

# Nuove acquisizioni in tema di terapia delle vasculiti ANCA-associate

R.A. Sinico, E. Sabadini

U.O.S. di Immunologia Clinica, Dipartimento Area medica e Dipartimento di Nefrologia e Immunologia, Azienda Ospedaliera Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

## New insights in the treatment of ANCA-associated systemic vasculitis

*The prognosis of untreated ANCA-associated systemic vasculitis (AASV) is poor with up to 90% of patients dying within 2 years. The combination of prednisone and cyclophosphamide is now established as the treatment of choice and leads to control of the disease in 80-90% of the patients. Such treatment has turned these acutely fatal diseases into chronic relapsing disorders with accumulating drug-related morbidity in over 50% of the patients, including diabetes, bladder and lymphoproliferative malignancy and infertility.*

*Treatment of AASV can be divided into three phases: therapy for induction of remission, for maintenance of remission and therapy for refractory and relapsing disease. In addition, the treatment must be tailored to the stage and severity of the disease and a new classification of AASV was introduced: localized vasculitis, early systemic vasculitis, generalized vasculitis, severe renal vasculitis and refractory vasculitis.*

*Different randomized clinical trials have been performed with the aim of optimizing the existing therapeutic regimens: some of these have been concluded, others are still ongoing.*

*Newer therapeutic approaches are currently being tested and have involved the use of mycophenolate mofetil, anti tumour necrosis factor (TNF) drugs (anti TNF antibody infliximab and humanized soluble TNF receptor etanercept), monoclonal anti-lymphocyte antibody (anti-CD20). These new alternative therapies could be used in patients with frequent relapses, in patients who fail to achieve remission with standard induction therapy and in those with severe side effects due to cumulative doses of cyclophosphamide. (G Ital Nefrol 2006; 23: 138-48)*

**KEY WORDS:** Vasculitis, ANCA, Induction therapy, Maintenance therapy, Cyclophosphamide, Azathioprine, Methotrexate, biologic agents

**PAROLE CHIAVE:** Agenti biologici, ANCA, Azatioprina, Ciclofosfamide, Methotrexate, Terapia di induzione, Terapia di mantenimento, Vasculiti

## Commento Editoriale

Il concetto di Vasculiti come malattie rapidamente mortali è ormai decaduto poiché gli avanzamenti nella diagnostica, soprattutto laboratoristica, con utilizzo capillare degli ANCA, ha permesso, attraverso l'identificazione della malattia, la tempestiva istituzione della terapia ottimale per inibire il processo vasculitico sul nascere. Si sono identificati schemi terapeutici di attacco di facile esecuzione ormai notissimi nel mondo nefrologico.

Ora la sfida si è spostata su di un livello più raffinato: cosa fare ai pazienti che non rispondono alla terapia tradizionale oppure quale dei due protocolli ugualmente efficienti sia meno tossico per il paziente sul lungo termine.

Due notissimi esperti delle vasculiti hanno preparato questa revisione molto interessante e di grandissimo aiuto

## Introduzione

Il termine di "vasculiti sistemiche ANCA-associate", adottato dalla *Chapel Hill International Consensus Conference* (1) e dall'*European Vasculitis Study Group* (EUVAS), si riferisce a vasculiti primitive caratterizzate da manifestazioni cliniche ed istopatologiche similari e nelle quali sono di frequente riscontro, a livello sierico, anticorpi diretti verso costituenti citoplasmatici dei granulociti neutrofili (mieloperossidasi e proteinasi 3) (2-4).

Fanno parte di questa categoria di vasculiti necrotizzanti:

- La Granulomatosi di Wegener (GW) (5)
- La Poliangerite microscopica (PAM), precedentemente nota come poliarterite microscopica (6)
- La Glomerulonefrite necrotizzante (extracapillare) *pauci-immune* idiopatica (ICNGN), attualmente considerata una forma di vasculite (PAM) limitata al rene (7) e
- La Sindrome di *Churg-Strauss* (CS) (8).

Tutte queste malattie sono caratterizzate a livello renale dallo stesso quadro clinico-istologico e più precisamente, dal punto di vista clinico, da una insufficienza renale rapidamente progressiva e da quello istologico, da una glomerulonefrite necrotizzante focale con proliferazione extracapillare in assenza (o in presenza di scarsi) depositi di immunoglobuline (“*pauci-immune*”) (9-13). Meno frequentemente il quadro clinico è quello di anomalie urinarie o di un’insufficienza renale cronica lentamente evolutiva.

## Terapia

Il trattamento delle vasculiti ANCA-associate è stato per lungo tempo empirico in quanto la loro prognosi, generalmente infausta in assenza di terapia, ha portato all'utilizzo, senza protocolli controllati, di svariati regimi immunosoppressivi.

I corticosteroidi furono i primi farmaci utilizzati a migliorare la sopravvivenza della poliarterite nodosa e della poliangerite microscopica portando la sopravvivenza a 5 anni dal 13 a circa il 50%; risultati analoghi benché non duraturi nel tempo furono ottenuti anche nella GW (14).

L'associazione di steroidi e farmaci alchilanti, quali la ciclofosfamida, ha ulteriormente migliorato la sopravvivenza portandola in questi ultimi anni intorno al 70-90% a 5 anni (15, 16).

Pur in assenza di studi clinici controllati, l'associazione di steroidi e ciclofosfamida *per os*, proposta e sviluppata dal *National Institute of Health*, è diventata la terapia *standard* per il trattamento della GW e della PAM, ed è efficace nel controllare la progressione della malattia in circa il 90% dei casi (16, 17).

Tuttavia, con questo schema di trattamento generalmente protratto per molti mesi o anni, i pazienti hanno un'elevata esposizione cumulativa a farmaci con un ristretto indice terapeutico, un'alta morbilità e mortalità legate al trattamento stesso (18-20). Infatti tale schema, pur inducendo una remissione clinica in una elevata percentuale di pazienti, è gravato da effetti collaterali talora severi, quali una maggior frequenza di episodi infettivi (18), cistite emorragica, carcinoma vescicale (19), linfoma (20), sterilità, soppressione midollare e mielodisplasia.

D'altra parte la migliorata diagnostica delle vasculiti

ANCA-associate, soprattutto grazie alle metodiche di determinazione a livello sierico degli ANCA, ha permesso di rilevare pazienti con forme più lievi e/o meno estese di malattia, tanto che recentemente è stata proposta una nuova sottoclassificazione basata sulla severità ed estensione della malattia (21) (Tab. I).

Pertanto per valutare l'efficacia e la tossicità di schemi terapeutici differenti o di nuove terapie, sono recentemente terminati o tuttora in corso alcuni studi clinici multicentrici, randomizzati e controllati.

**Al momento la strategia terapeutica nelle vasculiti ANCA-associate si può suddividere in tre fasi:**

1. Terapia d'induzione della remissione
2. Terapia di mantenimento della remissione
3. Terapia dell'eventuale recidiva.

**La scelta dei farmaci e degli schemi terapeutici deve inoltre tenere conto:**

1. dello stadio, severità ed estensione del processo morboso (Tab. I)
2. e degli eventuali fattori prognostici
3. di una terapia adiuvante nei casi non responsivi e/o più severi
4. di alternative terapeutiche più efficaci e/o meno tossiche.

### Terapia d'induzione della remissione

Attualmente **gli schemi terapeutici per l'induzione della remissione clinica raccomandati** dall'*European Vasculitis Study Group* (EUVAS), hanno mantenuto l'associazione di prednisone (o equivalenti) e di farmaci immuno-soppressori diversificati in base alla severità ed estensione della malattia (Tab. II).

**Nelle vasculiti con interessamento renale e/o d'altri organi e apparati con manifestazioni cliniche maggiori (sottogruppo GENERALIZZATO)**, il trattamento di scelta prevede l'associazione di prednisone (1 mg/kg p.c. al di *per os*, con progressiva riduzione fino ad una dose di mantenimento di 0.25 mg/kg p.c. die in 12 settimane) (Tab. III) e ciclofosfamida orale (2 mg/kg p.c. con riduzioni del 25% per i pazienti con oltre 60 anni d'età e del 50% per quelli con oltre 75 anni). Tale schema terapeutico deve essere mantenuto fino al raggiungimento della remissione, generalmente tra il terzo e sesto mese (15-17).

Uno schema terapeutico alternativo (16, 17, 21), per evitare gli effetti tossici della ciclofosfamida utilizzando dosi cumulative inferiori, potrebbe essere costituito dalla sostituzione della ciclofosfamida orale con boli endovenosi ogni 2-3 settimane. La dose generalmente raccomandata nella terapia a boli e.v. è di 15 mg/kg, da ridurre per età > 60 anni e per valori di creatinemia > 300 µmol/L (Tab. IV).

I recenti studi pubblicati (21-26) sembrano indicare che uno schema di questo tipo è altrettanto efficace, nell'indurre la remissione, quanto la ciclofosfamida orale, ma con minori effetti collaterali. Dubbi esistono, invece, sulla capa-

**TABELLA I - SUDDIVISIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITE SISTEMICA IN BASE ALL'ESTENSIONE E SEVERITÀ DELLA MALATTIA**

| Malattia | Sottogruppo                  | Interessamento d'organo  | Sintomi costituzionali | ANCA-positività |
|----------|------------------------------|--|------------------------|-----------------|
| GW       | Localizzato (loco-regionale) | Vie respiratorie   | No                     | Si/no           |
| GW, PAM  | Sistemico iniziale           | Qualunque, ma non renale (creatininemia < 120 µmol/L) e non insufficienza imminente di organi vitali | Si                     | Si/no           |
| GW, PAM  | Generalizzato                | Renale (creatininemia < 500 µmol/L) e insufficienza imminente di altri organi vitali                 | Si                     | Si              |
| GW, PAM  | Renale severo                | Renale (creatininemia > 500 µmol/L)  | Si                     | Si              |
| GW, PAM  | Refrattario                  | Malattia progressiva nonostante terapia con steroidi e ciclofosfamide                                | Si                     | Si              |

**TABELLA II - REGIMI TERAPEUTICI STANDARD E ALTERNATIVI**

| Sottogruppo               | Terapia standard   | Terapia alternativa  |
|---------------------------|--|--|
| Localizzato               | Steroidi orali   | Trimetoprim/sulfametossazolo   |
| Sistemico (fase iniziale) | Steroidi + ciclofosfamide  | Steroidi + methotrexate  |
| Generalizzato             | Steroidi + ciclofosfamide  | Steroidi + ciclofosfamide (0-3/6 mesi) seguiti da Steroidi + azatioprina (3/6-15 mesi) |
| Renale severo             | Boli cortisonici + steroidi e ciclofosfamide   | Plasmaferesi + steroidi e ciclofosfamide   |
| Refrattario               | Ig e.v., anticorpi monoclonali anti-linfociti, ATG, etoposide, micofenolato-mofetile, ciclosporina |  |

cità di questo trattamento nel mantenere a lungo termine la remissione (maggior incidenza di riacutizzazioni a medio-lungo termine) (16, 17, 21-26).

**Raccomandazioni**

- Nel caso di boli endovenosi, per ridurre la tossicità vescicale della ciclofosfamide, è consigliabile l'utilizzo di una abbondante idratazione endovenosa e del MESNA,

mentre per ridurre la tossicità a livello gonadico è consigliabile l'utilizzo di terapie di prevenzione dell'insufficienza ovarica e ricorrere, quando possibile, alla crioconservazione del liquido seminale (Appendice 1 e 2).

- Per il periodo di somministrazione della ciclofosfamide, l'emocromo deve essere controllato almeno una volta alla settimana per il primo mese, ogni due settimane per il secondo e terzo mese, in seguito mensilmente, e in caso di

**TABELLA III - RIDUZIONE DEL DOSAGGIO DEL PREDNISONE**

| Tempo dall'inizio | Prednisone mg/kg/die |
|-------------------|----------------------|
| 0                 | 1                    |
| 1 settimana       | 0.75                 |
| 2 settimana       | 0.5                  |
| 4 settimana       | 0.4                  |
| 6 settimana       | 0.33                 |
| 8 settimana       | 0.28                 |
| 10 settimana      | 0.25                 |
| 12 settimana      | 0.25                 |

N.B.: singola dose giornaliera al mattino a stomaco pieno, approssimare la dose ai 5 mg più vicini al di sopra dei 20 mg, e ai più vicini 2.5 mg al di sotto dei 20 mg.

tossicità midollare ( $GB \leq 4000/mm^3$ ) la ciclofosfamide va sospesa o ridotta. Particolare cautela va osservata nei pazienti anziani e con insufficienza renale.

• Nel caso di leucopenia e/o linfopenia marcata ( $GB \leq 2500/mm^3$  e/o linfociti  $\leq 500/mm^3$ ) una profilassi antifungina (fluconazolo) e anti-pneumocysti carinii (trimetoprim sulfametossazolo o pentamidina) è consigliata assieme ad antibiotici ad ampio spettro ed eventualmente all'uso di filgrastim. Alcuni gruppi raccomandano una profilassi anti-pneumocysti carinii e anti-fungina nei primi 3 mesi di terapia immunosoppressiva indipendentemente dal numero di leucociti e linfociti.

• È inoltre raccomandabile, per prevenire gli effetti collaterali della terapia corticosteroidica a livello gastrico e osseo, una profilassi anti-ulcera e farmaci per la prevenzione della osteoporosi.

## Test di verifica

### 1) Il trattamento delle vasculiti ANCA-associate si avvale di:

- Schemi terapeutici differenziati in funzione degli organi/apparati coinvolti e della severità del quadro clinico
- Schemi aggressivi indipendentemente dalla severità del quadro clinico
- Plasmaferesi, prednisone e immunosoppressori

**TABELLA IV - RIDUZIONE DEL DOSAGGIO DELLA CICLOFOSFAMIDE A BOLI ENDOVENOSI IN BASE ALLA FUNZIONE RENALE E ALL'ETÀ**

| Età (anni)  | Creatininemia ( $\mu\text{mol/L}$ ) * |                 |
|-------------|---------------------------------------|-----------------|
|             | 150-300                               | 300-500         |
| < 60        | 15 mg/kg/bolo                         | 12.5 mg/kg/bolo |
| > 60 e < 70 | 12.5 mg/kg/bolo                       | 10 mg/kg/bolo   |
| > 70        | 10 mg/kg/bolo                         | 7.5 mg/kg/bolo  |

\*per passare da  $\mu\text{mol/L}$  a mg/dL dividere per 88.4 o moltiplicare per 0.0113.

d. Schemi terapeutici differenziati in funzione della concentrazione plasmatica degli ANCA

e. Solo prednisone.

### 2) Nelle vasculiti con interessamento renale non severo (creatininemia < 500 $\mu\text{mol/L}$ e/o di altri organi/apparati, il trattamento di scelta prevede:

- Boli ev di metilprednisolone seguiti da prednisone *per os* (1 mg/kg/die) a scalare
- Prednisone e ciclofosfamide orale
- Prednisone orale e methotrexate in dose monosettimale non superiore a 25 mg
- Boli e.v. di ciclofosfamide
- Boli e.v. di metilprednisone, prednisone e ciclosporina.

### 3) È consigliabile sospendere la ciclofosfamide in caso di:

- Amenorrea con test per la gravidanza negativo
- Leucopenia ( $GB < 4000$ )
- Leucocitosi
- Insufficienza renale
- Nausea.

### 4) La dose di ciclofosfamide consigliata per indurre la remissione è:

- Per os* di 1 mg/kg/die da ridurre in base all'età e alla funzione renale
- Per os* di 2 mg/kg/die da ridurre in base all'età, alla funzione renale e al numero assoluto dei globuli bianchi
- Per os* di 2 mg/kg/die e nella terapia a boli di 5 mg/kg
- Per os* di 2 mg/kg/die e nella terapia a boli di 15 mg/kg da ridurre in base all'età e alla funzione renale
- Non vi è una dose consigliata.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

*Nelle vasculiti nelle quali vi è un interessamento di più organi e/o apparati ma senza un importante interessamento renale (creatinina < 150 µmol/L) e senza una imminente insufficienza di organi vitali (sottogruppo SISTEMICO INIZIALE), sono stati condotti alcuni studi "aperti" non controllati (27, 28) per valutare l'efficacia del methotrexate nell'indurre la remissione clinica. In tali studi il methotrexate si è rivelato efficace nell'indurre la remissione clinica nel 60-70% dei casi e con una buona prognosi renale a lungo termine (28). Un trial multicentrico Europeo controllato e randomizzato, recentemente concluso (29), ha dimostrato che la remissione clinica veniva raggiunta nel 90% in sei mesi sia nel gruppo trattato con ciclofosfamide (2 mg/kg/die) sia nel gruppo trattato con methotrexate (10-25 mg/alla settimana). Tuttavia nei pazienti trattati con methotrexate con maggior coinvolgimento polmonare e una maggior estensione della malattia (disease extent index, DEI > 10) la remissione veniva raggiunta più tardivamente. Inoltre i pazienti trattati con methotrexate presentavano una più alta percentuale di recidive a breve-medio termine (mediana di 13 mesi dalla remissione) rispetto ai pazienti trattati con ciclofosfamide, una volta sospesa la terapia dopo 1 anno.*

Pertanto nel sottogruppo SISTEMICO INIZIALE il trattamento di scelta prevede l'associazione di prednisone orale (1 mg/kg p.c) e methotrexate (dose iniziale consigliata di 0.3 mg/kg, e comunque non superiore a 15 mg, una volta alla settimana; da aumentare dopo 1-2 settimane, se ben tollerata, di 2.5 mg alla settimana fino alla dose settimanale di mantenimento di 20-25 mg). Data l'alta frequenza di recidive è consigliabile continuare tale schema terapeutico oltre l'anno previsto dal protocollo terapeutico.

#### Raccomandazioni

- Alcuni alimenti e in particolare il latte e i latticini riducono l'assorbimento del methotrexate, per cui sarebbe indicata la somministrazione lontana dai pasti.

- Gli effetti collaterali e/o tossici (responsabili della interruzione del trattamento nel 5-30% dei casi) sono particolarmente frequenti in presenza di insufficienza renale (creatininemia > 2 mg/dL), obesità, diabete mellito, epatopatia pre-esistente, ipoalbuminemia, abuso di alcool e deficit di folati (il rischio di effetti collaterali si riduce se si somministra acido folico a basse dosi, ad esempio 1 mg/die o 5-10 mg/settimana).

- Per il periodo di somministrazione del methotrexate l'emocromo, i test di funzionalità epatica, l'elettroforesi sieroproteica, azotemia e creatininemia devono essere controllati almeno una volta ogni due settimane nel primo mese, poi ogni quattro-sei settimane.

- È consigliabile interrompere o ridurre del 50% la dose del methotrexate in caso di: leucopenia (conta di globuli bianchi < 3500 / mm<sup>3</sup> e/o dei polimorfonucleati < 2000/ mm<sup>3</sup>), piastrinopenia (piastrine < 150.000/ mm<sup>3</sup>), test di funzionalità epatica oltre 3 volte il limite normale o oltre 2 volte il limite normale in due controlli successivi, ipoalbu-

minemia, ulcere mucose, sintomi polmonari e alterazioni radiologiche ed emorragie gastro-intestinali.

- È consigliabile, inoltre, eseguire una ecografia epatica ogni 6-12 mesi, mentre una biopsia epatica deve essere eseguita in presenza di importante ipoalbuminemia e di un aumento dei valori plasmatici delle GOT in 5 su 9 determinazioni in un periodo di 12 mesi di intervallo, o in 6 su 12 determinazioni se i test sono mensili. Nel trattamento di lunga durata il 10-20% dei pazienti sviluppa una fibrosi epatica anche in assenza di alterazioni enzimatiche.

*Nelle forme LOCO-REGIONALI (limitate alle vie respiratorie) di GW può essere sufficiente una terapia meno aggressiva quali steroidi e/o sulfametossazolo/ trimetoprim (Tab. II) (30, 31). Alcuni Autori hanno ipotizzato che il sulfametossazolo/ trimetoprim possa esercitare effetti antiinfiammatori interferendo con la produzione di radicali d'ossigeno dai neutrofili attivati (32) ed effetti immunosoppressori essendo un inibitore della deidrogenofoloreduttasi e quindi interferendo con il metabolismo dell'acido folico e la sintesi purinica. Poiché, inoltre, di recente è stata dimostrata una maggior frequenza di recidive nei pazienti affetti da granulomatosi di Wegener e portatori di Stafilococco aureo a livello nasale, si è ipotizzato che lo Stafilococco aureo possa produrre una proteasi con una cross reattività antigenica con la proteinasi 3 (33) e che il sulfametossazolo/trimetoprim possa prevenire le recidive eradicando l'infezione.*

*Nei casi più severi con insufficienza renale a rapida progressione e oligoanuria (creatininemia > 500 µmol/L) e/o necessitanti emodialisi (sottogruppo RENALE SEVERO) o nei pazienti con altre situazioni cliniche pericolose per la vita, la maggior parte degli Autori consiglia di utilizzare boli endovenosi di metilprednisolone (0.5-1 g/die per tre giorni consecutivi) e/o cicli di plasmaferesi. Nei pazienti dialisi-dipendenti la plasmaferesi potrebbe avere migliori effetti terapeutici grazie alla rimozione dalla circolazione di ANCA IgG e/o di altre citochine ad attività infiammatoria (34). Inoltre, un recente studio (35) ha dimostrato una significativa diminuzione della escrezione urinaria di podociti, espressione di danno glomerulare, nei pazienti trattati con plasmaferesi e terapia immunosoppressiva rispetto ai pazienti trattati solamente con terapia immunosoppressiva. Il metilprednisolone potrebbe, invece, esercitare un potente effetto antiinfiammatorio aumentando la produzione di agenti anti-ossidanti, in quanto è stato dimostrato che i leucociti neutrofili dei pazienti affetti da vasculite ANCA- associata sono in grado di produrre più radicali d'ossigeno di quelli dei soggetti sani (36, 37).*

Tuttavia, la maggior parte dei trial clinici controllati e randomizzati finora pubblicati (38, 39) e una recente meta-analisi (40) non sembrano confermare la superiore efficacia della plasmaferesi rispetto alla terapia tradizionale, se non per le forme più severe dialisi-dipendenti o con creatininemia > 800 µmol/L.

Al contrario in diversi studi retrospettivi e non controllati (41, 42), l'aggiunta di boli di metilprednisolone alla terapia tradizionale, si è dimostrata superiore alla sola terapia con steroidi orali e immunosoppressori.

È stato recentemente concluso e in corso di pubblicazione uno studio (43), prospettico randomizzato multicentrico europeo, per valutare l'efficacia di boli di metilprednisolone (alla dose di 15 mg/kg) associati alla terapia standard d'induzione della remissione (prednisone + ciclofosfamide orale) rispetto a un ciclo di plasmateresi (7 sedute di plasma-exchange con volume massimo di scambio di 4 L) sempre associato alla terapia standard. Tale studio ha dimostrato una superiorità della associazione di plasmateresi e terapia convenzionale rispetto ai boli di metilprednisolone, non tanto in termini di sopravvivenza paziente (circa il 16% di decessi in entrambi i gruppi) quanto in termini di sopravvivenza rene (69% di pazienti dialisi-indipendenti nel gruppo dei trattati con plasma-exchange vs. 48% nel gruppo trattato con boli di metilprednisolone). Pertanto è raccomandabile in questo sottogruppo di pazienti l'utilizzo della plasmateresi. Se l'associazione plasmateresi, boli steroidei permetta di ottenere risultati migliori, senza aumento della tossicità, rimane da stabilire.

## Test di verifica

**5) Nelle vasculiti nelle quali non vi è un importante interessamento renale (sottogruppo Sistemico Iniziale), il trattamento consigliato prevede:**

- Prednisone orale (1 mg/kg/die) e methotrexate (3 mg/kg in monodose settimanale)
- Boli di metilprednisone, prednisone orale e methotrexate
- Prednisone orale (1 mg/kg/die) e methotrexate (0.3 mg/kg in monodose settimanale)
- Boli e.v. di metilprednisone, prednisone orale e methotrexate
- Prednisone (0.5 mg/kg/die) e methotrexate (0.3 mg/kg/die).

**6) La somministrazione di methotrexate è controindicata in presenza di:**

- Creatininemia > 1 mg/dL
- Creatininemia > 2 mg/dL ed epatopatia
- Deficit di vit. B12
- Deficit di folati
- Diabete mellito e obesità.

**7) La plasmateresi si è dimostrata superiore alla terapia convenzionale:**

- Solo nelle forme più severe dialisi dipendenti
- Solo nelle forme più severe dialisi dipendenti o con creatinemia < 500 μmol/L
- Solo se associata a boli di metilprednisolone
- Sempre
- Mai.

**8) La plasmateresi associata alla terapia convenzionale si è dimostrata:**

- Sempre efficace
- Efficace nel sottogruppo "Sistemico Iniziale"
- Efficace nel sottogruppo "Renale Severo" e superiore alla terapia convenzionale associata a boli di metilprednisolone
- Efficace solo nelle forme refrattarie di vasculite
- Non efficace.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Terapie alternative d'induzione della remissione

Il 10-15% dei pazienti non va in remissione clinica con la terapia standard sopra menzionata. Inoltre, alcuni pazienti, pur raggiungendo la remissione clinica, presentano frequenti recidive con necessità di un prolungato uso di ciclofosfamide e steroidi (12, 44). Sia i pazienti refrattari alla terapia sia quelli recidivanti presentano un elevato rischio di sviluppare effetti collaterali talora severi dovuti ad una dose cumulativa di ciclofosfamide e corticosteroidi elevata.

Recentemente risultati preliminari e promettenti sono stati ottenuti con agenti anti-TNF-α (45, 46) come terapia adiuvante nell'indurre la remissione. Differenti studi (47-49) hanno dimostrato un possibile ruolo del TNF-α nelle patogenesi delle vasculiti ANCA-associate; infatti, nei pazienti con malattia attiva vi è un aumento dei livelli di TNF-α sia a livello plasmatico (48) che in sede di lesione vasculitica (49).

L'infliximab, un anticorpo monoclonale chimerico umano/murino anti-TNF-α, alla dose di 5 mg/kg e.v. ogni 2-4 settimane per 10 settimane e in associazione alla terapia convenzionale con prednisone e ciclofosfamide *per os*, si è dimostrato efficace nell'indurre la remissione sia nei pazienti recidivanti che in quelli con malattia refrattaria (46). Tuttavia tale trattamento è gravato da episodi infettivi talora severi, in una percentuale (20%) superiore a quella descritta nei pazienti affetti da artrite reumatoide.

Non esistono sufficienti dati in letteratura per stabilire l'eventuale ruolo, nell'induzione della remissione nelle vasculiti ANCA-associate, di altri farmaci, quali la ciclosporina (50), la deossispergualina (51), l'etoposide (52), il micofenolato mofetile (53), le immunoglobuline endovena ad alte dosi (54) e gli anticorpi monoclonali anti-linfociti (55, 56). Promettente, soprattutto per il suo soddisfacente profilo terapeutico, sembra l'anticorpo monoclonale anti-CD 20 (rituximab).

## Terapia di mantenimento della remissione

La scelta della terapia di mantenimento deve bilanciare il rischio di ricorrenza della patologia (che oscilla tra il 25 ed il 50% dopo i primi 3-5 anni) e la tossicità della terapia (11, 12).

Schemi terapeutici, a base di steroidi e ciclofosfamide, della durata di almeno un anno dalla raggiunta remissione clinica, hanno dimostrato un'elevata efficacia, ma sono gravati da numerosi e importanti effetti collaterali, in particolare infezioni e neoplasie (soprattutto vescicali) (18-20).

In mancanza di studi clinici controllati e randomizzati, la terapia di mantenimento della remissione, finora più utilizzata (16, 19, 21), consisteva o nel mantenere la terapia di induzione, eventualmente riducendo gradualmente il dosaggio della ciclofosfamide, oppure nel sostituire una volta ottenuta la remissione (in genere dopo 3-6 mesi) la ciclofosfamide con un dosaggio analogo (2-3 mg/kg p.c.) di azatioprina. È recentemente terminato un trial multicentrico Europeo controllato e randomizzato (57) che ha valutato l'efficacia della azatioprina nel mantenere la remissione nelle vasculiti ANCA-associate. In tale studio l'azatioprina (alla dose di 2 mg/kg/die) si è rivelata altrettanto efficace della ciclofosfamide nel mantenere la remissione clinica, ma con minor effetti collaterali.

*Pertanto l'azatioprina, considerato il miglior profilo di tollerabilità, dovrebbe essere preferita alla ciclofosfamide come terapia di mantenimento della remissione ed inoltre si ritiene indicato, per la maggioranza dei pazienti, almeno un anno di trattamento (57).*

#### Raccomandazioni

- In pazienti con età superiore a 60 anni è consigliabile ridurre la dose dell'azatioprina del 25% e per una età superiore a 75 anni del 50%. Inoltre nell'insufficienza renale cronica, poiché si accumulano i prodotti inattivi che esercitano un effetto tossico a livello midollare, è consigliabile non superare la dose di 1-1.5 mg/kg/die.

- Deve inoltre essere evitato il contemporaneo utilizzo dell'allopurinolo (o comunque il dosaggio dell'azatioprina deve essere ridotto del 75% e l'emocromo strettamente controllato) per il sinergico effetto mielotossico dei due farmaci e per l'accumulo dei metaboliti attivi determinato dall'azione inibitoria dell'allopurinolo sulla xantina-ossidasi.

- Durante la terapia con azatioprina vanno controllati mensilmente, oltre all'emocromo, gli enzimi epatici per la potenziale epatotossicità del farmaco.

- È consigliabile interrompere la terapia con azatioprina in caso di: leucopenia (conta di globuli bianchi  $\leq 3500/\text{mm}^3$  e/o dei polimorfonucleati  $\leq 2000/\text{mm}^3$ ), piastrinopenia (piastrine  $< 150.000/\text{mm}^3$ ), test di funzionalità epatica oltre 3 volte il limite normale o oltre 2 volte il limite normale in due controlli successivi e rash cutaneo. La sospensione dell'azatioprina può essere determinata dalla comparsa di reazione allergiche immunomediate frequentemente caratterizzate da iperipressia, artromialgie e lesioni cutanee tipo vasculite leucocitoclastica, che in taluni casi possono mimare un processo infettivo o una riattivazione della malattia di base (58).

#### Terapie alternative di mantenimento della remissione

Un'alternativa all'azatioprina prevede l'utilizzo del methotrexate (27-29), nelle vasculiti ANCA-associate senza un importante interessamento renale (creatininemia inferiore a 2 mg/dL o  $< 177 \mu\text{mol/L}$ ).

Il trimetoprim/sulfametossazolo, suggerito come farmaco utilizzabile per trattare le forme loco-regionali di GW con soddisfacenti risultati (30, 31), sembra avere, in associazione con la terapia standard, un ruolo anche nel ridurre le recidive delle forme sistemiche. In uno studio controllato e randomizzato (30) il cotrimossazolo si è dimostrato efficace nel ridurre le recidive (soprattutto a carico delle vie respiratorie) e, considerata la bassa incidenza di effetti collaterali gravi e il suo basso costo, potrebbe essere raccomandato in aggiunta alla terapia convenzionale. Il dosaggio consigliato, nei pazienti con funzione renale normale, è quello standard di 800 mg di sulfametossazolo più 160 mg di trimetoprim due volte al dì, continuato per molti mesi. Come già detto, l'efficacia sembrerebbe legata ad una sua attività immunomodulatoria e/o alla sua capacità di eradicare lo *Stafilococco aureo*, che frequentemente colonizza le vie aeree superiori dei pazienti con GW. Un ruolo analogo potrebbe avere un nuovo antibiotico attivo per via locale, la mupirocina (16).

Un trial multicentrico doppio cieco, placebo-controllo e randomizzato, recentemente concluso (59), non ha evidenziato alcuna efficacia, nel mantenere la remissione, dell'etanercept (alla dose di 25 mg sc due volte alla settimana), proteina di fusione costituita dal recettore per il TNF- $\alpha$  e frazione Fc IgG, in aggiunta alla terapia convenzionale.

Attualmente il micofenolato-mofetile appare essere un farmaco promettente nella terapia di mantenimento per il suo potente effetto immunosoppressivo associato ad una tossicità piuttosto bassa. Dati preliminari indicano una minor incidenza di recidive nei pazienti trattati con micofenolato rispetto ai pazienti trattati con azatioprina (53); è tuttavia in corso un trial multicentrico Europeo randomizzato e controllato per valutare l'efficacia del micofenolato-mofetile nel mantenere la remissione rispetto ad un trattamento standard con azatioprina.

#### Identificazione di fattori prognostici

Pur non essendo ancora possibile predire quali pazienti andranno incontro ad una evoluzione sfavorevole e/o a riacutizzazione della malattia, alcuni elementi possono darci utili indicazioni:

- Una creatininemia elevata ( $\geq 4 \text{ mg/dL}$ ) e un'età più avanzata così come una sclerosi interstiziale e/o glomerulare (10, 11) si associano ad un'evoluzione renale sfavorevole. La severità delle lesioni attive (quali la proliferazione extracapillare, l'infiltrazione interstiziale e l'estensione

- della necrosi) non rappresenta un fattore di prognosi sfavorevole, forse perché gran parte di tali lesioni sono reversibili con un trattamento aggressivo.
- Un severo coinvolgimento extrarenale, quale l'emorragia polmonare, è associato ad una prognosi sfavorevole. In questi casi l'utilizzo della plasmateresi appare migliorare la prognosi (60). In questi pazienti, per evitare il peggioramento dell'emorragia polmonare causata dalla rimozione dei fattori della coagulazione durante la procedura afe-retica, è opportuno reinfondere non solo albumina ma anche plasma fresco congelato (60).
  - I pazienti con GW tendono a soffrire di una malattia più estesa come coinvolgimento d'organi e apparati e tendono più facilmente a recidivare rispetto ai pazienti con PAM, lo stesso è vero per i pazienti C-ANCA rispetto ai P-ANCA positivi (11).
  - La predittività del titolo degli ANCA per le riacutizzazioni della malattia rimane controverso. Comunque la maggior parte degli Autori sono concordi nel non utilizzare il titolo sierico per guidare la terapia. Generalmente una ripositivizzazione degli ANCA o una loro non negativizzazione dopo terapia immunosoppressiva si associa in modo significativo ad una più frequente incidenza di recidive (61)
  - Lo stato di portatore a livello nasale di stafilococco aureo si correla, nei pazienti con GW, con un'aumentata frequenza di recidive soprattutto a carico delle vie respiratorie (alte) e d'infezioni intercorrenti (62)
  - Diversi studi hanno suggerito che una sottostante eterozigosi per un deficit congenito d'alfa-1-antitripsina è associato con una prognosi peggiore in pazienti con GW ANCA positivi (63). Una possibile spiegazione del fenomeno sarebbe legata al fatto che l'alfa-1-antitripsina è l'inibitore naturale della proteinasi 3 (PR3), antigene bersaglio dei C-ANCA.

## Test di verifica

### 9) La terapia di mantenimento della remissione nel sottogruppo "Generalizzato" prevede:

- Prednisone e azatioprina (3-4 mg/kg/die)
- Prednisone e methotrexate
- Prednisone e trimetoprin/sulfametossazolo
- Prednisone e azatioprina (2 mg/kg/die)
- Prednisone, azatioprina (2 mg/kg/die) e methotrexate.

### 10) L'azatioprina non dovrebbe essere somministrata o comunque il dosaggio dovrebbe essere ridotto in caso di:

- Terapia con Calcio-antagonisti
- Diabete mellito
- Terapia con allopurinolo
- Diabete mellito ed epatopatia
- Deficit di folati.

### 11) È consigliabile interrompere la terapia con azatioprina in caso di

- Leucopenia

- Piastrinopenia
- Reazione allergica
- Test di funzionalità epatica alterati
- Tutte le precedenti.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e in questo numero del giornale cartaceo dopo il Notiziario SIN

## Riassunto

La prognosi delle vasculiti sistemiche ANCA-associate (AASV) non trattate è sfavorevole con una mortalità, a 2 anni, superiore al 90%. L'associazione di prednisone e di ciclofosfamide ha modificato la prognosi controllando la malattia nel 80-90% dei pazienti ed è attualmente considerata il trattamento di scelta. Tale regime terapeutico ha trasformato le AASV da malattie acute e spesso fatali in malattie croniche frequentemente recidivanti, esponendo i pazienti agli effetti tossici della terapia, quali diabete steroideo, un maggior rischio di neoplasie vescicali e linfoproliferative e l'infertilità.

Il trattamento delle AASV può essere diviso in tre fasi: trattamento di induzione, di mantenimento della remissione e trattamento dell'eventuali recidive. Tuttavia la scelta dei farmaci e degli schemi terapeutici dovrebbe anche considerare la severità e la estensione della malattia, tanto che recentemente è stata proposta una nuova classificazione delle AASV basata sulla severità dell'interessamento di più organi e/o apparati.

Pertanto, per valutare l'efficacia e la tossicità di schemi terapeutici differenti o di nuove terapie, sono recentemente terminati o tuttora in corso differenti trial randomizzati multicentrici europei.

Nei pazienti non responsivi alla terapia tradizionali, in quelli nei quali la malattia frequentemente recidiva e in quelli esposti a severe effetti tossici dovuti al trattamento prolungato sono stati utilizzati differenti farmaci, al momento ancora sperimentali ma con incoraggianti risultati. Tali nuove strategie terapeutiche prevedono l'utilizzo di micofenolato mofetile, agenti anti TNF, anticorpi monoclonali anti- linfociti.

## APPENDICE 1

### Boli endovenosi di ciclofosfamide

- Riduzione dosaggio in base alla funzione renale e all'età (Tab. IV).
- Dose massima per bolo 1.2 g.
- Diluire il farmaco in soluzione Glucosata 5% 500 mL e somministrare e.v. in un'ora.

4. Suggestibile l'utilizzo del MESNA (uromitexan) per la prevenzione della tossicità vescicale (20% della dose della ciclofosfamida al tempo 0, dopo 4 e dopo 8 ore). Ad esempio, nel caso di un bolo da 1 g, somministrare 200 mg di MESNA al momento dell'inizio dell'infusione della ciclofosfamida e dopo 4 e 8 ore (totale 600 mg).
5. Raccomandabile l'uso di antiemetici (per esempio ondansetron).
6. Opportuna pre e post-idratazione e.v. (in base alle condizioni cardiocircolatorie del paziente) ed eventualmente terapia diuretica.
7. Sospendere il bolo di ciclofosfamida se i globuli bianchi sono < 4000 e ridurre la dose del successivo bolo del 25%. Se la leucopenia è marcata (< 3000) ridurre la dose di ciclofosfamida del 50% nel bolo successivo. Valutare nei casi più severi l'utilizzo dei fattori di crescita (ad esempio filgrastim). Nel caso di linfopenia marcata (< 500) è indicata profilassi per pneumocisti carinii.
8. Monitorare l'emocromo settimanalmente: se il nadir dei globuli bianchi (livello più basso tra un bolo e l'altro) è < 3000, anche in presenza di globuli bianchi > 4000 il giorno del bolo, è opportuno ridurre il dosaggio:
  - a) del 40%, se il nadir dei globuli bianchi è fra 1000 e 2000
  - b) del 20%, se il nadir dei globuli bianchi è fra 2000 e 3000
9. Nell'uomo in età fertile è suggeribile la criopreservazione degli spermatozoi prima dell'inizio della terapia.
10. Opzioni possibili per preservare la funzione ovarica nella donna in età fertile (vedi Appendice 2).

## APPENDICE 2

### Prevenzione della insufficienza ovarica in pazienti sottoposte a trattamento con ciclofosfamida

1. **Per le donne di età < a 16 anni** una prevenzione con agonisti di GnRH (*gonadotropin-releasing hormone*)

non è indicata in quanto gli effetti sull'accrescimento osseo non sono tuttora conosciuti. Dopo attenta valutazione del rischio/beneficio, per sopprimere la funzione ovarica potrebbe essere utilizzata una pillola contraccettiva (che deve essere assolutamente evitata in pazienti con anticorpi antifosfolipidi o ad elevato rischio tromboembolico)

2. **Per le donne con una età compresa fra i 16 e 30 anni:** una prevenzione con agonisti del GnRH (Enantone = leuporelina, Decapeptyl = triptorelina 3.75 mg sc o im a lento rilascio 1 mese o 11, 25 mg sc o im a lento rilascio 3 mesi), è indicata. Il GnRH agisce sopprimendo la funzione ovarica e creando uno "stato prepuberale" mediante la riduzione della sintesi di FSH e LH.

#### Dosi consigliate:

- a) Enantone 11,25 per due somministrazioni (totale sei mesi di terapia) 3-4 settimane prima di iniziare la ciclofosfamida.
- b) Iniezione mensile intramuscolo di Decapeptyl 3.75 mg per 6 mesi da effettuare lo stesso giorno in cui si somministra il bolo ev di ciclofosfamida.

**Gli effetti collaterali più importanti** sono vampate di calore in più del 75% dei casi, osteoporosi, depressione, cefalea e insonnia, sanguinamento vaginale.

3. **Per le donne con una età > 30 anni:** una prevenzione con agonisti del GnRH o crioconservazione degli ovociti sono indicate.

Indirizzo degli Autori:

Dr. RA Sinico

Unità Operativa Semplice di Immunologia Clinica

Dipartimento Area Medica e Dipartimento

di Nefrologia e Immunologia

Azienda Ospedaliera Ospedale San Carlo Borromeo

Via Pio Secondo, 3

20153 Milano

e-mail: renato.sinico@oscb.sined.net

## Bibliografia

1. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
2. Sinico RA, Radice A, Pozzi C, et al. Diagnostic significance and antigen specificity of antineutrophil cytoplasmic antibodies in renal disease. A prospective multicentric study. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 505-10.
3. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998; 53: 743-53.
4. Savage J, Davies D, Falk RJ, Jennette JC, Wiik A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated diseases: a review of the clinical and laboratory features. *Kidney Int* 2000; 57: 846-62.
5. Bajema IM, Hagen EC, van der Woude FJ, Bruijn JA. Wegener's granulomatosis: a meta-analysis of 349 literary case reports. *J Lab Clin Invest* 1997; 129: 17-22.

6. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 3: 421-30.
7. Ferrario F, Tadros MT, Napodano P, Sinico RA, Fellin G, D'Amico G. Critical re-evaluation of 41 cases of "idiopathic" crescentic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1994; 41: 1-9.
8. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Jarrousse B, Casassus P. Churg Strauss syndrome: Clinical study and long term follow-up of 96 patients. *Medicine* 1999; 78: 26-37.
9. Van der Woude FJ, Ferrario F. Renal involvement in ANCA-associated systemic vasculitis. *J Nephrol* 1999; 12 (2): 105-28.
10. Sinico RA, D'Amico G. Renal involvement in Primary Vasculitides. *Clin Rev in Allergy & Immunol* 1997; 15: 65-71.
11. Savage COS. ANCA- associated vasculitis. *Kidney Int* 2001; 60: 1614-27.
12. Kamesh L, Harper L, Savage COS. ANCA- positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1953-60.
13. Savage COS, Harper L, Holland M. New findings in pathogenesis of ANCA- associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 15-22.
14. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, et al. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983; 98: 76-85.
15. Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA, et al. Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1990; 89: 403-10.
16. Rasmussen N, Jayne DRW, Abramowicz D, et al. European therapeutic trials in ANCA-associated systemic vasculitis: disease scoring, consensus regimens and proposed clinical trials. *Clin Exp Immunol* 1995; 101 (S1): S29-34.
17. Jayne DRW, Rasmussen N. European collaborative trials in vasculitis: EUVAS- updates and latest results. *Clin Exp Immunol* 2000; 120: 13-15.
18. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP. Infectious complications of cyclophosphamide treatment for vasculitis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 45-53.
19. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (5): 842-52.
20. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekblom A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1307-11.
21. Jayne DR. Update on the European Vasculitis Study group trials. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 48-55.
22. 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: 2187-98.
23. 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: 401-9.
24. Koldingsnes W, Gran JT, Omdal R, et al. Wegener's granulomatosis: long- term follow- up of patients treated with pulse cyclophosphamide. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 659-64.
25. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1021-32.
26. de Groot K, Adu D, Savage COS. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA- associated vasculitis. Meta- analysis and critical review. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2018- 27.
27. de Groot K, Muhler M, Rheinold- Keller E et al. Induction of remission in Wegener's granulomatosis with low dose methotrexate. *J Rheumatol* 1998; 25: 492-5.
28. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1836-40.
29. 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: 2461-9.
30. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 16-20.
31. Reinhold- Keller E, Kekow J, Schnabel A, et al. Response to trimethoprim/ sulfamethoxazole in Wegener's granulomatosis depends on the phase of disease. *Q J Med* 1996; 89: 15-23.
32. Roberts DE, Curd JG. Sulfonamides as antiinflammatory agents in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1590-3.
33. Stegemann C, Cohen Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CGM. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 12-7.
34. Tesar V, Jelinkova E, Masek Z, et al. Influence of plasma exchange on serum levels of cytokines and adhesion molecules in ANCA-positive renal vasculitis. *Blood Purif* 1998; 16: 72-80.
35. Nakamura T, Matsuda T, Kawagoe Y, et al. Plasmapheresis with immunosuppressive therapy vs immunosuppressive therapy alone for rapidly progressive anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1935-6.
36. Harper L, Cockwell P, Adu D, et al. Neutrophil priming and apoptosis in ANCA- associated vasculitis. *Kidney Int* 2001; 59: 1729-38.
37. Macconi D, Zanoli AF, Orisio S, et al. Methylprednisolone normalises superoxide anion production by the polymorphs from patients with ANCA- associated vasculitis. *Kidney Int* 1993; 44: 215-20.
38. Guillevin L, Fain O, Lhote F, et al. Lack of superiority of steroid plus plasma exchange to steroid alone in the treatment of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective, randomized trial in 78 patients. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 280-15.
39. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. 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: 1638-45.
40. Guillevin L, Cevallos R, Durand-Gasselin B, et al. Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. Indications of plasma exchanges. Meta-analysis of 2 randomized studies on 140 patients, 32 with glomerulonephritis. *Ann Med Interne* 1997; 148: 198-204.
41. De Glas Vos JW, Kredietb RT, Arisz L. Methylprednisolone pulse therapy in rapidly progressive glomerulonephritis. *Neth J Med* 1991; 38: 96-103.
42. Rondeau E, Kourilsky O, Peraldi MN, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide pulse therapy in crescentic glomerulonephritis: safety and effectiveness. *Ren Fail* 1993; 15: 495-501.
43. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomised trial of plasma exchange versus methyl prednisolone for severe renal vasculitis (submitted).
44. Booth AD, Almond MK, Burms A, et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5 years retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 776-84.
45. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNF $\alpha$  antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 2002; 41: 1126-32.
46. Booth AD, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF $\alpha$  blockade with infliximab in Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody- Associated Systemic Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 717-21.
47. Karkar Am, Smith J, Pusey CD. Prevention and treatment of experimental crescentic glomerulonephritis by blocking tumour necrosis factor- $\alpha$ . *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 518-24.
48. Jonasdottir o, petersen J, Bendtzen K. Tumour necrosis factor-  $\alpha$  (TNF), lymphotoxin and TNF receptor levels in serum from patients

- with Wegener's granulomatosis. *APMIS* 2001; 109: 781-6.
49. Noronha IL, Kruger C, Andrassy K, et al. In situ production of TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$  and IL-2R in ANCA- positive vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1953-60.
  50. Haubitz M, Koch KM, Brunkhorst R. Cyclosporin for the prevention of disease reactivation in relapsing ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13(8): 2074-6.
  51. Schimmt WH, Birck R, Heinzl PA, et al. Prolonged treatment of refractory Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin: an open study in seven patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1083-92.
  52. Pedersen RS, Bistrup C. Etoposide: more effective and less bone-marrow toxic than standard immunosuppressive therapy in systemic vasculitis? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (6): 1121-3.
  53. Nowack R, Birck R, van der Woude JF. Mycophenolate mofetil for systemic vasculitis and IgA nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 774.
  54. Jayne DRW, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000; 93: 433-9.
  55. Schimtt WH, Hagen EC, Neumann I, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with anti-thymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int* 2004; 65: 1440-48.
  56. Lockwood CM, Thiru S, Stewart S, et al. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with humanized monoclonal antibodies. *QJM* 1996; 89 (12): 903-12.
  57. Jayne DR, Rasmussen N, Andrassy K, et al for the EUVAS. A randomised trial of maintenance therapy for vasculitis associated antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349: 36-44.
  58. Sinico RA, Sabadini E, Borlandelli S, Cosci P, Di Toma L, Imbasciati E. Azathioprine hypersensitivity: Report of two cases and review of the literature. *J Nephrol* 2003; 16: 272-6.
  59. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 351-61.
  60. 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 (6): 1149-53.
  61. Jayne DRW, Gaskin G, Pusey CD, et al. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJM* 1995; 88: 127-33.
  62. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, Sluiter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994; 120: 12-7.
  63. Segelmark M, Elzouki AN, Wieslander J, et al. The PiZ gene of alpha-1-antitrypsin as a determinant of outcome in PR3-ANCA-vasculitis. *Kidney Int* 1995; 48: 844-9.