



Revisión

Rituximab como terapia de mantenimiento en las vasculitis asociadas a ANCA: ¿cómo, cuándo y por qué?



Marco A. Alba y Luis Felipe Flores-Suárez*

Clínica de Vasculitis Sistémicas Primarias, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, México Distrito Federal, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 5 de abril de 2015

Aceptado el 7 de junio de 2015

On-line el 6 de agosto de 2015

Palabras clave:

Rituximab

Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo

Tratamiento

Mantenimiento

Granulomatosis con poliangitis

Poliangitis microscópica

R E S U M E N

Las vasculitis asociadas a ANCA son enfermedades autoinmunes crónicas que se caracterizan por inflamación y destrucción de vasos de pequeño tamaño. El rituximab es un tratamiento efectivo para la fase de inducción de estas patologías. Durante los últimos años, varios estudios no controlados han reportado que también es eficaz durante la fase de mantenimiento terapéutico. En estas series, el fármaco se administró solo durante las recaídas, a intervalos fijos o sobre la base en cambios en algunos biomarcadores. Los resultados del estudio MAINRITSAN mostraron que el rituximab es superior a la azatioprina como terapia de mantenimiento en estas enfermedades. Este trabajo de revisión resume la información más reciente sobre el uso de rituximab como opción para la fase de mantenimiento de las vasculitis asociadas a ANCA, detallando su efectividad, los diversos protocolos de administración, el perfil de seguridad y el uso potencial de biomarcadores para guiar el tratamiento.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Rituximab as maintenance therapy for ANCA associated vasculitis: how, when and why?

A B S T R A C T

ANCA-associated vasculitides (AAV) are chronic autoimmune diseases characterized by inflammation and destruction of small vessels. Rituximab is now licensed for use as a remission-induction agent in the treatment of these disorders. During recent years, several non-controlled studies have suggested that rituximab may be of value in maintaining disease remission in AAV. In these series, 3 techniques have been tried: "watch-and-wait", repeated cycles in fixed intervals, or administration based on proposed biomarkers. More importantly, the results of the MAINRITSAN trial showed that this anti-CD20 agent is superior to azathioprine for preventing major relapses in AAV. This review summarizes current information regarding the effectiveness, timing, dosing, duration and safety of rituximab as a valid option for remission maintenance.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Rituximab

Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies

Treatment

Maintenance

Granulomatosis with polyangiitis

Microscopic polyangiitis

Introducción

Las vasculitis asociadas a anticuerpos dirigidos contra antígenos del citoplasma de los neutrófilos (ANCA) son un grupo de enfermedades multisistémicas que se caracterizan por inflamación necrosante de vasos de diámetro pequeño¹. Bajo el término de vasculitis asociadas a ANCA (VAA) se incluyen la granulomatosis con poliangitis (GPA, Wegener), la poliangitis microscópica

(PAM) y la granulomatosis eosinofílica con poliangitis (GPEA, Churg-Strauss)¹.

El rituximab (RTX), un anticuerpo monoclonal quimérico que integra la región variable anti-CD20 de una inmunoglobulina (Ig) murina con la región constante de una IgG1 humana, es una de las alternativas terapéuticas aprobadas para la fase de inducción tanto en la GPA como en la PAM². Durante los últimos años, algunos estudios han evaluado el uso de RTX como tratamiento de mantenimiento en estas vasculitis.

En este trabajo de revisión se detalla la información existente sobre la efectividad del RTX para mantener la remisión en las VAA. Para ello, se realizó una búsqueda en la base de datos de la Librería

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: felipe98@prodigy.net.mx (L.F. Flores-Suárez).

Nacional de Medicina de Estados Unidos de América (PubMed) de artículos en inglés o castellano publicados entre enero del 2001 y enero del 2015. Los términos incluidos en ambos idiomas fueron: ANCA, vasculitis, granulomatosis con poliangeitis, poliangeitis microscópica y granulomatosis de Wegener en combinación con rituximab, anti-CD20, tratamiento de mantenimiento y terapia biológica. Los artículos relevantes se obtuvieron en su versión completa y fueron revisados y analizados por ambos autores. También se identificó información destacada en los resúmenes de los congresos internacionales de reumatología realizados durante los últimos 5 años. Este trabajo no incluye el empleo de RTX en GEPA, que ha sido revisado recientemente en esta misma revista³.

Tratamiento de mantenimiento de las vasculitis asociadas a anticuerpos dirigidos contra antígenos del citoplasma de los neutrófilos

El tratamiento de la GPA y PAM incluye 2 etapas distintas, una de inducción (con inmunosupresión intensa) y una de mantenimiento. El objetivo esta última es prevenir las recaídas y limitar la toxicidad farmacológica.

A pesar de que el tratamiento inicial con ciclofosfamida (CFM), RTX o metotrexato (MTX) en combinación con dosis elevadas de glucocorticoides (GC) consigue la remisión parcial o completa del 75-90% de los pacientes con VAA^{4,5}, el 11-57% de los mismos presentan recaídas mientras se encuentran en tratamiento con azatioprina (AZA) o MTX⁶⁻⁸. Aunque la mayoría son leves, algunas pueden ser graves, lo que puede provocar daño orgánico agregado, secuelas funcionales permanentes o incluso la muerte. Además de las complicaciones inherentes de la enfermedad, el 40% de los pacientes presentan efectos adversos relacionados directamente con la terapia empleada, por ejemplo, infecciones, osteoporosis o complicaciones cardiovasculares^{9,10}.

Con este panorama, es claro que existe la necesidad de mejorar ciertos aspectos de la terapia de mantenimiento. Entre las asignaturas pendientes destacan: 1) optimización en la reducción de dosis y duración de la terapia de los fármacos que la constituyen, ya que la mayoría de las recaídas ocurren durante el descenso de los GC/inmunosupresores (IS) o después de su suspensión¹¹; 2) identificación temprana de pacientes con alto riesgo de recaídas, por ejemplo aquellos con GPA, enfermedad del tracto respiratorio alto, positividad de PR3-ANCA, colonización nasal por *Staphylococcus aureus* o persistencia de ANCA en el momento de iniciar AZA¹²⁻¹⁶; 3) desarrollo de tratamientos individualizados donde se tomen en cuenta no solo las diferencias clínicas y étnicas, sino las asociaciones histológicas, serológicas y genéticas^{11,17}, y 4) evaluación de nuevos fármacos, como abatacept (*clinicaltrials.gov*, NCT02108860o), belimumab (*estudio BREVAS*, NCT01663623) o el fármaco evaluado en este trabajo, RTX.

Fundamentos para el uso de rituximab en las vasculitis asociadas a anticuerpos dirigidos contra antígenos del citoplasma de los neutrófilos

La evidencia a distintos niveles indica que los linfocitos B tienen un papel muy importante en las VAA: 1) el número de células B activadas se asocia a la actividad y la gravedad de la enfermedad¹⁸; 2) los ANCA, anticuerpos posiblemente involucrados en la patogénesis de estas vasculitis, son producidos por linfocitos B^{19,20}; 3) en biopsias nasales, pulmonares y tejido orbitario de pacientes con GPA se han identificado células B autorreactivas, adyacentes a células PR3-ANCA positivas, que forman estructuras semejantes a folículos linfoides, que desaparecen después del tratamiento con RTX²¹⁻²⁴, y 4) los linfocitos B son el blanco principal de la CFM, fármaco fundamental en el tratamiento de estas vasculitis²⁵.

La unión del RTX al CD20 provoca la depleción rápida y sostenida de los linfocitos B premaduros y maduros (reduciendo los precursores de células plasmáticas) por diversos mecanismos, que incluyen citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (mediada por macrófagos y células asesinas naturales), lisis mediada por complemento, inducción de apoptosis y sensibilización a GC y citotóxicos²⁶. Además, el fármaco es capaz de inhibir la interacción entre células B y T autorreactivas e incrementa la población de linfocitos T reguladores²⁷⁻³⁰.

Terapia de mantenimiento con rituximab

La información sobre el uso de RTX como tratamiento de mantenimiento deriva de un reciente ensayo clínico aleatorizado (MAINRITSAN) y de algunos estudios observacionales (tabla 1).

Ensayos clínicos

El MAINRITSAN es el primer y único estudio aleatorizado que comparó RTX y AZA como tratamiento de mantenimiento en pacientes con GPA (n=87), PAM (n=23) o vasculitis limitada al riñón (n=5)³¹. El estudio (controlado, abierto y multicéntrico) incluyó a 115 pacientes (80% con nuevo diagnóstico, 20% con enfermedad recurrente) en remisión completa, después de terapia de inducción con GC y CFM. El protocolo de mantenimiento se basó en la administración de prednisona (aproximadamente 5 mg/día durante al menos 18 meses) en combinación con AZA (n=58, 2 mg/kg/día durante un año, 1,5 mg/kg/día por 6 meses y 1,0 mg/kg/día durante los últimos 4 meses) o RTX (n=57, 500 mg inicialmente en los días 0 y 14 y después cada 6 meses, totalizando 5 aplicaciones). El porcentaje de pacientes con recaídas graves (reaparición o empeoramiento de la vasculitis con manifestaciones que ponían en riesgo la vida o que afectaban un órgano esencial, como el cerebro o el corazón) al mes 28 de seguimiento (desenlace primario) fue del 5% (n=3) en pacientes tratados con RTX y del 29% (n=17) en los tratados con AZA, demostrándose una clara superioridad del anticuerpo monoclonal (p=0,002). Entre los pacientes que recayeron con AZA, 8 lo hicieron durante el primer año, 2 entre los meses 12-22 y 7 después la suspensión total del medicamento (meses 24-28). En el caso de RTX, los pacientes recayeron al mes 8, 22 y 24. En cuanto a recaídas menores, la frecuencia de sucesos adversos o la incidencia de infecciones, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Aunque los resultados del estudio con RTX son muy prometedores, con uno de los índices de recaídas más bajos reportados en estas vasculitis, resulta llamativo que el 41% de los rebrotos registrados en el grupo de la AZA ocurrieron cuando el medicamento había sido suspendido, subestimando posiblemente el efecto terapéutico del medicamento. Sin embargo, el protocolo de mantenimiento con AZA es semejante al que se utilizó previamente en 2 ensayos clínicos a gran escala con el mismo tipo de pacientes y cuyos resultados son semejantes a lo observado en el MAINRITSAN^{5,8}. Como ocurre con otros IS³², es posible que el tratamiento con AZA o RTX por un período más prolongado que el evaluado en el MAINRITSAN se relacione con un mayor índice de remisiones sostenidas, lo cual deberá evaluarse en estudios clínicos con mayor tiempo de seguimiento.

En resumen, MAINRITSAN demostró que la combinación de dosis bajas de GC y RTX a intervalos fijos (cada 6 meses, duración promedio del efecto terapéutico³³) puede considerarse una alternativa válida, eficaz y segura para mantener la remisión de pacientes con VAA, principalmente enfermos con GPA de nuevo diagnóstico. Actualmente, se encuentran en desarrollo 2 estudios clínicos que evaluarán RTX como terapia de mantenimiento. El primero, el MAINRITSAN 2 (*Clinicaltrials.gov* NCT01731561), comparará 2 estrategias de administración de RTX (500 mg fijo cada 6

Tabla 1

Estudios relacionados al tratamiento de mantenimiento con RTX (intervalos fijos)

Referencia-año	Seguimiento (meses)	Población de estudio	Inducción ^a	Esquema de mantenimiento RTX ^a	Recaídas	Seguridad	Comentario
³⁹ 2010	12 meses (n = 39) 24 meses (n = 20)	GPA/PAM Rec/Ref (n = 39)	CFM o RTX	1 g cada 4 meses por 2 años	7,6% Índice de recaída: 5,0/100 años-paciente	5% EA graves	Disminución del 87% al 30% de pacientes con IS
⁴¹ 2012	38 (21-97)	GPA (85%)/PAM Rec/Ref (90%) Nuevo Dx (10%) (n = 28)	CFM o RTX o MTX	375 mg/m ² cada 6 meses (n = 13) 1 g bianual (n = 4) 1 g cada 12 meses (n = 3) Otros esquemas (n = 8) Infusiones promedio: 4 (2-10)	7% Índice de recaída: 2,0/100 años-paciente	1 EA grave (infección) 3 pacientes con infecciones leves	Uso concomitante de IS en más del 50% de los pacientes tratados con RTX
³⁸ 2012	52,8 (32,4-74,4)	GPA Rec/Ref (n = 53)	CFM o RTX	375 mg/m ² /semana × 4 (90%) o 1 g cada 2 semanas × 2 (10%) cuando había reconstitución de linfocitos B o aumento de ANCA-PR3 vs. RTX solo en recaídas	0% pacientes tratados de forma <i>preventiva</i> vs. 32 recaídas en no protocolizados	30 infecciones (9 respiratorias)	Tratamiento basado en biomarcadores Todos los rebrotes precedidos por aumento en ANCA o linfocitos B
³⁷ 2012	55 (19-62)	GPA/PAM Rec/Ref (n = 73)	Múltiples, incluyendo biológicos	1 g cada 6 meses × 2 años (n = 45) vs. RTX solo en recaídas (n = 28) Dosis acumulada tratados regularmente: 6 (2-11) g 1 g cada 15 días 1 vez al año 1 g bianual Dosis acumulada: 8 (2-13) g	12% en tratados de forma <i>preventiva</i> vs. 72% no protocolizados a los 24 meses (26% vs. 81% a 48 meses)	EA graves 47% RTX vs. 32% no-RTX (infecciones graves 27% vs. 21%)	Descenso importante de GC, el 38% suspende completamente IS se suspenden en el 95%
⁴⁵ 2013	47 (2-88)	GPA Rec/Ref (80%) Nuevo Dx (20%) (n = 35)	RTX	1 g cada 15 días 1 vez al año 1 g bianual Dosis acumulada: 8 (2-13) g	23% Índice de recaída: 6,6/100 años-paciente	26% infecciones graves 37% suspenden RTX	Disminución de GC de 22 mg a 5 mg/día, el 21% suspende completamente El 50% con enf. granulomatosa Descenso importante de GC con el tratamiento
⁴⁴ 2014	34,2 (8-60)	GPA Rec/Ref (95%) Nuevo Dx (5%) (n = 66)	RTX	500 mg cada 6 meses × 1,5 años Dosis acumulada: 4,6 ± 1,7 g	12% Índice de recaída: 11,2/100 años-paciente Solo 5 pacientes recayeron en los primeros 2 años de tratamiento	21 EA graves El 13,6% de los pacientes con infecciones	
⁴³ 2014	59 (44,5-73,3)	GPA (90%)/PAM Rec/Ref (97%) Nuevo Dx (3%) (n = 69)	CFM o RTX	1 g cada 6 meses × 2 años Dosis acumulada: 6 g	13% El 40% después de la suspensión total de RTX (34 meses promedio remisión continua)	93 EA graves en 36 pacientes El 29% infecciones graves (57% del tracto respiratorio)	El 90% de los pacientes logran suspender IS y el 48% GC Incluye a pacientes de la serie (4)
⁴⁰ 2014	84 meses	GPA (43%)/PAM Rec/Ref y Nuevo Dx (n = 172)	CFM o RTX	1 g cada 4 meses	20% (recaídas graves 5%) Promedio en remisión: 2,1 años	El 14% infecciones graves (36% pulmonares)	Supervivencia comparable con población general Incluye a pacientes de la serie (1)
⁴² 2014	18 (12-37)	GPA (88%)/PAM Rec/Ref (n = 80)	Múltiples, incluyendo RTX	375 mg/m ² cada 6 meses (26%) 500 mg cada 6 meses (14%) 1 g cada 6 meses (11%) Otros	El 20% tratados con RTX vs. 44% sin el fármaco	22 EA graves 15% infecciones 5% pacientes fallecieron	Demuestra la gran variabilidad en la administración de RTX

Todas las series reportadas son cohortes observacionales de un único centro, excepto (9) (retrospectiva multicéntrica).

CFM: ciclofosfamida; Dx: diagnóstico; EA: eventos adversos; Gc: glucocorticoides; GPA: granulomatosis con poliangitis; IS: inmunosupresores; MTX: metotrexato; PAM: poliangitis microscópica; Rec/Ref: recidivante/refractaria; Ref: referencia; RTX: rituximab.

^a Tanto el tratamiento de inducción como el de mantenimiento incluyeron GC.

Modificada de Keogh et al.⁵⁴ y McAdoo y Pusey⁸⁴.

meses vs. 500 mg en caso de aumento en los niveles de linfocitos CD19+ o ANCA). El otro estudio, RITAZAREM (NCT01697267), evaluará a pacientes con VAA refractaria a quienes se les administrará RTX (1 g de cada 4 meses) o AZA durante 2 años.

Estudios observacionales

Existen algunas diferencias y limitaciones de los estudios que a continuación se revisan, que deben ser tomadas en cuenta para una correcta interpretación de las conclusiones derivadas de los mismos. Estas series han evaluado poblaciones heterogéneas, la dosis y la forma de administración del RTX ha sido variable, y hay diferencias con el protocolo de mantenimiento reportado, ya que el medicamento se utilizó: 1) a intervalos fijos, estrategia denominada de *prevención*; 2) dependiendo de marcadores serológicos, como la elevación del nivel de ANCA o la reconstitución de linfocitos B, o bien 3) solo al momento de las recaídas.

Rituximab a intervalos fijos (preventivo)

Esta estrategia se ha convertido en la más utilizada durante los últimos años, reportándose porcentajes de remisión sostenida (seguimiento 36-48 meses) del 74-100% (en comparación con el 19-56% en pacientes no tratados con RTX de manera regular)³⁴⁻⁴⁵. En la *tabla 1* se resumen las características de los principales estudios.

Aunque las dosis e intervalos son variables, la administración de 1 g cada 4-6 meses durante 2 años es la que se ha utilizado con mayor frecuencia^{37,39-41,42}. En algunos protocolos el RTX se continuó por más de 24 meses, por lo que estos pacientes podían haber recibido ≥ 10 ciclos del medicamento^{38,40,43}. A diferencia del ensayo clínico aleatorizado MAINRITSAN, en la gran mayoría de los estudios observacionales la población de estudio predominante fue de pacientes con GPA recurrente o refractaria (edad promedio de 40,5-52 años), con un número menor de pacientes con nuevo diagnóstico^{37,41,44}.

Con esta forma de administración, el tiempo promedio entre las recaídas y la primera y última dosis del anticuerpo monoclonal es de 11-29 y 9-15 meses, respectivamente^{34,37,42-45}. De manera interesante, un estudio con un amplio período de seguimiento (5 años) demostró que después de suspender el medicamento (24 meses), el 50% de los pacientes se mantuvieron en remisión sostenida, mientras que el resto recayó en los 3 años posteriores a la última dosis de RTX⁴³.

En cuanto a la toxicidad farmacológica, aunque la dosis acumulada del medicamento es mayor en estos pacientes, la frecuencia de efectos adversos (incluyendo infecciones), es semejante a la reportada en estudios donde el RTX se administraba solo durante las recaídas³⁴⁻⁴⁵. Sin embargo, debe remarcar que una limitación de la administración preventiva de mantenimiento con RTX es que se corre el riesgo de sobretratar a aquellos pacientes (aproximadamente el 40%) que experimentarían remisión prolongada tras un único ciclo de inducción con RTX⁴⁶. Desafortunadamente, por el momento no existen medios para identificar a estos pacientes.

Otro dato importante derivado de estos estudios es que el uso *preventivo* de RTX permitió, en la mayoría de los pacientes reportados, la reducción de la dosis de PDN (inicialmente de 20-30 mg/qd a < 5 mg/qd)^{34,40,41,43,44}. Además, el 70-95% de los enfermos tratados fueron capaces de suspender totalmente otra terapia inmunosupresora (micofenolato de mofetilo, AZA o MTX) y el 21-48% el tratamiento con GC^{37,39,41,43,45}.

En este sentido, es importante señalar el papel coadyuvante que podrían tener los IS clásicos en el tratamiento de mantenimiento con RTX, fundamentalmente en pacientes con enfermedad recurrente o refractaria. La administración de AZA, MTX, leflunomida o micofenolato de mofetilo en combinación con RTX como tratamiento de mantenimiento se ha reportado en algunos estudios no controlados^{39,40,44,45,47}. Un estudio con un importante número

de enfermos con GPA (n=89) reportó que después de 2 años de seguimiento, aquellos pacientes tratados con AZA o MTX en combinación con RTX tenían un índice de recaídas significativamente menor que aquellos tratados solo con RTX (55% vs. 70%, $p=0,04$)⁴⁷. Estos resultados contrastan con el subanálisis de 40 pacientes de la serie de *Rhee et al.*³⁹, donde la suspensión sistemática de los inmunosupresores antes del inicio de RTX no se asoció a un aumento en la frecuencia de rebrotes. En cuanto a las complicaciones terapéuticas, algunos estudios han reportado que el uso concomitante de micofenolato de mofetilo y principalmente CFM está relacionado con una mayor predisposición a infecciones graves⁴⁵, mientras que en otras series no hubo un aumento en el número de eventos adversos⁴⁷. Por el momento, los datos disponibles no permiten formular conclusión clara sobre el uso coadyuvante de los IS y el RTX; sin embargo, es recomendable evitar la combinación del fármaco con CFM a dosis plenas, debido al aumento en el número de efectos adversos graves⁴⁸.

Rituximab con base en niveles de biomarcadores

Un estudio retrospectivo de pacientes con GPA (n=53) con enfermedad refractaria (actividad granulomatosa 40%, vasculítica 60%) comparó la administración de RTX solo en caso de nuevas recaídas (36%) contra un protocolo individualizado (64%) con infusión del medicamento con base en el aumento de PR3-ANCA o linfocitos B en mediciones seriadas³⁸. Al final del período de seguimiento (mediana 4,4 años, rango intercuartil 2,7-6,2), no hubo ningún episodio de reactivación entre los pacientes tratados con base en el cambio del título de ANCA o repoblación de linfocitos B (promedio de 4 ciclos recibidos de RTX) en contraste con 32 recaídas (índice de recaídas 13,8/100 años paciente) en el grupo de pacientes que no recibieron el medicamento de manera regular.

Rituximab en recaídas

El seguimiento de los pacientes tratados con un único ciclo de RTX en el ensayo clínico RAVE demostró que si bien esta terapia tiene resultados semejantes a los obtenidos con la combinación de CFM/AZA, no es suficiente para mantener una remisión prolongada, pues aproximadamente el 60% de los enfermos recaerán durante el seguimiento (18 meses)^{13,46}.

Ante esta evidencia, en algunos centros se adoptó como medida terapéutica el retratamiento con RTX solo en casos de recaídas, observándose que el medicamento (a dosis de linfoma o de artritis reumatoide [AR]) suele ser igual de efectivo (y seguro) que la terapia anti-CD20 inicial^{23,36,49}. En la fase abierta del RAVE^{5,50}, 26 pacientes (92% GPA) recibieron RTX ante recaídas graves entre los meses 6 a 18 de iniciado el estudio, lográndose la remisión en aproximadamente el 90% de los casos (el 50% también logró suspender el uso concomitante de GC). Estos estudios también han demostrado que el RTX es más efectivo que la CFM en mantener la remisión en pacientes con enfermedad recurrente previa⁴⁶.

Aunque parece ser que el tratamiento de las recaídas con RTX es efectivo, esta modalidad de administración tiene la desventaja de exponer a los pacientes al daño derivado de la enfermedad y posiblemente a mayores dosis acumuladas de PDN (fármaco que suele incrementarse como medida inicial). Además, ya que el RTX suele administrarse a dosis plenas de inducción, esto podría conllevar un coste económico adicional cuando se compara con dosis menores únicas administradas 1 o 2 veces al año, como se hace en los protocolos de *prevención*.

Predictores de recaídas después del tratamiento con rituximab

Un interrogante persistente es si existen biomarcadores capaces de pronosticar con exactitud aquellos pacientes que recaerán

durante el tratamiento con RTX. Hasta el momento, la evaluación de las 2 pruebas de laboratorio más ampliamente exploradas (niveles de linfocitos B y ANCA) ha arrojado conclusiones poco claras^{36,39,45,51}, con publicaciones que abogan a favor^{38,49,52,53} y en contra de su utilidad^{36,37}.

Determinación de anticuerpos dirigidos contra antígenos del citoplasma de los neutrófilos

En la inmensa mayoría de las series reportadas no ha podido establecerse una asociación entre el cambio en los niveles de ANCA y el desarrollo de recurrencias^{5,34,36,37,39,41,44,45,50,54-56}. En estos estudios, el porcentaje de pacientes en quienes estos anticuerpos se tornaron positivos o incrementaron sus niveles, sufriendo recaídas o manteniéndose en remisión fue del 33-77% y del 38-66%, respectivamente, haciendo poco sensible su uso para guiar el tratamiento de mantenimiento. En el único estudio que encontró una asociación entre los niveles de ANCA y las recurrencias se reportó que la seroconversión de estos autoanticuerpos durante el período postratamiento con RTX se asoció a un riesgo 7 veces mayor de presentar recaídas graves⁴³.

En cuanto a la especificidad de los ANCA, recientemente se ha publicado que la presencia de PR3-ANCA, pero no un cambio en el nivel de estos anticuerpos, se relacionó con más riesgo de recaídas a largo plazo^{37,43,46,50}.

Una conclusión importante derivada de los estudios de extensión del RAVE es que la posibilidad de desarrollar una recaída en pacientes tratados con RTX es extremadamente baja si los ANCA son negativos y los linfocitos B permanecen indetectables en sangre periférica^{46,50}. De hecho, solo uno de los 76 pacientes reportados en estos estudios desarrolló un rebrote mientras ambos marcadores estuvieron por debajo del nivel de detección^{46,50}.

Linfocitos B

Al igual que en el caso de los ANCA, las cifras en sangre periférica de estas células no han mostrado ser una prueba con la precisión necesaria para anticipar rebotes^{31,37,39,41,44,56}. Dependiendo del trabajo analizado, se ha descrito que aproximadamente el 50% de las recaídas ocurren antes de la repoblación de células B, que el 44-88% de los pacientes que recaen tienen linfocitos B detectables y que entre el 25 y el 66% de aquellos pacientes en quienes se detectan valores normales de linfocitos B no experimentan recaídas^{5,34,36,37,45,46}. Además, el tiempo entre la reconstitución y el desarrollo de recaídas tampoco es constante, pues algunos pacientes recaen coincidiendo con la repoblación linfocitaria, mientras que otros lo hacen tiempo después (promedio 80 ± 85 días)⁵⁷.

En una de las pocas series donde se encontró una buena correlación entre la reactivación de la VAA y la repoblación de los linfocitos B se reportó que el desarrollo de los rebotes ($n = 32$) estaba siempre precedido por la detección periférica de estas células, con una mediana entre ambos eventos de 8,5 meses³⁸. De manera interesante, en este trabajo todas las recurrencias fueron precedidas o asociadas con aumento de PR3-ANCA.

Un reporte reciente halló que los pacientes cuyos linfocitos B eran detectables durante el primer año después del tratamiento con RTX tenían períodos de remisión más breves en comparación con aquellos que tuvieron repoblación en un tiempo mayor a 12 meses⁴³.

Entre las posibles hipótesis que existen para explicar la mala correlación entre el número de linfocitos B y la actividad de las VAA se incluyen: 1) la existencia de nichos de células B autorreactivas en tejidos o sitios con inflamación activa (principalmente granulomatosa)²⁴; estos grupos celulares estarían protegidos de la actividad farmacológica del RTX, persistiendo activos antes de observarse un aumento linfocitario a nivel periférico^{21,58}; 2) una

dinámica alterada de los niveles de células B debido al efecto sinérgico entre el RTX y otros IS convencionales, como la AZA o la CFM, utilizados frecuentemente en pacientes con enfermedad resistente o refractaria⁵⁹; 3) diferencias raciales entre las poblaciones estudiadas, ya que la eliminación de los linfocitos B depende no solo de la dosis de RTX, sino también de polimorfismos en los receptores de superficie celular (Fc γ R3a)⁶⁰, y 4) definiciones heterogéneas entre los estudios con diversos valores absolutos de células B en sangre periférica y diversos fenotipos evaluados (CD19+ o CD20+), resultado del uso de técnicas de detección (citometría de flujo) con mayor o menor sensibilidad³⁶.

Nuevos biomarcadores

Recientemente se ha publicado que el análisis fenotípico detallado de subpoblaciones de linfocitos B podría tener potencial para la predicción de recaídas. En un estudio de 54 pacientes con AAV se observó que cuando la repoblación de linfocitos B estaba constituida con < 30% de células CD5+ (posiblemente B reguladoras), el tiempo a la primera recurrencia era menor. Esta subpoblación celular también se correlacionó negativamente con la actividad general de la enfermedad⁶¹. De manera semejante, se ha reportado que cuando la reconstitución de linfocitos B se compone principalmente de células de memoria existe un riesgo aumentado de recurrencias⁵³. Esto es similar a lo que ocurre en el lupus eritematoso generalizado, donde la repoblación con una mayor proporción de linfocitos B CD27+ (de memoria) se ha relacionado con un mayor riesgo de rebotes^{62,63}.

Seguridad

La experiencia acumulada en el tratamiento de las neoplasias hematológicas y de la AR indica que el RTX tiene un buen margen de seguridad. En el caso de las VAA, esto parece ser semejante, aunque la seguridad a largo plazo con administraciones repetidas de RTX aún no ha sido demostrada pues la mayoría de los estudios tienen un tiempo de seguimiento relativamente corto.

En los estudios de mantenimiento, el tratamiento anti-CD20+ provocó efectos adversos en el 13-60% de los pacientes^{37,42,43}, siendo las infecciones graves, hipogammaglobulinemia, neutropenia grave o falta de eficacia las principales causas de suspensión, temporal o definitiva, del fármaco^{44,45}.

Reacciones asociadas a la administración

Las reacciones alérgicas leves son el efecto adverso más frecuentemente observado (10-50% de los enfermos)^{33,64,51}. Estas ocurren usualmente durante las 24 h posteriores a su aplicación, manifestándose con fiebre, escalofrío, hiper o hipotensión, fatiga, cefalea, eritema, urticaria, náusea o vómito^{33,51}.

Infecciones

Son la complicación de mayor importancia, reportándose episodios leves o graves en el 7-50% de los enfermos (incidencia de 2,6-15,5/100 años paciente, similar a la CFM)^{5,36,37,42,46,49,50,56,57,65-67}. Las infecciones respiratorias (principalmente de origen viral) y de las vías urinarias son las más frecuentes, seguidas por infecciones mucocutáneas (herpes simple, zóster o candidosis)^{33,36,37,41,46,49,50,65}. Aunque la mayoría de los episodios son leves, el 14-27% de los casos presentan infecciones graves y el 3-29% desarrollan infecciones crónicas^{36,42-45}. Las infecciones por microorganismos oportunistas son raras, siendo el medicamento seguro en pacientes con historia de tuberculosis^{38,39,68}.

Los factores de riesgo reportados para el desarrollo de infecciones graves en estos pacientes son: altas dosis acumuladas de CFM y combinación de RTX con otros citotóxicos^{45,69}. Aunque la presencia de neutropenia o hipogammaglobulinemia podría asociarse con mayor susceptibilidad a complicaciones infecciosas, por el momento no existe evidencia contundente que lo demuestre^{37,38,44}.

Hipogammaglobulinemia

Este efecto adverso se ha reportado en el 26-41% de los pacientes durante algún momento del mantenimiento con RTX, siendo en más del 50% de los casos un evento transitorio y autolimitado^{37,43,70}. En la mayoría de los enfermos, el descenso más notorio en el nivel de inmunoglobulinas se observó en los primeros ciclos del tratamiento (60% del total de los episodios con dosis totales ≤ 2 g y 70% con dosis ≤ 6 g)⁷¹.

Aunque la hipogammaglobulinemia suele ser leve a moderada, aproximadamente el 7% de los enfermos presentan deficiencia grave y/o permanente, que requiere la suspensión del fármaco y sustitución con gammaglobulina por vía intravenosa^{43,44,57,65,72}. En este sentido, este efecto adverso no se ha relacionado directamente con un aumento en el desarrollo de infecciones graves^{37,38,44}, aunque podría ser un elemento que contribuya en pacientes con otras condiciones predisponentes⁷³.

Entre los factores de riesgo que se han asociado con la presencia de hipogammaglobulinemia destacan una dosis acumulada elevada de CFM (previa al inicio de RTX), concentración basal baja de inmunoglobulinas y linfocitos CD4+ y el uso concomitante del anticuerpo monoclonal con citotóxicos^{57,70}. De manera interesante, algunos estudios han reportado que la hipogammaglobulinemia se relaciona con el número de ciclos de RTX^{74,75}. Sin embargo, en series con mayor seguimiento, este dato no ha sido corroborado^{57,65,70,71}.

Neutropenia de inicio tardío

Se presenta en el 3-5% de los pacientes, siendo generalmente de carácter transitorio⁵. En la mayoría de los casos no existen repercusiones clínicas, aunque puede haber casos que requieran del empleo de factor estimulador de colonias^{40,44,76,77}.

Otros efectos adversos

En pacientes con VAA, se han publicado casos de pancitopenia^{33,39}, edema macular⁷⁸ o complicaciones pulmonares graves (enfermedad intersticial)⁴⁸. Además, existen reportes de pacientes con lupus eritematoso generalizado y AR con leucoencefalopatía multifocal progresiva^{79,80}. En VAA, ya hay un caso (no publicado) con esta complicación⁴⁸.

Conclusiones

El RTX ha demostrado ser un medicamento efectivo y seguro en el tratamiento de mantenimiento de las VAA, tanto en enfermedad de reciente diagnóstico como en pacientes con recaídas frecuentes⁴⁸. Sobre la base de lo publicado hasta el momento, la administración de 500 mg a intervalos fijos (2 veces al año) podría ser el modo de administración a recomendar, por su alta eficacia y seguridad, más también es posible que dosis menores puedan ser eficaces en mantener remisión, como se ha descrito en otras enfermedades^{81,82}, o a intervalos mayores de aplicación, lo cual podría ser guiado con el empleo de mejores biomarcadores, así como la respuesta individual al tratamiento.

Aún queda por resolver si el medicamento es más efectivo en grupos específicos, por ejemplo mujeres en edad fértil o pacientes susceptibles de recaídas frecuentes o con mayor riesgo de

infecciones. También debe explorarse cuál es la duración idónea del mantenimiento con RTX. En este sentido, y por analogía con el tratamiento convencional, se recomienda que sea un período entre 18 a 24 meses, aunque no se tiene certeza al respecto en la actualidad⁴⁸. Finalmente, aún queda por saber cuál es el efecto de la dosis acumulada o el impacto económico de diferentes protocolos de administración⁸³.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1–11.
- Alba MA, Flores-Suarez LF. Rituximab for the treatment of ANCA associated vasculitis: The future today? *Reumatol Clin.* 2011;7 Suppl 3:S41–6.
- Munoz SA, Gandino JJ, Orden AO, Allievi A. Rituximab in the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol Clin.* 2015;11:165–9.
- De Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:670–80.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221–32.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2010;304:2381–8.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonienė J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349:36–44.
- Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyvart M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359:2790–803.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310–7.
- Furuta S, Jayne D. Emerging therapies in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:1–6.
- Schonermark U, Gross WL, de Groot K. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10:25–36.
- Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int.* 1994;46:1–15.
- Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2013;65:2441–9.
- Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Hoglund P, Stegeman C, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:542–8.
- Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994;120:12–7.
- Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, Stegeman CA. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2004;51:269–73.
- Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DR, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2012;367:214–23.
- Popa ER, Stegeman CA, Bos NA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:885–94.

19. Jennette JC, Xiao H, Falk RJ. Pathogenesis of vascular inflammation by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1235–42.
20. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest.* 2002;110:955–63.
21. PAPA ER, Franssen CF, Limburg PC, Huitema MG, Kallenberg CG, Tervaert JW. In vitro cytokine production and proliferation of T cells from patients with anti-proteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis, in response to proteinase 3 and myeloperoxidase. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1894–904.
22. Voswinkel J, Mueller A, Kraemer JA, Lamprecht P, Herlyn K, Holl-Ulrich K, et al. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: A comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:859–64.
23. Taylor SR, Salama AD, Joshi L, Pusey CD, Lightman SL. Rituximab is effective in the treatment of refractory ophthalmic Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1540–7.
24. Ferraro AJ, Smith SW, Neil D, Savage CO. Relapsed Wegener's granulomatosis after rituximab therapy – B cells are present in new pathological lesions despite persistent “depletion” of peripheral blood. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23:3030–2.
25. Cupps TR, Edgar LC, Fauci AS. Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J Immunol.* 1982;128:2453–7.
26. Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, Lazzari M, Borleri GM, Bernasconi S, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis. *Blood.* 2000;95:3900–8.
27. Walsh M, Jayne D. Targeting the B cell in vasculitis. *Pediatr Nephrol.* 2009;24:1267–75.
28. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: Results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:64–74.
29. Liossis SN, Sfikakis PP. Rituximab-induced B cell depletion in autoimmune diseases: Potential effects on T cells. *Clin Immunol.* 2008;127:280–5.
30. Leandro MJ, de la Torre I. Translational mini-review series on B cell-directed therapies: The pathogenic role of B cells in autoantibody-associated autoimmune diseases – lessons from B cell-depletion therapy. *Clin Exp Immunol.* 2009;157:191–7.
31. Guillemin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771–80.
32. Springer J, Nutter B, Langford CA, Hoffman GS, Villa-Forte A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Impact of maintenance therapy duration. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:82–90.
33. Pham T, Fautrel B, Gottenberg JE, Goupille P, Hachulla E, Masson C, et al. Rituximab (MabThera) therapy and safety management. *Clinical tool guide.* *Joint Bone Spine.* 2008;75 Suppl 1:S1–99.
34. Moog P, Probst M, Kuechle C, Hauser C, Heemann U, Thuermel K. Single-dose rituximab for remission induction and maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: A retrospective analysis of 17 patients. *Scand J Rheumatol.* 2014;43:519–23.
35. Jose RJ, Chrysochou C, Shurrah AE, New D, Wood GN. Rituximab for rescue and maintenance therapy in rapidly progressive life-threatening antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated systemic vasculitis. *Scand J Urol Nephrol.* 2010;44:459–62.
36. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN, Brogan P, Salama AD, Smith KG, et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:2156–68.
37. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3760–9.
38. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sanchez-Menendez M, Ytterberg SR, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3770–8.
39. Rhee EP, Laliberte KA, Niles JL. Rituximab as maintenance therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:1394–400.
40. Pendergraft WF 3rd, Cortazar FB, Wenger J, Murphy AP, Rhee EP, Laliberte KA, et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:736–44.
41. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Meaux-Ruault N, Grasland A, Zoulim AJLEG, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol.* 2012;39:125–30.
42. Charles P, Neel A, Tieulle N, Hot A, Pugnet G, Decaux O, et al. Rituximab for induction and maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides: A multicenter retrospective study on 80 patients. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:532–9.
43. Alberici F, Smith RM, Jones RB, Roberts DM, Willcocks LC, Chaudhry A, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1153–60.
44. Calich AL, Puechal X, Pugnet G, London J, Terrier B, Charles P, et al. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun.* 2014;50:135–41.
45. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:2041–7.
46. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369:417–27.
47. Azar L, Springer J, Langford CA, Hoffman GS. Rituximab with or without a conventional maintenance agent in the treatment of relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a retrospective single-center study. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:2862–70.
48. Charles P, Bienvenu B, Bonnotte B, Gobert P, Godmer P, Hachulla E, et al. Rituximab: Recommendations of the French Vasculitis Study Group (FVSG) for induction and maintenance treatments of adult, antineutrophil cytoplasm antibody-associated necrotizing vasculitides. *Presse Med.* 2013;42:1317–30.
49. Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:180–7.
50. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Rituximab for the treatment of relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:3151–9.
51. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, D'Cruz DP, Harper L, Luqmani R, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:634–43.
52. Stasi R, Stipa E, del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:1432–6.
53. Venhoff N, Niessen L, Kreuzaler M, Rolink AG, Hassler F, Rizzi M, et al. Reconstitution of the peripheral B lymphocyte compartment in patients with ANCA-associated vasculitides treated with rituximab for relapsing or refractory disease. *Autoimmunity.* 2014;47:401–8.
54. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:262–8.
55. Specks U, Stone JH. Long-term efficacy and safety results of the RAVE trial. *Clin Exp Immunol.* 2011;164:65.
56. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K, Heller M, Ambrosch P, Noelle B, et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): Comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:327–33.
57. Jones RB. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephron Clin Pract.* 2014;128:243–9.
58. Vos K, Thurlings RM, Wijnbrants CA, van Schaardenburg D, Gerlag DM, Tak PP. Early effects of rituximab on the synovial cell infiltrate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:772–8.
59. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, Dorner T, Tony HP. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2377–86.
60. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Sanz I, Rosenblatt J, et al. The relationship of FcγRIIIa genotype to degree of B cell depletion by rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2003;48:455–9.
61. Bunch DO, McGregor JG, Khandoobhai NB, Aybar LT, Burkart ME, Hu Y, et al. Decreased CD5(+) B cells in active ANCA vasculitis and relapse after rituximab. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8:382–91.
62. Vital EM, Dass S, Buch MH, Henshaw K, Pease CT, Martin MF, et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3038–47.
63. Lazarus MN, Turner-Stokes T, Chavele KM, Isonberg DA, Ehrenstein MR. B-cell numbers and phenotype at clinical relapse following rituximab therapy differ in SLE patients according to anti-dsDNA antibody levels. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1208–15.
64. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2004;350:2572–81.
65. Martinez del Pero M, Chaudhry A, Jones RB, Sivasothy P, Jani P, Jayne D. B-cell depletion with rituximab for refractory head and neck Wegener's granulomatosis: A cohort study. *Clin Otolaryngol.* 2009;34:328–35.
66. Roll P, Ostermeier E, Haubitz M, Lovric S, Unger L, Holle J, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: Results from a German registry (GRAID). *J Rheumatol.* 2012;39:2153–6.
67. Pullerits R, Ljevak M, Vikgren J, Bokarewa M. Off-trial evaluation of the B cell-targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: Long-term follow-up from a single centre. *Scand J Immunol.* 2012;76:411–20.
68. Pehlivan Y, Kisacik B, Bosnak VK, Onat AM. Rituximab seems to be a safer alternative in patients with active rheumatoid arthritis with tuberculosis. *BMJ case reports.* 2013:2013.
69. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211–20.
70. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun.* 2015;57:60–5.
71. Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, Lebrecht D, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after

- cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS one*. 2012;7:e37626.
72. Marco H, Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, Catapano F, Burns S, et al. The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:178.
 73. Helena M, Jones RB, Smith RM, Catapano F, Chaundhry AN, Jayne DRW. Hypogammaglobulinaemia and infections following RTX therapy for systemic vasculitis and SLE. *Clin Exp Immunol*. 2011;164:59.
 74. Casulo C, Maragulia J, Zelenetz AD. Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13:106–11.
 75. Knight A, Hallenberg H, Baecklund E. Efficacy and safety of rituximab as maintenance therapy for relapsing granulomatosis with polyangiitis—a case series. *Clin Rheumatol*. 2014;33:841–8.
 76. Tesfa D, Palmblad J. Late-onset neutropenia following rituximab therapy: Incidence, clinical features and possible mechanisms. *Expert Rev Hematol*. 2011;4:619–25.
 77. Hugel B, Solomon M, Harvey E, James A, Wadhwa A, Amin R, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia following rituximab treatment in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1661–4.
 78. Bussone G, Kaswin G, de Menthon M, Delair E, Brezin AP, Guillemin L. Macular oedema following rituximab infusion in two patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:90–2.
 79. Harris HE. Progressive multifocal leucoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:224–5.
 80. White RP, Abraham S, Singhal S, Manji H, Clarke CR. Progressive multifocal leucoencephalopathy isolated to the posterior fossa in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41:826–7.
 81. Gomez-Almaguer D, Tarin-Arzaga L, Moreno-Jaime B, Jaime-Perez JC, Ceballos-Lopez AA, Ruiz-Arguelles CJ, et al. High response rate to low-dose rituximab plus high-dose dexamethasone as frontline therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;90:494–500.
 82. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, Battista ML, Defina M, Palmieri S, et al. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2010;85:329–34.
 83. McAdoo SP, Pusey CD. Should rituximab be used to prevent relapse in patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9:641–4.