

Wstęp

Układowe zapalenia naczyń, związane z przeciwciałami przeciw cytoplazmie neutrofilów – ANCA (ang. ANCA-associated vasculitides; AAV) to grupa rzadkich chorób o niewyjaśnionej etiologii i autoimmunizacyjnym podłożu, do których zalicza się ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. granulomatosis with polyangiitis; GPA), mikroskopowe zapalenie naczyń (ang. microscopic polyangiitis; MPA) oraz eozynofilową ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń (ang. eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EGPA). AAV powodują zapalenie głównie drobnych naczyń, których uszkodzenie prowadzi do zmian narządowych, zależnych od dystrybucji zapalenia. Wśród najczęstszych manifestacji wymienia się zajęcie górnych dróg oddechowych, nerek i płuc, ale w przebiegu tej grupy chorób może dojść do zajęcia niemal każdego narządu. W ciągu ostatnich dziesięcioleci doszło do znaczącego postępu w zakresie diagnostyki i terapii AAV. Te osiągnięcia, a zwłaszcza możliwość zastosowania leczenia immunosupresyjnego wpłynęły na poprawę rokowania chorych z AAV, powodując zmianę ich statusu ze schorzeń nieuchronnie prowadzących do szybkiego zgonu do przewlekłych chorób, przebiegających z okresami zaostrzeń i remisji. Pomimo tego niezaprzeczalnego postępu optymalne schematy leczenia są wciąż poddawane weryfikacji i udoskonalane, a długo stosowana terapia immunosupresyjna staje się przyczyną licznych powikłań. Celem prowadzonych analiz była analiza stosowanego leczenia oraz związanych z leczeniem powikłań w polskiej populacji pacjentów z zapaleniami naczyń związanymi z ANCA. Ponadto w ramach badań scharakteryzowano szczególne grupy pacjentów – z zajęciem układu oddechowego oraz wymagających leczenia w oddziałach intensywnej terapii.

Materiały i metody

W pracy wykorzystano dane zgromadzone w retrospektywnej części rejestru POLVAS. Rejestr ten jest największą stworzoną dotychczas bazą danych obejmującą polską populację chorych na zapalenia naczyń związane z ANCA. Do oceny leczenia i związanych z leczeniem powikłań zakwalifikowano 625 przypadków AAV (417 z rozpoznaniem GPA, 106 z MPA i 102 z EGPA), obejmujące chorych, u których diagnozę postawiono między 1990 a 2016 r. Dane zostały uzyskane retrospektywnie za pomocą elektronicznych kwestionariuszy. Diagnozy poszczególnych jednostek zapaleń naczyń zostały postawione na podstawie kryteriów Amerykańskiego Towarzystwa Reumatologicznego (ACR) oraz konsensusu z Chapel Hill. Do analizy podgrupy z zajęciem układu oddechowego wyselekcjonowano 316 przypadków z radiologicznym potwierdzeniem AAV. Podgrupę osób, wymagających leczenia w OIT

stworzyło 30 przypadków z bazy POLVAS, które poddano analizie w dalszej części pracy. W ramach pracy wykorzystano statystyki opisowe oraz narzędzia statystyczne służące do porównań między grupami. Wartość $p < 0,05$ przyjęto za istotną statystycznie (z uwzględnieniem poprawki Bonferroniego w razie wielokrotnych porównań).

Wyniki

W pierwszej części badań scharakteryzowano leczenie i związane z leczeniem powikłania w polskiej populacji chorych na AAV. Stwierdzono, iż w leczeniu indukującym remisję choroby podstawowej najczęściej stosowano glikokortykosteroidy systemowe (95,3%), cyklofosfamid (78,3%) oraz rytuksymab (9,3%). Pacjenci z GPA i MPA częściej niż chorzy na EGPA otrzymywali pulsy steroidowe (odpowiednio: 76,9% vs. 39,6%; $p < 0,01$ oraz 78,4% vs. 39,6%; $p < 0,01$), a także cyklofosfamid (odpowiednio: 85,7% vs. 43,1%; $p < 0,01$ oraz 83,0% vs. 43,1%; $p < 0,01$). Z kolei metotreksat, azatioprynę oraz monoterapię GKS częściej stosowano w grupie EGPA niż GPA czy MPA (dla metotreksatu odpowiednio: 15,7% vs. 5,3%; $p < 0,01$ oraz 15,7% vs. 0,9%; $p < 0,01$; dla azatiopryny odpowiednio: 13,7% vs. 3,4%; $p < 0,01$ oraz 13,7% vs. 1,9%; $p < 0,01$; dla monoterapii GKS odpowiednio: 35,3% vs. 6,5%; $p < 0,01$ oraz 35,3% vs. 14,2%; $p < 0,01$). Ponadto nikt z chorujących na EGPA nie otrzymał w leczeniu indukującym rytuksymabu (przy 12,8% chorych z GPA i 4,7% z MPA leczonych rytuksymabem) ani nie był leczony plazmaferezami (przy 13,8% chorych z GPA i 15,1% z MPA leczonych plazmaferezami). W leczeniu podtrzymującym remisję najczęściej stosowano GKS (84,3%), azatioprynę (37,8%) i metotreksat (23,0%). Odsetek stosowanego cyklofosfamidu w leczeniu podtrzymującym był znamienne niższy wśród osób z diagnozą postawioną >2010 r. niż <2004 r. lub pomiędzy 2004-2010 r. (odpowiednio: 5,7% vs. 26,09%, $p < 0,01$; i 5,7% vs. 15,9%, $p < 0,01$). Mediana kumulacyjnej dawki cyklofosfamidu w całej grupie AAV wyniosła 7,99 g (4,18-14,0). Leczenia nerkozastępczego wymagało 21,9 % osób z AAV, najwięcej wśród chorych na MPA (MPA vs. GPA - 44,3% vs 21,5%; $p < 0,01$); nie stwierdzono konieczności leczenia nerkozastępczego w grupie EGPA. Najczęstszym powikłaniem leczenia immunosupresyjnego były infekcje – odsetek przypadków z powikłaniami infekcyjnymi wynosił 38,8%. Stwierdzono związek występowania infekcji z dłuższym czasem obserwacji (OR=1,05; 95% CI 1,00-1,10; $p=0,03$), stosowaniem pulsów GKS (OR=2,83; 95% CI 1,73-4,64; $p < 0,01$) i leczeniem nerkozastępczym (OR=1,73; 95% CI 1,10-2,71; $p=0,02$).

W drugiej części pracy przeprowadzono analizę dotyczącą polskiej populacji AAV z zajęciem układu oddechowego. Zajęcie układu oddechowego (z potwierdzeniem radiologicznym) stwierdzono w 68,5% wszystkich przypadków AAV, 97,6% przypadków EGPA, 67,8%

przypadków GPA oraz w 40,0% przypadków MPA. Objawom ze strony układu oddechowego towarzyszyło częstsze występowanie objawów ogólnych, zajęcie górnych dróg oddechowych, układu sercowo-naczyniowego, przewodu pokarmowego, centralnego systemu nerwowego i obwodowego układu nerwowego. W grupie z zajęciem układu oddechowego częściej występowały zaostrzenia (mediany: 1,0 [0,0-2,0] vs. 0,0 [0,0-1,0]; $p=0,01$), ponadto zaobserwowano nieistotny statystycznie trend w kierunku wyższej liczby zgonów (9,0% vs. 5,8%; $p=0,25$), częstszych zaostrzeń wymagających hospitalizacji (48,7% vs. 41,8%; $p=0,18$) oraz częstszych zaostrzeń wymagających pobytu w OIT (5,1% vs. 1,4%; $p=0,12$). W analizie łączonej podgrupy GPA i MPA (z wyłączeniem EGPA) grupę z zajęciem układu oddechowego (względem grupy bez zajęcia układu oddechowego) cechowały: wyższa mediana maksymalnego stężenia CRP (46,0 mg/l [14,0-105,0] vs. 25,0 mg/l [6,6-75,1]; $p=0,01$), częstsze stosowanie GKS w leczeniu indukującym remisję (97,9% vs. 90,8%; $p<0,01$), rzadsza monoterapia GKS (3,4% vs. 15,5%; $p<0,01$), częstsze stosowanie pulsów GKS (84,1% vs. 67,7%; $p<0,01$), częstsza indukcja remisji z użyciem cyklofosfamidu (91,9% vs. 75,4%; $p<0,01$), a także częstsze wykorzystanie IVIG w leczeniu indukującym remisję (8,1% vs. 2,1%; $p=0,03$).

W trzeciej części pracy dokonano charakterystyki chorych z AAV, którzy wymagali leczenia w OIT.

Względem osób niewymagających pobytu w OIT, grupę tę cechowały: częstsze zajęcie układu oddechowego, nerek, centralnego systemu nerwowego, oczu. Ponadto w tej grupie odnotowano więcej przypadków osób z infekcjami (72,4% vs. 36,9%; $p<0,01$) oraz wyższą śmiertelność (53,6% vs. 7,8%; $p<0,01$). W grupie leczonej w OIT częściej stosowano IVIG (17,2% vs. 4,8%; $p<0,01$) oraz częściej przeprowadzano hemodializy (48,3% vs. 21,8%; $p<0,01$).

Wnioski

Leczenie polskiej populacji chorych na AAV nie odbiegało istotnie od rekomendowanych standardów postępowania i odzwierciedlało zmiany w wytycznych. Pacjenci z EGPA byli leczeni mniej agresywnie niż osoby z GPA lub MPA, co może sugerować łagodniejszy przebieg tej jednostki chorobowej w porównaniu z pozostałymi AAV. Najczęstszym powikłaniem leczenia AAV były infekcje, których występowanie związane było z dłuższym czasem obserwacji, stosowaniem pulsów GKS i leczeniem nerkozastępczym. Zajęcie układu oddechowego (z radiologicznym potwierdzeniem choroby) było obecne w 68,5 % polskiej populacji AAV - najczęściej w przebiegu EGPA (97,6%), następnie w GPA (67,8%), najrzadziej w MPA (40,0%). Profil pacjentów oraz bardziej agresywne leczenie w łącznej podgrupie GPA

i MPA sugeruje cięższy przebieg tych chorób wśród osób z zajęciem układu oddechowego w porównaniu z osobami bez zajęcia układu oddechowego. Pacjentów z AAV leczonych w OIT (w porównaniu z niewymagającymi leczenia w OIT) cechowało częstsze zajęcie istotnych układów – oddechowego, nerek, CNS, częstsze występowanie infekcji a także wyższa śmiertelność. Leczenie w tej grupie wskazuje na trend w kierunku stosowania bardziej intensywnego leczenia immunosupresyjnego.