



## **ΟΔΗΓΙΕΣ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΩΝ ΜΕ ΝΕΦΡΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ**

Εισαγωγικά στοιχεία (σελ.2)

Γενικές αρχές (εκτίμηση ενεργότητας της νόσου, ορισμός

πλήρους ύφεσης, κανόνες θεραπευτικής αντιμετώπισης) (σελ.2-3)

Οδηγίες για την θεραπευτική αντιμετώπιση (Σελ.4)

Αρχική θεραπεία (θεραπεία επαγωγής) (σελ.4)

Θεραπεία συντήρησης (σελ.6)

## ΟΔΗΓΙΕΣ/ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΩΝ

### Εισαγωγικά στοιχεία

Η νεφρική αγγειίτιδα είναι πολύ σοβαρή νόσος, με επιπτώσεις και επακόλουθα τόσο στη νεφρική λειτουργία όσο και στην επιβίωση του ασθενούς. Αγγειίτιδες μεγάλου και μεσαίου μεγέθους αγγείων προκαλούν κατά κύριο λόγο ισχαιμικού τύπου αλλοιώσεις στους νεφρούς. Σπειραματικές αλλοιώσεις του τύπου της νεκρωτικής σπειρατονεφρίτιδας προκαλούνται συνήθως σε περιπτώσεις μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας και κοκκιωμάτωσης Wegener, που προσβάλλουν κυρίως τα μικρά αγγεία. Με την εισαγωγή των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων άλλαξε ριζικά η πρόγνωση της νόσου και ειδικότερα η χορήγηση της κυκλοφωσφαμίδης μετέτρεψε μια θανατηφόρο νόσο σε δυνητικά ιάσιμη. Η θεραπεία των νεφρικών αγγειιτίδων εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τον τύπο και το είδος της βλάβης, τη βαρύτητα της νόσου, και την εξωνεφρική προσβολή (κυρίως πνευμονική).

### Γενικές αρχές

**Εκτίμηση ενεργότητας της νόσου.** Χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι, όπως π.χ. το Birmingham Vasculitis Activity Score που εφαρμόζεται σε ασθενείς με κοκκιωμάτωση Wegener (BVAS/WG) και περιλαμβάνει τόσο γενικά συμπτώματα, όπως αρθραλγία, αρθρίτιδα ή εμπύρετο, όσο και την πολλαπλότητα προσβολής διαφόρων οργάνων και συστημάτων.

**Ορισμός πλήρους ύφεσης.** Ως πλήρης ύφεση ορίζεται η απουσία ενεργού νόσου, που αντιστοιχεί στην απουσία συστηματικής φλεγμονής (εμπύρετο, ορογονίτις), την πλήρη υποστροφή των πνευμονικών διηθήσεων ή την παρουσία σταθερών ουλοποιημένων πνευμονικών βλαβών χωρίς σημεία ενεργού φλεγμονής, και μη ενεργό ίζημα ούρων με σταθερή ή βελτιούμενη νεφρική λειτουργία (National Institutes of Health 1992). Η εμμένουσα λευκωματουρία δε θεωρείται σημείο εμμένουσας ενεργότητας νόσου. Σε απουσία ενεργού νεφρικής φλεγμονής αναμένεται ύφεση της αιματουρίας ή της παρουσίας ευρυθροκυτταρικών κυλίνδρων. Εμμένουσα αιματουρία χωρίς την παρουσία δύσμορφων ερυθρών (κατώτερου

ουροποιητικού) ενδέχεται να οφείλεται σε κυστίτιδα από κυκλοφωσφαμίδη, η οποία αν δεν υφεθεί μέσα σε 4 εβδομάδες από την τελευταία δόση κυκλοφωσφαμίδης, ενδέχεται να οφείλεται στην παρουσία καρκίνου της ουροδόχου κύστης.

Η έννοια της πλήρους ύφεσης δεν αντιστοιχεί απαραίτητα στην αποκατάσταση φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας. Η υποχώρηση των συστηματικών εκδηλώσεων και η μη ενεργότητα του ιζήματος των ούρων θεωρείται ως ύφεση ακόμα και στην περίπτωση του παρατηρείται εμμένουσα λευκωματουρία και σταθερά επηρεασμένη ή και επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία, που οφείλονται σε μη αναστρέψιμη νεφρική βλάβη κατά την περίοδο της ενεργού φλεγμονής. Επιπλέον όσιμη έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να προέλθει από την αρχική απώλεια νεφρώνων και την επακόλουθη ενδοσπειραματική υπέρταση στα εναπομείναντα νεφρικά σώματα, και όχι από εμμένουσα ενεργότητα της νόσου.

**Θεραπευτική αντιμετώπιση.** Η αντιμετώπιση χωρίζεται σε μία αρχική φάση επιθετικής ανοσοκατασταλτικής θεραπείας με στόχο την πλήρη ύφεση της νόσου, που ακολουθείται από τη φάση θεραπείας συντήρησης, με ηπιότερη ανοσοκατασταλτική αγωγή και με στόχο την αποφυγή υποτροπής.

Η αρχική θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση κορτικοειδών (αρχικά σε καθημερινές ενδοφλέβιες ώσεις και μετά από του στόματος), κυκλοφωσφαμίδης (καθημερινή από του στόματος ή σε ενδοφλέβιες ώσεις), rituximab και πλασμαφαίρεση. Ύφεση επιτυγχάνεται στο 85-90% των ασθενών μέσα σε δύο έως έξι μήνες. Η αρχική θεραπεία συνεχίζεται ένα με δύο μήνες μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης.

Η θεραπεία συντήρησης μπορεί να περιλαμβάνει αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη ή Mycophenolate Mofetil.

## **ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ**

### **1. Αρχική θεραπεία**

#### **1.1. Κορτικοειδή**

Έναρξη με 3 ημερήσιες ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης των 7 έως 15 mg/kg με μέγιστη δόση 500 έως 1000mg/24h.

Συνέχιση με από του στόματος πρεδνιζόνη και ημερήσια δόση 1mg/kg με μέγιστη τα 60 έως 80mg πρεδνιζόνης ή αναλόγου για 2 έως 4 εβδομάδες.

Σε περίπτωση απάντησης σταδιακή ελάττωση με στόχο τα 20mg/24h στο τέλος του δεύτερου μήνα και συνολική διάρκεια αγωγής 6 έως 9 μήνες.

#### **1.2. Κυκλοφωσφαμίδη**

Επιλογή ανάμεσα σε **καθημερινή από του στόματος χορήγηση** (λιγότερη πιθανότητα υποτροπής – μεγαλύτερη συνολική δόση και αντίστοιχη τοξικότητα εκφραζόμενη με λευκοπενία και πιθανώς αυξημένη πιθανότητα λοιμώξεων) και **μηνιαίες ενδοφλέβιες ώσεις** (μικρότερη συνολική δόση – σχετικά αυξημένη πιθανότητα υποτροπής).

##### **1.2.1 Καθημερινή από του στόματος χορήγηση**

1.5 έως 2.0mg/kg/24h μέχρι την επίτευξη σταθερής ύφεσης, που αναμένεται μέσα σε 3 έως 6 μήνες.

##### **1.2.2. Μηνιαίες ενδοφλέβιες ώσεις**

0.5 έως 1.0g/m<sup>2</sup> επιφανείας σώματος για 3 έως 6 μήνες, μέχρι την επίτευξη σταθερής ύφεσης.

##### **1.2.3 Παρακολούθηση αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων.**

Στόχος να παραμένει πάνω από 3000/μL με απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων πάνω από 1500/μL. Σε αντίθετη περίπτωση τροποποιείται η δόση της κυκλοφωσφαμίδης.

### 1.3. Rituximab

Σε περίπτωση που δεν είναι δυνατή η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης, μπορεί εναλλακτικά να χορηγηθεί ενδοφλεβίως rituximab (αντι-CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα) σε συνδυασμό με κορτικοειδή.

Δόση: 375mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα για 4 εβδομάδες με συγχορήγηση 1000mg μεθυλπρεδνιζολόνης ακολουθούμενη από πρεδνιζόνη σε δόση 1mg/kg/24h.

### 1.4. Πλασμαφαίρεση

1.4.1. Ενδείξεις: α. ταυτόχρονη παρουσία ANCA και anti-GBM.

β. σοβαρή πνευμονική αιμορραγία.

γ. σοβαρή έκπτωση νεφρικής λειτουργίας κατά την αρχική διάγνωση, με κρεατινίνη ορού >5.7mg/dL ή/και ανάγκη υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας.

1.4.2. Δόση πλασμαφαίρεσης: Επτά συνεδρίες μέσα σε δύο εβδομάδες με αφαίρεση 60ml/kg/συνεδρία. Σε περίπτωση παρουσίας anti-GBM συνιστάται παράταση της θεραπείας. Σε περίπτωση πνευμονικής αιμορραγίας ή πρόσφατης νεφρικής βιοψίας χορήγηση 2 λίτρων FFP ως υποκατάστατου. Αν δεν υπάρχει κίνδυνος αιμορραγίας η υποκατάσταση γίνεται με αλβουμίνη.

1.4.3. Σε περίπτωση σοβαρής λοίμωξης μπορεί να χορηγηθεί άπαξ ενδοφλεβίως ανοσοσφαιρίνη (100-400mg/kg) προς μερική ανάκτηση των επιπέδων των αντισωμάτων που χάνονται κατά την πλασμαφαίρεση.

### 1.5. Προφύλαξη από πνευμονία οφειλόμενη σε pneumocystis carinii

Σε ασθενείς υπό αγωγή με κυκλοφωσφαμίδη και κορτικοειδή μπορεί να χορηγηθεί τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη σε δόση 80mg/400mg/ημέρα ή 160mg/800mg τρεις εβδομαδιαίως.

## 2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

Ένα με δύο μήνες μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης, η οποία αναμένεται μέσα σε δύο με έξι μήνες, η αγωγή με κυκλοφωσφαμίδη διακόπτεται. Εφόσον ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι  $>4000/\mu\text{L}$  και ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων είναι  $>1500/\mu\text{L}$  η θεραπεία συντήρησης μπορεί να ξεκινήσει μέσα σε μερικές ημέρες από τη διακοπή της από του στόματος κυκλοφωσφαμίδης ή μέσα σε 2 έως 4 εβδομάδες από την τελευταία μηνιαία ενδοφλέβια έγχυση κυκλοφωσφαμίδης. Η θεραπεία συνεχίζεται επί 12 έως 18 μήνες, και ενδέχεται να παραταθεί σε ασθενείς με πολλαπλές υποτροπές. Συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση **κορτικοειδών** (πρεδνιζόνης ή αναλόγου) στη χαμηλότερη δυνατή δόση για τον έλεγχο εξωνεφρικών εκδηλώσεων. Ασθενείς που παραμένουν ασυμπτωματικοί η χορήγηση κορτικοειδών (5mg πρεδνιζόνης ημερησίως ή ανάλογο) μπορεί σταδιακά να διακοπεί με ρυθμό ελάττωσης 1mg/μέρα ανά εβδομάδα. Η μέση διάρκεια χορήγησης κορτικοειδών είναι μικρότερη των 6 έως 8 μηνών, μπορεί όμως να παραταθεί σε ασθενείς με πολλαπλές υποτροπές.

### 2.1. Αζαθειοπρίνη

Σε ασθενείς υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης  $<50\text{ml/L}$  συνιστάται η χορήγηση αζαθειοπρίνης αντί μεθοτρεξάτης, σε δόση 2mg/kg την ημέρα, που μπορεί να ελαττωθεί στα 1.5mg/kg την ημέρα ένα έτος μετά από την έναρξη της αρχικής θεραπείας.

### 2.2. Μεθοτρεξάτη

Μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης  $>50\text{ml/L}$  με αρχική δόση 0.3mg/kg μία φορά την εβδομάδα (μέγιστη δόση 15mg) με προοδευτική αύξηση κατά 2.5mg κάθε εβδομάδα έως τη μέγιστη δόση των 25mg την εβδομάδα.

Συνιστάται η συγχορήγηση φολικού οξέως (2mg την ημέρα) ή φολινικού οξέως (2.5mg έως 5.0mg την εβδομάδα, 24 ώρες μετά τη χορήγηση της μεθοτρεξάτης) προς αποφυγή πιθανής τοξικότητας.

### **2.3. Mycophenolate Mofetil**

Συνιστάται η χορήγηση του σε ασθενείς με δυσανεξία ή αντένδειξη στη χορήγηση αζαθειοπρίνης ή μεθοτρεξάτης.

### **2.4. Προφύλαξη από πνευμονία οφειλόμενη σε *pneumocystis carinii***

Σε ασθενείς που έλαβαν κυκλοφωσφαμίδη ως αρχική θεραπεία

συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση τριμεθοπρίμης /

σουλφαμεθοξαζόλης μέχρι ο αριθμός των CD4+ T λεμφοκυττάρων να

υπερβεί τα 300/μL

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Stone, JH, Hoffman, GS, Merkel, PA, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). Arthritis Rheum 2001; 44:912.
2. Mahr, AD, Neogi, T, Lavalley, MP, et al. Assessment of the item selection and weighting in the Birmingham vasculitis activity score for Wegener's granulomatosis. Arthritis Rheum 2008; 59:884.
3. Merkel, PA, Seo, P, Aries, P, et al. Current status of outcome measures in vasculitis: focus on Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. Report from OMERACT 7. J Rheumatol 2005; 32:2488.
4. Hogan, SL, Falk, RJ, Chin, H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. Ann Intern Med 2005; 143:621.
5. Hoffman, GS, Kerr, GS, Leavitt, RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. Ann Intern Med 1992; 116:488.
6. Nachman, PH, Hogan, SL, Jennette, JC, Falk, RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 1996; 7:33.

7. Talar-Williams, C, Hijazi, YM, Walther, MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124:477.
8. Jones, RB, Tervaert, JW, Hauser, T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:211.
9. Stone, JH, Merkel, PA, Spiera, R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221.
10. de Groot, K, Harper, L, Jayne, DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150:670.
11. Adu, D, Pall, A, Luqmani, RA, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM* 1997; 90:401.
12. Guillevin, L, Cordier, JF, Lhote, F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2187.
13. Haubitz, M, Schellong, S, Gšbel, U, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1835.
14. de Groot, K, Adu, D, Savage, CO, EUVAS (European vasculitis study group). The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:2018.
15. Gayraud, M, Guillevin, L, le Toumelin, P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44:666.
16. Glassock, RJ. Intensive plasma exchange in crescentic glomerulonephritis: help or no help? *Am J Kidney Dis* 1992; 20:270.
17. Guillevin, L, Lhote, F. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:2100.
18. Andrassy, K, Erb, A, Koderisch, J, et al. Wegener's granulomatosis with renal involvement: patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin Nephrol* 1991; 35:139.
19. Jayne, D, Rasmussen, N, Andrassy, K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349:36.
20. Langford, CA, Talar-Williams, C, Sneller, MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1836.
21. Falk, RJ, Jennette, JC. Rituximab in ANCA-associated disease. *N Engl J Med* 2010; 363:285.
22. Sneller, MC, Hoffman, GS, Talar-Williams, C, et al. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum* 1995; 38:608.
23. Specks, U. Methotrexate for Wegener's granulomatosis: what is the evidence? *Arthritis Rheum* 2005; 52:2237.
24. De Groot, K, Rasmussen, N, Bacon, PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic

antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2461.

25. Villa-Forte, A, Clark, TM, Gomes, M, et al. Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86:269.

26. Mukhtyar, C, Guillevin, L, Cid, MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:310.

27. Hoffman, GS. Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5:11.

28. Pusey, CD, Rees, AJ, Evans, DJ, et al. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991; 40:757.

29. Cole, E, Cattran, D, Magil, A, et al. A prospective randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. The Canadian Apheresis Study Group. *Am J Kidney Dis* 1992; 20:261.

30. ZŠuner, I, Bach, D, Braun, N, et al. Predictive value of initial histology and effect of plasmapheresis on long-term prognosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:28.

31. Kaplan, AA. The use of apheresis in immune renal disorders. *Ther Apher Dial* 2003; 7:165.

32. Buhaescu, I, Covic, A, Levy, J. Systemic vasculitis: still a challenging disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:173.

33. Jayne, DR, Gaskin, G, Rasmussen, N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18:2180.

34. Levy, JB, Hammad, T, Coulthart, A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004; 66:1535.

35. Klemmer, PJ, Chalermkulrat, W, Reif, MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1149.

36. Ognibene, FP, Shelhamer, JH, Hoffman, GS, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:795.