

Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka

Liječenje vaskulitisa

Treatment of vasculitis

Adresa za dopisivanje:

prof.dr.sc. Srđan Novak

Odjel za reumatologiju i kliničku imunologiju
Klinika za internu medicinu
Klinički bolnički centar Rijeka
Krešimirova 42 ♦ 51000 Rijeka
srdan.novak@gmail.com

Sažetak

Liječenje vaskulitisa ovisi o etiologiji i tipu vaskulitisa. U liječenju sistemskih vaskulitisa glukokortikoidi su prvi lijekovi izbora. Dok je u vaskulitisima velikih krvnih žila često dovoljna primjena samo glukokortikoida u s ANCA povezanim vaskulitisima gotovo uvijek je potrebna inicijalna kombinacija glukokortikoida i imunosupresiva (u težim oblicima ciklofosfamid, a u lakšim metotreksat ili azatioprin). Terapija održa-

vanja u s ANCA povezanim vaskulitisima obično je metotreksat ili azatioprin. Od bioloških lijekova dosta se očekuje od primjene tocilizumaba u giganatocelularnom arteritisu, dok je u s ANCA povezanim vaskulitisima nedavno od regulatornih tijela odobrena primjena rituksimaba koji se smatra jednakovrijedan ciklofosfamid u indukciji remisije, a preferira se u relapsnim oblicima bolesti.

Ključne riječi

liječenje, sistemski vaskulitis

Summary

Treatment of vasculitis depends on etiology and type of vasculitis. Glucocorticoids are drug of choice in treatment of systemic vasculitis. While in vasculitis of large vessels treatment with glucocorticoids is often sufficient, in ANCA associated vasculitis almost always initial combination of glucocorticoids and immunosuppressive drugs (cyclophosphamide in severe forms; azatioprin and methotrexate in moderate

disease) is needed. Maintenance therapy of ANCA associated vasculitis is methotrexate or azatioprin. From biologic therapy, in giantocellular vasculitis treatment with tocilizumab has a great expectation, while in ANCA associated vasculitis recently rituximab was approved by regulatory agencies, and it is noninferior to cyclophosphamide in induction of remission and preferable in relapsing disease.

Keywords

systemic vasculitis, treatment

Uvod

Obzirom da se krvne žile zahvaćene vaskulitisom razlikuju u velični, tipu i lokalizaciji, razlikuje se i prognoza i liječenje vaskulitisa. Vaskulitisi često predstavljaju ozbiljnu, a ponekad i fatalnu bolest koja zahtijeva promptno prepoznavanje i liječenje. Ponekad je samo jedan organ zahvaćen vaskulitisom, dok u sistemskim oblicima može biti zahvaćeno više različitih organa. Distribucija zahvaćenih organa često sugerira određeni tip vaskulitisa ali česta su i preklapanja. Liječenje vaskulitisa ovisi o etiologiji i težini

vaskulitisa te o organu koji je zahvaćen vaskulitisom. Danas dostupni lijekovi (prvenstveno glukokortikoidi (GK) i imunosupresivi) vrlo uspješno pomažu u liječenju vaskulitisa i to naročito u akutnoj fazi bolesti. Međutim, tijekom primjene održavajuće terapije GK i imunosupresiva česte su nuspojave lijekova i superponirane infekcije. Podaci o mortalitetu govore da je u ranoj fazi bolesti on posljedica same bolesti, dok su smrti u kasnijem tijeku najčešće posljedica komplikacija liječenja (1).

Hipersenzitivni vaskulitisi

U blažih hipersenzitivnih vaskulitisa koji su posljedica reakcije na lijek, prekid lijeka uz primjenu antihistaminika je često dovoljan i dovodi do povlačenja vaskulitisa. Kratkotrajna primjena glukokortikoida često je neophodna u težih i opsežnijih oblika. U nekih bolesnika kožni vaskulitisi mogu postati kronični i ne može im se naći uzrok. U takvih oblika može se pokušati primje-

na nesteroidnih antireumatika ili kolhicina (2). U težih oblika te u hipokomplementemijskom urtikarijalnom vaskulitisu može se primijeniti dapson, a u rezistentnih ili sistemskih oblika, uključujući i Henoch-Schönleinova purpuru, imunosupresivni lijekovi, među kojima je na prvom mjesu metotreksat i ciklosporin (3).

Sistemske vaskulitisi

Sistemske vaskulitisi zahtijevaju gotovo uvijek primjenu GK. Dok su u liječenju vaskulitisa velikih krvnih žila GK najčešće dovoljni, u liječenju ANCA vaskulitisa gotovo uvijek je potrebna kombinacija s citotoksičnim lijeko-

vima. U težih oblika to je ciklofosfamid, dok se u blažih oblika kao i u održavanju remisije nakon ciklofosfamida najčešće primjenjuje metotreksat ili azatioprin.

Liječenje vaskulitisa velikih krvnih žila

Liječenje vaskulitisa velikih krvnih žila ne razlikuje se značajno, iako obzirom na različitu dobnu populaciju bolesnika u kojih se javlja Takayasuov arteritis (TA) odnosno gigantocelularni arteritis (GCA) kao i na različite lokalizacije vaskulitisom zahvaćenih krvnih žila te različite kliničke posljedice, liječenje svakog od njih ima svoje osobitosti. I u jednom i u drugom obliku vaskulitisa velikih krvnih žila zlatni standard liječenja su glukokortikoidi.

Takayasuov arteritis

Prvi lijek izbora u liječenju TA su glukokortikoidi. Njihova primjena dovodi do povlačenja sustavnih simptoma i normalizacije laboratorijskih pokazatelja upale a kontraverzno je sprečavnije progresije razvoja arterijskih stenoza (4). Pri ranoj primjeni glukokortikoida može se spriječiti razvoj arterijskih stenoza sa posljedičnom ishemijom (5). Uobičajena doza GK je 1 mg/kg, iako se rijetko započinje s dozom većom od 60 mg prednizona ili ekvivalenta. GK se najčešće primjenjuju u jednoj dozi. Po normalizaciji upalnih pokazatelja i regresiji simptoma doza se postepeno smanjuje, a najčešće je potrebna dugotrajna primjena malih doza GK kako bi se preveniralo arterijske stenoze. U jednog dijela bolesnika koji su u

potpunoj remisiji i bez progresije nalaza na CT angiografiji u smislu razvoja zadebljanja stjenke krve žile i razvoja aneurizme, GK se mogu i ukinuti (5). U zadnje vrijeme u procijeni TA primjenjuje se i MR angiografija, međutim zadebljanja stjenki žila koja se vide tom metodom u odsustvu drugih znakova aktivne bolesti nisu dovoljan razlog za agresivnije liječenje (6). U oko polovine bolesnika sa TA postoji aktivna kronična bolest usprkos liječenju GK te se tada najčešće primjenjuju metotreksat ili azatioprin (7,8) iako su dokazi o tome oskudni obzirom da nema randomiziranih kliničkih studija. U rezistentnih oblika mogu se primjenjivati i mikofenolat mofetil ili leflunomid (9,10), a vrlo je malo iskustva sa ciklofosfamidom koji je čest u liječenju drugih oblika vaskulitisa. Iskustva sa anti-TNF lijekovima u TA su limitirana. U teških oblika rezistentnih na GK pokušano je liječenje etanerceptom ili infliximabom što je dovelo do mogućnosti smanjenja ili ukidanja GK ali se s vremenom javila potreba za povećanjem doze anti-TNF lijeka (11,12). Randomizirani klinički pokusi koji bi evaluirali primjenu anti TNF lijekova u ovim vaskulitisima još nedostaju, iako recentni podaci talijanskih autora (13) govore u prilog dugotrajno održanog kliničkog učinka i značaj-

nog poboljšanja kvalitete života u bolesnika s TA liječnih infliksimabom. Zadnjih godina u rezistentnih oblika TA pokušana je i primjena tocilizumaba koji uspješno i brzo dovodi do supresije upale ali podaci o prevenciji razvoja arterijskih stenoza nedostaju ili nisu obećavajući (14,15).

Perkutana transluminalna angioplastika ili *bypass graftovi* razmatraju se u bolesnika u kojih su se razvile ireverzibilne arterijske stenozе uz značajne ishemijske simptome. Kad je lezija pogodna primjeni katetera najčešće se primjenjuje angioplastika dok u bolesnika u kojih je došlo do značajnih fibroznih promjena i opsežnih promjena perkutane intervencije baš i nisu uspješne (16). Kontinuirana upala može dovesti do restenoze bez obzira na prisustvo stenta dok su restenoze kod prenosnica rijetke (17).

Gigantocelularni arteritis

Glukokortikodi su prvi lijek izbora u liječenju GCA i treba ih započeti odmah po postavljanju dijagnoze, a često i prije nego što je patohistološki nalaz potvrdio dijagnozu. Biopsija temporalane arterije treba biti učinjena što je prije moguće, međutim u slučaju da to nije moguće ne smije se čekati s primjenom GK, naročito u slučaju smetnji vida. Ukoliko biopsija arterije ne potvrdi arteritis, a i dalje postoji značajna klinička sumnja na GCA, opravdano je nastaviti primjenu GK (18). U bolesnika u kojih GCA nije kompliciran znakovima ishemije organa (npr. gubitak vida) u većini slučajeva dovoljno je započeti s ekvivalentnom dozom od 40-60 mg prednizona u jednoj dozi (19,20). Dnevnu dozu ne treba dijeliti, a alternativna shema smatra se manje učinkovita (21). Ako je inicijalna doza 60 mg/dan, doza se obično reducira na 50 mg nakon dva tjedna, a zatim na 40 mg na kraju prvog mjeseca liječenja. U daljnjem tijeku doza se obično smanjuje za 10% svakih 1-2 tjedna, a nakon što se dostigne doza 10 mg, suzbijanje doze je znatno polaganije tijekom obično 12-18 mjeseci. U jednog manjeg dijela bolesnika bolest poprima karakteristike kronične bolesti te je potrebna dugotrajna primjena malih doza GK (22). Prilikom smanjenja doze aktivnost bolesti se procjenjuje na temelju upalnih pokazatelja i kliničke slike. Ukoliko prijeti gubitak vida treba primijeniti pulsne doze 1000 mg tijekom tri dana a potom obično 60 mg/dan (23). Randomizirano, dvostruko slijepo placebo kontrolirano istraživanje je potvrdilo hipotezu da su bolesnici ko-

ji su početno liječeni pulsним dozama metilprednizona 15 mg/kg tijekom tri dana kraće liječeni do postizanja remisije uz manju kumulativnu dozu GK, u odnosu na one koji su od početka liječeni s 40 mg prednizona (24). Uz GK obično se primjenjuje i mala doza aspirina (100 mg) radi prevencije gubitka vida, tranzitornih ishemičnih ataka ili moždanog udara (25,26). Obzirom na potencijalnu gastrotoksičnost u tih bolesnika potrebno je primijeniti i inhibitor protonске pumpe. Obzirom na životnu dob ovih bolesnika svakako je potrebno misliti na prevenciju glukokortikoidne osteoporoze te je često osim adekvatnog unosa kalcija i vitamina D potrebna terapija bisfosfonatima. U bolesnika u kojih postoji povećani rizik za nuspojave GK ili u kojih dolazi do pogoršanja bolesti po suzbijanju doze GK, konkomitantna primjena metotreksata je racionalna opcija (27). Tri klinička ispitivanja u kojima se uspoređivao metotreksat u odnosu na placebo u bolesnika liječenih GK imaju djelomično različite zaključke. Ipak, meta analiza ta tri istraživanja koja je uključila 161 bolesnika ukazala je da je konkomitantna primjena MTX dovela do značajnije redukcije kumulativne doze GK tijekom 48 tjedana, te je bila povezana s većom mogućnošću potpunog prekida GK i sa manje relapsa iako u nuspojavama nije bilo razlike (28,29,30). Rutinsko dodavanje MTX-a glukokortikoidima se ipak ne preporučuje. Druge mogućnosti liječenja bolesnika sa rezistentom bolešću su primjena ciklofosfamida ili tocilizumaba dok se primjena infliksimaba u jednom kliničkom istraživanju nije pokazala dostatno učinkovita (31). Dvije male, nekontrolirane studije pokazale su da primjena ciklofosfamida može biti korisna u rezistentnih oblika te značajno smanjiti kumulativnu dozu glukokortikoida i dovesti do značajne supresije upale na temelju PET/CT nalaza (32,33). Obzirom da je IL-6 važan u patogenezi TA, blokada IL-6 tocilizumabom pokazala se vrlo efikasna u bolesnika u kojih nije moguće suzbijati dozu GK na prihvaćenu razinu i u onih koji imaju refraktornu i relapsirajuću bolest. Izvješća o učinkovitosti tocilizumaba temelje se uglavnom na serijama kliničkih slučajeva a nekoliko takvih slučajeva je dokumentirano znakovima redukcije upale na MR angiografiji ili PET-CT-u (34,35,36). Podaci randomizirane kliničke studije koja je u tijeku biti će od velike koristi u procjeni pozicioniranja ovog lijeka u bolesnika s GCA.

Liječenje nodoznog poliararteritisa

Obzirom na incidenciju i nedostatak randomiziranih kliničkih istraživanja optimalna terapija *poliarteris nodosa* (PAN) nije jasno definirana. Na temelju opservacijskih studija čini se da GK u većini slučajeva imaju dobar učinak. U oko 50% bolesnika remisija se može postići samo primjenom GK, dok se u ostalih bolesnika remisija postiže najčešće dodavanjem ciklofosfamida (37).

Prednizon ili ekvivalent se obično započinje u dozi 1 mg/kg tijekom 4 tjedna, a zatim se doza postepeno (cca 10% svakih 7 dana) reducira do doze od 20 mg. U daljnjem tijeku suzbijanje je postepenije, a liječenje GK je obično potrebno primjenjivati najmanje godinu dana s tim da je u nekih bolesnika potrebna trajna terapija malim dozama GK (38). U izoliranim kožnim oblicima PAN-a koji ne odgovaraju

na terapiju GK najčešće se primjenjuje metotreksat a ponekad i azatioprin (39). Bolesnike s težim oblicima (prisutnost zahvaćanja bubrega, mezenterijalna ishemija ili mononeuritis multiplex) potrebno je liječiti kombinacijom GK i ciklofosfamida. Ako se ciklofosamid primjenjuje oralno, obično je to u dozi 1,5-2 mg/kg tijekom minimalno šest, a maksimalano 12 mjeseci (40). Međutim, zbog manje mogućnosti nuspojava te boljeg monitoriranja ukupne kumulativne doze, danas se ciklofosamid češće primjenjuje intravenozno u dozi 600-750 mg/m² jednom mjesečno tijekom šest (u srednje teških oblika bolesti) do 12 mjeseci. U teškim oblicima ponekad je inicijalano potrebno primijeniti i metilprednizolon 15 mg/kg intravenozno tijekom tri dana, a potom nastaviti GK u dozi 1 mg/kg. Po postizanju

remisije ciklofosfamidom najčešće se u terapiju uvodi azatioprin koji se obično primjenjuje još najmanje 12 mjeseci (41). Pojava relapsa nakon postizanja remisije u PAN je rijetka. Hipertenzija može biti značajan problem u ovih bolesnika, a najčešće se liječi ACE i ARB blokatorima, a ukoliko postoji značajno pogoršanje bubrežne funkcije blokatorima kalcijevih kanala. Plazmafereza nije indicirana u idiopatskom PAN-u (42).

Nodozni poliarteritis je nekrotizirajući arteritis srednjih krvnih žila koji se može javiti i u drugim bolestima vezivnog tkiva (SLE, RA), a liječenje se u biti ne razlikuje. Ukoliko se PAN javlja uz kroničnu infekciju virusom hepatitisa B ili C ili uz leukemiju vlasastih stanica može se primijeniti interferon alfa (43,44).

Liječenje ANCA vakulitisa

Eozinofilni granulomatozni poliangiitis (EGPA)

Sustavna primjena glukokortikoida (GK) ključan je način liječenja EGPA. Inicijano se započinje sa 0,5 do 1,5 mg/kg GK na dan s tim da su veće doze potrebne za liječenje bolesnika u kojih je vaskulitis zahvatio srce, CNS ili bubreg (45). Kod akutne multiorganske bolesti obično se započinje s 1 gram metilprednizona tijekom tri dana. Većina bolesnika postigne remisiju samo s terapijom GK, dok oni kod kojih je zahvaćeno srce, CNS, bubreg ili GIT zahtijevaju i dodatnu imunosupresivnu terapiju (46). Doza GK se obično suzbija tijekom 12-18 mjeseci. Veliki broj bolesnika zahtijeva dugotrajnu terapiju malim dozama GK (10 mg ili manje) (47). Prerano ukidanje terapije GK može dovesti do relapsa. Ciklofosamid se obično primjenjuje u kombinaciji s GK u bolesnika s multiorganskom bolešću. Odluka o ciklofosfamaidu se obično temelji na broju i stupnju oštećenja zahvaćenih organa. Pet ključnih obilježja EGPA koja se procjenjuju u odluci o terapiji ciklofosfamidom prema Guillevinu su zahvaćanje srca, gastrointestinalnog trakta (krvarenje, perforacija, infarkt, pankreatitis), bubrežno zatajenje, proteinurija >1,0 g/dan i zahvaćanje CNSa (48). Prema tom algoritmu ciklofosamid je potreban ako je dvoje od navedenog prisutno, te u slučaju da je prisutno samo zahvaćanje srca ili samo CNSa (49). Primjena ciklofosfamida značajno smanjuje mortalitet u težim oblicima EGPA. Ciklofosamid se može primjenjivati oralno ili intravenozno, a intravenozna (pulsna) terapija zbog manjeg rizika za karcinom mokraćnog mjehura u zadnje vrijeme ima više pristaša. Dužina terapije ciklofosfamidom ostaje kontraverzna. Najčešće se primjenjuje 6 ciklusa, iako je jedno istraživanje pokazalo da je u skupini koja je primila 12 ciklusa bilo značajno manje relapsa bolesti u odnosu na skupinu koja je primila 6 ciklusa (50). Nakon postignute remisije terapija održavanja je azatioprin ili metotreksat, a ti lijekovi se često primjenjuju i kod bolesnika sa blažim oblicima bolesti koji zahtijevaju dugotrajno liječenje s GK (46). Terapija održavanja obično se primjenjuje 12-24 mje-

seca (51). Ciljna doza azatioprina obično je 2 mg/kg. Zbog testiranja eventualane hipersenzitivnosti obično se započinje sa 50 mg tijekom prvog tjedna uz postepenu optimizaciju doze, iako ima autora koji preferiraju odmah započeti s ciljnom dozom kako bi se izbjegao relaps bolesti. Kao i u bolesnika s drugim granulomatoznim polianagitisima, ukoliko se u bolesnika ciklofosamid primjenjivao venski, azatioprin se započinje dva tjedna nakon zadnje doze ciklofosmida, dok se u onih koji su ciklofosamid primili oralno odmah nastavlja sa azatioprinom ukoliko neutrofilni nisu ispod 1500/microL.

Metotreksat se može primjenjivati za održavanje remisije ili za indukciju remisije u blažim oblicima bolesti. Kao i u drugim indikacijama (Wegenerova granulomatoza, reumatoidni artritis) obično se započinje s 15 mg/ tjedno uz postupno povećanje doze na 20-25 mg tjedno. Od ostalih imunosupresivnih lijekova u literaturi nalazimo podatke o uspješnoj primjeni mikofenolat mofetila (52) intravenskih imunoglobulina (53) i rituksimaba (54). U dva bolesnika s ANCA negativnim EPGA rituksimab je izazvao teški bronhospazam (55). U nekoliko kliničkih slučajeva u kojima je u bolesnika s GPA dominirala rezistentna astma uspješnom se pokazala primjena anti-IgE protutijela - omalizumaba (56), a opisana je i primjena inhibitora IL-5 - meprolizumaba (57) koji se koristi i u liječenju hipereozinofilnog sindroma.

Granulomatozni poliangiitis (GPA) i mikroskopski poliangiitis (MPA)

Granulomatozni poliangiitis i mikroskopski poliangiitis su sistemski vaskulitisi povezani s ANCA protutijelima koji imaju slična patohistološka obilježja biopsije bubrega kao i sličnu prognozu iako im se klinička slika može razlikovati. Liječenje GPA i MPA ima dvije komponente: indukcija remisije i održavanje remisije imunosupresivnim lijekovima kako bi se prevenirali relapsi.

Indukcija remisije je cilj imunosupresivne terapije u GPA i MPA a definira se odsustvom aktivne bolesti. U recen-

tnim kliničkim istraživanjima u procijeni aktivnosti bolesti upotrebljava se tzv. *Birmingham vasculitis activity score* (BVAS) koji uključuje opće simptome (artritis, artralgijske, temperaturu) i zahvaćenost osam glavnih organskih sistema. Perzistentni simptomi ili manifestacija bolesti ocjenjuju se s 1 bodom, a novi simptom ili pogoršanje s dva. Raspon skora je od 0-68, a kompletnu remisiju označava 0. Što se tiče zahvaćanja bubrega BVAS skor upotrebljava hematuriju ili eritrocitne cilindre kao znak aktivne bolesti (58). Parcijalnu remisiju teže je definirati.

Inicijalna imunosupresivna terapija u GPA i MPA obuhvaća primjenu ciklofosfamida i glukokortikoida. Ta terapija dovodi do remisije u 85-90% bolesnika najčešće u roku 2-6 mjeseci. Pitanje da li primijeniti ciklofosfamid oralno ili intravenski u mjesečnim intervalima još uvijek je predmet debate. Oba režima davanja dovode do remisije u sličnom postotku bolesnika. Dnevni režim davanja povezan je s većom učestalosti leukopenije i mogućih infekcija ali i s manje relapsa bolesti (59-61). Ako se ciklofosfamid primjenjuje oralno doza je 1,5-2 mg/kg, a primjenjuje se do postizanja remisije obično tijekom 3-6 mjeseci. Intravenozna pulsna terapija ciklofosfamidom primjenjuje se u dozi 0,5-1,0 g/m² mjesečno najčešće tijekom 6 mjeseci. Nema konsenzusa o inicijalnoj dozi GK u indukciji remisije. Dok neki autori preporučuju pulsnu terapiju metilprednizolonom (7-15 mg/kg) tijekom tri dana u svih bolesnika, dio autora preporučuje takvu strategiju samo u slučaju nekrotizirajućeg glomerulonefritisa ili respiratorne insuficijencije. Oralno liječenje GK, bilo od prvog ili od četvrtog dana obično je u dozi 1 mg/kg. Inicijalna doza GK obično se zadržava prvih 2-4 tjedna, uz postepeno suzbijanje s ciljem da na kraju drugog mjeseca doza prednizona dosegne 20 mg (62). Većina autora danas sugerira ukidanje GK nakon 6-8 mjeseci i nije dokazan manji broj relapsa bolesti u slučaju da se GK terapija nastavi (63). Alternativna doza GK se ne preporučuje.

U bolesnika sa teškim oblicima bolesti koji ne mogu primati ciklofosfamid na temelju podataka RAVE i RITUXVAS studije preporučuje se primjena rituksimaba u dozi 375 mg/m² tjedno tijekom 4 tjedna uz metilprednizon 1000 mg, a potom 1 mg/kg (64,65). Te dvije randomizirane kliničke studije sugeriraju da rituksimab može biti alternativa ciklofosfamid u postizanju inicijalne remisije ali su limitirane dužinom praćenja. U slučaju relapsa bolesti u bolesnika koji su liječeni ciklofosfamidom rituksimab se čini lijekom izbora. U bolesnika koji se prezentiraju teškim bubrežnim zatajenjem u akutnoj

fazi bolesti indicirana je zamjena plazme u kombinaciji s ciklofosfamidom i GK.

Zamjena plazme indicirana je ako bolesnici imaju i anti-GBM protutijela te u bolesnika sa teškom plućnom hemoragijom, bilo inicijalno, bilo usprkos liječenju GK i ciklofosfamidom kao i u bolesnika sa kreatininom višim od 500 micromola/l i/ili u onih ovisnih o dijalizi (66-68). Obzirom na potencijalno fatalne oportunističke infekcije uzrokovane *Pneumocystis jiroveci* (carini) tijekom terapije ciklofosfamidom i glukokortikoidima preporučuje se profilaksa trimetoprim-sulfametoksazolom (80 mg/400 mg tableta jednom dnevno ili 160/800 mg tri puta tjedno). U bolesnika sa blažim oblikom bolesti (pulmonalni infiltrati koji respiratorno ne kompromitiraju bolesnika i/ili bolest oka) metotreksat može biti prvi lijek izbora u standardnoj dozi 15-25 mg/tjedno (69,70). Nakon postizanja remisije u gotovo svih bolesnika s GPA ili MPA potrebna je terapija održavanja i to najčešće metotreksatom ili azatioprinom kako bi se spriječio relaps bolesti. Oba lijeka pokazuju usporedivu učinkovitost i sličnu sigurnost (71-73). U bolesnika koji imaju EGFR <50 ml/min preporučuje se terapija azatioprinom kao i u bolesnika koje planiraju trudnoću. Azatioprin se primjenjuje u dozi od 2 mg/kg, a godinu dana nakon započinjanja indukcijske terapije doza se može smanjiti na 1,5 mg/kg (73). Azatioprin se također pokazao učinkovitiji u održavanju remisije u odnosu na mikofenolat mofetil (74). Metotreksat se preferira u bolesnika koji nisu imali inicijalno zahvaćene bubrege i u onih u kojih je bubrežna bolest bila blaža (69). Obično se započinje s dozom od 15 mg/kg, a maksimalna doza održavanja je 25 mg/kg.

Terapija održavanja obično se preporučuje tijekom 12-18 mjeseci (73) Duža primjena dolazi u obzir u bolesnika u kojih je uslijedio relaps bolesti. U bolesnika koji imaju mali rizik za relaps bolesti (MPO-ANCA negativni, bolesnici bez pulmonalnih infiltrata na CT-u i bez zahvaćenog gornjeg respiratornog trakta) neki autori preporučuju terapiju održavanja 6-9 mjeseci (75).

Mala doza GK se obično primjenjuje u bolesnika koji primaju terapiju održavanja sa ciljem minimalizacije doze koja je potrebna u kontroli sistemskih simptoma. Srednja dužina terapije GK je obično 6-8 mjeseci (76), iako neki autori preporučuju i dužu primjenu, naročito ukoliko se radi o relapsirajućoj bolesti. Bolesnici sa terminalnom bubrežnom bolešću koji su na dijalizi imaju nižu učestalost relapsa. Obzirom da je u tih bolesnika povećan rizik za infekciju sugerira im se znatno kraće liječenje imunosupresivima.

Literatura

1. Villa-Forte A, European League Against Rheumatism, European Vasculitis Study Group. European League Against Rheumatism/European Vasculitis Study Group re-

commendations for the management of vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2010;22:49-53.

2. Sais G, Vidaller A, Jucglà A. i sur. Colchicine in the

- treatment of cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Results of a prospective, randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995;131:1399-1405.
3. Nürnberg W, Grabbe J, Czarnetzki BM. Urticarial vasculitis syndrome effectively treated with dapsone and pentoxifylline. *Acta Derm Venereol* 1995;75:54-58.
 4. Kerr GS. Takayasu's arteritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:1041-49.
 5. Salvarani C, Cantini F, Boiardi L, Hunder GG. Laboratory investigations useful in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(6 Suppl 32):S23-8.
 6. Tso E, Flamm SD, White RD. i sur. Takayasu arteritis: utility and limitations of magnetic resonance imaging in diagnosis and treatment. *Arthritis Rheum* 2002;46:1634-42.
 7. Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS. et al. Treatment of glucocorticoid-resistant or relapsing Takayasu arteritis with methotrexate. *Arthritis Rheum* 1994;37:578-84.
 8. Valsakumar AK, Valappil UC, Jorapur V. i sur. Role of immunosuppressive therapy on clinical, immunological, and angiographic outcome in active Takayasu's arteritis. *J Rheumatol* 2003; 30:1793-98.
 9. Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999;130:422-24.
 10. Haberhauer G, Kittl EM, Dunky A. i sur. Beneficial effects of leflunomide in glucocorticoid- and methotrexate-resistant Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:477-82.
 11. Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD. i sur. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296-304.
 12. Mekinian A, Néel A, Sibilia J. i sur. Efficacy and tolerance of infliximab in refractory Takayasu arteritis: French multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2012 May;51(5):882-6.
 13. Quartuccio L, Schiavon F, Zuliani F. i sur. Long-term efficacy and improvement of health-related quality of life in patients with Takayasu's arteritis treated with infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Nov-Dec;30(6):922-8.
 14. Bredemeier M, Rocha CM, Barbosa MV, Pitrez EH. One-year clinical and radiological evolution of a patient with refractory Takayasu's arteritis under treatment with tocilizumab. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S98-100.
 15. Salvarani C, Magnani L, Catanoso MG, Rescue treatment with tocilizumab for Takayasu arteritis resistant to TNF- α blockers. *Clin Exp Rheumatol* 2012 Jan-Feb;30(1 Suppl 70):S90-3. Epub 2012 May 11.
 16. Liang P, Tan-Ong M, Hoffman GS. Takayasu's arteritis: vascular interventions and outcomes. *J Rheumatol* 2004; 31:102-6.
 17. Park MC, Lee SW, Park YB. i sur. Post-interventional immunosuppressive treatment and vascular restenosis in Takayasu's arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006 May;45(5):600-5.
 18. Hunder GG. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of Rheumatology*. 5th edition. Philadelphia: WB Saunders. 1996:280-285.
 19. Lundberg I, Hedfors E. Restricted dose and duration of corticosteroid treatment in patients with polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *J Rheumatol* 1990;17:1340-8.
 20. Kyle V, Hazleman BL. Treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. II. Relation between steroid dose and steroid associated side effects. *Ann Rheum Dis* 1989;48:662-8.
 21. Hunder GG, Sheps SG, Allen GL, Joyce JW. Daily and alternate-day corticosteroid regimens in treatment of giant cell arteritis: comparison in a prospective study. *Ann Intern Med* 1975;82:613-7.
 22. Hunder G. Vasculitis: diagnosis and therapy. *Am J Med* 1996;26;100:37-45.
 23. Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon RH. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80:355-59.
 24. Mazlumzadeh M, Hunder GG, Easley KA. i sur. Treatment of giant cell arteritis using induction therapy with high-dose glucocorticoids: a double-blind, placebo-controlled, randomized prospective clinical trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:3310-18.
 25. Neshet G, Berkun Y, Mates M. i sur. Low-dose aspirin and prevention of cranial ischemic complications in giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1332-7.
 26. Lee MS, Smith SD, Galor A, Hoffman GS. Antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:3306-11.
 27. Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB. i sur. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:1309-15.
 28. Jover JA, Hernández-García C, Morado IC. i sur. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:106-111.
 29. Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M. i sur. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:495-99.
 30. Mahr AD, Jover JA, Spiera RF. i sur. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2789.
 31. Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE. i sur. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:621-28.

32. Quartuccio L, Maset M, De Maglio G. i sur Role of oral cyclophosphamide in the treatment of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1677-82.
33. Henes JC, Mueller M, Pfannenbergl C. i sur. Cyclophosphamide for large vessel vasculitis: assessment of response by PET/CT. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:S43.
34. Beyer C, Axmann R, Sahinbegovic E. i sur. Anti-interleukin 6 receptor therapy as rescue treatment for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1874-9.
35. Salvarani C, Magnani L, Catanoso M. i sur. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:151-6.
36. Sciascia S, Rossi D, Roccatello D. Interleukin 6 blockade as steroid-sparing treatment for 2 patients with giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2011;38:2080-6.
37. Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P. i sur. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001;44:666-71.
38. Ribl C, Cohen P, Pagnoux C. i sur. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum* 2010;62:1186-93.
39. Schartz NE, Alaoui S, Vignon-Pennamen MD. i sur. Successful treatment in two cases of steroid-dependent cutaneous polyarteritis nodosa with low-dose methotrexate. *Dermatology* 2001; 203:336-9.
40. Guillevin L, Pagnoux C. When should immunosuppressants be prescribed to treat systemic vasculitides? *Intern Med* 2003;42:313-7.
41. Stone JH. Polyarteritis nodosa. *JAMA* 2002;288:1632-7.
42. Guillevin L, Lhote F, Cohen P. i sur. Corticosteroids plus pulse cyclophosphamide and plasma exchanges versus corticosteroids plus pulse cyclophosphamide alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome patients with factors predicting poor prognosis. A prospective, randomized trial in sixty-two patients. *Arthritis Rheum* 1995;38:1638-43.
43. Guillevin L, Mahr A, Callard P. i sur. Hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:313-9.
44. Carpenter MT, West SG. Polyarteritis nodosa in hairy cell leukemia: treatment with interferon-alpha. *J Rheumatol* 1994;21:1150-5.
45. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:25-32.
46. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, Mirapeix E. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:655-69.
47. Ribl C, Cohen P, Pagnoux C. i sur. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:586-94.
48. Guillevin L, Jarrousse B, Lok C. i sur. Longterm followup after treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis with comparison of steroids, plasma exchange and cyclophosphamide to steroids and plasma exchange. A prospective randomized trial of 71 patients. The Cooperative Study Group for Polyarteritis Nodosa. *J Rheumatol* 1991;18:567-72.
49. Neumann T, Manger B, Schmid M. i sur. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:236-43.
50. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A. i sur. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:686-94.
51. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA. i sur. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803.
52. Assaf C, Mewis G, Orfanos CE, Geilen CC. Churg-Strauss syndrome: successful treatment with mycophenolate mofetil. *Br J Dermatol* 2004;150:598-600.
53. Tsurikisawa N, Taniguchi M, Saito H. i sur. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:80-83.
54. Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U. i sur. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:2865-71.
55. Bouldouyre MA, Cohen P, Guillevin L. Severe bronchospasm associated with rituximab for refractory Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2009;68:606.
56. Giavina-Bianchi P, Giavina-Bianchi M, Agondi R, Kalil J. Three months' administration of anti-IgE to a patient with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1279; author reply 1279.
57. Kim S, Marigowda G, Oren E. i sur. Mepolizumab as a steroid-sparing treatment option in patients with Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1336-43.
58. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA. i sur. 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;44:912-23.
59. de Groot K, Harper L, Jayne DR. i sur. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-80.
60. 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;16:2018-27.

61. Harper L, Morgan MD, Walsh M. i sur. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955-60.
62. 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;43:1836-42.
63. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y. i sur. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:240-7.
64. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T. i sur. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-21.
65. Stone JH, Merkel PA, Spiera R. i sur. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-229.
66. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N. i sur. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180-8.
67. Walsh M, Catapano F, Szpirt W. i sur. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;57:566-74.
68. Levy JB, Hammad T, Coulthart A. i sur. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004;66:1535-43.
69. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA. i sur. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461-9.
70. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC. i sur. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7.
71. Villa-Forte A, Clark TM, Gomes M. i sur. Substitution of methotrexate for cyclophosphamide in Wegener granulomatosis: a 12-year single-practice experience. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:269-76.
72. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K. i sur. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-43.
73. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA. i sur. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-8.
74. Hiemstra TE, Walsh M, Mahr A. i sur. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381-8.
75. Hogan SL, Falk RJ, Chin H. i sur. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005;143:621-9.
76. 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;43:1836-40.