

# LIJEČENJE VASKULITISA POVEZANIH S ANTINEUTROFILNIM CITOPLAZMATSKIM PROTUTIJELIMA

## TREATMENT OF ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY RELATED VASCULITIS

KREŠIMIR GALEŠIĆ, IVICA HORVATIĆ\*

**Deskriptori:** Vaskulitis povezan s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima – dijagnoza, farmakoterapija; Glukokortikoidi – terapijska primjena, doziranje; Ciklofosfamid – terapijska primjena, doziranje, nuspojave; Imunosupresivni lijekovi – terapijska primjena, doziranje, nuspojave; Kimerna monoklonska protutijela – terapijska primjena; Kombinirana farmakoterapija; Recidiv

**Sažetak.** Vaskulitisi vezani uz ANCA dobro su poznata kliničko-patološka skupina sustavnih bolesti koja obuhvaća mikroskopski poliangiitis, granulomatozni poliangiitis i eozinofilni granulomatozni poliangiitis. U ovome preglednom članku prikazano je suvremeno liječenje ovih bolesti s opširnim osvrtom na literaturne podatke. Liječenje ovih bolesti stupnjevito je i dijeli se na indukcijsko liječenje te terapiju održavanja. Standardno indukcijsko liječenje čini kombinacija glukokortikoida i ciklofosfamida, a terapiju održavanja kombinacija niske doze glukokortikoida i azatioprina ili metotreksata. Vodeća svjetska reumatološka i nefrološka društva imaju jasne smjernice za liječenje tih bolesti. S obzirom na to da je riječ o relativno rijetkim bolestima, malo je randomiziranih kliničkih istraživanja te posljedično tomu i visokih razina dokaza i preporuke glede liječenja. U većine bolesnika postigne se remisija bolesti, ali su relapsi česti. Osnovni problem u liječenju osim često relabirajuće bolesti jesu i refrakterni oblici bolesti te potencijalni štetni učinci liječenja, posebice ciklofosfamida. Buduća istraživanja bit će usmjerena na traženje manje toksičnih imunosupresiva, ponajprije bioloških lijekova.

**Descriptors:** Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis – diagnosis, drug therapy; Glucocorticoids – therapeutic use, administration and dosage; Cyclophosphamide – therapeutic use, administration and dosage, adverse effects; Immunosuppressive agents – therapeutic use, administration and dosage, adverse effects; Antibodies, monoclonal, murine-derived – therapeutic use; drug therapy, combination; recurrence

**Summary.** ANCA-associated vasculitides are a well-known clinico-pathological group of systemic diseases comprising microscopic polyangiitis, granulomatosis with polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. This article shows contemporary treatment of this diseases with extensive literature review. Stepwise treatment of ANCA-associated vasculitides is divided into induction therapy and remission maintenance therapy. Standard induction therapy is a combination of glucocorticoids and cyclophosphamide, and in maintenance therapy, combination of low-dose glucocorticoids and azathioprine or methotrexate is used. Leading rheumatology and nephrology associations developed treatment guidelines. Since ANCA-associated vasculitides are relatively rare diseases, there are only few randomized controlled studies to provide high level of evidence and treatment recommendations. Most patients achieve remission, but relapses often occur. The main treatment considerations, apart from frequently relapsing disease, are disease refractory to treatment and potentially harmful effects of immunosuppressants, especially cyclophosphamide. Future studies are needed to determine the effects of less toxic immunosuppressants, mainly biological agents.

Liječ Vjesn 2014;136:230–235

Vaskulitisi su kliničko-patološki entiteti obilježeni upalom i nekrozom krvnih žila. Antineutrofilna citoplazmatska protutijela (ANCA, prema engl. *Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody*) povezana su sa skupinom nekrotizirajućih vaskulitisa malih krvnih žila s vrlo malo ili bez imunih depozita (pauciumuni, prema lat. *pauper* = siromašan, oskudan) i zahvaćanjem intraparenhimskih arterija, arteriola, kapilara i venula, a samo iznimno i srednje velikih krvnih žila.<sup>1,2</sup> Prema nomenklaturi Chapel Hill skupina vaskulitisa malih krvnih žila vezanih uz ANCA (AAV, prema engl. *ANCA-associated vasculitis*) obuhvaća mikroskopski poliangiitis (MPA), granulomatozni poliangiitis (Wegener, GPA), eozinofilni granulomatozni poliangiitis (Churg-Strauss, EGPA) te vaskulitis ograničen na jedan organ, najčešće na bubreg (poliangiitis).<sup>1,3,4</sup> Dva najvažnija antigena za ANCA jesu mijeloperoksidaza (MPO) i proteinaza 3 (PR3), bjelancevine u primarnim granulama neutrofila te lizosomima monocita.<sup>2,5</sup> Pojava ANCA usmjerenih na MPO (MPO-ANCA) ili PR3 (PR3-ANCA) u većini je slučajeva povezana s prvim nastupom bolesti ili relapsima. U većine bolesnika s GPA pozitivna su PR3-ANCA, dok su u većine bolesnika s MPA pozitivna MPO-ANCA (tablica 1., prema 6). Unatoč rela-

tivnoj specifičnosti ANCA za pojedine entitete, ipak nijedan od podtipova ANCA nije razlikovni kriterij za bilo koji od oblika vaskulitisa malih krvnih žila. Također, u manjem broja bolesnika s MPA i GPA (do 10%) te nešto više u EGPA (do 30%) ne nalazimo ANCA (ANCA-negativni nekrotizirajući vaskulitis malih krvnih žila).<sup>4,6,7</sup> *In vitro* i *in vivo* eksperimentalni podaci potvrđuju patogenetsku ulogu ANCA u nastanku AAV-a.<sup>6,8,9</sup> U složenom procesu i međudjelovanju ANCA, neutrofila, alternativnog puta komplemента i endotelnih stanica u konačnici dolazi do oštećenja i nekroze malih krvnih žila i nastupa bolesti.<sup>8,9</sup> Genetski predisponirajući čimbenici uz čimbenike okoliša, kao što su bakterije (*Staphylococcus aureus*, gram-negativne bakterije), također imaju ulogu u indukciji bolesti.<sup>6,9–11</sup>

\* Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KB Dubrava, Zagreb (prof. dr. sc. Krešimir Galešić, dr. med.; dr. sc. Ivica Horvatić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. I. Horvatić, Zavod za nefrologiju i dijalizu, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KB Dubrava, Av. G. Suška 6, 10000 Zagreb, e-mail: ivica.horvatic@yahoo.com

Primljeno 13. srpnja 2014., prihvaćeno 25. srpnja 2014.

Tablica 1. Prevalencija antineutrofilnih citoplazmatskih protutijela (ANCA) u vaskulitidima malih krvnih žila (prema 6)  
Table 1. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in small-vessel vasculitides (according to 6.)

Vaskulitis Vasculitis	PR3-ANCA (%)	MPO-ANCA (%)	Negativna ANCA Negative ANCA (%)
Granulomatozni poliangiitis /Granulomatosis with polyangiitis	75	20	5
Mikroskopski poliangiitis /Microscopic polyangiitis	40	50	10
Eozinofilni granulomatozni poliangiitis /Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis	10	60	30
Poliangiitis ograničen na bubrege /Polyangiitis limited to kidneys	20	70	10

Vaskulitisi vezani uz ANCA sustavne su bolesti, a bubrež je najčešće zahvaćen vitalni organ i težina bubrežne bolesti u najvećoj mjeri određuje prognozu bolesti.<sup>12,13</sup> Već je spomenuto da se bolest može javiti ograničena samo na bubrež, kao posebni entitet unutar AAV-a.<sup>3,4</sup> AAV se na bubrež najčešće očituju kao paucimuni nekrotizirajući glomerulonefritis sa stvaranjem polumjeseca, a patohistološka je slika često vrlo slična u svim oblicima AAV-a. Bubrezi su zahvaćeni u 80 – 90% bolesnika s MPA, u 75 – 85% bolesnika s GPA te u 25 – 40% bolesnika s EGPA.<sup>6,12,14,15</sup> Dijagnoza se postavlja temeljem nalaza nekrotizirajućega glomerulonefritisa sa stvaranjem polumjeseca na svjetlosnoj mikroskopskoj slici te izostanka ili vrlo oskudnih imunih depozita na imunofluorescentnoj i elektronskomikroskopskoj slici bubrežnog biopata uz nalaz ANCA. Klinički se bolest najčešće očituje kao brzoprogresivni nefritički sindrom, iako se mogu javiti i asimptomatska proteinurija i/ili hematurija te akutni nefritički sindrom.<sup>16</sup> U starijih je bolesnika AAV najčešći uzrok akutnog zatajenja bubrež s normalno velikim bubrežima i bez jasnog predisponirajućeg čimbenika.<sup>2,5</sup> AAV može od vitalnih organa zahvatiti samo bubrež ili mogu biti zahvaćeni i drugi organski sustavi, najčešće gornji dio dišnog sustava, pluća te koža.<sup>12,14</sup> Oko 50% bolesnika s AAV-om i glomerulonefritsom ima zahvaćena i pluća, ali se veća alveolarna krvarenja javljaju samo u do 10% bolesnika te su povezana s povećanom smrtnošću.<sup>16</sup> Osim organspecifičnih simptoma i znakova u većine bolesnika javljaju se i opći simptomi »slični gripi« (prema engl. *flu-like*), kao što su vrućica, bolovi u mišićima i zglobovima, slabost i malaksalost.<sup>1,5</sup> Aktivnost bolesti procjenjuje se s pomoću sustava bodovanja, a najboljim se pokazao Birminghamski skor aktivnosti vaskulitisa (BVAS, prema engl. *Birmingham Vasculitis Activity Score*), dok stupanj oštećenja najbolje pokazuje indeks oštećenja vaskulitidom (VDI, prema engl. *Vasculitis Damage Index*).<sup>17,18</sup>

Najvažniji prognostički čimbenici u AAV-u jesu dob, bubrežna ekskrecijska funkcija u početku bolesti, pojava plućnih krvarenja, stupanj proširenosti i aktivnosti bolesti te infekcije vezane uz liječenje.<sup>1,6,13,19,20</sup> Prije uvođenja imunosupresivnog liječenja smrtnost je bila vrlo visoka i većina je bolesnika umrla unutar 5 mjeseci.<sup>21</sup> Uvođenjem glukokor-

tikoida (GK) i ciklofosfamida (CFS) u liječenje AAV-a jednogodišnje preživljenje povećalo se na 84%, a petogodišnje na 76%.<sup>1,6,22,23</sup>

## Liječenje

Kombinacija glukokortikoida i ciklofosfamida čini temelj liječenja AAV-a. U početku su GK (u dozi od 1 mg prednizona na kg/dan) i CFS (u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan) primjenjivani kontinuirano i zajedno najmanje godinu dana i to je bilo povezano s velikim rizikom od toksičnih nuspojava, ponajprije od strane CFS-a.<sup>22,24,25</sup> Veliki je pomak učinjen uvođenjem stupnjevitog pristupa liječenju kako bi se smanjili kumulativni učinci izloženosti CFS-a. Danas je liječenje AAV-a podijeljeno na indukcijsko, kojim se nastoji uvesti bolesnika u remisiju, te na terapiju održavanja remisije. Ova stupnjevita strategija koristi se CFS-om u indukciji remisije bolesti, a nakon toga se u terapiji održavanja rabe manje toksični imunosupresivi.<sup>24,26–29</sup> Indukcijsko liječenje traje 3 – 6 mjeseci. Kao dodatak GK-u i CFS-u u indukcijskom liječenju rabi se plazmafereza u bolesnika s teškim oštećenjem bubrež (kreatinin > 500  $\mu\text{mol/l}$  i/ili u bolesnika ovisnih o dijalizi u početku bolesti).<sup>26,28,30</sup>

### Indukcijsko liječenje

Zlatni standard indukcijskog liječenja AAV-a čini kombinacija glukokortikoida (GK) i ciklofosfamida (CFS). GK se primjenjuju u dozi od 1 mg prednizona na kg/dan (maksimalno 60 mg/dan), a CFS peroralno u dozi od 1,5 do 2 mg/kg/dan (maksimalno 200 mg/dan) tijekom 3 – 6 mjeseci.<sup>26,29</sup> Nema kliničkih studija koje bi ispitivale samo uporabu GK-a ili njihovu dozu u liječenju AAV-a, već su GK ispitivani samo u kombinaciji s CFS-om.<sup>26</sup> U početku indukcijskog liječenja preporučuje se primjenjivati GK pulsno 3 dana u dozi od 0,5 do 1,0 metil-prednizolona na dan.<sup>26,29,31</sup> Obično se primjenjuje doza od 0,5 g/dan jer nema dokaza da je viša pulsna doza GK-a učinkovitija.<sup>29</sup> U nastavku se GK primjenjuju peroralno u prije navedenoj dozi najmanje mjesec dana, nakon čega se doza može postupno sniziti u slučaju remisije bolesti, ali ne ispod doze od 15 mg/dan u prva 3 mjeseca.<sup>26,29</sup> Nakon toga se preporučuje doza od 10 mg/dan prednizona ili manje tijekom remisije.<sup>26,29,32</sup> Iako nema točnih preporuka glede trajanja glukokortikoidne terapije, nedavna metaanaliza pokazala je da je duža primjena GK-a vezana uz manji rizik od relapsa bolesti.<sup>33</sup> Potencijalni razlog za zabrinutost glede ovakvog imunosupresivnog liječenja leži u mogućim toksičnim učincima relativno visoke kumulativne doze ciklofosfamida. Unatoč visokim stopama remisije od 70 do 100%, nađen je relativno visok mortalitet do 10%, kao i povećan morbiditet vezan uz ostale nuspojave (infekcije, razvoj malignoma).<sup>26,28</sup> Zbog toga se počeo istraživati alternativni način primjene CFS-a, kojim se nastojala sniziti kumulativna doza. To je postignuto s pomoću pulsne primjene CFS-a. Metaanaliza triju randomiziranih kontroliranih studija<sup>31,34,35</sup> pokazala je da je pulsna primjena CFS-a nešto bolja u indukciji remisije od peroralne primjene s manjom učestalošću nuspojava, ali uz povećan rizik od relapsa bolesti.<sup>36</sup> U organizaciji Europske skupine za istraživanje vaskulitisa (EUVAS, prema engl. *European Vasculitis Study Group*) provedena je velika randomizirana kontrolirana studija CYCLOPS, u kojoj je uspoređivana peroralna primjena CFS-a (doza od 2 mg/kg/dan) s pulsnom primjenom (15 mg/kg svaka 2 tjedna za prva 3 pulsa, potom svaka 3 tjedna u još 3 pulsa).<sup>37</sup> Bilo je uključeno 149 bolesnika s generaliziranim AAV-om i zahvaćanjem bubrež. Rezultati pokazuju jednaku učinkovitost u indukciji remisije među

Tablica 2. Modifikacija doze pulsno primijenjenog ciklofosfamide prema dobi i bubrežnoj funkciji (prema CYCLOPS studiji, 26, 37).

Table 2. Pulse cyclophosphamide dose modification to age and renal function (according to CYCLOPS trial, 26, 37)

Dob (godine) Age (years)	Kreatinin (μmol/l)/Creatinine (μmol/l)	
	< 300	300 – 500
< 60	15 mg/kg/puls	12,5 mg/kg/puls
	15 mg/kg/pulse	12.5mg/kg/pulse
60 – 70	12,5 mg/kg/puls	10 mg/kg/puls
	12.5 mg/kg/pulse	10 mg/kg/pulse
> 70	10 mg/kg/puls	7,5 mg/kg/puls
	10 mg/kg/puls	7.5 mg/kg/pulse

oba načina primjene CFS-a, značajno manje leukopenija u pulsnoj primjeni CFS-a i veću stopu relapsa u pulsnoj primjeni te sve bez posljedičnih učinaka na mortalitet.<sup>38,39</sup> Prema dozama primijenjenima u ovom istraživanju preporučuje se sniženje doze CFS-a prema dobi i bubrežnoj funkciji (tablica 2.). Za kontinuiranu peroralnu primjenu preporučuje se sniženje doze CFS za 25% u bolesnika u dobi od 60 do 75 godina i za 50% u bolesnika starijih od 75 godina.<sup>26</sup> U bolesnika koji primaju CFS pulsno preporučuje se primjena antiemetika. Zbog potencijalne toksičnosti metabolita CFS-a za uroepitel (hemoragični cistitis kratkoročno te pojava karcinoma dugoročno) preporučuje se pojačano i obilno uzimanje tekućine uz primjenu pulsa CFS-a (najmanje 3l na dan primjene pulsa CFS-a).<sup>26,28</sup> Također se primjenjuje peroralno ili intravenski natrij 2-merkaptotansulfonat (Mesa, prema engl. *2-merkaptotansulfonat sodium*), koji veže toksični metabolit CFS-a akrolein.<sup>26,28</sup> Važno je praćenje broja leukocita, a u slučaju leukopenije (< 3000/μl) preporučuje se prekid terapije.<sup>26,29</sup> Preporučuje se profilaksa infekcije *Pneumocystis jiroveci* trimetoprim-sulfametoksazolom ako nije kontraindicirano.<sup>26</sup>

Plazmafereza se pokazala učinkovitom u indukcijskom liječenju AAV-a uz GK i CFS, i to u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću (kreatinin > 500 μmol/l i/ili ovisnost o dijalizi u početku bolesti), kao i u bolesnika s teškim plućnim oblikom bolesti (alveolarna krvarenja).<sup>16,24,26,29,30,40,41</sup> Tu se posebice ističu rezultati MEPEX studije u kojoj je plazmafereza uspoređivana s intravenskim pulsovima metil-prednizolona u indukcijskom liječenju kao dodatak standardnoj terapiji i u kojoj je uz plazmaferezu bilo bolje bubrežno i ukupno preživljenje te manja stopa relapsa bolesti.<sup>30</sup> U trenutku pisanja ovog teksta u tijeku je istraživanje PEXIVAS, čiji se rezultati o učinku plazmafereze očekuju.<sup>42</sup>

I drugi imunosupresivi ispitivani su u indukcijskom liječenju AAV-a kao alternativa CFS-u. Za soli mikofenolne kiseline (mikofenolat-mofetil i natrij-mikofenolat), leflunomid, intravenske imunoglobuline te anti-CD52 lijekove nema dovoljno podataka koji bi preporučivali njihovu primjenu iako su u nekim manjim istraživanjima nađeni pozitivni rezultati.<sup>24,26,29</sup>

Metotreksat (MTX) ispitivan je u randomiziranoj kliničkoj studiji u usporedbi s CFS-om i pokazao je podjednaku učinkovitost u indukciji remisije bolesti, ali je uz MTX bilo značajno više relapsa nakon 18 mjeseci praćenja (69,5% prema 46,5%).<sup>43</sup>

Od ostalih imunosupresiva u indukcijskom liječenju AAV-a najviše je pozitivnih rezultata pokazao rituksimab (RTX), monoklonsko protutijelo usmjereno na CD20 molekule B-limfocita. Dva veća randomizirana klinička ispitivanja provedena su s RTX-om u indukcijskom liječenju AAV-a, i to kao prva linija liječenja u usporedbi s CFS-om, RITUXVAS i RAVE studija.<sup>44,45</sup> U oba ispitivanja RTX se

Tablica 3. Praktične preporuke za indukcijsko liječenje vaskulitisa vezanih uz ANCA

Table 3. Practical recommendations for ANCA-associated vasculitides induction treatment

1. GLUKOKORTIKOIDI metil-prednizolon 500 mg/dan iv. 3 dana → prednizon 1 mg/kg/dan (maksimalno 60 mg) najmanje mjesec dana → postupno sniženje doze do minimalno 15 mg/dan 3 – 6 mjeseci / 1. GLUCOCORTICOIDS Methyl-prednisolone 500 mg/day i.v. for 3 days → prednisone 1 mg/kg/day (max. 60 mg) for minimum of 1 month → gradual dose reduction to minimum 15 mg/day during 3–6 months
2. CIKLOFOSFAMID peroralno 1,5 – 2 mg/kg/dan (maksimalno 200 mg) 3 – 6 mjeseci ili iv. pulsovi 15 mg/kg/puls ili 0,75 g/m <sup>2</sup> /puls svaka 2 tjedna prva 3 pulsa te potom svaka 3 tjedna sljedeća 3 pulsa (dozu prilagoditi dobi i bubrežnoj funkciji) ILI RITUKSIMAB 375 mg/m <sup>2</sup> /tjedan iv. 4x / 2. CYCLOPHOSPHAMIDE 1.5–2 mg/kg/day oral (max. 200 mg/day) during 3–6 months Or i.v. pulses 15 mg/kg/pulse or 0.75 g/m <sup>2</sup> /pulse every 2 weeks for first 3 pulses, and then for every 3 weeks for the next 3 pulses (modify dose to age and renal function) OR RITUXIMAB 375 mg/m <sup>2</sup> /week i.v. 4x
3. PLAZMAFEREZA 7 – 10 postupaka u 2 tjedna u bolesnika s teškom bubrežnom bolešću (kreatinin > 500 μmol/l i/ili ovisnih o dijalizi u početku bolesti) i/ili plućnim krvarenjima / 3. PLASMAPHERESIS 7–10 procedures during 2 weeks in patients with severe renal disease (creatinine>500 μmol/l and/or dialysis dependent at presentation) and/or pulmonary hemorrhage

pokazao jednako učinkovitim u indukciji remisije kao i CFS i nije bilo razlike u nuspojavama. RTX je vrlo učinkovit u redukciji B-limfocita, a može utjecati i na stanje imunostaze te na imunotoleranciju, ali ne djeluje na plazma-stanice. Ima relativno povoljan sigurnosni profil, većina nuspojava vezana je uz infuzijsku primjenu, a niska je stopa opasnih nuspojava. Osim infekcija rijetko se može javiti multifokalna progresivna leukoencefalopatija.<sup>24</sup>

U tablici 3. navedene su praktične preporuke za indukcijsko liječenje AAV-a.

#### Terapija održavanja

Cilj je terapije održavanja sprječavanje relapsa bolesti, kao i sniženje kumulativne doze CFS-a radi smanjenja toksičnosti. U prijašnjim se istraživanjima pokazalo da je dugotrajno liječenje CFS-om učinkovito u održavanju remisije bolesti, ali uz povećanu toksičnost.<sup>26,46</sup> Zbog toga se danas u terapiji održavanja preporučuju manje toksični imunosupresivi, azatioprin, metotreksat i leflunomid.<sup>26</sup> Nema randomiziranih studija koje bi ispitivale korist same terapije održavanja u bolesnika koji su postigli remisiju bolesti u usporedbi samo sa simptomatskim liječenjem.<sup>29</sup> Navedeni lijekovi pokazali su svoju učinkovitost u usporedbi bilo s CFS-om bilo međusobno. Preporučuje se trajanje terapije održavanja od najmanje 18 mjeseci u osoba koje su u kompletnoj remisiji, a u osoba koje su ovisne o dijalizi i nemaju ekstrarenalnih očitovanja bolesti ne preporučuje se terapija održavanja.<sup>29</sup> Uz navedene imunosupresive u terapiji održavanja preporučuju se glukokortikoidi u dozi od 10 mg prednizona na dan ili nižoj.<sup>26,29</sup>

Azatioprin (AZA) preporučuje se u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan<sup>26,29,47</sup> i pokazao se jednako učinkovitim kao CFS te uz manje nuspojave, najbolje u randomiziranoj CYCAZAREM



Tablica 4. *Praktične preporuke za terapiju održavanja vaskulitisa vezanih uz ANCA*Table 4. *Practical recommendations for ANCA-associated vasculitides remission maintenance treatment*

1. GLUKOKORTIKOIDI prednizon 10 mg/dan ili manje → postupno sniženje doze do ukidanja tijekom 18 mjeseci / 1. GLUCOCORTICIDS Prednisone 10 mg/day or less → gradual dose reduction till discontinuation during 18 months
2. AZATIOPRIN 1,5 – 2 mg/kg/dan tijekom 18 mjeseci ILI METOTREKSAT 20 – 25 mg/tjedan (ako je klirens kreatinina > 60 ml/minutu i u bolesnika u kojih je azatioprin kontraindiciran ili ga bolesnik ne podnosi) ILI MIKOFENOLAT-MOFETIL 2 x 1 g/dan (u osoba u kojih je azatioprin ili metotreksat kontraindiciran ili ih bolesnik ne podnosi) / 2. AZATHIOPRINE 1.5–2 mg/kg/day during 18 months OR METHOTREXATE 20–25 mg/week (if creatinine clearance >60 ml/minute and in patients who have contraindication or intolerance to azathioprine) OR MYCOPHENOLATE-MOFETIL 2x1g/day (in patients who have contraindication or intolerance to azathioprine or methotrexate)

studiji.<sup>32</sup> Kod primjene AZA treba voditi računa o mogućoj mijelosupresiji, koja je posebice vjerojatna u manjeg broja osoba (oko 1 na 300 bolesnika) s niskom ili odsutnom aktivnošću enzima tiopurinmetiltransferaze te o mogućem pojačanom učinku AZA kod istodobne primjene s alopurinolom. Ako se počne s dozom od 2 mg/kg/dan, preporučuje se nakon 6 mjeseci sniženje doze na 1,5 mg/kg/dan tijekom najmanje 6 mjeseci.<sup>24,26</sup>

Metotreksat (MTX) također se pokazao jednako učinkovitim u održavanju remisije bolesti u usporedbi s CFS-om te uz manje nuspojave u bolesnika s relativno dobrom bubrežnom funkcijom (kreatinin < 130 μmol/l),<sup>48,49</sup> a također jednako učinkovitim kao i AZA.<sup>50</sup> Metotreksat se preporučuje u dozi od 20 do 25 mg/kg/tjedan.<sup>26,29</sup>

Leflunomid u dozi od 20 do 30 mg/dan pokazao je bolji učinak od MTX-a u održavanju remisije bolesti, ali uz više nuspojave.<sup>51</sup> Mikofenolat-mofetil bio je u IMPROVE studiji manje učinkovit od AZA u održavanju remisije bolesti.<sup>52</sup> Anti-TNF-α lijek etanercept također je ispitan u terapiji održavanja u bolesnika s GPA, ali nije se pokazao učinkovitim u usporedbi s MTX-OM i AZA.<sup>53</sup> U trenutku pisanja ovog teksta u tijeku je randomizirana klinička studija u kojoj se ispituje učinkovitost rituksimaba u usporedbi s AZA u terapiji održavanja AAV-A (RITAZAREM studija, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01697267).

U tablici 4. navedene su praktične preporuke za terapiju održavanja u bolesnika s AAV-om.<sup>26,29</sup>

#### *Odgovor na liječenje i relapsi bolesti*

Definicije i kriteriji odgovora na liječenje navedeni su u tablici 5. (prema 24). Uvođenjem imunosupresivnog liječenja kombinacijom GK-a i CFS-a u bolesnika s AAV-om postiže se i održava remisija bolesti u 60 – 92% slučajeva.<sup>1,6,29,54</sup> U kohortnim istraživanjima u bolesnika s AAV-om ženski spol, crna rasa i starija dob bili su povezani s većim rizikom od otpornosti na liječenje, dok su perzistencija PR3-ANCA (u usporedbi s MPO-ANCA) te zahvaćanje gornjeg dijela dišnog sustava i donjeg dijela dišnog sustava

Tablica 5. *Definicije i kriteriji odgovora na liječenje u bolesnika s vaskulitom vezanim uz ANCA*Table 5. *Definitions and criteria for treatment response in patients with ANCA-associated vasculitides*

KOMPLETNA REMISIJA Odsutnost simptoma i znakova aktivnog vaskulitisa s BVAS 0 – 1 Stabilna ili poboljšana bubrežna ekskrecijska funkcija Odsutnost eritrocitnih cilindara (sve neovisno o postojanju proteinurije te nalazu ANCA) / COMPLETE REMISSION Absence of symptoms and signs of active vasculitis, with BVAS of 0–1 Stable or improved renal function Absence of erythrocyte cell casts (proteinuria and ANCA unaccounted)
PARCIJALNA REMISIJA Zaustavljena progresija bolesti i stabilizacija ili poboljšanje bubrežne ekskrecijske funkcije / PARTIAL REMISSION Clear-cut suppression of the disease, with improvement or stabilization of renal function
OTPORNOST (REFRAKTERNOST) NA LIJEČENJE Progressivni pad bubrežne ekskrecijske funkcije uz aktivni sediment urina, ili perzistentni ili novonastali ekstrarenalni simptomi i znakovi vaskulitisa unatoč optimalnom imunosupresivnom liječenju / TREATMENT RESISTANCE Progressive decline in renal function with active urine sediment, or Persistence or new appearance of any extrarenal symptoms and signs despite optimal immunosuppressive therapy
RELAPS BOLESTI Ponovna pojava kliničkih simptoma vaskulitisa ili pogoršanje odranije prisutnih nakon 4 tjedna kompletne remisije ili pojava jednog od ovih znakova: 1) povećanje serumskog kreatinina udruženo s aktivnim mokraćnim sedimentom, 2) nekroza ili polumjeseci u bubrežnom biopatu, 3) aktivni vaskulitis dišnog sustava (hemoptize, plućna krvarenja ili širenje infiltrata na plućima), 4) aktivni vaskulitis gastrointestinalnog sustava, 5) iritis ili uveitis, 6) novi multipleksni mononeuritis, 7) nekrotizirajući vaskulitis dokazan biopsijom u bilo kojem tkivu. / DISEASE RELAPSE The re-emergence of clinical symptoms attributable to vasculitis or worsening of original manifestations after 4 weeks of complete clinical remission had been achieved or occurrence of at least one of the following: 1) rapid rise in serum creatinine accompanied by an active urine sediment, 2) a renal biopsy demonstrating active necrosis or crescent formation, 3) active vasculitis of respiratory tract (hemoptysis, pulmonary hemorrhage or infiltrates), 4) active vasculitis of gastrointestinal tract, 5) iritis or uveitis, 6) new mononeuritis multiplex, 7) necrotizing vasculitis identified by biopsy in any tissue.

čimbenici povezani s povećanim rizikom od relapsa bolesti.<sup>29</sup> Relapsi bolesti javljaju se u do 75% bolesnika s GPA i u do 50% bolesnika s MPA unutar 5 godina.<sup>1,6,54</sup> Relaps se obično očituje povratom hematurije i proteinurije, pogoršanjem bubrežne ekskrecijske funkcije, kao i pojavom općih simptoma te porastom upalnih parametara i ANCA. Za potvrdu dijagnoze obično je potrebna biopsija, najčešće bubrega. Relaps je povezan s povećanim rizikom od nastanka završnog stadija kronične bubrežne bolesti, ali i pojave teške ili za život opasne izvanbubrežne manifestacije bolesti.

U liječenju relapsa, posebno težih oblika, preporučuje se jednako liječenje kao i u indukciji u prvom očitovanju bolesti, dakle kombinacijom GK-a, CFS-a i plazmafereze.<sup>29</sup> Pritom treba voditi računa o kumulativnoj dozi CFS-a, s obzirom na prethodno primijenjeno liječenje. Iako nije točno određena tzv. sigurna kumulativna doza CFS-a, neka su istraživanja našla da rizik od malignoma značajno raste ako je kumulativna doza viša od 36 g.<sup>29,55</sup> U bolesnika koji prelaze ovu kumulativnu dozu preporučuje se kao alternativna rituksimab. U bolesnika s blažim relapsima bolesti prepo-

ručuje se povišenje doze dotadašnje immunosupresivne terapije.

Neki bolesnici uz maksimalnu immunosupresivnu terapiju ne postižu remisiju bolesti ili imaju učestale relapse bolesti pa govorimo o rezistenciji na liječenje. U takvih bolesnika u manjim serijama i tzv. *open-label* istraživanjima ispitivano je nekoliko lijekova: intravenski imunoglobulini, 15-deoksi-*pergvalin*, antitimocitni globulin, infliksimab, mikofenolat-mofetil te rituksimab. Još ima premalo podataka koji bi mogli upućivati na neke definitivne zaključke, ali najviše pozitivnih rezultata pokazao je rituksimab.<sup>26,29</sup> U 5 manjih istraživanja u bolesnika s relabirajućim ili refrakternim AAV-om, uz rituksimab je 91% bolesnika (41 od 46) postiglo remisiju unutar 6 mjeseci.<sup>56-60</sup> Za sada se u refrakternih ili relabirajućih oblika bolesti preporučuje rituksimab te intravenski imunoglobulini i plazmafereza.<sup>26,29</sup>

### Simptomatsko (potporno) liječenje

U bolesnika s AAV-om i zahvaćanjem bubrega preporučuje se uobičajeno potporno liječenje zatajenja bubrega u smislu kontrole krvnog tlaka, unosa soli i tekućine, korekcije ravnoteže tekućine, elektrolita i acidobazne ravnoteže, kao i bubrežno nadomjesno liječenje. Već je spomenuto da je potrebno usmjeriti pozornost na minimaliziranje neželjenih i toksičnih učinaka CFS-a. To vrijedi i za ostale immunosupresive. U sprječavanju nuspojava glukokortikoida primjenjuju se inhibitori protonske crpke, kalcij, vitamin D u bolesnika s osteopenijom te bisfosfonati (ako nisu kontraindicirani) u bolesnika s osteoporozom.<sup>26,29</sup> Također se preporučuje cijepljenje neživim vakcinama, posebice cjepivom protiv gripe i pneumokoka. Primjena trimetoprim-sulfametoksazola pokazala se uspješnom u bolesnika s GPA u prevenciji relapsa bolesti u gornjem dijelu dišnog sustava, ali ne i u drugim organima.<sup>61</sup>

### Liječenje lokaliziranih i blagih oblika bolesti

U slučaju lokaliziranih oblika bolesti, kada nisu zahvaćeni neki od vitalnih organa (bubreg ili pluća), kao i blagih sustavnih oblika bolesti, u indukcijskom se liječenju preporučuje umjesto ciklofosfamida upotrijebiti metotreksat u dozi od 20 do 25 mg/tjedan (uz uvjet normalne bubrežne funkcije). Obično se počinje s dozom od 15 mg/tjedan, koja se potom povisuje na 20 – 25 mg/tjedan ako ju bolesnik podnosi.<sup>26</sup> Ova preporuka osnovana je na rezultatima randomiziranih kliničkih istraživanja, u kojima se MTX pokazao jednako učinkovitim CFS-u pri indukciji remisije u bolesnika s ne-bubrežnim AAV-om (NORAM istraživanje, 62), kao i u ranome blažem sustavnom AAV-u.<sup>43</sup> Terapija održavanja u ovih oblika bolesti jednaka je kao i u sustavnim oblicima bolesti.<sup>26</sup>

### Zaključak

Ciklofosamid u kombinaciji s glukokortikoidima ostaje zlatni standard indukcijskog liječenja bolesnika s ANCA vaskulitisa, unatoč povećanom riziku od neželjenih učinaka vezanih uz liječenje. Pulsna primjena CFS-a snižava kumulativnu dozu, ali uz moguću veći rizik od relapsa bolesti. Kao alternativa CFS-u u indukcijskom liječenju čini se da se najboljim pokazao rituksimab. U terapiji održavanja kombinacija niskodoznog glukokortikoida i azatioprina ili metotreksata ostaje standardno liječenje. U liječenju refrakternih i relabirajućih oblika bolesti rituksimab se pokazao najboljom terapijskom opcijom. U budućim istraživanjima trebat će naći najbolju alternativu CFS-u u indukcijskom liječenju, kao i odgovoriti na pitanje o optimalnom trajanju

terapije održavanja te dozi glukokortikoida u njoj. Refrakterni i relabirajući oblici bolesti bit će također predmet istraživanja novih, ponajprije bioloških lijekova.

### LITERATURA

1. Samarkos M, Loizou S, Vaipoulos G, Davies KD. The Clinical Spectrum of Primary Vasculitis. *Sem Arthritis Rheum* 2005;35:95–111.
2. Mansi IA, Opran A, Rosner F. ANCA-Associated Small-Vessels Vasculitis. *Am J Physician* 2002;60:1615–20.
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K i sur. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187–92.
4. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA i sur. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1–11.
5. Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol Int* 2007;56:87–96.
6. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ. Vasculitic diseases of the Kidney. U: Schrier WR, Gottschalk WC, ur. *Diseases of the Kidney & Urinary tract*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2007, str. 1748–75.
7. Chen M, Yu F, Wang SX, Zou WZ, Zhao MH, Wang HY. Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibodies-Negative Pauci-immune Crescentic Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:599–605.
8. Jennette JC, Falk RJ, Gasim AH. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:263–70.
9. Jennette JC, Xiao H, Falk R, Gasim AM. Experimental models of vasculitis and glomerulonephritis induced by antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Contrib Nephrol* 2011;169:211–20.
10. Passen P, Tervaert JW, Heeringa P. Mechanisms of vasculitis: How Pauci-Immune is ANCA-Associated renal Vasculitis. *Nephron Exp Nephrol* 2007;105:e10–e16.
11. Pendergraft WF 3rd, Preston GA, Shah RR i sur. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105–201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* 2004;10:72–9.
12. Bajema IM, Hagen EC, Hermans J. Kidney biopsy as a predictor for renal outcome in ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis. *Kidney Int* 1999;56:1751–58.
13. Lee T, Gasim A, Derebail VK i sur. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 Feb 27. ŠEpub ahead of printC.
14. Bajema IM, Hagen EC, Hansen BE i sur. The renal histopathology in systemic vasculitis: an international survey study of inter- and intra-observer agreement. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1989–95.
15. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC i sur. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int* 2002;61:80–9.
16. Sugimoto T, Deji N, Kume S i sur. Pulmonary-renal syndrome, diffuse pulmonary hemorrhage and glomerulonephritis, associated with Wegener's granulomatosis effectively treated with early plasma exchange therapy. *Intern Med* 2007;46:49–53.
17. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ i sur. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87:671–8.
18. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA i sur. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40:371–80.
19. Kaplan-Pavlovčić S, Cerk K, Kveder R, Lindić J, Vizjak A. Clinical prognostic factors of renal outcome in antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA)-associated glomerulonephritis in elderly patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:v5–v7.
20. Alexopoulos E, Gionanlis L, Papayianni E, Kokolina E, Leontini M, Memmos D. Predictors of outcome in idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis (IRPGN). *BMC Nephrology* 2006;7:16.
21. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958;2:265–270.
22. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and review of the literature. *Medicine* 1973;52:535–61.
23. Novack SN, Pearson CM. Cyclophosphamide therapy in Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1971;284:938–942.
24. Galešić K, Ljubanović D, Horvatić I. Treatment of renal manifestations of ANCA-associated vasculitis. *J Nephrology* 2013;2:6–19.
25. 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;98:76–85.
26. 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.
27. Jayne D. Treating vasculitis with conventional immunosuppressive agents. *Cleve Clin J Med* 2012;79 Suppl 3:S46–9.

28. Walters GD, Willis NS, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. *BMC Nephrol* 2010;24:11–12.
29. KDIGO Board Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2 (Suppl 2):233–9.
30. 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.
31. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F *i sur.* 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;40:2187–98.
32. 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;349:36–44.
33. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1166–1173.
34. Haubitz M, Frei U, Rother U, Brunkhorst R, Koch KM. Cyclophosphamide pulse therapy in Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 1991;6:531–5.
35. Adu D, Pall A, Luqmani RA *i sur.* Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM* 1997;90:401–9.
36. de Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2018–27.
37. EUVAS. CYCLOPS. <http://www.vasculitis.org/protocols/CYCLOPS.pdf> (accessed March 15th 2014).
38. de Groot K, Harper L, Jayne D *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.
39. Harper L, Morgan MD, Walsh M *i sur.* EUVAS investigators. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955–60.
40. 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;42:1149–53.
41. 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.
42. Walsh M, Merkel PA, Peh CA *i sur.* PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:73.
43. 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.
44. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T *i sur.* Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211–20.
45. Stone JH, Merkel PA, Spiera R *i sur.* Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221–32.
46. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY *i sur.* Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488–98.
47. Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM, Stegeman CA. Positive classic antineutrophil cytoplasmic antibody (C-ANCA) titer at switch to azathioprine therapy associated with relapse in proteinase 3-related vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004;51:269–73.
48. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003;114:463–9.
49. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ *i sur.* Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2025–33.
50. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA *i sur.* French Vasculitis Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790–803.
51. Metzler C, Miehle N, Manger K *i sur.* Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1087–91.
52. Hiemstra TF, 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.
53. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351–61.
54. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:33–9.
55. Faurschou M, Sorensen LJ, Mellemkjaer L *i sur.* Malignancies in Wegener's granulomatosis: Incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008;35:100–105.
56. 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;52:262–8.
57. 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;173:180–7.
58. Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:1432–6.
59. Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(Suppl 44):S23–7.
60. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med* 2005;257:540–8.
61. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE *i sur.* Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:16–20.
62. de Groot K, Rasmussen N, Cohen-Tervaert JW, Jayne D *za EUVAS.* Randomised trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in non-renal ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2003;48(Suppl):S660.



## Vijesti News

*Poštovani čitatelji, dragi kolegi!*

Veliko nam je zadovoljstvo upoznati Vas s mogućnosti da prva godišta Liječničkog vjesnika od 1877. do 1917. godine pročitate u elektroničkom obliku na web adresi: [www.hlz.hr](http://www.hlz.hr).

*Urednički odbor LV-a*