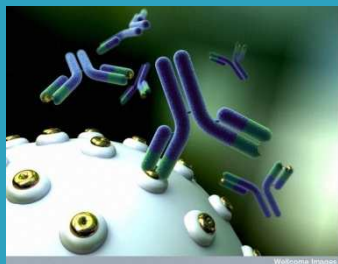




Novedades en VASCULITIS

Dra. Roser Solans Laqué
Servicio de Medicina Interna
Unidad de Enfermedades sistémicas autoinmunes
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona. Universitat
Autònoma de Barcelona (U.A.B.)





TERAPIA BIOLOGICA VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA

► Recomendaciones 2013:

- pacientes con múltiples recidivas
- cuando la CF no es eficaz
- pacientes jóvenes en edad fértil
- pacientes que han recibido altas dosis de CF
- edad: no factor limitante

► Dudas ?

- Igual de útil en PAG con manifestaciones granulomatosas?
- Pauta dosificación RTX en inducción de remisión: 375 mg/m² x 4 o 1 gramo x 2 ?
- administración conjunta con otros IS?
- re-tratamiento si recidiva, si reconstitución CD19 o pauta fija?
- re-tratamiento con la misma pauta o menor dosis?
- monitorización niveles séricos gammaglobulinas?

Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients

Rheumatology 2014;53:532-539

EFICACIA en PAG ?

- ▶ 80 pacientes VAA refractarias o recidivantes: 70 (80%) PAG, 9 MPA (11%) y 1 (1%) PAGE, de 14 centros (solo 1 paciente RTX tto. inicial)
- ▶ 75% afección ORL, 71% pulmonar, 55% renal (32, 44%, formas granulomatosas)
- ▶ 96% ANCA +: 84% PR3-ANCA, 14% MPO-ANCA
- ▶ 54 pacientes 375 mg/m² x 4 y 26 1 gr x 2: IGUAL DE EFICAZ
- ▶ 25% RTX + IS (AZA, MTX, MMF)
- ▶ 50% > 2 recaídas pre-RTX
- ▶ Seguimiento medio: 18 meses (12-37)
- ▶ 23% recaídas a los 12 meses
- ▶ infecciones graves 11 (15%)

Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients

Journal of Autoimmunity 50 (2014) 135–141

- ▶ 66 pacientes con PAG (2002–13), tiempo medio seguimiento 34.2 ± 26.2
- ▶ Dosis inicial $375 \text{ mg/m}^2 \times 4$ en 97,2%
- ▶ Pauta fija mantenimiento: RTX $500 \text{ mg/6 meses} \times 18 \text{ m}$
- ▶ IS retirados en 75.8% casos
- ▶ Respuesta 68.8% casos a 6 m
- ▶ 12.1% recaídas (12 pacientes), mayoría > 2 años
- ▶ Tiempo medio recaída desde ultimo RTX: $13.5 \pm 14.7 \text{ m}$
- ▶ lesiones granulomatosas no peor respuesta a RTX
- ▶ hipogammaglobulinemia mas frecuente con dosis acumulada RTX $> 5 \text{ g}$
- ▶ 1.6% infecciones graves

Effectiveness of Rituximab for the Otolaryngologic Manifestations of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's)

LINDSAY LALLY,¹ ROBERT S. LEBOVICS,² WEI-TI HUANG,¹ AND ROBERT F. SPIERA¹

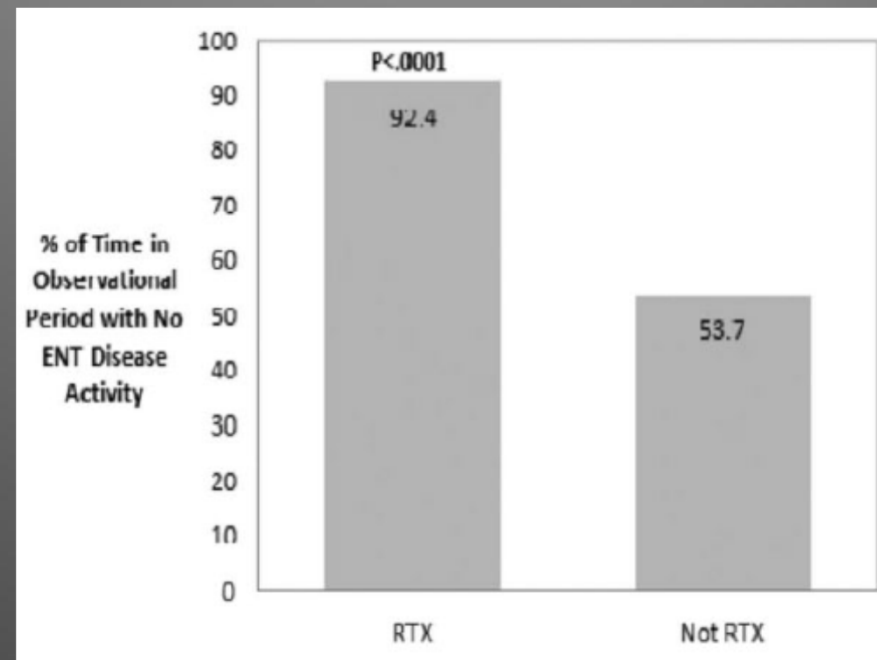
Arthritis Care & Research
Vol. 66, No. 9, September 2014, pp 1403–1409

- ▶ Periodo observación: 2003–2013
- ▶ Grupo RTX: enfermedad mas grave (48% vs 26%, $p = 0.027$) y mas afección ORL (94% vs 73%, $p = 0.004$)
- ▶ Ningún paciente recibió RTX en combinación con otros IS. Solo CS

Table 1. Demographics*

Variable	RTX never (n = 48)	RTX ever (n = 51)	P
Age, mean $\pm$ SD years	52.4 $\pm$ 15.5	47.3 $\pm$ 14.4	0.1
Sex			0.38
Male	13 (27)	18 (35)	
Female	35 (73)	33 (65)	
Extent of disease			0.027
Limited	34 (74)	26 (52)	
Severe	12 (26)	24 (48)	
ANCA			0.39
PR3	38 (88)	38 (79)	
MPO	3 (7)	4 (8)	
Negative	2 (5)	6 (13)	
Disease manifestations			
General	8 (17)	17 (33)	0.06
Skin	5 (11)	4 (8)	0.63
Eye	14 (30)	25 (29)	0.97
ENT	45 (94)	51 (100)	0.7
Lung	24 (50)	34 (67)	0.09
Renal	7 (15)	14 (27)	0.12
ENT manifestations			
Bloody nasal discharge	22 (46)	31 (61)	0.14
Sinusitis	35 (73)	39 (76)	0.68
Subglottic inflammation	28 (58)	26 (51)	0.46
Conductive hearing loss	14 (29)	19 (37)	0.39
Sensorineural hearing loss	2 (4)	7 (14)	0.1
ENT damage	35 (73)	48 (94)	0.004

- ▶ Los pacientes tratados con RTX presentaron menor actividad ORL durante el seguimiento, que los tratados con MTX, AZA, CF o TMP-SM
- ▶ RTX parece superior a la terapia IS convencional en pacientes con afección ORL



PAUTA DOSIFICACION RTX ?

Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: a multicentre retrospective study on 80 patients

Rheumatology 2014;53:532-539

Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients

Journal of Autoimmunity 50 (2014) 135-141

- ▶ Igual eficaz pauta dosificación 375mg/m² x 4 que 1 gramo x 2, en inducción de remisión

Induction treatment of ANCA-associated vasculitis with a single dose of rituximab

Rheumatology 2014;53:1395–1403

- ▶ Dosis única RTX 375mg/m²
- ▶ 19 pacientes: 17 (89%) con enfermedad generalizada y 2 (11%) con enfermedad grave (creatinina > 500 µM)
- ▶ 8 recibieron RTX en combinación con otros IS (CF o MMF)
- ▶ Tiempo medio seguimiento: 11,5 meses (1,5–36,9)
- ▶ 80% RC a los 3 meses
- ▶ Tiempo medio hasta reconstitución células B: 9,2 meses y hasta recidiva/re-tratamiento 27 meses

TABLE 2 Summary data for patient cohort (*n* = 19)

Age, median (range), years		61 (19–87)
Male, <i>n</i> (%)		5 (26)
Duration since diagnosis, mean (range), years		3.3 (0–12.6)
Ethnicity, <i>n</i> (%)	White	16 (84)
	Asian	3 (16)
ANCA positivity, <i>n</i> (%)	MPO	9 (47)
	PR3	10 (53)
Primary indication for rituximab, <i>n</i> (%)	Active nephritis	10 (53)
	Extra-renal disease	9 (47)
	First presentation	5 (26)
	Relapse	14 (74)
Dialysis dependent, <i>n</i> (%)		4 (21)
eGFR, mean (S.E.M.), ml/min		42.4 (6.8)
BVAS at time of rituximab, median (range)		7 (2–18)
Additional immunosuppression, <i>n</i> (%)	CYC	2 (11)
	MMF	6 (32)
	Corticosteroids	18 (95)
Mean prednisolone dose, mg	Rituximab treatment	20
	6 weeks	14
	12 weeks	9
	26 weeks	6
Re-treatment with rituximab, <i>n</i> (%)	Disease relapse	2 (11)
	PR	1 (5)
	Transient BCD	1 (5)
	Failed to deplete	1 (5)

60% pacientes RC sostenida 8 semanas

Solo 5 pacientes re-tratados, 2 preventivamente

Periodo seguimiento muy corto

Long-Term Maintenance Therapy Using Rituximab-Induced Continuous B-Cell Depletion in Patients with ANCA Vasculitis

Clin J Am Soc Nephrol 9: 736–744, 2014

- ▶ 172 pacientes tratados con RTX (2006–13), 57% MPO+
- ▶ RTX 1 gr. cada 4 meses
- ▶ IS retirados a los 2–4 meses de RTX
- ▶ RC (BVAS/WG=0) en 100% casos, pero 50% ANCA–MPO persistieron + y 25% ANCA–PR3
- ▶ Recidiva (BVS/WG ≥ 2) en 25% casos (n=35) y recidiva mayor (BVAS(WG ≥ 3) en 5% (n=9). En 100% se obtuvo RC añadiendo CS + IS

- ▶ Bajo % de recidivas mayores

- ▶ 10 éxitus

Table 4. Patients with ANCA vasculitis undergoing continuous B-cell depletion who died

Deaths	Age (yr)	Gender	Cause
1	72	Woman	COPD exacerbation
2	71	Man	End stage pulmonary fibrosis
3	70	Man	Normal pressure hydrocephalus
4	73	Man	Urolith-induced uroseptic shock
5	53	Man	HCV end stage liver disease
6	87	Man	Heart failure
7	83	Woman	Myocardial infarction
8	83	Woman	Lung cancer
9	90	Woman	Aortic stenosis
10	70	Man	Found dead at home

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HCV, hepatitis C virus.

Table 3. Adverse events of ANCA vasculitis patients undergoing continuous B cell depletion

Adverse Events	<i>n</i>
Infections requiring hospitalization	25
Pulmonary	9
Disease-related hospitalizations	7
Flare	2
Tracheal/subglottic stenosis	5
Hypogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dl) on RTX	17
Late-onset neutropenia ^a	17
Requiring hospitalization	4
Requiring GCSF (filgrastim)	13
Other events requiring hospitalization	52
Renal	6
Cardiac	12
Gastrointestinal	12
Orthopedic	7
Malignancy (bladder cancer)	1
Neuro	5
Miscellaneous	8
Malignancies	2
Melanoma	0
Nonmelanoma skin cancer	ND
Bladder cancer	1
Lung cancer	1
Major infusion reactions ^b	1
Delayed	1

10%

Rituximab With or Without a Conventional Maintenance Agent in the Treatment of Relapsing Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's)

ARTHRITIS & RHEUMATOLOGY
Vol. 66, No. 10, October 2014, pp 2862–2870

- ▶ Estudio retrospectivo, 105 pacientes, PAG recidivante, tratados con al menos 1 curso de RTX 375 mg/m² x 4 o 1 gr x 2
- ▶ RC: BVAS/WG = 0 y RP: BVAS/WG ≥ 1
- ▶ Indicación RTX: enfermedad recidivante (n=85), enfermedad persistente (n=15), mantenimiento remisión (n=5)
- ▶ BVAS/GW diagnostico: 8 (4–10)
- ▶ 50% manifestaciones ORL, 30% afección renal

- ▶ 28 (27%) pacientes RTX 375 mg/m² x 4, y 77 (73%) 1 gr x 2
- ▶ CF discontinuada tras RTX en todos los pacientes
- ▶ 47 pacientes tratados con IS (MTX, AZA, MMF)
- ▶ 42 no IS
- ▶ 89 remisión tras RTX, y no re-tratados preventivamente con RTX

- ▶ Periodo libre de recaída superior en pacientes que recibieron algún IS (AZA, MTX, MMF) y CS en combinación con RTX (n=42, p= 0.04)
- ▶ 52 pacientes ninguna recidiva
- ▶ 48 pacientes (48%) al menos 1 recidiva
- ▶ Tiempo medio hasta recidiva 13 meses (7-20)

CONTROL NIVELES GAMMAGLOBULINAS

Risk factors for severe bacterial infections in patients with systemic autoimmune diseases receiving rituximab

Clin Rheumatol (2014) 33:799–805

- ▶ Mayor riesgo infección si:
 - niveles bajos inmunoglobulina G
 - Dosis prednisona > 15 mg/día
 - Insuficiencia renal grave

- ▶ no clara pauta de mantenimiento con RTX
- ▶ no claro si debe retratarse basándose en reconstitución células B, preventivamente o si recidiva
- ▶ no claro si mas riesgo de infección con RTX

Tocilizumab for the Treatment of Patients With Refractory Takayasu Arteritis

(Int Heart J 2013; 54: 405-411)

Tocilizumab in refractory aortitis: a study on 16 patients and literature review

Clin Exp Rheumatol 2014; 32 (Suppl. 82): S79-S89.

7 TAK- Aortitis
7 ACG-Aortitis
1 policondritis recidivante

Conclusion. *TCZ appears to be effective and relatively safe in patients with inflammatory aortitis refractory to corticosteroids or to other biologic immunosuppressive drugs.*