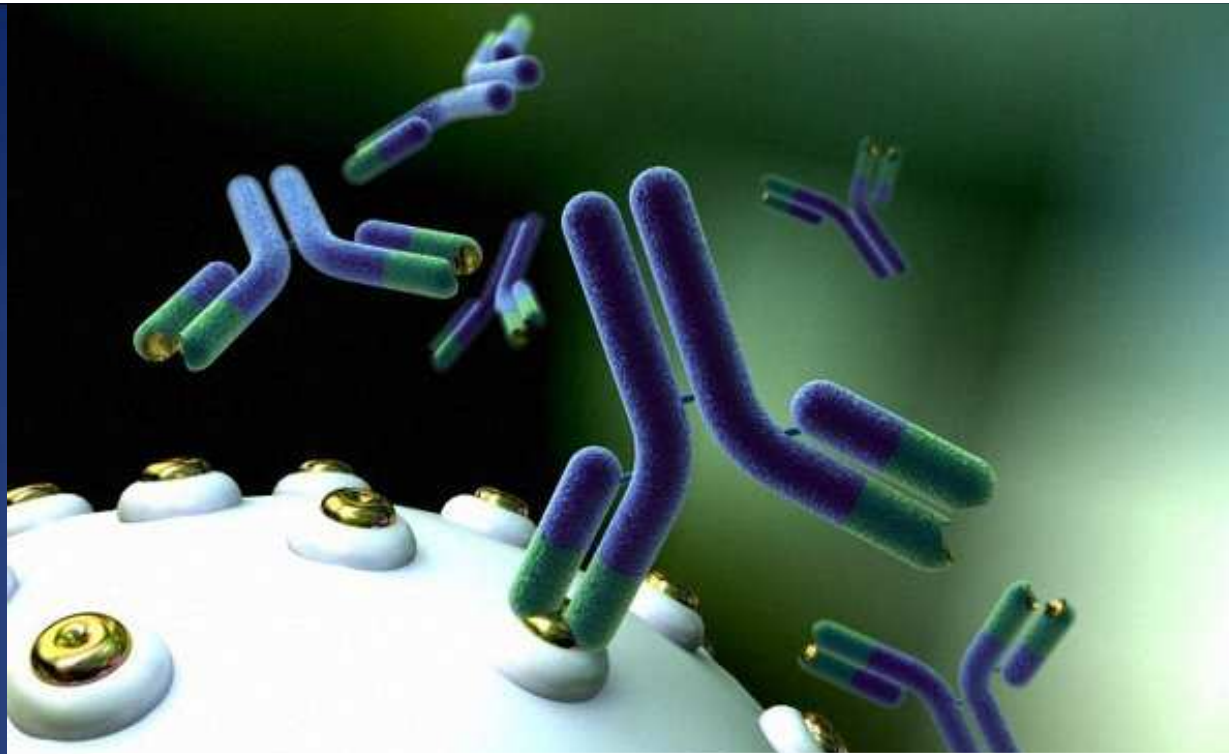




TERAPIA BIOLOGICA EN LAS VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA (VAA)

Dra. Roser Solans

Unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas.

Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Universidad Autónoma de Barcelona

Tratamiento actual VAA



- Tratamiento de inducción de remisión:
 - PDN + CF
 - PDN + MTX
- Tratamiento de mantenimiento
 - PDN + AZA
 - PDN + MTX
 - PDN + MMF

Problemas actuales en el tratamiento VAA

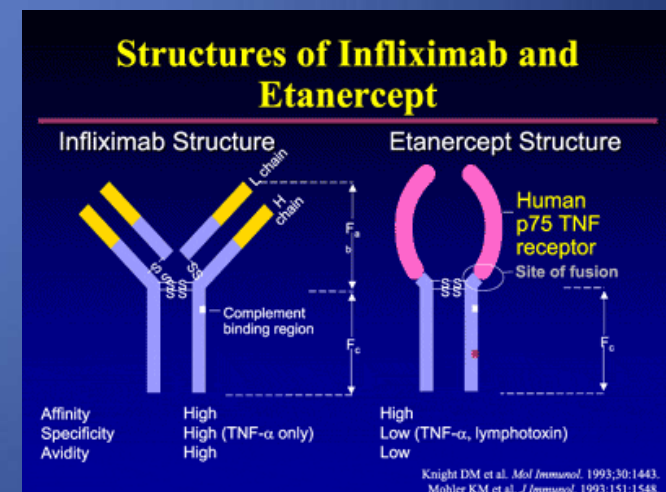
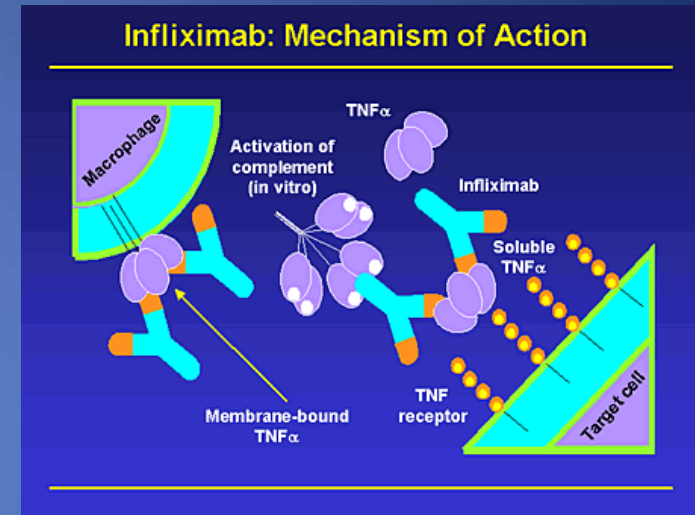
- Enfermedad progresiva en 5% casos
- Intolerancia a CF, especialmente después de administraciones repetidas
- Efectos adversos CF: dosis total acumulada
- Riesgo de infertilidad
- Remisión no sostenida
- Inmunosupresión no dirigida
- Riesgo de cáncer e infecciones
- Terapia de mantenimiento no acorde con el riesgo de recidiva

Pronóstico VAA

- Remisión 70%
- Recaídas 30-40% pacientes
- Mortalidad en primer año:
 - 50% infecciones
 - 19% vasculitis activa
 - 15% eventos cardiovasculares
- Factores de mal pronóstico:
 - Edad > 65 años
 - BVAS > 15
 - FG < 15 ml/min

Bloqueadores TNF- α

- Tumor necrosis alfa (TNF- α) interviene en la patogenia de las VAA. *In vitro*, incrementa la habilidad de los neutrófilos para degranularse en presencia de ANCA, y se halla expresado en las lesiones vasculíticas y especialmente en los granulomas (GPA)
- Mecanismo de acción Infliximab y Etanercept es distinto: Infliximab (anticuerpo quimérico monoclonal específico) se une a la forma soluble del TNF- α y los receptores de membranas del TNF- α , y causa apoptosis celular, mientras que etanercept (proteína de fusión compuesta por una inmunoglobulina humana unida a 2 receptores del TNF- α) impide que el TNF- α se una a las membranas celulares



Bloqueadores TNF- α

- INFLIXIMAB: no estudios randomizados. Estudios piloto o case reports, con resultados discordantes

Prospective Study of TNF α Blockade with Infliximab in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Systemic Vasculitis

ANTHONY BOOTH,* LORRAINE HARPER,[†] TARIQ HAMMAD,[‡] PAUL BACON,[†]
MEGAN GRIFFITH,[§] JEREMY LEVY,[‡] CAROLINE SAVAGE,[†]
CHARLES PUSEY,[‡] and DAVID JAYNE*

J Am Soc Nephrol 15: 717–721, 2004

Conclusion: TNF α blockade with infliximab was effective at inducing remission in 88% of patients with antibody-associated systemic vasculitis and permitted reduction in steroid doses. Severe infections were seen in 21% of patients, and despite continued infliximab, 20% of initial responders experienced disease flares. Infliximab is a promising new therapy for vasculitis both as a component of initial therapy and in the management of refractory disease. These results need confirmation in larger randomized trials.

Rheumatology 2002;41:1303–1307

Effectiveness of TNF- α blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis

P. Lamprecht, J. Voswinkel, T. Lilienthal, B. Nolle¹, M. Heller², W. L. Gross and A. Gause

Department of Rheumatology, University of Lübeck and Rheumaklinik Bad Bramstedt, Lübeck, ¹Department of Ophthalmology and ²Department of Diagnostic Radiology, Christian Albrechts University of Kiel, Kiel, Germany

Conclusion. The data suggest that infliximab may provide an effective and more specific therapeutic option in the treatment of active WG refractory to standard treatment.

Efficacy against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients

P. Bartolucci, J. Ramanoelina, P. Cohen, A. Mahr, P. Godmer, C. Le Hello and L. Guillevin

Rheumatology 2002;41:1126–1132

Infliximab efficacy and safety against refractory systemic necrotising vasculitides: long-term follow-up of 15 patients

L Josselin, A Mahr, P Cohen, C Pagnoux, G Guaydier-Souquières, G Hayem, C Job-Deslandre, F Liferman, J Pourrat and L Guillevin

Ann Rheum Dis 2008;67:1343–1346

Bloqueadores TNF- α

- ETANERCEPT: estudio WGET, randomizado, doble ciego (180 pacientes), objetivo: mantenimiento de la remisión.
- Tratamiento inducción: PDN + CF o PDN + MTX.
Mantenimiento remisión: Etanercept 25 mg/2 x semana sc o placebo. Supresión PDN a los 6 meses.

Etanercept plus Standard Therapy for Wegener's Granulomatosis

The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group*

N Engl J Med 2005;352:351-61.

CONCLUSIONS

Etanercept is not effective for the maintenance of remission in patients with Wegener's granulomatosis. Durable remissions were achieved in only a minority of the patients, and there was a high rate of treatment-related complications.

➤ Remisión 69% vs 75%

➤ neoplasias sólidas

Bloqueadores TNF- α : conclusiones

- Los resultados del estudio WGET podrían estar condicionados por la dosis administrada y por su distinto mecanismo de acción respecto a Infliximab. No obstante, no se aconseja su uso en las VAA.
- INFLIXIMAB puede ser útil como tratamiento de segunda línea, en pacientes con formas refractarias de la enfermedad, y/o en pacientes con recidivas frecuentes. No existen estudios randomizados.

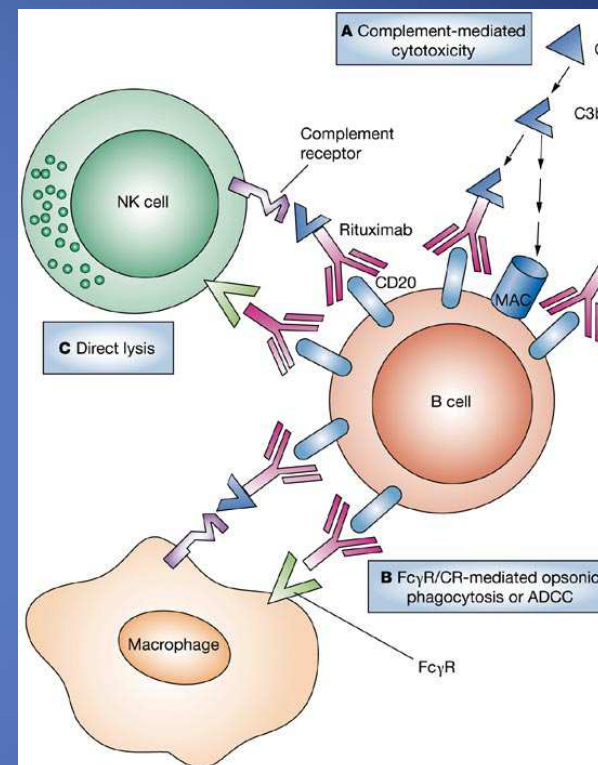
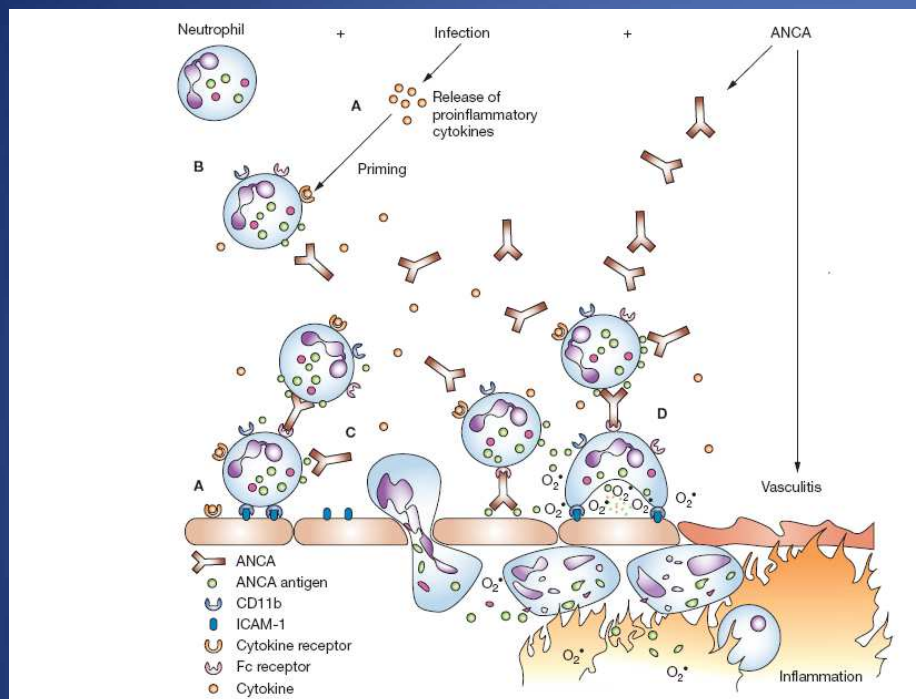
Biologic agents in systemic vasculitis

Charles F Henderson¹ and Philip Seo^{†,1}

¹5501 Hopkins Bayview Circle, JHAAC, Room 1B.1A, Johns Hopkins University Division of Rheumatology, MD 21224, USA

Int J Clin Rheumatol. 2011 ; 6(4): 453–462

Terapia anti-CD20



- La activación de los linfocitos B juega un papel importante en la etiopatogenia de las VAA mediante la producción de anticuerpos que pueden activar a los neutrófilos.

B Cell Targeted Therapies in Autoimmune Diseases

DAVID A. ISENBERG

The Journal of Rheumatology 2006, Volume 33 Supplement 77

Should rituximab be used to treat antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis?

O Flossmann, R B Jones, D R W Jayne and R A Luqmani

Ann Rheum Dis 2006;65;841-844

“Response to rituximab may vary depending on the disease manifestation”

Rituximab for Refractory Wegener's Granulomatosis

Report of a Prospective, Open-Label Pilot Trial

Karina A. Keogh, Steven R. Ytterberg, Fernando C. Fervenza, Kimberly A. Carlson, Darrell R. Schroeder, and Ulrich Specks

Am J Respir Crit Care Med Vol 173. pp 180-187, 2006

Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations

P M Aries, B Hellmich, J Voswinkel, M Both, B Nölle, K Holl-Ulrich, P Lamprecht and W L Gross

Ann Rheum Dis 2006;65;853-858; originally published online 3 Nov 2005;

Rituximab for Refractory Wegener's Granulomatosis

Report of a Prospective, Open-Label Pilot Trial

Karina A. Keogh, Steven R. Ytterberg, Fernando C. Fervenza, Kimberly A. Carlson, Darrell R. Schroeder, and Ulrich Specks

Am J Respir Crit Care Med Vol 173. pp 180–187, 2006

Induction of Remission by B Lymphocyte Depletion in Eleven Patients With Refractory Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

Karina A. Keogh,¹ Mark E. Wylam,¹ John H. Stone,² and Ulrich Specks¹

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 52, No. 1, January 2005, pp 2

Long-term observation of patients with

Conclusions. Rituximab is an effective and well-tolerated treatment for patients with ANCA-associated vasculitis and should be strongly considered in severely affected patients who do not respond to standard therapy or in those in whom cytotoxic therapy bears a high risk of morbidity.

D. F. Fervenza

Rheumatology 2006;45:1432–1436

Rituximab Is Effective in the Treatment of Refractory Ophthalmic Wegener's Granulomatosis

Simon R. J. Taylor,¹ Alan D. Salama,² Lavnish Joshi,³ Charles D. Pusey,²
and Susan L. Lightman¹

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 60, No. 5, May 2009, pp 1540–1547

Treatment of orbital inflammation with rituximab in Wegener's granulomatosis

B. Baslund¹, A.K. Wiencke², N. Rasmussen³, M. Faurschou¹, P.B. Toft⁴

Clin Exp Rheumatol 2012; 30 (Suppl. 70):
S7-S10.

A Multicenter Survey of Rituximab Therapy for Refractory Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis

Rachel B. Jones,¹ Alastair J. Ferraro,² Afzal N. Chaudhry,¹ Paul Brogan,³ Alan D. Salama,⁴
Kenneth G. C. Smith,⁵ Caroline O. S. Savage,² and David R. W. Jayne¹

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 60, No. 7, July 2009, pp 2156–2168

65 pacientes

375 mg/m² x 4 vs 1g x 2

75% (49) RC, 23% (15) PR, 1 NR

62 % stop IS

57% (49) recaída

Conclusion. Rituximab was effective remission induction therapy for refractory ANCA-associated vasculitis in this study. There was no difference in efficacy between the 2 main treatment regimens. Continuing immunosuppression did not reduce relapses. Relapses occurred, but re-treatment was effective and safe. There was no clear influence of rituximab on the frequency of serious adverse events. ANCA and B cell levels lacked sufficient sensitivity to guide the timing of re-treatment.

Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis

John H. Stone, M.D., M.P.H., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Robert Spiera, M.D., Philip Seo, M.D., M.H.S., Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D., E. William St. Clair, M.D., Anthony Turkiewicz, M.D., Nadia K. Tchao, M.D., Lisa Webber, R.N., Linna Ding, M.D., Ph.D., Lourdes P. Sejismundo, R.N., B.S.N., Kathleen Mieras, C.C.R.P., David Weitzkamp, Ph.D., David Ikle, Ph.D., Vicki Seyfert-Margolis, Ph.D., Mark Mueller, B.S., C.C.R.P., Paul Brunetta, M.D., Nancy B. Allen, M.D., Fernando C. Fervenza, M.D., Ph.D., Duvuru Geetha, M.D., Karina A. Keogh, M.D., Eugene Y. Kissin, M.D., Paul A. Monach, M.D., Ph.D., Tobias Peikert, M.D., Coen Stegeman, M.D., Ph.D., Steven R. Ytterberg, M.D., and Ulrich Specks, M.D., for the RAVE-ITN Research Group*

N Engl J Med 2010;363:221-32.

RAVE

METHODS

We conducted a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, noninferiority trial of rituximab (375 mg per square meter of body-surface area per week for 4 weeks) as compared with cyclophosphamide (2 mg per kilogram of body weight per day) for remission induction. Glucocorticoids were tapered off; the primary end point was remission of disease without the use of prednisone at 6 months.

Se incluyeron 197 pacientes con VAA de nuevo diagnóstico o con enfermedad recidivante (randomización 1:1).
Ambos grupos recibieron 1-3 pulsos de MTPDN + prednisona 1 mg/kg/día

➤50% insuficiencia renal
➤28% hemorragia alveolar

Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal grave (creat > 4 mg/dl) y/o hemorragia pulmonar grave (ventilación mecánica)

No se incluyeron pacientes ANCA negativos (formas limitadas WG)

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.*

Variable	Rituximab Group (N= 99)	Control Group (N= 98)	P Value
Age at onset of symptoms (yr)	54.0±16.8	51.5±14.1	0.26
Sex (%)			0.29
Male	46	54	
Female	54	46	
ANCA-associated vasculitis type (%)			0.61
Wegener's granulomatosis†	75	76	
Microscopic polyangiitis	24	24	
Indeterminate	1	0	
Newly diagnosed at enrollment (%)	48	49	0.62
Pre-enrollment disease duration in patients with relapsed disease (yr)	6.5±6.7	5.3±7.4	0.31
Pre-enrollment exposure to cyclophosphamide in patients with relapsed disease (%)	82	74	0.10
Disease-assessment scores			
BVAS/WG‡	8.5±3.2	8.2±3.2	0.38
Physician's global assessment	5.7±2.4	5.6±2.4	0.67
Vasculitis Damage Index	1.4±1.8	1.0±1.4	0.17
	37.2±9.8	38.6±11.9	0.38
	41.7±13.2	44.0±11.4	0.20
	56	66	0.12
	20	16	0.48
	27	26	0.78
	61	56	0.52
	0	1	0.50
	2	0	0.50
	52	54	0.83
Alveolar hemorrhage	27	24	0.54
Endobronchial lesions	4	9	0.15
Nodules or cavities	18	28	0.12
Other lung infiltrate	25	21	0.53
Pleurisy	8	9	0.78
Respiratory failure	2	0	0.50

Resultados

- 63 (64%) pacientes tratados con RTX alcanzaron el objetivo primario (remisión sin uso de prednisona a los 6 meses) vs 52 (53%) en el grupo control (no inferioridad del RTX)
- RTX fue mas eficaz que la CF para alcanzar la remisión en pacientes con enfermedad recidivante ($p= 0.01$).
- RTX fue igual de eficaz que la CF induciendo la remisión en pacientes con enfermedad renal moderada (creat < 4 mg/dl) o hemorragia alveolar no grave.
- 50% pacientes C-ANCA + del grupo RTX y 17% del grupo control presentaron ANCA negativos a los 6 meses y 40% vs 41% de los pacientes P-ANCA +.

Table 2. Adverse Events at 6 Months.*

Variable	Rituximab Group (N = 99)	Control Group (N = 98)	Total (N = 197)
Total no. of selected adverse events†	31	33	64
>1 Selected adverse event — no. of patients (%)	22 (22)	32 (33)	54 (27)
Annual rate of selected adverse events — %	5	6	6
Specific selected adverse events — no. of events (%)†			
Death	1 (1)	2 (2)	3 (2)
Cancer	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Leukopenia (≥grade 2)	3 (3)	10 (10)	13 (7)
Thrombocytopenia (≥grade 3)	3 (3)	1 (1)	4 (2)
Infection (≥grade 3)	7 (7)	7 (7)	14 (7)
Hemorrhagic cystitis	1 (1)	1 (1)	2 (1)
Venous thrombotic event	6 (6)	9 (9)	15 (8)
Cerebrovascular accident	0	0	0
Hospitalization due to disease or treatment	8 (8)	2 (2)	10 (5)
No diferencias significativas, pero el periodo de seguimiento fue muy corto			
All adverse events ≥grade 3 and serious adverse events — no.	79	78	157
All non-disease-related adverse events ≥grade 3 and serious adverse events — no.	58	53	111
Patients with ≥1 non-disease-related adverse event — %	29	29	58
All adverse events ≥grade 3 and serious adverse events leading to treatment discontinuation — no.	6	8	14
Grade 3 adverse events — no.	61	77	138
≥1 Grade 3 adverse event — no. of patients (%)	22 (22)	32 (33)	54 (27)
Grade 4 adverse events — no.	11	5	16
≥1 Grade 4 adverse event — no. of patients (%)	8 (8)	4 (4)	12 (6)
Grade 5 adverse events (death) — no.	1 (1)	2 (2)	3 (2)

Limitaciones del estudio

- No se incluyeron formas graves
- No se incluyeron formas limitadas ANCA negativas (WG)
- El periodo de seguimiento fue muy corto
- No se evaluó la necesidad de retratamiento con RTX

CONCLUSIONS

Rituximab therapy was not inferior to daily cyclophosphamide treatment for induction of remission in severe ANCA-associated vasculitis and may be superior in relapsing disease. (Funded by the National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, Genentech, and Biogen; ClinicalTrials.gov number, NCT00104299.)

Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis

Rachel B. Jones, M.R.C.P., M.D., Jan Willem Cohen Tervaert, M.D., Ph.D., Thomas Hauser, M.D., Raashid Luqmani, D.M., F.R.C.P., F.R.C.P.(E.), Matthew D. Morgan, M.R.C.P., Ph.D., Chen Au Peh, F.R.A.C.P., Ph.D., Caroline O. Savage, Ph.D., F.R.C.P., F.Med.Sci., Mårten Segelmark, M.D., Ph.D., Vladimir Tesar, M.D., Ph.D., Pieter van Paassen, M.D., Ph.D., Dorothy Walsh, B.S.C.N., Michael Walsh, M.D., F.R.C.P.(C.), Kerstin Westman, M.D., Ph.D., and David R.W. Jayne, M.D., F.R.C.P., for the European Vasculitis Study Group

RITUXIVAS

N Engl J Med 2010;363:211-20.

METHODS

We compared rituximab with cyclophosphamide as induction therapy in ANCA-associated vasculitis. We randomly assigned, in a 3:1 ratio, 44 patients with newly diagnosed ANCA-associated vasculitis and renal involvement to a standard glucocorticoid regimen plus either rituximab at a dose of 375 mg per square meter of body-surface area per week for 4 weeks, with two intravenous cyclophosphamide pulses (33 patients, the rituximab group), or intravenous cyclophosphamide for 3 to 6 months followed by azathioprine (11 patients, the control group). Primary end points were sustained remission rates at 12 months and severe adverse events.

- No tratamiento de mantenimiento en el grupo RTX (33 pacientes)

Resultados

- 76% (25/33) pacientes en el grupo RTX y 82% (9/11) en el grupo control lograron el *end point*: remisión mantenida a los 12 meses
- 96% pacientes grupo RTX y 89% grupo control solo recibían 5 mg prednisona al día a los 9 meses
- 6 de los 8 pacientes del grupo RTX que precisaron diálisis a la entrada en el estudio, alcanzaron remisión mantenida y 5 pudieron discontinuarla
- 42% (14/33) pacientes en el grupo RTX y 36% (4/11) en el grupo control, presentaron efectos adversos graves
- 6 pacientes (18%) del grupo de RTX y 2 del grupo control (18%) fallecieron en los 12 primeros meses (tiempo medio hasta la muerte 81 días, edad media al fallecer 76 años, FG inicial 9 ml/min)

Table 2. Adverse Events.*

Events	Rituximab Group (N=33)		Control Group (N=11)	
	All Events	Patients with ≥1 Event	All Events	Patients with ≥1 Event
	no.	no. (%)	no.	no. (%)
Grade 1–5 events†				
Grade 1 or 2	37	21 (64)	14	6 (55)
Grade 3, 4, or 5	31	14 (42)	12	4 (36)
All	68	25 (76)	26	7 (64)
Serious events				
Events requiring hospitalization or life-threatening events	27	12 (36)	9	4 (36)
Cancer	2	2 (6)‡	0	0
Death	6	6 (18)	2	2 (18)
All	35	16 (48)	11	4 (36)
Types of events				
Serious infections	7	6 (18)	3	2 (18)
All infections	19	12 (36)	7	3 (27)
All infusion reactions	2	2 (6)	0	0
Neutropenia	2	2 (6)	1	1 (9)
Thrombocytopenia	1	1 (3)	0	0
Hypogammaglobulinemia	1	1 (3)	0	0

El alto porcentaje de infecciones pudo ser debido al uso concomitante de CF y RTX , ya que todas se produjeron en la fase inicial del tratamiento

Limitaciones del estudio

- No se evaluó la duración de la remisión mas allá de los 12 meses de seguimiento

CONCLUSIONS

A rituximab-based regimen was not superior to standard intravenous cyclophosphamide for severe ANCA-associated vasculitis. Sustained-remission rates were high in both groups, and the rituximab-based regimen was not associated with reductions in early severe adverse events. (Funded by Cambridge University Hospitals National Health Service Foundation Trust and F. Hoffmann–La Roche; Current Controlled Trials number, ISRCTN28528813.)

RITUXIVAS versus RAVE

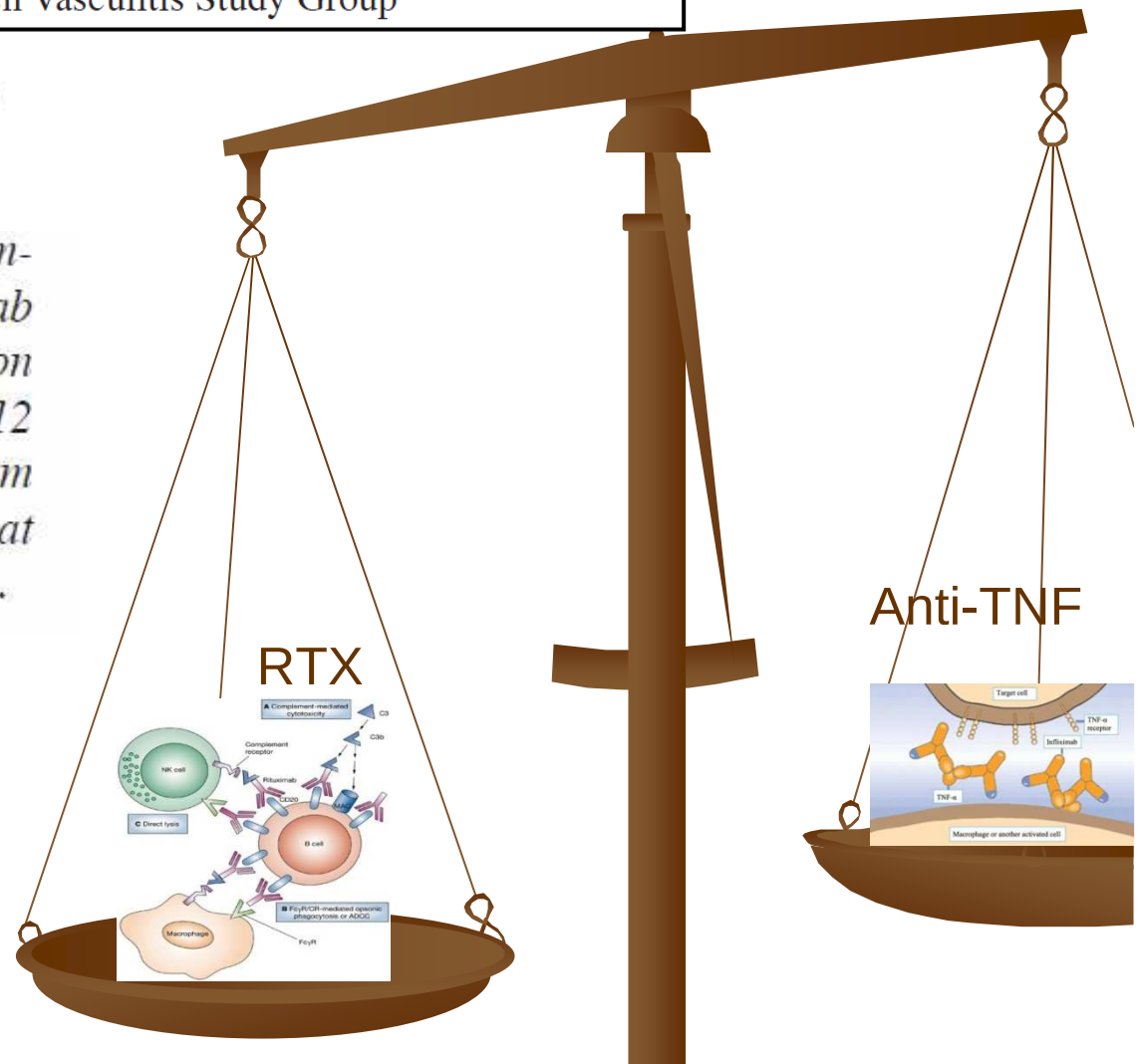
- En el estudio RITUXIVAS todos los pacientes presentaban afección renal, mientras que en el RAVE solo el 50% (análisis subgrupos RAVE : RTX igual de efectivo que CF en pacientes con afección renal)
- Cuando se diseñó el estudio RITUXIVAS no habían suficientes datos que avalasen la eficacia del RTX en el tratamiento de las VAA, y se permitió la administración inicial de CF, mientras que en el estudio RAVE se administró RTX sin otros inmunosupresores. Los resultados del estudio RAVE cuestionan la administración conjunta de CF y RTX
- Los efectos adversos fueron similares en pacientes tratados con RTX que en tratados con CF; ello cuestiona si RTX puede reemplazar a CF
- El corto periodo de seguimiento en ambos estudios no permitió establecer la eficacia a largo plazo del tratamiento con RTX

Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow-up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients

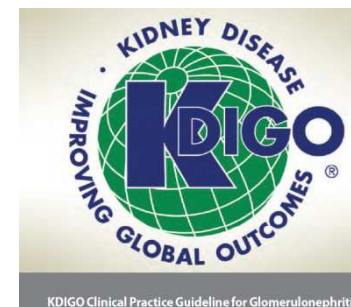
M. de Menthon¹, P. Cohen¹, C. Pagnoux¹, M. Büchler², J. Sibilia³, F. Détrée⁴,
M. Gayraud⁵, M. Khellaf⁶, C. Penalba⁷, B. Legallier⁸, L. Mouthon¹,
L. Guillevin¹, for the French Vasculitis Study Group

*Clin Exp Rheumatol 2011; 29 (Suppl. 64):
S63-S71.*

Conclusions. Our observations demonstrate the usefulness of infliximab and/or rituximab to obtain remission of refractory WG with a trend at M12 favouring rituximab. During long-term follow-up, rituximab was better able at obtaining and maintaining remission.



GUIAS KDIGO 2012



13.1: Initial treatment of pauci-immune focal and segmental necrotizing GN

13.1.1: We recommend that cyclophosphamide and corticosteroids be used as initial treatment. (1A)

13.1.2: We recommend that rituximab and corticosteroids be used as an alternative initial treatment in patients without severe disease or in whom cyclophosphamide is contraindicated. (1B)

13.6: Treatment of resistant disease

13.6.1: In ANCA GN resistant to induction therapy with cyclophosphamide and corticosteroids, we recommend the addition of rituximab (1C), and suggest i.v. immunoglobulin (2C) or plasmapheresis (2D) as alternatives.



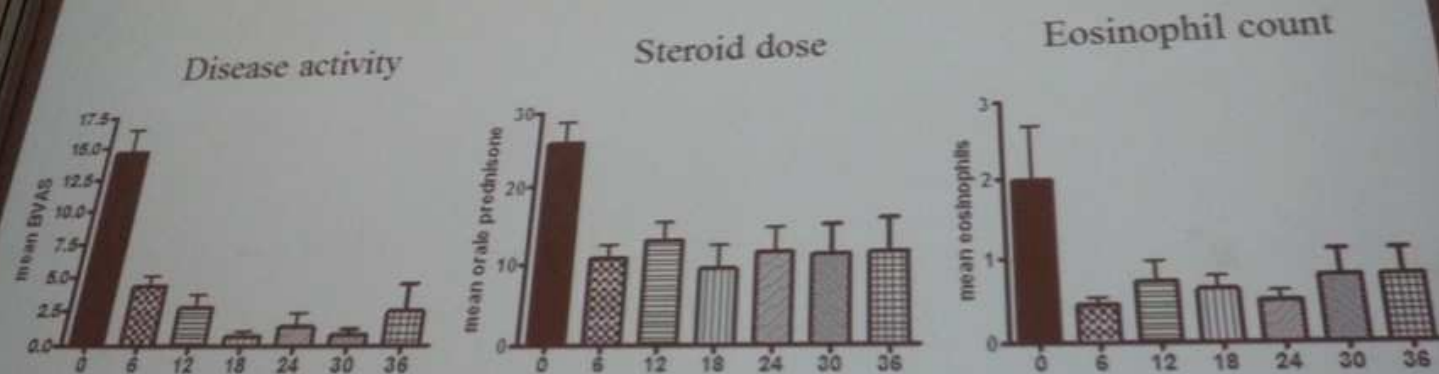
Summary & Conclusions

- RTX can replace CYC for remission induction in ANCA-associated vasculitis.
- One course of RTX ($375 \text{ mg/m}^2 \times 4$) is as effective as 18 months of standard therapy.
- RTX does not need to be combined with other agents (CYC, MTX, AZA) in AAV management.
- Patients with increased risk for relapse may need retreatment when B cells reconstitute.
- RTX appears to be effective for remission maintenance for chronically relapsing PR3-ANCA positive patients.
- We don't know:
 - Which newly diagnosed patient will relapse after the first remission induction with RTX
 - How best to prevent relapses in these patients after B cell reconstitution



Rituximab in EGPA (Churg-Strauss)

- 26/30 (87%) sustained remission
- 18/30 (39%) continued oral steroid dependent asthma
- Median time to flare 18 months (single RTX)



Arnaud Hot et al, 16th International Vasculitis ANCA workshop P 38



Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis

Ulrich Specks, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Philip Seo, M.D., Robert Spiera, M.D., Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D., and John H. Stone, M.D., M.P.H., for the RAVE-ITN Research Group*

N Engl J Med 2013;369:417-27.

AUGUST 1, 2013

- Estudio RAVE: comparación eficacia de un único ciclo de RTX versus CF (2m/kg, vo) + AZA (2mg/kg) en pacientes con VAA y afección orgánica severa
- 197 pacientes incluidos (99 RTX y 98 CF) de Dic 04 a jun 08: RC en 64% RTX vs 53% CF, a los 6 meses
- A los 12 y 18 meses: 48% y 39% respectivamente, en el grupo RTX mantenían remisión completa, versus 39% y 33% en el grupo CF+ AZA
- RTX fue superior a CF + AZA en mantenimiento RC a los 6 meses ($p=0.01$) y a los 12 meses ($p=0.009$), pero no a los 18 meses ($p=0.06$), en los 101 pacientes con enfermedad recidivante a la entrada en estudio



Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis

Ulrich Specks, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Philip Seo, M.D., Robert Spiera, M.D., Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D.,

N Engl J Med 2013;369:417-27.

AUGUST 1, 2013

- No diferencia en cuanto a la duración de la remisión, ni frecuencia y gravedad de recidivas, ni en cuanto a efectos adversos excepto menor frecuencia leucopenia y neumonía en grupo RTX
- 146 (74%) pacientes alcanzaron remisión completa en los primeros 18 meses de seguimiento: 76 pacientes (75%) en el grupo RTX vs 70 (71%) en grupo CF
- 24/76 (32%) pacientes que alcanzaron RC en grupo RTX, presentaron recaída antes de los 18 meses, versus 20/70 (29%) de los tratados con CF + AZA
- Tiempo medio hasta recidiva: 176 ± 91.2 días en grupo RTX versus 142 ± 99.2 días en grupo CF + AZA ($p = 0.16$)



Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis

Ulrich Specks, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Philip Seo, M.D., Robert Spiera, M.D.,
Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D.,

N Engl J Med 2013;369:417-27.

AUGUST 1, 2013

- Los pacientes con enfermedad recidivante a la entrada en estudio, que recibieron RTX presentaron recaídas menos graves que los tratados con CF + AZA
- Presentaron un mayor riesgo de recaída:
 - pacientes PR3 + que los MPO + ($p < 0.001$)
 - pacientes afectados de GPA que los afectados de PAM
 - pacientes con enfermedad recidivante a la entrada en el estudio
- La gravedad de afección renal a la entrada en el estudio no se relacionó con mayor riesgo de recidiva
- En el momento de la recidiva: los CD20 se habían reconstituido en el 88% de pacientes tratados con RTX y 55% de tratados con CF + AZA



Efficacy of Remission-Induction Regimens for ANCA-Associated Vasculitis

Ulrich Specks, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Philip Seo, M.D., Robert Spiera, M.D., Carol A. Langford, M.D., M.H.S., Gary S. Hoffman, M.D., Cees G.M. Kallenberg, M.D., Ph.D.,

N Engl J Med 2013;369:417-27.

AUGUST 1, 2013

- El incremento o reaparición de ANCA no se asoció con mayor riesgo de recaída, pero solo 1 paciente en el grupo RTX y 2 en el grupo CF + AZA presentaron recaída con ANCA negativos y CD20 indetectables

CONCLUSIONS

In patients with severe ANCA-associated vasculitis, a single course of rituximab was as effective as continuous conventional immunosuppressive therapy for the induction and maintenance of remissions over the course of 18 months. (Funded by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases and others; RAVE ClinicalTrials.gov number, NCT00104299.)

Conclusiones y recomendaciones

- CF y RTX son igual de eficaces en la inducción de remisión en las VAA, pero se recomienda administración de RTX en:
 - pacientes que han presentado múltiples recidivas
 - cuando la CF no es eficaz
 - pacientes jóvenes en edad fértil
 - pacientes que han recibido altas dosis de CF

Conclusiones y recomendaciones

- RTX no puede prescribirse solo como ahorrador de corticoides
- la edad no es un factor limitante para la administración de RTX, pero su perfil de eficacia no es suficiente para indicarlo como fármaco de primera línea en el tratamiento de inducción de remisión en ancianos
- no se recomienda la administración conjunta de RTX y otros inmunosupresores a dosis completa, si bien debe evaluarse su uso conjunto en dosis mas bajas
- no se recomienda readministración de RTX en pacientes que han presentado citopenias (neutropenia, neumonía)



Late-Onset Neutropenia After Rituximab Treatment

Case Series and Comprehensive Review of the Literature

Ofir Wolach, MD, Osnat Bairey, MD, and Meir Lahav, MD

Medicine • Volume 89, Number 5, September 2010

Late-Onset Neutropenia Following Rituximab Therapy in Rheumatic Diseases: Association With B Lymphocyte Depletion and Infections

Daniel Tesfa,¹ Sofia Ajeganova,¹ Hans Hägglund,¹ Birgitta Sander,¹ Bengt Fadeel,² Ingiöld Hafström,¹ and Jan Palmblad¹

ARTHRITIS & RHEUMATISM

Vol. 63, No. 8, August 2011, pp 2209–2214

***Conclusion.* In patients treated with rituximab for rheumatic diseases, late-onset neutropenia is a clinically significant adverse event associated with marked B lymphocyte depletion and severe infections. The incidence of late-onset neutropenia appears to vary with autoimmune disease type.**

- En los pacientes tratados con RTX se recomienda:
 - administrar cotrimoxazol para prevenir las infecciones por PJ
 - tratamiento tuberculostático si se precisa
 - vacunación para influenza lo antes posible
 - control de las gammaglobulinas (IgG, IgM)
 - en pacientes con hipogammaglobulinemia se aconseja seguir las pautas de tratamiento establecidas para pacientes con inmunodeficiencia
 - no se recomienda la administración sistemática de inmunoglobulinas intravenosas
 - Monitorización de los CD19

Conclusiones y recomendaciones

- no se recomienda administración inicial de RTX en pacientes excluidos en los estudios multicéntricos:
 - pacientes con PAGE (CSS)
 - pacientes que no requieren administración de CF
 - pacientes con hemorragia alveolar grave o insuficiencia renal rápidamente progresiva y grave (creat > 354 $\mu\text{mol/l}$)
 - enfermedad granulomatosa con riesgo vital o funcional (afección ORL limitada, estenosis traqueal o bronquial, pseudotumor orbitario, paquimeningitis)

Conclusiones y recomendaciones

- En las formas refractarias y/o recidivantes se recomienda la administración de RTX cuando el tratamiento con CF ha fracasado
 - RTX parece más eficaz que CF
 - El re-tratamiento con RTX es eficaz si el paciente presenta una recidiva
- El tratamiento de mantenimiento con RTX podría ser útil para prevenir las recaídas
- La eficacia de RTX 375mg/m² x 4 semanas y RTX 1g x 2 semanas es similar

Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten year experience at a single center. Cartin.Ceba R, Golbin JM, Fervenza FC, Specks U. Arthritis Rheum Nov 2012

Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Smith RM, Jones RB, Jayne DR. Arthritis Rheum Nov 2012

Efficacy and safety of rituximab as maintenance therapy for relapsing granulomatosis with polyangiitis-a case series. Knight A, Hallenberg H, Baecklund E. Clin Rheumatol 2013

Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis : results from a single centre. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Rheumatology 2013