

## **Terapijski algoritam za liječenje ANCA asociranih vaskulitisa**

Interna Klinika

Odjeljenje za reumatologiju Kliničkog centra Crne Gore

## **SKRAĆENICE:**

ANCA - Antineutrofilna citoplazmatska antitijela

AAV - ANCA asocirani vaskulitisi

GPA- Granulomatoza sa poliangitisom ( bivši Sindrom Wegener)

MPA- Mikroskopski poliangitis

EGPA- Eozinofilni granulomatozni poliangitis

MTX - metotrexat

RTX - rituximab

GK - glukokortikoidi

AZA - azatioprin

CYC- ciklofosfamid

MMF - mikofenolat mofetil

iv - intravenski

GFR - nivo glomerularne filtracije

MESNA -2-mercaptoethanosulfonat natrijum

## **TERAPIJA:**

-Pacijenti mogu da razviju komplikacije dugotrajne terapije čak i nakon prekida, te je neophodan dugotrajni monitoring neželjenih dejstava

- Biopsija kod lezije bubrega se preporučuje u slučajevima neophodnosti potvrde dijagnoze ili sumnje na relapsni vaskulitis. Takodje neophodnosti reevaluacije dijagnoze. Postoji veći rizik od krvarenja kod pacijenata tretiranih sa plazmaferezom, starijih pacijenata, poremećaja faktora koagulacije, neregulisane hipertenzije i lošije renalne funkcije.
- Zlatni standard dijagnoze je patohistoloski nalaz vaskulitisa ( pauci-immune glomerulonefritis ili nektotišući vaskulitis bilo kod afektovanog organa). Nalaz glomerularne skleroze ima lošiju prognozu.
- Neophodno je procjena aktivnosti bolesti, i sa tim u vezi neodgovarajuća terapija ( prekomjerna ili nedovoljna). Titar ANCA i aktivan sediment urina sugerira rekurentni GN.
- Postojanje glomerulonefritisa koji dovodi do oštećenja bubrega indikacija je za intenzivniju imunosupresivnu terapiju ( vaskulitisi GPA, MPA, EGPA, and renal-limited pauci-immune crescentic GN)

-Terapija uključuje sljedeće faze: INDUKCIJA, REMISIJA, ODRŽAVANJE REMISIJE, TERAPIJA RELAPSA.

# Ozbiljno i po život ugrožavajuće stanje

NE

METOTREXAT  
ili  
MIKOFENOAT-  
MOFETIL uz  
glukokortikoide

DA

CIKLOFOSFAMID  
ili  
RITUXIMAB ( nije prema  
indikacijama na Osnovnoj  
listi lijekova, poseban vid  
odobravanja )  
uz pulsne doze  
glukokortikoida i redukciju  
doze  
IVIG

DA  
RAPIDNO  
PROGRESIVNA  
BUBREZNA  
INSUFICIJENCIJA ili  
ALEVEOLARNA  
HEMORAGIJA

razmotriti  
PLAZMAFEREZU

REMISIJA

-ekspertsko misljenje  
-optimizacija terapije  
-reevaluacija dg  
-razmotriti druge lijekove

-nastaviti azatioprin, metotrexat  
- REDUKCIJA glukortikoida

RELAPS terapija

- nakon 2 godine REDUKCIJA MTX i AZA

## TERAPIJA RELAPSA

STROGI MONITORING U CILJU RANE  
DETEKCIJE RELAPSA

- Ponoviti indukcionu terapiju
- CIKLOFOSFAMID iv sa prednizonom
- RITUXIMAB ( nije prema indikacijama na  
Osnovnoj listi lijekova, poseban vid odobravanja )

## Indukciona terapija:

- Glukokortikoidi sami po sebi su nedovoljni i kombinuju se sa drugim imunosupresivima
- Kombinovana terapija GK i CYC u 75% dovodi do remisije za 3 mjeseca a u 90% za 6 mjeseci.
- Indukciona doza GK 7 mg/kg/dan iv. methylprednisolone 3 dana, nakon toga redukcija doze do oralnog prednisone 1 mg/kg/dan sa naknadnom redukcijom doze naredna 3 do 4 mjeseca.
- Alternativno se GK mogu dati 1 mg/kg/dan sa redukcijom 0.25 mg/kg/dan za 3 mjeseca. Ciljna vrijednost uz optimalnu kontrolu bolesti bi bila 7.5–10mg za 6 mjeseci.
- GK se kombinuju sa CYC oralno 2 mg/kg/dan maksimalno 200 mg/dan ili CYC iv. 0.5 g/m<sup>2</sup> mjesečno ili povećanje doze 1 g/m<sup>2</sup> uz monitoring leukocita nano 2 nedjelje (ciljna vrijednost veća od 3000 cells/mm<sup>3</sup>). Doza se redukuje kod pacijenata starijih od 60 godina oralno za 25 mg .
- Uz iv. CYC se preporučuje primjena iv. MESNA , intenziviran unos tečnosti parenteralno i oralno kao i promjena diuretika i antiemetika. Oralno se MESNA može davati uz oralni CYC.
- European Vasculitis Study Group (CYCLOPS trial) ukazuje da je oralni CYC podjednako je efikasan kao iv. CYC u postizanju remisije ali sa mnogo manjom kumulativnom dozom i smanjenjem rizika za karcinom žučne kese.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA) je odobrio primjenu rituximaba RTX u dozi 375 mg/m<sup>2</sup> za indukcionu terapiju ( bazirano na dvije randomizovane kontrolisane studije ) sa prednizolonom. Razmotriti primjenu u slučaju loše kontrole bolesti ili refraktorne bolesti. Procenat remisija nakon 6 mjeseci (64% rituximab, 55% CYC). RTX 375 mg/m<sup>2</sup> može da se kombinuje sa dvije infuzije CYC ili sa drugim imunosupresivom.
- Efekat RTX na EGPA je niža od efekta u GPA/MPA. S obzirom da CYC smanjuje ovarijalnu rezervu u mladih žena ili kada postoje kontraindikacije za primjenu CYC razmotriti primjenu RTX uz poseban režim odobravanja.
- Plazmafereza se koristi u životno ugrožavajućim stanjima kod plućne hemoragije ili hemodijalizno zavisnih bolesnika kao i nivoa serumskog kreatinina >500 mmol/L (5.7 mg/dL), u sklopu rapidno progresivnog glomerulonefritisa. Ova procedura smanjuje mortalitet za 50 % i smanjenje terminalne bubrežne insuficijencije sa 43% na 19 % prvih 1 godinu.
- U stanjima koja nijesu životno ugrožavajuća može se upotrijebiti MTX ili MMF . Njihova primjena je kontraindikovana u slučaju zahvatanja moždanih ovojnica,

Retroorbitalne bolesti, srčane bolesti, mezenteričnog zahvatanja, Akutnog multiplog mononeuritisa i pulmonarne hemoragije bilo koje ozbiljnosti.

- MTX se koristi u nedeljnoj dozi 20–25mg oralno ili parenteralno u slučaju normalnog GFR. MTX se ne preporučuje za terapiju MPA.
- U slučaju lošeg terapijskog odgovora mogu se primijeniti IVIG uz prethodnu kontrolu nivoa imunoglobulina jer pacijenti sa IgA deficijencijom mogu razviti anafilaktičku reakciju ili u slučaju prethodne hiperglobulinemije može doći do hiperviskoznog sindroma.
- Nakon visokih doza CYC ili primjene RTX pratiti inivo imunoglobulina i u slučaju ozbiljne hipogamaglobulinemije konsultovati kliničkog imunologa zbog mogućih infekcija.
- Postoji preporuka za vakcinaciju prema lokalnim preporukama. Vakcinacija sa vakcinom za influencu ne dovodi do relapsa ili pogoršanja bolesti. Takođe postoji neadekvatan odgovor na vakcinaciju u GPA. Vakcina protiv HZV, pneumokoka se preporučuju. Žive atenuisane vakcije su kontraindikovane.

### **Terapija održavanja:**

- Neophodna je procjena benefit/ rizik u intenzitetu i dužini trajanja terapije zbog mogućih toksičnih efekata ali uz veliki oprez zbog relapsne prirode bolesti. Ne postoji preporuka za dužinu trajanja terapije održavanja.
- Koriste se niske doze oralnih GK.
- Oralni CYC se postepeno redukuje, dok iv. može uz 50% redukciju doze ili po tromjecnom režimu
- CYC se more zamijeniti sa AZA 2 mg/kg/ dan 3 to 6 mjeseci ili mikophenolate mofetil (MMF 2 g/dan) bez razlike u bezbjednosti primjene.
- MTX takodje može da se koristi kao odražavanje remisije u pacijenata kod kojih ne postoji smanjenje GFR.
- Uz terapiju sa CYC mogu se uvesti antibiokrobni lijekovi u cilju prevencije infekcije sa *Pneumocystis jirovecii* primjenom trimetoprim-sulfometoksazol 800/160 mg dva puta na dan potrebi redukovati dozu na osnovu GFR na 400/80 mg dva puta na dan. Alternativno primjena Dapsona.

### **Terapija relapsa bolesti :**

- Minimum 1/4 do 1/2 pacijenata doživi relaps u prvih nekoliko godina. Preporučuje se klinička reevaluacija prije ponovnog povećanja imunosupresivne terapije.
- Postoje podaci da je za terapiju relapsa RTX superiorniji u mnogo većoj mjeri od CYC.
- Primjena imunosupresiva je kao u indukcionoj terapiji.

### **Transplantacija :**

- Može se primijeniti u terminalnoj bubrežnoj insuficijenciji kod AAV. Relaps u transplantiranih se može desiti 0.02 pacijent-godina. Pozitivan ANCA titar u vrijeme transplantacije ne povećava rizik od relapsa.
- Kao i u nativnom bubregu titar ANCA i aktivan sediment urina sugerira rekurentni GN i zahtijeva patohistološku potvrdu.

### **Preporuka za godišnji monitoring:**

- Kardiovaskularni monitoring
- Osteoporoza
- Dijabetes melitus

### **Preporuka :**

- Neophodno je dobiti pismeni informisani pristanak za invazivne dijagnostičke i terapijske procedure.

### **Reference:**

M Yates, et al. ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583–1594.

Jonhson RJ, et al. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. ELSEVIER; 2015.

Firestein GS. *KELLEY'S Textbook of Rheumatology*. 9th.ed. ELSEVIER; 2013.

