

# Noutăți în managementul și tratamentul vasculitelor asociate cu ANCA

Ionela Nicoleta  
Belaconi<sup>1,2</sup>,  
Claudia Lucia Toma<sup>1,2</sup>,  
Miron Alexandru  
Bogdan<sup>1,2</sup>

1. Institutul de Pneumoftiziologie  
„Marius Nasta”, București

2. Universitatea de Medicină și  
Farmacie „Carol Davila” București

Correspondență:  
Dr. Ionela Belaconi,  
Institutul de Pneumoftiziologie  
„Marius Nasta”, Șos. Viilor 90,  
sector 5, București  
e-mail: ionelabelaconi@yahoo.com

## Abstract

### Uptodate in the management and treatment of ANCA-associated vasculitis

The antineutrophil cytoplasm antibody (ANCA)-associated vasculitis are heterogeneous, multisystem, autoimmune diseases characterized by necrotizing small and medium vessel vasculitis and the association with ANCA. The diagnosis and management of these patients may be challenging due to the variability of clinical features, the possibility of life-threatening events (acute renal failure or pulmonary hemorrhage) and the relative rarity of these syndromes. ANCA-associated vasculitis include granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. The treatment requires significant immunosuppression and there are frequent treatment related side effects. Although the standard protocol with cytotoxic agents and glucocorticoids has dramatically improved patient outcome, its toxic profile remains a major problem. Recent progress in evidence base and consensus in understanding the pathogenic mechanism and the quantification of disease activity further improved patient's life. Special attention was paid in refining immunosuppressive treatment to minimize his toxicity. This review will focus on evidence based treatment of ANCA-associated vasculitis.

**Keywords:** vasculitis, ANCA, treatment

## Rezumat

Vasculitele asociate cu ANCA (anticorpi anticitoplasmă neutrofilică) sunt boli autoimune, multisistemice, de etiologie necunoscută, caracterizate prin vasculita vaselor mici și medii și prin asocierea cu ANCA. Diagnosticul și managementul acestor boli sunt dificile, prin variabilitatea simptomatologiei, uneori cu potențial fatal (hemoragie pulmonară severă, insuficiență renală acută) și prin greutatea menținerii unui nivel de expertiză în domeniul acestor boli rare. Vasculitele asociate cu ANCA cuprind granulomatoza cu poliangeită, poliangeita microscopică și granulomatoza eozinofilică cu poliangeită. Tratamentul necesar produce o imunosupresie semnificativă și este, în consecință, grevat de numeroase reacții adverse. Deși protocolul standard de tratament care cuprinde tratamentul corticosteroid și agenți citotoxici a îmbunătățit dramatic evoluția pacienților, reacțiile sale adverse sunt semnificative. Recentele descoperiri în înțelegerea mecanismelor patogenice au dus la îmbunătățirea managementului bolii. O atenție specială a fost îndreptată spre cuantificarea activității bolii și stratificarea în consecință a nivelului imunosupresiei terapiei, în vederea minimizării toxicității sale. Acest articol se va focaliza pe tratamentul bazat pe dovezi în vasculitele asociate cu ANCA.

**Cuvinte-cheie:** vasculită, ANCA, tratament

Vasculitele asociate cu ANCA (AAV) sunt boli imunologice, multisistemice, de etiologie necunoscută. Ele se caracterizează prin vasculită a vaselor mici și medii și prin asocierea cu prezența autoanticorpilor anti-membrană neutrofilică (ANCA). Trei boli distincte au fost identificate în cadrul acestora: granulomatoza cu poliangeită, granulomatoza eozinofilică cu poliangeită și poliangeita microscopică. Incidența acestora este în creștere în ultima perioadă, în contextul creșterii utilizării testării ANCA și a creșterii diseminării informației în lumea medicală.

Debutul acestor boli este frecvent cu semne și simptome nespecifice, cu o perioadă de latență variabilă. Ulterior, când leziunile renale și pulmonare devin clinic semnificative, evoluția poate fi rapidă. Din acest moment, prognosticul pacienților depinde de rapiditatea diagnosticării și inițierii terapiei specifice.

În ultimii 20 de ani, au început să fie înțelese mecanismele moleculare și celulare ale declanșării și întreținerii mecanismului autoimun vasculitic și mecanismul formării leziunilor granulomatoase, a căror persistență este legată de recăderile bolii. Înțelegerea lor pune bazele unor noi terapii (ca, de exemplu,

Rituximab) cu eficiență similară și cu risc diminuat de apariție a reacțiilor adverse.

Organele cel mai frecvent afectate, deci mai vulnerabile, în AAV sunt plămânii și rinichii. Semnele și simptomele pot varia de la afectări minime (tuse seacă, hemoptizii mici, repetate, hematurie microscopică) până la afectare fulminantă cu hemoptizie masivă cu insuficiență respiratorie acută sau insuficiență renală severă. Un cumul de semne și simptome sugestive orientează suspiciunea diagnostică. Vasculitele, datorită rarității lor, sunt un diagnostic de excludere, diagnosticul diferențial fiind cu neoplaziile și cu infecțiile. Biologic, pacienții prezintă sindrom inflamator marcat, anemie moderată severă și creșteri ale produșilor de retenție azotată. Examenul de urină evidențiază hematurie microscopică, cilindri hematici, eventual și proteinurie. Bronhoscopia cu lavaj bronhioloalveolar poate decela sindrom hemoragic alveolar. Testarea ANCA este foarte utilă în orientarea diagnostică în sindroamele pneumorenale de etiologie necunoscută. Dar aproximativ 25% dintre AAV rămân negative serologic pentru ANCA. Confirmarea histopatologică este necesară, preferându-se zonele mai puțin invazive pentru pacient.

**Tabelul I** Clasificarea EUVAS a severității bolii și tratamentul de prima linie indicat

Clasificarea bolii	Parametrii clinici	Afectare organică amenințătoare	Tratament de inducție
<b>Limitată</b>	Numai la nivelul căilor aeriene superioare Fără simptome sistemice	NU	Corticosteroizi orali ± metotrexat sau azatioprină
<b>Precoce, sistemică</b>	Simptome constituționale prezente Renal: creatinină serică < 1,4 mg/dl Pulmonar: ușoară tuse, ușoară dispnee ± anomalii radiologice Altele: afectare sinusală, otită, ulcere cutanate, episclerită, conjunctivită	NU	Ciclofosfamidă + corticosteroizi sau metotrexat + corticosteroizi
<b>Activă, generalizată</b>	Simptome constituționale prezente Renal: creatinină serică < 5,7 mg/dl Pulmonar: dispnee semnificativă, hipoxie, afectare radiologică pulmonară, stenoza subglotică Altele: purpură, afectarea auzului, afectare oculară, peritonită, pericardită, neuropatie	DA	Ciclofosfamidă + corticosteroizi sau rituximab + corticosteroizi
<b>Severă</b>	Simptome constituționale prezente Renal: creatinină serică > 5,7 mg/dl Pulmonar: hemoragie alveolară difuză, insuficiență respiratorie Altele: șoc cardiogenic, ischemie coronariană, ischemie intestinală, accident vascular cerebral	DA	Ciclofosfamidă + corticosteroizi + plasmaferază
<b>Refractară</b>	Lipsă de răspuns la tratamentul convențional cu prezentări clinice variabile	DA	Produce investigaționale

EUVAS – Grupul European de Studiu al Vasculitelor.

Date din bibliografie: (3), (4), (2), (5).

Tratamentul acestor boli necesită medicamente citotoxice și corticosteroizi sistemici. Aceste medicamente au reacții adverse semnificative. De aceea, a apărut necesitatea unei cuantificări a activității bolii, pentru a adapta în consecință intensitatea tratamentului. În principal, tratamentul vasculitelor asociate cu ANCA cuprinde două faze: inducere remisiunii (în care se folosește un tratament mai agresiv pentru inducerea remisiunii) și menținerea ei (în care se scade intensitatea tratamentului, pentru a minimiza reacțiile adverse la tratament, dar se menține la un nivel care să țină vasculita în remisiune). De asemenea, tipul tratamentului inițial indicat în AAV este determinat de severitatea bolii la momentul începerii tratamentului.

### Cuantificarea severității bolii

Există mai multe măsurători ale activității și severității bolii și un index al leziunilor acesteia<sup>1</sup>. Acestea aduc bazele clinice în privința deciziei terapeutice și pot face mai ușoară comparația între diferite tipuri de pacienți tratați în centre diferite cu aceleași tratamente. Există Scorul Birmingham de Activitate a Vasculitelor (BVAS) și Indexul de Leziuni al Vasculitelor (VDI) care sunt utilizate de majoritatea grupurilor de studiu pentru evaluarea evoluției pacienților<sup>2</sup>.

Scorul Birmingham de Activitate a Vasculitelor (BVAS) este un formular de măsurare a activității bolii, împărțit în

9 categorii principale (semne generale, cutanate, mucoase și ochi, ORL, pulmonar, cardiovascular, abdominal, renal, sistem nervos și altele), în fiecare dintre ele fiind incluse semne și simptome specifice de afectare vasculitică a aceluși organ. Se punctează fiecare semn/ simptom caracteristic, cu un punctaj maxim care poate fi dat pentru fiecare compartiment în parte. Acest scor ne arată nivelul de afectare la momentul diagnosticului și ajută urmărirea evoluției în timp a pacientului și compararea acestei evoluții cu a altor pacienți.

Indexul de Leziuni al Vasculitelor (VDI – Vasculitis Damage Index) cuprinde 11 categorii (musculo-scheletal, cutanat/ membrane, ocular, ORL, pulmonar, cardiovascular, boală vasculară periferică, gastrointestinal, renal, neuropsihiatric și altele) cu leziuni care au apărut de la debutul vasculitei. Acest index a apărut în 1997 și există în lucrul noua lui versiune, numită Indexul Combinat de Evaluare a Leziunilor (CDA – Combined Damage Assessment Index).

Aceste instrumente sunt bine validate și sunt utile în studiile clinice.

Cel mai bun sistem pentru clasificarea riscului rămâne clasificarea EUVAS. Conform ghidului actual elaborat de Grupul European de Studiu al Vasculitelor (EUVAS), severitatea vasculitei trebuie reflectată în nivelul imunosupresiei tratamentului<sup>2</sup>. Ca atare, vasculitele asociate cu ANCA sunt împărțite după tipul de prezentare în: limitată, precoce sistemică, activă generalizată, severă și refractară (tabelul I).

**Tabelul II** Ajustarea dozelor de ciclofosfamidă în pulsterapie în funcție de vârsta și funcția renală<sup>9</sup>

Vârsta (ani)	Creatinina 1,7-3,4 mg/dl	Creatinina 3,4-5,6 mg/dl
<60	15 mg/kg/puls	12,5 mg/kg/puls
60-70	12,5 mg/kg/puls	10 mg/kg/puls
>70	10 mg/kg/puls	7,5 mg/kg/puls

## Inducerea remisiunii

**Boala limitată.** Se definește ca boală izolată, limitată, fără afectare organică amenințătoare. Sunt puține date despre managementul acestei forme de boală, dar opinia experților este să se folosească un singur medicament: corticosteroizi, azatioprină sau metotrexat. Formele agresive de boală limitată pot necesita tratamente similare cu ale stadiilor următoare.

**Boală precoce, sistemică.** Diferența între stadiul de boală precoce, sistemică și cel următor, de boală activă, generalizată, este dat de gradul de afectare renală și de lipsa afectării organice amenințătoare. Tradițional, aceste două clase de activitate sunt tratate similar cu corticosteroid oral și ciclofosfamidă ca primă linie de tratament. În studiul efectuat în 2005 de către de Groot și colaboratorii<sup>6</sup> s-a comparat eficiența metotrexatului versus ciclofosfamidei în boala sistemică precoce (Studiul NORAM). Studiul a înrolat 100 de pacienți cu acest stadiu de vasculită care au fost randomizați pe un braț sau celălalt de tratament și a demonstrat că metotrexatul nu este inferior ciclofosfamidei în stadiile inițiale. Rata mare a recăderilor în ambele grupuri a susținut continuarea tratamentului imunosupresiv peste 12 luni. Ambele terapii sunt considerate acum utile. Un alt studiu condus de EUVAS este acum în derulare - MYCYC (Micofenolat mofetil versus ciclofosfamidă pentru inducerea remisiunii în AAV) și urmărește utilitatea tratamentului cu micofenolat mofetil în AAV în comparație cu regimul ce include ciclofosfamidă.

**Boală activă, generalizată.** Până la introducerea tratamentului cu ciclofosfamidă, prognosticul pacienților cu AAV era sumbru, cu o mortalitate la un an de 82%. Studiul excepțional din 1983 al lui Fauci și colaboratorii<sup>7</sup> a demonstrat că un regim compus din ciclofosfamidă oral 2 mg/kg/zi și corticoterapie orală obține și menține remisiunea la marea majoritate a pacienților (93% în acest studiu). De atunci, asocierea terapeutică dintre ciclofosfamidă și corticoterapie orală reprezintă standardul tratamentului în AAV. Totuși, deși este extrem de eficientă, are și reacții adverse direct proporționale cu doza cumulativă care afectează morbiditatea, cât și mortalitatea<sup>8</sup>. Doze cumulative de peste 36 g se pare că se asociază cu risc crescut de leucemie și neoplasm de vezică urinară.

În continuare, în încercarea de a micșora doza cumulativă de ciclofosfamidă, grevată de multiple reacții adverse, s-a încercat utilizarea ciclofosfamidei în pulsterapie. Un alt studiu extrem de important este studiul multicentric randomizat CYCLOPS<sup>9</sup> din 2009, în care au fost randomizați 149 de pacienți cu GPA/MPA cu AAV recent instalată: 76 de pacienți au fost randomizați să primească ciclofosfamidă i.v. și 73 per os. După 9 luni, 88,1% dintre pacienții din grupul intravenos și 87,7% din grupul per os au obținut remisiunea. S-a demonstrat că ciclofosfamidă în pulsterapie (15 mg/kg la fiecare 2-3 săptămâni) este la fel de eficientă ca și administrarea per os (2 mg/kg) în obținerea remisiunii, dar cu o doză cumulativă mai mică și cu mai puține cazuri de leucopenie. De asemenea, nu a fost o diferență semnificativă pentru timpul median de intrare în remisiune (aproximativ 3 luni la fiecare) sau față de recuperarea funcției renale la sfârșitul studiului. Continuarea acestui studiu, publicată în 2012<sup>10</sup>, urmărește acești pacienți pe termen lung și se observă că tratamentul cu ciclofosfamidă în pulsterapie se asociază cu un risc mai mare de recăderi decât cel per os, dar nu se asociază cu o creștere a reacțiilor adverse sau a mortalității pe termen lung. Deși studiul a fost retrospectiv, au fost urmăriți peste 90% dintre pacienții din studiul inițial. Oricum, dacă cu pulsterapia cu ciclofosfamidă nu se reușește obținerea remisiunii, ar trebui luată în considerare trecerea pe terapie orală – studiul WEGENT<sup>11</sup>. În practica curentă este preferată varianta în pulsterapie a tratamentului acolo unde este posibil. Dozele de ciclofosfamidă se ajustează în funcție de vârstă și de funcția renală, conform tabelului II.

În cazul administrării orale, doza de ciclofosfamidă este de 2 mg/kg/zi, cu o doză maximă de 200 mg/zi. Această doză trebuie scăzută cu 25% dacă pacientul are peste 60 de ani, iar dacă are peste 75 de ani, la 50%, în vederea evitării neutropeniei. Tratamentul oral ar trebui dat pentru 3 luni; dacă remisiunea nu este obținută în 3 luni se continuă cu aceeași doză până la obținerea remisiunii și apoi se scade la 1,5 mg/kg/zi. Durata totală a tratamentului cu ciclofosfamidă nu ar trebui să depășească 6 luni. De asemenea, dozele de ciclofosfamidă trebuie ajustate în funcție de numărul total de leucocite; acestea trebuie menținute peste  $4 \times 10^9/l$  și

**Tabelul III** Regimul de tratament cu prednisolon oral<sup>12,19</sup>

Săptămâna	Prednisolon (mg/kg/zi)	Prednisolon dozaj (mg/zi) pentru 60 kg
0	1	60
1	0,75	45
2	0,5	30
3	0,4	25
4	0,4	25
6	0,33	20
8	0,25	15
12	15 mg/zi	15
16	12,5 mg/zi	12,5
6 luni	10 mg/zi	10
Lunile 12-15	7,5 mg/zi	7,5
Lunile 15-18	5 mg/zi	5

numărul de neutrofile peste  $2 \times 10^9/l$ , pentru a reduce riscul de infecții.

Aceste protocoale sunt asociate cu o rată de remisiune așteptată de 80% la 3 luni și de 90% la 6 luni<sup>12</sup>. De asemenea, se consideră trecerea optimă de la tratamentul de inducție la cel de menținere a remisiunii la 3 luni sau între 3-6 luni dacă remisiunea este întârziată.

Monitorizarea tratamentului cu ciclofosfamidă oral se face prin hemoleucogramă completă săptămânal în prima lună, la două săptămâni în a doua și a treia lună și ulterior lunar. Dacă apare leucopenie (mai puțin de  $4 \times 10^9/l$ ) sau neutropenie sub  $2 \times 10^9/l$  se oprește tratamentul și se reia după normalizarea neutrofilelor, cu o doză scăzută cu 25% și cu monitorizare săptămânală a hemoleucogramei<sup>2</sup>. Dacă apare leucopenie severă ( $<1 \times 10^9/l$ ) sau prelungită (mai mult de 2 săptămâni), se oprește tratamentul și se reia la normalizarea valorilor leucocitelor cu 50 mg/zi, cu creștere săptămânală. De asemenea, se monitorizează și funcția renală, cu ajustarea dozelor.

Monitorizarea tratamentului în pulsterapie se face cu hemoleucograma completă în ziua tratamentului, cu amânarea lui până când valoarea leucocitelor depășește  $4 \times 10^9/l$  sau a neutrofilelor peste  $2 \times 10^9/l$  și cu reducerea dozei cu 25% în acest caz. La reparația leucopeniei, se reduce tot cu 25% doza mai departe. După primul puls de ciclofosfamidă, se repetă hemoleucograma la 10 zile și în ziua următoarei perfuzii. Dacă în ziua următoarei doze leucocitele sunt între  $2-3 \times 10^9/l$  sau neutrofilele

între  $1-1,5 \times 10^9/l$ , se reduce doza cu 20% din doza precedentă și cu 40% dacă leucocitele sunt între  $1-2 \times 10^9/l$  sau neutrofilele între  $0,5-1 \times 10^9/l$ . De asemenea, se monitorizează și funcția renală, cu ajustarea dozelor conform tabelului II<sup>2</sup>.

Deși ciclofosfamida a fost o descoperire revoluționară în tratamentul AAV, nu toți pacienții răspund la acest tratament. De asemenea, există pacienți care au recăderi, cu creșterea concomitentă a dozei cumulative, sau sunt pacienți cu reacții adverse la acest tratament. Ca atare, s-a încercat căutarea unei alte opțiuni terapeutice, la fel de eficientă, dar mai puțin toxică.

Rituximab este un anticorp monoclonal biologic anti-CD-20, îndreptat împotriva limfocitelor B. Prin depleția limfocitelor B se elimină sursa de ANCA, considerând rolul patogenetic al acestor autoanticorpi, cu scopul de a ameliora boala. Rituximabul a fost dovedit că este eficient în mai multe serii de cazuri la pacienții cu boală refractară și la pacienții cu contraindicație la ciclofosfamidă<sup>13,14,15,16,17,18</sup>. Ca atare, în 2010 au fost publicate rezultatele a două studii mari, multicentrice, randomizate, care compară acțiunea rituximabului cu a ciclofosfamidei pentru inducerea remisiunii în AAV: rituximab în vasculitele asociate cu ANCA, studiul RAVE<sup>3</sup> și Rituximab versus Ciclofosfamidă în Vasculitele Renale ANCA asociate, studiul RITUXVAS<sup>5</sup>. În studiul RAVE au fost înrolați 197 de pacienți cu MPA/GPA care au primit fie tratamentul clasic cu ciclofosfamidă și prednison, fie rituximab cu prednison. 55% dintre

pacienții din brațul cu ciclofosamidă și 64% din brațul cu rituximab au intrat în remisiune completă. Studiul RITUXVAS, organizat de grupul EUVAS, a urmărit 44 de pacienți cu boala mai severă decât în RAVE, care au fost tratați fie cu 6-10 pulsuri de ciclofosamidă urmate de azatioprină, fie cu rituximab (1 doză/săptămână, 4 doze, 375 mg/m<sup>2</sup>) și 2 pulsuri intravenoase de ciclofosamidă. Ambele studii au dovedit că rituximabul (o doză/săptămână, 4 doze, 375 mg/m<sup>2</sup>) nu este inferior ciclofosamidei și au sugerat că rituximabul este chiar superior acesteia în tratamentul recăderilor bolii. Nu sunt încă suficiente date asupra evoluției acestor pacienți pe termen lung.

Ambele tratamente, cu rituximab, respectiv cu ciclofosamidă, sunt considerate utile ca primă linie de tratament în AAV în boala activă, generalizată.

Tratamentul corticosteroid oral se dă, de obicei, ca prednisolon oral, în dozele din tabelul III.

În cazuri severe se poate folosi pulsterapie cu metilprednisolon, 500-3000 mg, mai ales pentru hemoragie alveolară difuză sau glomerulonefrită rapid progresivă.

**Boala severă.** Boala severă se consideră atunci când există un risc imediat pentru insuficiența unui organ sau există risc de deces: insuficiență renală severă, hemoragie alveolară difuză, afectare severă sistem nervos central, cardiomiopatie, ischemie intestinală sau hemoragie. Opțiunile terapeutice includ corticoterapie cu ciclofosamidă per os, metilprednisolon intravenos sau plasmafereză. Pacienții cu boală severă renală beneficiază de plasmafereză adăugată la ciclofosamidă și corticosteroizi. Studiul MEPEX – Metilprednisolon sau Plasmafereză pentru Vasculită Renală Severă<sup>20</sup> a demonstrat că plasmafereza este recomandată la pacienții cu boală severă. În acest studiu, 138 de pacienți nou diagnosticați cu AAV și cu creatinină peste 5,8 mg/dl au fost randomizați să primească, pe lângă ciclofosamidă și prednisolon oral, fie 7 plasmafereze sau 3.000 mg de metilprednisolon intravenos. Plasmafereza a crescut rata de recuperare a funcției renale la pacienții care s-au prezentat pentru insuficiență renală, în comparație cu cei care au luat metilprednisolon, supraviețuirea pacienților și evenimentele adverse au fost similare în cele două grupuri. Datele dintr-un studiu retrospectiv pe 20 de pacienți au arătat că și în cazul hemoragiei alveolare difuze plasmafereza se dovedește utilă<sup>21</sup>. În cazul hemoragiei alveolare difuze, trebuie luată în considerare și posibilitatea stimulării conform datelor din studiile RAVE și RITUXVAS. Pacienții ar putea beneficia și în acest stadiu al bolii de tratamentul cu rituximab, dar momentul oportun al alegerii tratamentului cu rituximab sau ciclofosamidă orală rămâne încă în discuție.

În acest moment sunt încă în lucru datele din studiul PLEXIVAS (Plasmaferaza și dozarea Corticoterapiei în tratamentul AAV) condus de EUVAS, care urmărește eficacitatea plasmaferezei asociate cu tratamentul imunosupresiv și corticoterapia în reducerea mortalității și afectării renale. De asemenea, studiul își dorește să demonstreze noninferioritatea dozelor mici de corticosteroizi în reducerea mortalității și afectării renale.

**Boala refractară.** Prin boală refractară se înțelege boala care nu răspunde la tratamentul convențional administrat. Procentul apariției vasculitei refractare este de aproximativ 4-5%. Remisiunea este până la urmă obținută la 35-83% dintre acești pacienți, dar mortalitatea este mai ridicată la aceștia<sup>22</sup>. Opinia este ca acești pacienți să fie îndreptați spre centre specializate și să fie luați în considerare pentru produse investigaționale sau programe de tip uz compasional (compassionate use). În practică, pacienții care nu răspund la tratamentul cu ciclofosamidă în pulsterapie sunt, de obicei, trecuți pe tratament oral. Alte tratamente care au fost luate în considerare includ: imunoglobuline i.v., infliximab, globuline anti-timocite, azatioprină în doze mari.

## Menținerea remisiunii

Conceptual, menținerea remisiunii presupune un tratament mai puțin agresiv decât în faza inițială. Ideea este că un nivel mai mic de imunosupresie este necesar în vederea menținerii remisiunii, cu mai puține reacții adverse. Cu tratamentele prescrise mai sus, aproximativ 85% dintre cazuri intră în remisiune. Pacienților cu AAV la care s-a reușit obținerea remisiunii (de obicei, se obține între 3-6 luni, prin absența simptomelor clinice atribuite vasculitei active), ciclofosamida se retrage și trebuie înlocuită cu azatioprină sau metotrexat, iar dozele de corticosteroid oral scăzute. Corticosteroizii sunt de obicei prednison sau prednisolon 5-10 mg/zi. Dacă nu se poate administra azatioprină sau metotrexat, se va lua în considerare fie continuarea tratamentului cu ciclofosamidă, fie administrarea de micofenolat mofetil sau leflunomidă. Durata tratamentului este încă discutabilă. Tratamentul trebuie menținut cel puțin 18-24 luni, conform sfaturilor EULAR (Liga europeană contra bolilor reumatismale) și Societății Britanice de Reumatologie<sup>23</sup>. În Europa este în desfășurare un studiu (REMAIN – Tratament Prelungit de Menținere a Remisiunii în Vasculitele Sistemice, sub tutela EUVAS), care va compara tratamentul pe 18-24 luni cu cel pe 4 ani. Datele din acest set vor compara inclusiv evoluțiile pe subseturile PR3-ANCA și MPO-ANCA.

După descoperirea ciclofosamidei în tratamentul AAV, pacienții primeau cure lungi de tratament oral pentru inducerea remisiunii și consolidarea remisiunii. Un alt studiu de referință este CYCAZAREM (Ciclofosamida versus Azatioprina pentru Remisiune în Vasculitele Generalizate<sup>12</sup>) în care s-a demonstrat că se poate înlocui în siguranță în perioada de menținere a remisiunii ciclofosamida cu azatioprină, cu reducerea dozei cumulative de ciclofosamidă și fără creșterea numărului recăderilor. Astfel, din 144 de pacienți din acest studiu, care au intrat în remisiune, 71 de pacienți au fost randomizați pe brațul cu azatioprină și 73 pe cel cu continuarea ciclofosamidei. La 12 luni, toți pacienții au fost trecuți pe azatioprină. Analiza finală s-a efectuat la 18 luni, unde s-a observat că rata recăderilor a fost similară în cele două grupuri (11 recăderi în brațul cu azatioprină și 10 în cel cu ciclofosamidă), precum și rata reacțiilor adverse (8 pacienți în grupul cu azatioprină și



7 pacienți în grupul cu ciclofosfamidă). De asemenea, s-a observat că rata recăderilor a fost mai mică în rândul pacienților cu MPA față de cei cu GPA.

În vederea scăderii expunerii pacienților la ciclofosfamidă, s-a încercat și metotrexat ca tratament de continuare. În studiul WEGENT<sup>24</sup>, 126 de pacienți cu AAV care au intrat în remisiune au fost randomizați 63 pe tratament cu azatioprină (2 mg/kg/zi) și tot atâția pe metotrexat (0,3 mg/kg/săptămână, cu creștere progresivă până la 25 mg/săptămână). Au fost monitorizați pe o perioadă de 29 ± 13 luni. 71,8% dintre pacienții din grupul cu azatioprină și 74,5% din grupul cu metotrexat nu au avut recăderi pe perioada urmăririi, procentele fiind comparabile, deși 11% din grupul cu azatioprină și 19% din grupul cu metotrexat au avut reacții adverse care au dus la deces sau întreruperea tratamentului.

În studiul IMPROVE (Protocol Internațional pentru Micofenolat Mofetil în Reducerea Recăderilor în Vasculite<sup>25</sup>), un alt studiu sub tutela EUVAS, s-a urmărit compararea eficacității micofenolat mofetilului față de azatioprină în menținerea remisiunii. 80 de pacienți au primit azatioprină (2 mg/kg/zi) și 76 de pacienți micofenolat mofetil (2000 mg/zi). Recăderile au fost mai frecvente în grupul tratat cu micofenolat mofetil ( $p=0,03$ ), iar reacțiile adverse similare. Concluzia studiului a fost că azatioprina este superioară tratamentului cu micofenolat mofetil în faza de menținere a remisiunii, rămânând ca acest tratament să fie administrat pacienților care nu pot tolera azatioprina.

Studiul în care s-a încercat compararea leflunomidei cu metotrexat a trebuit închis mai devreme din cauza numeroaselor recăderi în brațul cu metotrexat (46%)<sup>26</sup>. Rata recăderilor în brațul cu leflunomidă a fost procentual comparabilă cu cea din brațul cu azatioprină în studiul CYCAZAREM, numai că leflunomida (Arava) asociază efecte adverse semnificative, mai ales hepatotoxicitate cu insuficiență hepatică secundară<sup>27</sup>.

Un nivel înalt de nesiguranță există în ceea ce privește tratamentul de continuare al pacienților care au primit rituximab în faza inițială. Mulți dintre pacienții tratați cu rituximab au recăderi, unii autori preferând să continue tratamentul cu rituximab fie la perioade fixe de timp (2 doze de 1000 mg la 6 luni) sau prin urmărirea nivelurilor de limfocite B sau creșterea titrurilor ANCA<sup>28</sup>.

Un alt punct de controversă în tratamentul AAV este tratamentul cu Trimetoprim/Sulfametoxazol (T/S) sau reducerea purtătorilor nazali de *Stafilococ aurii* la pacienții cu AAV. Unele studii<sup>29</sup> au arătat o reducere a ratei recăderilor la pacienții care au asociat și tratament cu T/S față de cei fără, unele lucrări sugerând o legătură cu statusul de purtător nazal de *Stafilococ aurii*<sup>30</sup>. T/S a scăzut rata recăderilor la pacienții cu GPA, ca atare este recomandat pacienților cu recăderi frecvente<sup>31,32</sup>. Totuși, T/S nu poate fi considerat un substitut pentru tratament imunosupresiv. Acesta trebuie luat în considerare pentru profilaxia infecției cu *Pneumocystis carinii* la pacienții sub tratament cu ciclofosfamidă sau alte imunosupresive puternice.

Deși supraviețuirea acestor pacienți este mult ameliorată prin aceste tratamente, calitatea vieții este nesatisfăcătoare pentru majoritatea dintre ei. Tratamentul, deși extrem de eficient, nu vindecă definitiv boala. Acești pacienți au frecvente recăderi sau prezintă evoluție progresivă spre insuficiență renală, adeseori cu necesitatea dializei permanente sau cu insuficiență respiratorie. La aceste probleme se mai adaugă și toxicitatea tratamentului imunosupresor și riscul de reacții adverse. Pentru acești pacienți, reacțiile adverse la tratament, ca infecțiile, cistita hemoragică și neoplaziile, reprezintă o cauză majoră de deces. Ca atare, calitatea vieții este afectată semnificativ, ceea ce duce la nevoia unor noi tratamente cu mai puține reacții adverse și mai eficiente. Este și cazul rituximabului, care din 2014 sperăm să fie aprobat și la noi în țară în tratamentul vasculitelor.

Deși mulți pacienți supraviețuiesc episodului inițial, latența diagnostică rămâne încă o problemă. Frecvent, acești pacienți au debut cu simptome nespecifice, de tip pseudoinfecțios, diagnosticul fiind întârziat după multiple tratamente antibiotice. Aceasta are o mare importanță în evoluția pacientului, deoarece întârzieri relativ mici în inițierea terapiei, de zile sau săptămâni, pot conduce destul de frecvent la insuficiențe severe (insuficiența renală severă, hemoragie alveolară difuză cu insuficiență respiratorie) și uneori la deces.

De aceea, s-au căutat factori predictor ai evoluției bolii, pentru a fi mai atenți în anumite cazuri în vederea luării unor alte decizii terapeutice. Sunt foarte utile, în acest sens, măsurători clinice standardizate cum sunt clasificarea Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) și Vasculitis Damage Index (VDI). Aceste instrumente clinice aduc date necesare descrierii statusului unui pacient la un moment dat, dar reprezintă și o metodă standardizată de comparare a pacienților.

Riscul de recădere nu este uniform între pacienții cu AAV. Un risc crescut îl au pacienții cu GPA, față de cei cu MPA. Recăderile la nivelul rinichiului se evidențiază prin recurența hematuriei microscopice, cilindri hematocitari și agravarea afectării renale. Fluctuații ale nivelului proteinuriei nu sunt indicatori ai activității, deoarece sunt asociate cu glomeruloscleroză.

Predictori ai mortalității includ vârsta înaintată (>50 ani), p-ANCA, nivelul creatininei la prezentare, severitatea bolii la momentul diagnosticului, hemoragia pulmonară, infecțiile asociate tratamentului.

Studiile mai noi arată o ameliorare a morbidității legate de tratament și o diminuare a mortalității<sup>33</sup>. Această ameliorare s-a realizat prin implementarea unui tratament adaptat stadiului bolii, prin înlocuirea folosirii ciclofosfamidei per os cu cea în pulsterapie în majoritatea cazurilor, cu înlocuirea tratamentului cu ciclofosfamidă în perioada de menținere a remisiunii cu medicamente mai puțin toxice, astfel cu scăderea dozei cumulative de ciclofosfamidă. Monitorizarea regulată și controlul reacțiilor adverse duc la îmbunătățirea evoluției și la scăderea mortalității pacienților. ■

- www.vasculitis.org. *The European Vasculitis Society*. [Online]
- Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Guillevin L, Harper L, Jayne D, Luqmani R, Mooney J, Scott D and BSR and BHRP Standards, Guidelines and Audit Working Group. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007 Oct. 46(10):1615-6.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejsmundto LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*, 2010 Jul. 15;363(3):221-32.
- Yunt ZX, Frankel SK, Brown KK. Diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Thor Adv Respir Dis*. 2012 Dec. 6(6):375-90
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR and Group., European Vasculitis Study. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:211-220
- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Jayne DR. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005 Aug. 52(8):2461-9.
- Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med*. 1983 Jan. 98(1):76-85.
- Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, Loft AG, Thomsen BS, Tvede N, Baslund B. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol*. 2008 Jan. 35(1):100-5.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Pusey CD, Rasmussen N, Sinico RA, Tesar V, Vanhille P, Westman K, Savage CO and Group., EUVAS (European Vasculitis Study). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 May. 19; 150(10):670-80.
- Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, Tesar V, Vanhille P, de Groot K, Luqmani R, Flores-Suarez LF, Watts R, Pusey C, Bruchfeld A, Rasmussen N, Blockmans D, Savage CO, Jayne D and investigators., EUVAS. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun. 71(6):955-60.
- Seror R, Pagnoux C, Ruyard M, Landru I, Wahl D, Riviere S, Aussant S, Mahr A, Cohen P, Mouthon L, Guillevin L and Group., French Vasculitis Study. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Dec. 69(12): 2125-30.
- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonienė J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C and Group., European Vasculitis Study. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*, 2003 Jul. 3; 349(1):36-44.
- Specks U, Fervenza FC, McDonald TJ, Hogan MC. Response of Wegener's granulomatosis to anti-CD20 chimeric monoclonal antibody therapy. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec. 44(12):2836-40.
- 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 Jan. 52(1):262-8.
- 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 Jan. 15; 173(2):180-7.
- Lovic S, Erdbruegger U, Kumpers P, Woywodt A, Koenecke C, Wedemeyer H, Haller H, Haubitz M. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Jan. 24(1):179-85.
- Roccatello D, Baldovino S, Alpa M, Rossi D, Napoli F, Naretto C, Cavallo R, Giachino O. Effects of anti-CD20 monoclonal antibody as a rescue treatment for ANCA-associated idiopathic systemic vasculitis with or without overt renal involvement. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 May-Jun. 26(3 Suppl 49):S67-71.
- Sánchez-Cano D, Callejas-Rubio JL, Ortego-Centeno N. Effect of rituximab on refractory Wegener granulomatosis with predominant granulomatous disease. *J Clin Rheumatol*, 2008 Apr. 14(2):92-3.
- Group, The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGENT) Research. Etanercept plus Standard Therapy for Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med* 2005 Jan. 352: 4:351-361.
- Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, Mirapeix E, Savage CO, Sinico RA, Stegeman CA, Westman KW, van der Woude FJ, de Lind van Wijngaarden RA, Pusey CD and Group., European Vasculitis Study. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Jul. 18(7):2180-8.
- Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Dec. 42(6):1149-53.
- Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, Nachman PH. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med*. 2005 Nov. 1; 143(9):621-31.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, Hauser T, Hellmich B, Jayne D, Kallenberg CG, Merkel PA, Raspe H, Salvarani C, Scott DG, Stegeman C, Watts R, Westman K, Witter J, Yazici H, Luqmani R and Group., European Vasculitis Study. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar. 68(3):310-7.
- Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyard M, Ducroix JP, Kyndt X, Lifermann F, Papo T, Lambert M, Le Noach J, Khellaf M, Merrien D, Puéchal X, Vinzio S, Cohen P, Mouthon L, Cordier JF, Guillevin L and Group., French Vasculitis Study. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008 Dec. 25; 359(26):2790-803.
- Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, Hauser T, Neumann I, Tesar V, Wissing KM, Pagnoux C, Schmitt W, Jayne DR and (EUVAS), European Vasculitis Study Group. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010 Dec.1; 304(21):2381-8.
- Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E and Diseases., German Network of Rheumatic. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jul. 46(7):1087-91.
- Agency, European Medicines. EMEA public statement on leflunomide (Arava) - severe and serious hepatic reactions. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2009/12/WC500018389.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2009/12/WC500018389.pdf). [Online] [Cited: dec 26, 2013.]
- Monach PA. Maintenance of Remission in ANCA-Associate Vasculitis. *The Rheumatologist*, Sept 2012.
- Ohtake T, Kobayashi S, Honjou Y, Shirai T, Takayanagi S, Tohyama K, Tokura Y, Kimura M. Generalized Wegener's granulomatosis responding to sulfamethoxazole-trimethoprim monotherapy. *Intern Med*. 2001 Jul. 40(7):666-70.
- Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ. Association of chronic nasal carriage of Staphylococcus aureus and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*, 1994. 120:12-17.
- Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*. 1996 Jul. 4; 335(1):16-20.
- Stegeman CA, Tervaert JW, Kallenberg CG. Co-trimoxazole and Wegener's granulomatosis: more than a coincidence? *Nephrol Dial Transplant*. 1997 Apr. 12(4):652-5.
- Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum*. 2000 May. 43(5):1021-32.