U chorych z ziarniniakowatością Wegenera, etanercept podawany dodatkowo przez cały cykl leczenia immunosupresyjnego, okazał się zupełnie nieskuteczny w stosunku do placebo, zarówno w indukcji, jak i w terapii podtrzymującej. Więcej, wyniki badań sugerują, że może on, zwłaszcza w zestawieniu z cyklofosfamidem, zwiększać ryzyko rozwoju złośliwych nowotworów [10, 25].

Groźne objawy uboczne obserwowano również podczas stosowania innego leku hamującego działanie TNF α – infliksimabu (chimeryczne przeciwciało monoklonalne anti-TNF α). W przeprowadzonej do tej pory, niewielkiej liczbie niekontrolowanych badań, w małych grupach chorych z zapaleniem naczyń, lek ten podawano przeważnie jako dodatek do standardowego leczenia. W badaniach tych obserwowano częste zakażenia, powikłania zakrzepowe oraz rozwój chłoniaka [1, 10]. Ponadto, choć odsetek remisji choroby sięgał blisko 90%, u wielu chorych doszło do nawrotu choroby. Stąd też, do czasu uzyskania wyników prac kontrolowanych, obejmujących większe liczby badanych, poza wybranymi ośrodkami, stosowanie leków z tej grupy w praktyce klinicznej nie jest zalecane.

Immunoglobuliny

Pierwsze doniesienia na temat korzystnego działania wlewów dożylnych z immunoglobulin w ANCA (+) zapaleniu naczyń pochodzą z lat dziewięćdziesiątych. W 2000 roku Jayne i wsp. w niewielkim randomizowanym badaniu z zastosowaniem podwójnie ślepej próby wykazali, że u chorych z oporną na standardowe leczenie chorobą, uzupełnienie jego dużymi dawkami immunoglobulin pozwala na kontrolę cech zapalenia [12]. Efekt utrzymywał się jedynie przez pierwsze trzy miesiące, był to jednak tylko pojedynczy kurs leczenia. Przed dwoma miesiącami ukazały się wyniki wieloośrodkowego prospektywnego badania z Francji, w którym immunoglobuliny podawano 22 chorym z ziarniniakowatością Wegenera lub mikroskopowym zapaleniem naczyń w celu opanowania nawrotów, występujących albo w czasie leczenia podtrzymującego, albo w ciągu roku po jego zakończeniu [19]. Wlewy z immunoglobulin stosowano przez 4 dni, w łącznej dawce 2g, jednak – w odróżnieniu od poprzedniego badania – kursy te powtarzano co miesiąc przez 6 miesięcy. Jednocześnie albo kontynuowano dotychczasowe leczenie, albo jeśli nawrót występował już po jego zakończeniu, podawano kortykosteroidy. Początkowo wszyscy chorzy odpowiedzieli na leczenie. Po 9 miesiącach leczenia u 14 chorych obserwowano remisję (64%), u 7 doszło do nawrotu i u jednego stwierdzono brak skuteczności leczenia; po dwóch latach remisja utrzymywała się u 36% badanych. Należy jednak podkreślić, że z obu cytowanych badań wykluczano chorych z gwałtownie postępującym zapaleniem nerek i ze stężeniem kreatyniny >300 $\mu\text{mol/L}$, gdyż sugeruje się, że immunoglobuliny są u nich mniej skuteczne, a ponadto

same mogą być przyczyną niewydolności nerek. Wydaje się natomiast, że mogą być one przydatne w sytuacji, gdy standardowe leczenie jest przeciwwskazane np. z powodu obecności zakażenia lub w ciąży [18].

5. Leczenie nawrotów zapalenia naczyń u chorego po przeszczepieniu nerki

Dane na temat ryzyka nawrotu choroby po przeszczepieniu nerki są stosunkowo skąpe i dość rozbieżne. W przeprowadzonej w latach dziewięćdziesiątych przez Nachmana i wsp. meta-analizie, obejmującej 127 badanych, częstość występowania nawrotu wahała się ona w granicach 0-50%, średnio wynosząc 17% [21]. Jest to odsetek mniejszy niż u chorych nie poddawanych transplantacji, co wiąże się z przewlekłym stosowaniem leków immunosupresyjnych po przeszczepieniu. Nawroty choroby mają różne nasilenie i lokalizację. W cytowanej analizie 60% badanych miało cechy nawracającego kłębuszkowego zapalenia nerek, izolowanego lub z towarzyszącymi innymi objawami, podczas gdy u 40% badanych obserwowano wyłącznie pozanerkową lokalizację zmian. W pojedynczych przypadkach choroba może przybierać postać gwałtownie postępującej niewydolności nerek z bezmoczem, w przebiegu ostrego zapalenia tętnic, zwężenia moczowodu i zaporowej uropatii w przebiegu ziarniniakowatego zapalenia naczyń w okolicy połączenia pęcherzowo-moczowodowego [4].

Obecnie, w leczeniu nawrotów zapalenia naczyń po przeszczepieniu nerki najczęściej stosuje się cyklofosfamid, po odstawieniu przynajmniej części podawanych do tego momentu leków immunosupresyjnych [24]. W analizie Nachmana i wsp., spośród chorych, u których doszło do nawrotu, u 75% stosowano cyklofosfamid, a u pozostałych do stosowanej cyklosporyny A i prednizonu dodawano azatioprynę lub puls z metylprednizolonu [21]. Leczenie to było skuteczne w większości przypadków; u dwóch z 22 badanych doszło do utraty przeszczepu, jeden chory zmarł.

Ostatnio Moroni i wsp. porównali wyniki przeszczepienia nerki u 19 biorców z uogólnionym zapaleniem naczyń i u 38 biorców z pierwotnymi glomerulopatiami, dobranymi pod względem wieku, płci i rodzaju dawcy [20]. Średni okres obserwacji wynosił ok. 5 lat. Pomiędzy grupami nie stwierdzono istotnych różnic pod względem przeżycia, zarówno badanych, jak i przeszczepu. U 7 z nich (38%) doszło do 8 nawrotów; średni okres pomiędzy przeszczepieniem a wystąpieniem nawrotu wynosił 45 miesięcy (od kilkunastu dni do 16 lat). W wyniku nawrotu choroby jeden z pacjentów zmarł, a dwóch straciło przeszczep. We wszystkich przypadkach stosowano puls z metylprednizolonu, a następnie prednizon w dawce 0.5 mg/kg mc/dobę. U 6 chorych podawano dodatkowo cyklofosfamid doustnie przez okres 2-12 miesięcy; w tym czasie u 3 chorych odstawiono wszystkie inne leki immunosupresyjne, a u pozostałych pozostawiono inhibitory kalcynury, odstawiając mykofenolan mofetilu i azatioprynę.

Podobnie jak u wszystkich chorych z uogólnionym zapaleniem małych naczyń, także u tych poddawanych przeszczepieniu

nerki, poszukuje się nowszych, bezpieczniejszych metod leczenia nawrotów choroby. Gera i wsp. obserwowali 35 chorych z ANCA (+) zapaleniem naczyń przez okres 5 lat po transplantacji. Najczęściej stosowany schemat leczenia obejmował: indukację przeciwciał, kortykosteroidy, mykofenolan mofetilu i takrolimus [5]. Obserwowano jedynie 3 nawroty choroby, wszystkie pozanerkowe. W leczeniu tych nawrotów zastosowano z dobrą skutecznością zwiększone dawki prednizonu z mykofenolanem mofetilu, bądź takrolimusem i – w trzecim przypadku – metylprednizolon z rituksymabem. Doświadczenie z rituksymabem ogranicza się tu do tej pory do kilku przypadków, jednak tak jak i u innych z zapaleniem naczyń, lek ten budzi szczególne nadzieje.

Piśmiennictwo

- Booth A., Harper L., Hammad T. et al.: Prospective study of TNF-alpha blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004, 15, 717.
- Cohen A., Tervaert C., de Jong P. et al.: Trimethoprim-sulphamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegeners granulomatosis. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, 16.
- Flossmann O., Harper L., Heijl C., et al.: Outcome of ANCA associated vasculitis - long-term follow up of four randomized controlled trials. *ASN Renal Week, San Francisco 2007* [SU-PO1055].
- Geetha D., Seo P.: Renal transplantation in the ANCA-associated vasculitides. *Am. J. Transplant.* 2007, 7, 2657.
- Gera M., Griffin M.D., Specks U., Leong N., Stegall M.D., Fervenza F.C.: Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int.* 2007, 71, 1296.
- Golbin J.M., Fervenza F.C., Keogh K., Ytterberg S.R., Specks U.: Long-term use of rituximab in patients with chronically relapsing Wegeners granulomatosis. *ASN Renal Week 2007, SA-FC109.*
- 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, 2018.
- de Groot K., Jayne C.R.W., Tesar V., Savage C.O. for EUVAS.: Randomised controlled trial of daily oral versus pulse cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated systemic vasculitis. *Kidney Blood Press. Res.* 2005, 28, 195.
- de Groot K., Rasmussen N., Bacon P.A. et al.: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005, 52, 2461.
- Huugen D., Tervaert J.W.C., Heeringa P.: TNF-alpha bioactivity-inhibiting therapy in ANCA-associated vasculitis: clinical and experimental considerations. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006, 1, 1100.
- Jayne D.R., Rasmussen N.: Treatment of anti-neutrophil cytoplasm autoantibody associated systemic vasculitis: initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trials Study Group. *Mayo Clin. Proc.* 1997, 72, 737.
- Jayne D.R., Chanel H., Adu D. et al.: Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *Q.J.M.* 2000, 93, 433.
- Jayne D., Rasmussen N., Andrassy K. et al.: A randomised trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, 36.
- Jayne D.R.W., Gaskin G., Rasmussen N. et al.: Randomized trial of plasma exchange or high-dose methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 2007, 18, 2180.
- Jayne D.: Challenges in the management of micro-

scopic polyangiitis: past, present and future. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2008, 20, 3.

16. **Jones R., Ferraro A., Brogan P., et al.:** A multi-centre survey of rituximab for refractory ANCA-associated vasculitis. *ASN Renal Week 2007, SA-FC061.*
17. **Jones R., Savage C., Peh C.A. et al.:** Rituximab: a novel remission induction agent in ANCA-associated vasculitis. The design of an international, randomized trial (RITUXVAS). *ASN Renal Week 2007, PUB647.*
18. **Lapraik C., Watts R., Bacon P., et al.:** BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology* 2007, 46, 1.
19. **Martinez V., Cohen P., Pagnoux C., et al. for the French Vasculitis Study Group:** Intravenous Immunoglobulins for Relapses of Systemic Vasculitides Associated With Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies. *Arthr. Rheum.* 2008, 58, 308.
20. **Moroni G., Torri A., Gallelli B. et al.:** The Long-Term Prognosis of Renal Transplant in Patients With Systemic Vasculitis. *Am. J. Transplant.* 2007, 7, 2133.
21. **Nachman P.H., Segelmark M., Westman K. et al.:** Recurrent ANCA-associated small vessel vasculitis after transplantation: a pooled analysis. *Kidney Int.* 1999, 56, 1544.
22. **Rasmussen N., Jayne D.R.W., Abramowicz D. et al.:** European therapeutic trials in ANCA associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus, regimens and proposed clinical trials. *Clin. Exp. Immunol.* 1995, 101, S1, 29.
23. **Stegemann C.A., Tervaert C., Sluiter W.J. et al.:** Association of chronic nasal carriage of staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegeners granulomatosis. *Ann. Internal. Med.* 1994, 120, 12.
24. **Stone J.H., Kaplan A.A., Rose B.D.:** Resistant and relapsing disease in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *UpToDate*, 2008.
25. **The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group:** Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 351.
26. **Walsh M., Jayne D.:** Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Kidney Int.* 2007, 72, 676.