

Antineutrofil citoplazmatikus antitest asszociált vasculitisek korszerű kezelése

Szabó Melinda Zsuzsanna dr. ■ Pálfi Patrícia dr. ■ Bazsó Anna dr.
Poór Gyula dr. ■ Kiss Emese dr.

Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, Budapest

Összefoglaló tanulmányukban a szerzők a vasculitisek nomenklatúrájának és az antineutrofil citoplazmatikus antitest asszociált vasculitisek felosztásának ismertetését követően bemutatják a betegségaktivitás mérésének lehetőségeit (5 tényezős pontrendszer, Birmingham Vasculitis Aktivitás Index), valamint ezek szerepét a terápiás igény meghatározásában. Ismertetik az antineutrofil citoplazmatikus antitest asszociált vasculitisek terápiás algoritmusát, külön részletezve az indukciós és a fenntartó kezelés során használható, több klinikai vizsgálat alapján is sokszor hasonló terápiás értékű gyógyszerek dozírozását, leggyakoribb mellékhatásait, illetve ezek kivédésének lehetőségeit. Kiegészítő terápiaként többek között felhívják a figyelmet a plazmaferézis jelentőségére, illetve a gyógyszeres terápiák sikertelensége esetén szükségessé váló vesetranszplantáció feltételeire, várható kimenetelére. A közleményben ismertetnek számos, jelenleg is folyó klinikai vizsgálatot, amelyek eredményei várhatóan a következő években tovább fogják szélesíteni az antineutrofil citoplazmatikus antitest asszociált vasculitisek terápiás lehetőségeit. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(41), 1653–1660.

Kulcsszavak: antineutrofil citoplazmatikus antitest asszociált vasculitis, ciklofoszfamid, rituximab, plazmaferézis

Recent advances in the treatment of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitides

The authors review the nomenclature of vasculitides and the classification of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitides and present the method of measuring disease activity (Five-factor Score, Birmingham Vasculitis Activity Score) and its role in defining therapeutical needs. They discuss the treatment algorithm of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitides, present the sometimes equipotential medications used during the induction therapy followed by a maintenance regimen, and outline their usage and possible side-effects that may require medical attention. They point out the importance of plasmapheresis as an adjunctive treatment in some cases, as well as indications and possible outcome of kidney transplantation in therapy-resistant cases. Finally, they review several ongoing clinical studies, as their outcome will probably influence therapeutical opportunities of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitides in the next few years.

Keywords: antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis, cyclophosphamide, rituximab, plasmapheresis

Szabó, M. Zs., Pálfi, P., Bazsó, A., Poór, Gy., Kiss, E. [Recent advances in the treatment of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitides]. *Orv. Hetil.*, 2015, 156(41), 1653–1660.

(Beérkezett: 2015. július 29.; elfogadva: 2015. augusztus 27.)

Rövidítések

AAV = antineutrofil citoplazmatikus antitest asszociált vasculitis; ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; anti-PR3-ANCA = antiproteináz 3 antineutrofil citoplazmatikus antitest; anti-MPO-ANCA = anti-mieloperoxidáz antineutrofil citoplazmatikus antitest; AZA = azatioprin; BREVAS = klinikai vizsgálat a belimumab hatékonyságának vizsgálatára MPA-ban

és GPA-ban; BSR = (British Society for Rheumatology) Brit Reumatológiai Társaság; BVAS = (Birmingham Vasculitis Activity Score) Birmingham Vasculitis Aktivitás Index; CHUSPAN 2 = klinikai vizsgálat az azatioprin és a ciklofoszfamid hatékonyságának megítélésére PAN-ban és MPA-ban; EGPA = eozinofil granulomatosis polyangitis; EULAR = (European League Against Rheumatism) Európai Reumaellenes Liga;

EUVAS = (European Vasculitis Study Group) Európai Vasculitis Vizsgálócsoport; EUVAS NORAM = klinikai vizsgálat a methotrexat és a ciklofoszfamid hatékonyságának összehasonlítására AAV-s betegekben; EUVAS-RITUXVAS = nemzetközi, randomizált vizsgálat a rituximab és a ciklofoszfamid/azatioprin hatékonyságának összehasonlítására AAV-s betegekben; FFS = (Five-factor Score) öttényezős pontrendszer; FVSG = (French Vasculitis Study Group) Francia Vasculitis Vizsgálócsoport; GFR = glomerulusfiltrációs ráta; GPA = granulomatosus polyangitis; IMPROVE = klinikai vizsgálat a mikofenolát mofetil és az azatioprin remissziófenntartó hatékonyságának összehasonlítására; LAMP-2 = lizoszómaasszociált membránprotein 2; MAINRITSAN = prospektív randomizált kontrollált vizsgálat a rituximab és az azatioprin hatékonyságának összehasonlítására; MMF = mikofenolát mofetil; MPA = mikroszkópos polyangitis; MTX = methotrexat; PEXIVAS = randomizált vizsgálat a plazmaferézis és a glükokortikoiddózisok szerepének tisztázására; RAVE = vizsgálat a ciklofoszfamid és a rituximab hatékonyságának összehasonlítására ANCA-asszociált vasculitises betegek remisszióindukciójában; REMAIN = klinikai vizsgálat az azatioprin fenntartó hatékonyságának vizsgálatára; RITAZAREM = randomizált kontrollvizsgálat a rituximab és az azatioprin hatékonyságának összehasonlítására; RTX = rituximab; VCRC = (Vasculitis Clinical Research Consortium) Vasculitis Klinikai Kutató Konzorcium

A szisztémás vasculitisek olyan heterogén betegségcsoport, amelyben közös jellemző az érfal gyulladása. A kórképhez tartozó betegségek klasszifikációja az elmúlt évtizedekben többször változott, jelenleg a 2012-es Chapel Hill-i Konszenzuskonferencia kritériumait használjuk a besoroláshoz, a homogén betegségcsoportok kialakításához [1] (1. táblázat). A beosztásban döntő szerepet játszik az érintett erek mérete és a patogenetikai háttér, főként az immunkomplexek jelenléte vagy hiánya. A kisérvasculitiseket további két csoportra bonthatjuk. Az első, immunkomplex-mediált csoportba az antiglomerularis bazálmembrán betegséget, a cryoglobulinaemiás vasculitist, a hypocomplementaemiás urticaria vasculitist és az IgA-vasculitist (Henoch-Schönlein) soroljuk. Ezekben a betegségekben immunoglobulin- és/vagy komplementdepozitumok rakódnak le az erek falában. Ezzel ellentétben, a másik csoportban az anti-MPO-, illetve anti-PR3-ANCA jelenléte dominál, és az úgynevezett pauci-immunfolyamatok jellemzik. Az ANCA-asszociált vasculitiseket a klinikai tünetek és az ANCA-specificitás alapján további 3 csoportba soroljuk: 1. granulomatosus polyangitis (GPA, régi némenklátúra szerint Wegener-granulomatosis), 2. mikroszkópos polyangitis (MPA) és 3. eozinofil granulomatosus polyangitis (EGPA vagy a régi nevezéktan szerint Churg-Strauss-szindróma). A 2. táblázat tartalmazza az egyes csoportok hisztológiai, immunszerezológiai és klinikai sajátosságait [2].

Az immunszuppresszív kezelések megkezdése előtt az ANCA-asszociált vasculitises betegek 93%-a két éven belül meghalt, életkilátásaik a glükokortikoidok 1950-es és a ciklofoszfamid 1970-es megjelenésével lényegesen ja-

1. táblázat | A vasculitisek némenklátúrája a 2012-es Nemzetközi Chapel Hill-i Konszenzuskonferencia alapján [1]

Nagyérvasculitisek (<i>large vessel vasculitis – LVV</i>)
Takayasu-arteritis (TAK)
Óriássejtes arteritis (giant cell arteritis – GCA)
Közepes méretű erek vasculitise (<i>medium vessel vasculitis – MVV</i>)
Polyarteritis nodosa (PAN)
Kawasaki-betegség (Kawasaki disease – KD)
Kisérvasculitis (<i>small vessel vasculitis – SVV</i>)
ANCA-asszociált vasculitis (AAV)
Mikroszkópos polyangitis (MPA)
Granulomatosus polyangitis (GPA)
Eozinofil granulomatosus polyangitis (EGPA)
Immunkomplex-mediált vasculitis
Antiglomerularis bazálmembrán (anti-GBM) betegség
Cryoglobulinaemiás vasculitis (CV)
IgA-vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
Hypocomplementaemiás urticariás vasculitis (HUV) (anti-C1q-vasculitis)
Közepes méretű erek vasculitise (<i>variable vessel vasculitis – VVV</i>)
Behcet-kór (Behcet's disease – BD)
Cogan-szindróma (CS)
Egy szervet érintő vasculitis (<i>single organ vasculitis – SOV</i>)
Cutan leukocytoclasticus angitis
Cutan arteritis
Primer központi idegrendszeri vasculitis
Izolált aortitis
Egyebek
Szisztémás betegséghez társuló vasculitis
Lupusvasculitis
Rheumatoid vasculitis
Sarcoid vasculitis
Egyebek
Vasculitisek valószínűsíthető eredettel
Hepatitis C-vírus-fertőzéshez asszociált cryoglobulinaemiás vasculitis
Hepatitis B-vírus-fertőzéshez asszociált vasculitis
Szifiliszasszociált aortitis
Gyógyszerasszociált immunkomplex-vasculitis
Gyógyszerasszociált ANCA-asszociált vasculitis
Daganatasszociált vasculitis
Egyebek

LVV = (large vessel vasculitis) nagyérvasculitis; TAK = Takayasu-arteritis; GCA = (giant cell arteritis) óriássejtes arteritis; PAN = polyarteritis nodosa; KD = (Kawasaki disease) Kawasaki-betegség; SVV = (small vessel vasculitis) kisérvasculitis; AAV = ANCA-asszociált vasculitis; MPA = mikroszkópos polyangitis; GPA = granulomatosus polyangitis; EGPA = eozinofil granulomatosus polyangitis; anti-GBM = antiglomerularis bazálmembrán betegség; CV = cryoglobulinaemiás vasculitis; IgAV = IgA-vasculitis (Henoch-Schönlein); HUV = hypocomplementaemiás urticaria vasculitis vagy anti-C1q-vasculitis; VVV = (variable vessel vasculitis) közepes méretű erek vasculitise; BD = (Behcet disease) Behcet-kór; CS = Cogan-szindróma; SOV = (single organ vasculitis) egy szervet érintő vasculitis

2. táblázat | Az ANCA-asszociált vasculitisek felosztása [4]

	GPA (Wegener)	MPA	EGPA (Churg–Strauss)
Vasculitis jellege	Neutrofiledominancia	Neutrofiledominancia	Eozinofildominancia
Interstialis eltérés jellege	Neutrofiledominanciájú infiltrátum és granuloma	Neutrofiledominanciájú infiltrátum, granulomaképződés nélkül	Eozinofildominanciájú infiltrátum és granuloma
PR3-ANCA (cANCA)	80–90%	10–30%	1–2%
MPO-ANCA (pANCA)	5–10%	>90%	30–70%
Klinikai tünetek gyakorisága	Felső légút > vese, tüdő > bőr, szem > mononeuritis multiplex > GI traktus	Vese > tüdő > bőr, mononeuritis multiplex	Mononeuritis multiplex, bőr, GI traktus > vese > myocardium
Differenciáldiagnosztika	Típusos légúti tünetek, granuloma	Előbbiek hiánya, klinikai kép	Allergiás előzmény, eozinofília a vérben és szövetmintában

EGPA = eozinofil granulomatosus polyangitis; GI = gastrointestinalis; GPA = granulomatosus polyangitis; MPA = mikroszkópos polyangitis; MPO-ANCA = mieloperoxidáz elleni antineutrofil citoplazmatikus antitest; PR3-ANCA = proteináz 3 elleni antineutrofil citoplazmatikus antitest.

vultak [3], ma már az 5 éves túlélés 80%. A diagnózist követő első évben vezető halálokok az infekciók (48%) és az aktív vasculitis (19%), majd a későbbiekben a cardiovascularis betegségek (26%), malignus betegségek (22%) és az infekciók (20%) voltak. A túlélés szempontjából szignifikánsan rossz prognosztikai faktorok az alacsony GFR (<15 ml/min), a magas életkor, a magas Birmingham Vasculitis Aktivitás Pontszám, az alacsony hemoglobinszint és a magas fehérvérsejtszám [4].

A kezelés megtervezésekor tehát figyelembe kell venni a klasszifikációt, a prognosztikai tényezőket, az etiológiát, a patogenezist, a betegség súlyosságát, a beteg életkorát ahhoz, hogy a lehető legkevesebbé toxikus gyógyszerrel tudjunk teljes remissziót elérni és fenntartani.

A betegség súlyosságának megítélésére dolgozott ki a francia Vasculitis Study Group egy öttényezős pontrendszert (Five-factor Score – FFS) [5, 6], amelynek szignifikáns prognosztikai értéke van PAN-ban, MPA-ban és EGPA-ban. Az 1 g/nap feletti proteinuria, a veselégtelenség (kreatinin>140 µmol/l), a cardiomyopathia, a gastrointestinalis manifesztációk, a központi idegrendszeri érintettség rossz prognosztikai faktorok. Nullás FFS esetén a betegek 11,9%-a halt meg öt éven belül, míg >2 FFS-nél 45,95%-uk. A módosított FFS-kritériumokat 2011-ben publikálták [7], ebbe már belekerült a 65 év feletti életkor, mint további rossz prognosztikai marker, illetve a fül-orr-gégészeti manifesztáció, mint jó prognosztikai tényező GPA-ban és EGPA-ban. Sajnálatos módon a klinikumban az FFS nem terjedt el. Helyette elsősorban a Birmingham Vasculitis Aktivitás Indexet (Birmingham Vasculitis Activity Score – BVAS) (3. táblázat) használjuk a vasculitises betegek kezelési intenzitásának megválasztásához. Ezt 1994-ben szisztémás vasculitisek aktivitásának értékelésére validálták, több alkalommal módosították: 1997-ben azért, hogy az európai utánkövetéses vizsgálatokban is használható legyen [8], 2001-ben pedig, hogy egy GPA-ra specifikus eszközt hozzanak létre [9]. 2009-ben eltávolították a felesleges részeket [10], így az utolsó verzióban 56 vasculitis-

manifesztáció szerepel numerikus súlyozással, minden szervrendszerénél maximalizálva van az elérhető legmagasabb pontszám.

Pontozni csak az aktív vasculitis okozta tüneteket kell. A pontszámok tükrözik az egyes szervrendszerek és manifesztációk súlyosságát, segítik az új vagy klinikailag romló, azaz immunszuppresszív kezelést, szoros observációt igénylő aktív vasculitises esetek azonosítását. A Brit Reumatológiai Társaság utolsó ANCA-asszociált vasculitis kezelési irányelve [11] alapján a BVAS alkalmas a betegség súlyosságának a megállapítására és ezáltal a terápiás igény meghatározására az alábbiak szerint:

1. *Aktív betegség*, amelyet a különböző vizsgálatok eltérően határoznak meg (például: BVAS>8, legalább 1 major vagy 3 minor kritérium teljesül stb.): glükokortikoid mellett ciklofoszfamid- vagy rituximabkezelés megkezdése indokolt, illetve, ha életet, vitális szervet veszélyeztető érintettség nincsen, e helyett methotrexat vagy mikofenolát mofetil adása is szóba jön.

2. *Gyógyszeres remisszióban* a prednizolon dózisa <10 mg/nap és a BVAS≤1 legalább 6 hónapig; a rituximab folytatható vagy váltás történhet azathioprinre, illetve methotrexatra, a glükokortikoiddózis csökkenthető.

3. *Gyógyszermentes remisszió* esetén a beteg legalább 6 hónapja kezelés nélkül van.

4. *Minor relapsusban* ≥1 új vagy romló minor kritérium jelenik meg major kritérium nélkül, olyan betegen, aki korábban remisszióban volt. Gyakran elegendő csak a glükokortikoiddózis emelése az ismételt remisszió eléréséhez.

5. *Major relapsus* – ≥1-gyel emelkedő major kritériumszám olyan betegen, aki korábban remisszióban volt. Ciklofoszfamid vagy rituximab adása, a glükokortikoiddózis emelése indokolt, a plazmaferézis megfontolandó. A relapsus okát mindenképpen keresni kell, infekció, malignitás lehetősége felmerül.

6. A terápiára nem reagáló, *refrakter* esetekben a rituximab effektívebb, mint a ciklofoszfamid, szükség esetén

3. táblázat | Birmingham Vasculitis Activity Score – Birmingham Vasculitis Aktivitás Index

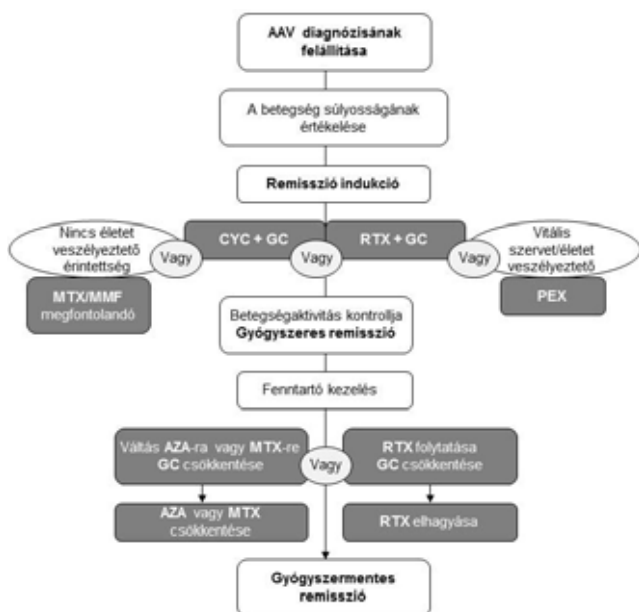
	Nincs	Aktív		Nincs	Aktív
1. Általános	<input type="checkbox"/>		6. Cardiovascularis tünetek	<input type="checkbox"/>	
Myalgia		<input type="checkbox"/>	Pulzus gyengülése		<input type="checkbox"/>
Arthralgia/arthritis		<input type="checkbox"/>	Szívbillentyű-betegség		<input type="checkbox"/>
Láz≥38 °C		<input type="checkbox"/>	Pericarditis		<input type="checkbox"/>
Testsúlycsökkenés≥2 kg		<input type="checkbox"/>	Ischaemiás mellkasi fájdalom		<input type="checkbox"/>
			Cardiomyopathia		<input type="checkbox"/>
			Congestív szívelégtelenség		<input type="checkbox"/>
2. Bőrtünet	<input type="checkbox"/>		7. Hasi tünetek	<input type="checkbox"/>	
Infarktusz		<input type="checkbox"/>	Peritonitis		<input type="checkbox"/>
Purpura		<input type="checkbox"/>	Véres hasmenés		<input type="checkbox"/>
Fekély		<input type="checkbox"/>	Ischaemiás hasi fájdalom		<input type="checkbox"/>
Gangraena		<input type="checkbox"/>			
Egyéb bőrvasculitis		<input type="checkbox"/>			
3. Mucosus membrán/szem tünet	<input type="checkbox"/>		8. Vesetünetek	<input type="checkbox"/>	
Szájnyálkahártya-fekély		<input type="checkbox"/>	Hypertonia		<input type="checkbox"/>
Genitális fekély		<input type="checkbox"/>	Proteinuria >1+		<input type="checkbox"/>
Adnexumgyulladás		<input type="checkbox"/>	Haematuria ≥vvs./látótér		<input type="checkbox"/>
Szignifikáns proptosis		<input type="checkbox"/>	Kreatinin 125–249 μ/L (1,41–2,82 mg/dl)*		<input type="checkbox"/>
Scleritis/episcleritis		<input type="checkbox"/>	Kreatinin 250–499 μ/L (2,83–5,64 mg/dl)*		<input type="checkbox"/>
Conjunctivitis/blepharitis/keratitis		<input type="checkbox"/>	Kreatinin ≥500 μ/L (≥5,66 mg/dl)*		<input type="checkbox"/>
Homályos látás		<input type="checkbox"/>	>30%-kal emelkedő szérumkreatininszint		<input type="checkbox"/>
Hirtelen látásvesztés		<input type="checkbox"/>	vagy >25%-kal csökkenő kreatininclearance		<input type="checkbox"/>
Uveitis		<input type="checkbox"/>			
Retinális elváltozások (vasculitis, trombózis, vérzés)		<input type="checkbox"/>	* Csak az első értékeléskor pontozható!		
4. Fül-orr-gégészeti tünetek	<input type="checkbox"/>		9. Idegrendszeri tünetek	<input type="checkbox"/>	
Véres orrfolyás/pörkök/fekélyek/granulomák		<input type="checkbox"/>	Fejfájás		<input type="checkbox"/>
Paranasalis sinus érintettsége		<input type="checkbox"/>	Meningitis		<input type="checkbox"/>
Subglotticus stenosis		<input type="checkbox"/>	Organikus zavartság		<input type="checkbox"/>
Vezetékes hallásvesztés		<input type="checkbox"/>	Eszméletvesztés		<input type="checkbox"/>
Sensorineuralis hallásvesztés		<input type="checkbox"/>	Cerebrovascularis történet		<input type="checkbox"/>
			Gerincvelő-laesio		<input type="checkbox"/>
5. Mellkasi tünetek	<input type="checkbox"/>		Agyidegbénulás		<input type="checkbox"/>
Nehézlégzés		<input type="checkbox"/>	Szenzoros perifériás neuropathia		<input type="checkbox"/>
Nodus vagy cavernoma		<input type="checkbox"/>	Mononeuritis multiplex		<input type="checkbox"/>
Pleuritis		<input type="checkbox"/>			
Infiltrátum		<input type="checkbox"/>	10. Egyéb	<input type="checkbox"/>	
Endobronchialis érintettség		<input type="checkbox"/>	a)		<input type="checkbox"/>
Masszív vérköpés/alveolaris vérzés		<input type="checkbox"/>	b)		<input type="checkbox"/>
Légzési elégtelenség		<input type="checkbox"/>	c)		<input type="checkbox"/>
			d)		<input type="checkbox"/>
			CSAK TARTÓS BETEGSÉG:	<input type="checkbox"/>	
			(Jelölje, ha minden eltérés a tartós betegség miatt van!)		

plazmaferézissel kiegészítve. További vizsgálatok elvégzése, a klinikai diagnózis esetleges revideálása szükséges.

A BVAS nagyon hatékony eszköz a vasculitises betegek mindennapi kezelésében, előnye, hogy számszerűleg meghatározza a betegség aktivitását és az egyes szervrendszerek érintettségét, hátránya, hogy a több mint 3 hónapja fennálló, betegségaktivitásában változást nem mutató esetek kezeletlenek maradhatnak vele.

Az ANCA-asszociált vasculitises betegek terápiás ajánlását az EUVAS (European Vasculitis Study Group – Európai Vasculitis Vizsgálócsoporthoz), az EULAR (European League Against Rheumatism – Európai Reumaellenes

Liga) és a BSR (British Society for Rheumatology – Brit Reumatológiai Társaság) dolgozta ki (Hellmich, 2007 [12], Mukhtyar, 2009 [10], Ntatsaki, 2014 – 1. ábra [11]). Minden fontosabb, jelenleg folyó vizsgálat részletei megtalálhatóak az EUVAS (European Vasculitis Study Group – Európai Vasculitis Vizsgálócsoporthoz, www.vasculitis.org), az FVSG (French Vasculitis Study Group – Francia Vasculitis Vizsgálócsoporthoz, www.vascularites.org) és a VCRC (Vasculitis Clinical Research Consortium – Vasculitis Klinikai Kutató Konzorcium, rarediseasenetwork.epi.usf.edu/vcrc/index.htm) weboldalain.



1. ábra | AAV-k kezelési algoritmus [11]

Indukciós kezelés

MPA és EGPA rossz prognózissal és a GPA súlyos/szisztémás formái

Rossz prognosztikai faktoral (FFS \geq 1) rendelkező MPA-s, illetve EGPA-s, valamint súlyos/szisztémás formával jelentkező GPA-s betegeknek indukciós kezelésként szteroidot és ciklofoszfamidot vagy rituximabot kezdünk. Indukció során a methylprednisolon javasolt dózisa iv. 7,5–15 mg/kg 24 óránként 1–3 napon át, használatát indokolja, hogy gyors hatású, rövid távon biztonságos. Kontraindikáció lehet az egyre inkább felmerülő kumulatív hatás.

A per os glükokortikoidok ajánlott dózisa naponta egyszeri, reggeli adagban 1 mg/kg, 3–4 hét teljes dózis után megkezdhető a csökkentése és 9–18 hónap után elhagyható. A glükokortikoidkezelés optimális időtartama a hosszú távú mellékhatások, az infekciós kockázat növekedése miatt továbbra is szakmai viták tárgyát képezi [13].

A ciklofoszfamid adható per os és intravénás bolusokban is, a két adagolási formát összehasonlítva egyformán hatékonynak bizonyultak, a pulzus-ciklofoszfamidkezelésnél alacsonyabb volt a kumulatív dózis, ami kisebb toxicitást jelent, azonban nagyobb a relapsus veszélye [14, 15]. Első vonalban adott iv. ciklofoszfamid hatástalansága esetén a per os adagolás még mindig lehet hatékony [16]. A ciklofoszfamid dózisének, a bolusok számát, az adagolás gyakoriságát a beteg állapotának, korának, vese-funkciójának, vérképének figyelembevételével kell megválasztani. Iv. adagolásnál a kezdő dózis 0,5–1,2 g/m² két, majd három hét múlva ismételve, később maximum 1 hónapra nyújtva az adagolás gyakoriságát. A francia

protokollban a ciklofoszfamidbolus dózisa 0,6 g/m² az első három hétre, majd 0,7 g/m² három–négy hetenként adva, összdózis tekintetében ezek nagyjából egyenértékűek. Az EUVAS ajánlása szerint a ciklofoszfamid adható 15 mg/kg (maximum 1,2 g) dózisban is, eleinte két, majd a negyedik infúziótól háromhetente, további 3–6 alkalommal [17, 18].

A nagy dózisú intravénás ciklofoszfamid toxicitása vesebetegyekben, illetve idősekben magasabb lehet, de a dózis megfelelő csökkentésével hatékony és biztonságos kezelési lehetőség. Elengedhetetlen a megfelelő hidratáció ahhoz, hogy a ciklofoszfamid metabolitjainak, különösen az acroleinnek a hólyagtoxikus hatását kivédjük. Nátrium-2-mercapto-etánszulfonát (mesna) adása és 2–3 liter folyadék elfogyasztása javasolt a boluskezelés mellett.

Egy 293 beteg utánkövetésével végzett vizsgálat alapján a >36 g összdózisú ciklofoszfamid szignifikánsan növelte a nem melanoma típusú bőrdaganatok, a hólyagcarcinoma és a myeloid leukaemia kialakulásának kockázatát, az ennél alacsonyabb dózis csak a nem melanoma bőrdaganatokét fokozta, míg a ciklofoszfamidot nem kapó GPA-s betegnél nem észlelték a daganatok előfordulási gyakoriságának növekedését [19].

A per os ciklofoszfamid dózis 2 mg/kg naponta, bevétele reggel bő folyadékkal javasolt, és a folyamatos hidratációra egész nap figyelmet kell fordítani.

A ciklofoszfamid volt az évtizedek óta elfogadott indukciós szer, a legtöbb klinikus már nagy rutinnal alkalmazza, beleértve a mellékhatásainak kivédését és kezelését is, amelyet leginkább a kumulatív dózis okoz.

A rituximab, amely a B-lymphocyták felszínén található CD20 antigénhez kötődő, géntechnológiával előállított, egér/humán kiméra monoklonális antitest, glikozilált immunglobulin, ma már a ciklofoszfamidhoz hasonlóan hatékonynak bizonyult indukciós kezelési lehetőség, különösen relabáló, refrakter esetekben vagy a ciklofoszfamid kontraindikációja esetén. Azonban a RAVE és az EUVAS-RITUXVAS vizsgálatok alapján ANCA-pozitív GPA-ban, MPA-ban és renalis limitált vasculitisben a rituximab a remisszióindukcióban nem jobb, mint a ciklofoszfamid [20, 21]. Ebben a két vizsgálatban a rituximabot szteroiddal együtt adták, 375 mg/m² dózisban 4 héten keresztül hetenként. Az infekciók előfordulási gyakorisága (főként bronchitis és pneumonia) nem volt gyakoribb, mint a ciklofoszfamidnál, és feltehetően a nagy dózisú kiegészítő szteroid hatásával lehetett összefüggésben. Vannak nem kontrollált prospektív vizsgálatok ANCA-negatív GPA-s betegek sikeres rituximabkezeléséről is [22], hangsúlyozva esetlegesen más antitestek, például a LAMP-2 és az endothelsejt eleni antitestek patogenetikai szerepét is [23], valamint a B-sejtek antitest-independens funkcióinak jelentőségét ezen betegségek kialakulásában. Néhány esetismertetés alapján azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a rituximab hatékony a refrakter ANCA-pozitív és -negatív EGPA-ban, de további prospektív randomizált vizsgálatok szükségesek [24, 25].

Jelenleg nincs egyértelmű klinikai bizonyíték AAV-ben indukciós terápiaként a mikofenolát mofetil (MMF) hatékonyságára. Habár egy 35 kínai beteg bevonásával készült vizsgálat eredménye alapján generalizált betegség esetén alternatív szer lehet [26]. Jelenleg az MMF indukciós terápiaként csak vesemanifestációk nélküli MPA-s betegeknél merül fel. Egy 140, GPA-s és MPA-s beteg bevonásával történt randomizált kontrollált vizsgálat folyik az MMF és ciklofoszfamid hatékonyságának összehasonlítására, a 6 hónapos előzetes adatok alapján az MMF nem jobb a remisszióindukcióban, mint az iv. ciklofoszfamid [27].

MPA és EGPA rossz prognosztikai faktorok nélkül és a GPA lokalizált/korai szisztémás formái

A diagnózis felállításakor rossz prognosztikai faktornak nem rendelkező (FFS = 0) MPA-s és EGPA-s betegek hatékonyan kezelhetők szteroiddal, és csak másodvonásban, perzisztens betegségaktivitáskor, illetve a glükokortikoidterápia melletti relapsus esetén van szükség immunosuppresszív szerekre.

A glükokortikoidok ajánlott kezdő dózisa 1 mg/kg/nap, 3–4 hétig teljes dózisban, majd fokozatosan csökkentve. A szteroiddal kezelt MPA-s vagy EGPA-s betegek relapsusrátája közel 50%-os, de a 7 éves túlélési arány 79%. A diagnózis felállításakor adott immunosuppresszív kezelés csökkentheti a relapsusokat, azonban a vizsgálatok eredményei szerint a ciklofoszfamid mellékhatásai ebben az esetben meghaladják a terápiás előnyt [28]. Olyan kevésbé toxikus szerek, mint az azathioprin kipróbálása a CHUSPAN 2 francia vizsgálat keretében folyamatban van.

Ellentétben az MPA-s és EGPA-s betegekkel, minden GPA-s beteget szteroid és immunosuppresszáns kombinált kezelésben kell részesíteni. Lokalizált vagy korai szisztémás formákban jön szóba a szteroid kombinálása methotrexattal. Az EUVAS NORAM vizsgálat alapján a methotrexat gyengébbnek bizonyult a relapsusok megelőzésében, mint a ciklofoszfamid, azonban ez részben a vizsgálat tervezésének is köszönhető, mert 12 hónap után a methotrexatot megvonták a betegektől [29]. Tehát ha az MTX effektív, akkor feltehetően évekig kell folytatni. Emellett nem randomizált vizsgálatok alapján feltételezhetjük, hogy a trimetoprim-szulfamethoxazol felső légúti manifestációval járó, illetve lokalizált formájú GPA-s betegekben szintén alkalmas remisszióindukcióra és fenntartó kezelésre [30].

Fenntartó kezelés

Ha ciklofoszfamiddal sikerült remissziót elérnünk, akkor fenntartó kezelésként kevésbé toxikus immunosuppresszánsra, azathioprinre vagy methotrexatra váltunk. Az AZA dózisa 2 mg/kg naponta, az MTX-é hetente 0,3

mg/kg, de maximum 25 mg per os vagy subcutan alkalmazási formában. Nem bizonyított, hogy 3–6 hónapos ciklofoszfamiddal történt remisszióindukció után érdemes-e AZA-ra váltani vagy csak 12 hónap után [31]. A jelenlegi gyakorlat szerint 6 vagy 9 bolus, illetve 3–4 hónap után váltunk ciklofoszfamidról fenntartó terápiára [32].

A leflunomid az AZA és MTX alternatívája lehet; egy 54, GPA-s beteget bevont vizsgálat 30 mg/nap leflunomid hatékonyságát vetette össze 20 mg/hét dózisban adott MTX-szel, szignifikánsan magasabb relapsusrátát találtak ez utóbbi csoportban, ugyanakkor a leflunomidot szedőknél sokkal több volt a nemkívánatos esemény [33]. Egy tavaly megjelent review ismertette, hogy a nem biológiai fenntartó terápiák közül az MTX, az AZA és a leflunomid hasonló hatékonyságú [34]. További prospektív randomizált vizsgálatok szükségesek a leflunomid hatékonyságának bizonyítására.

A methotrexat és a leflunomid együttes adásának hatékonyságát vizsgálták minor relapsusban 43 GPA-s betegnél, 65%-ban sikerült teljes remissziót elérniük, tehát az MTX-leflunomid kombináció lehetséges terápiás választási lehetőség fenntartó kezelésként [35].

Az IMPROVE vizsgálatban ciklofoszfamid indukciós terápiát követően napi 2 g MMF és napi 2 mg/kg AZA fenntartó hatékonyságát hasonlították össze 156 AAV-s betegen, az MMF-csoportban gyakoribbak voltak a relapsusok, a két csoportban nagyjából ugyanannyi volt a nemkívánatos esemény, emiatt az MMF csak azoknál a betegeknél jön szóba, akik nem tolerálják a szokásos fenntartó gyógyszereket.

Vizsgálatok folynak annak tisztázására, hogy a rituximab hatékony lehet-e a remisszió fenntartásában, és ha igen, milyen adagolással. A MAINRITSAN vizsgálat keretén belül a Francia Vasculitis Kutatócsoport végezte el az első prospektív randomizált kontrollált vizsgálatot, amely az RTX-et és az AZA-t hasonlította össze fenntartó hatékonyság szempontjából. A vizsgálat elsődleges végpontja a 28 hónapon belül bekövetkező major relapsusok száma volt (BVAS>10). A vizsgálatba 109, remissziót elért beteget vontak be. Az RTX-karba került betegek 6 havonta 500 mg RTX-et kaptak összesen 18 hónapig, az AZA-karba került betegek naponta 2 mg/kg gyógyszert szedtek. A 38,6 hónapos utánkövetés után az RTX-karba került betegek 12,7%-ának, míg az AZA-karba került betegek 48,1%-ának volt legalább egy major relapsusa, és az AZA-karban 3 beteg meghalt (infekció, malignitás és mesenterialis ischaemia volt a halálok), tehát az RTX fenntartó terápia előnyösebb az AZA-nál.

A RITAZAREM nemrég indult randomizált kontrollvizsgálat, szintén az RTX (4 havonta 1 g) és az AZA (2 mg/kg naponta) hatékonyságát hasonlítja össze.

Egy 89 beteg bevonásával készült retrospektív vizsgálat eredménye alapján a rituximab hagyományos fenntartó szerekkel (azathioprin, methotrexat, mikofenolát mofetil) és glükokortikoidokkal kombinálva jobban

csökkentette a relapsusrátát, mint ezek nélkül, ugyanakkor a mellékhatások gyakorisága nem emelkedett [36].

A BREVAS vizsgálat a belimumab humán monoklonális antitest hatékonyságát vizsgálja MPA-s és GPA-s betegek körében, napi 2 mg/kg AZA mellett kapnak a betegek placebót vagy iv. 10 mg/kg belimumabot a 0., 14., 28. és ezt követően minden 28. napon a vizsgálat végéig – egyelőre egyik vizsgálat végleges eredményei sem kerültek publikálásra.

A fenntartó kezelés optimális időtartama bizonytalan. A relapsusok kétharmada a fenntartó kezelés megszakítását követően következik be, ha korábban a beteg 18–24 hónapig szedett gyógyszert. Az IMPROVE vizsgálatban a 39 hónapig követett betegek felének volt relapsusa. A folyamatban levő REMAIN vizsgálatban a betegek 2 vagy 4 évig 2 mg/kg dózisban AZA fenntartó kezelést kapnak, a vizsgálat eredményeiből valószínűleg számos kérdésünkre választ kaphatunk néhány év múlva. A relapsusok megbízható prediktorainak megismerése szintén segítheti majd a terápiás döntés meghozatalát, erre szintén vizsgálat van folyamatban.

Kiegészítő kezelés

Felmerül, hogy az ANCA gyors eltávolítása a keringésből előnyös lehet, különösen a súlyos állapotú betegeknél, azonban az, hogy a plazmaferézis milyen manifesztációknál jöhet szóba, például valóban előnyös-e egy tüdővérzésnél, még további vizsgálatok tárgyát kell, hogy képezze [37]. Más szerzők egyértelműen előnyösnek tartják a plazmaferézist progresszív lefolyást mutató AAV-s betegeknél, 26 beteg bevonásával végzett kontrollált vizsgálatukban szignifikáns javulást észleltek a vesefunkcióban és a betegség kimenetele is kedvezőbb volt a feretizáltaknál [38]. A PEXIVAS randomizált kontrollált vizsgálat 500 beteg bevonásával vizsgálja jelenleg is a plazmaferézis és glükokortikoiddózisok szerepét AAV-s betegek kezelésében [39].

Az opportunisták fertőzések, mint például a *Pneumocystis jirovecii* pneumonia elkerülése érdekében trimetoprim-szulfametoxazol adása javasolt 960 mg dózisban hetente háromszor a ciklofoszfamidkezelések adása alatt és 2–4 hónapig utána is, ugyanez megfontolandó a szteroidot és rituximabot kapó betegeknél is.

Minden, glükokortikoidot szedő betegnek megfelelő terápiában kell részesülnie a glükokortikoid indukálta osteoporosis megelőzésére, ráadásul a megfelelő D-vitamin-pótlás immunregulatorikus hatása révén az autoimmun betegségek szuppresszív kezelésében is kedvező hatású [40].

A fájdalomcsillapítás, a felfekvések megelőzése, a fizioterápia kiemelkedő fontosságú mononeuritis multiplexes betegek esetén, ugyanígy az angiotenzin-konvertálóenzim-gátló vagy az angiotenzin-II-receptor-blokkoló bevezetése a renalis vasculitis következtében kialakuló hypertonia kezelésére.

Végezetül annak ellenére, hogy az utóbbi évtizedekben nagy fejlődés történt az ANCA-asszociált vasculitisek kezelésében (1. ábra) [11], még mindig sok AAV-s betegnél alakul ki végstádiumú veseelégtelenség. A dialízisdependens betegek túlélése lényegesen rosszabb, ezért a vesepótló kezelések közül törekedni kell a veseátültetésre, amely az eredmények alapján a beteg- és grafttúlélés szempontjából is kedvező. A veseátültetést leghamarabb a remisszió elérése után egy évvel ajánlatos elvégezni, az ANCA-pozitivitás nem jelent ellenjavallatot. A transzplantáció után megfelelő immunszuppresszív kezelés mellett a relapsusrata viszonylag alacsony, amennyiben bekövetkezik, ciklofoszfamid, illetve rituximab adása jön szóba, a hatékonyság és biztonságosság vizsgálata ilyen relációban még folyamatban van [41].

Anyagi támogatás: A közlemény anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: Sz. M. Zs.: Összefoglaló közlemény megírása. P. P.: 1., 2. táblázat, B. A.: 3. táblázat elkészítése. P. Gy., K. E.: A kézirat szakmai véleményezése. A kézirat végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Jettette, J. C., Falk, R. J., Bacon, P. A., et al.: 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum.*, 2013, 65(1), 1–11.
- [2] http://www.irgalmas.hu/c/document_library/get_file?uuid=05871b49-bcf4-424d-b5bb-6520b19dc768&groupId=10230
- [3] Fauci, A. S., Haynes, B., Katz, P.: The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann. Intern. Med.*, 1978, 89(5 Pt 1), 660–676.
- [4] Flossmann, O., Berden, A., de Groot, K., et al.: Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2011, 70(3), 488–494.
- [5] Guillevin, L., Lhote, F., Gayraud, M., et al.: Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine*, 1996, 75(1), 17–28.
- [6] Gayraud, M., Guillevin, L., le Toumelin, P., et al.: Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum.*, 2001, 44(3), 666–675.
- [7] Guillevin, L., Pagnoux, C., Seror, R., et al.: The Five-Factor Score revised: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine*, 2011, 90(1), 19–27.
- [8] Luqmani, R. A., Exley, A. R., Kitas, G. D., et al.: Disease assessment and management of the vasculitides. *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 1997, 11(2), 423–446.
- [9] Stone, J. H., Hoffmann, G. S., Merkel, P. A., et al.: A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum.*, 2001, 44(4), 912–920.

- [10] Mukhtyar, C., Lee, R., Brown, D., et al.: Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68(12), 1827–1832.
- [11] Ntatsaki, E., Carruthers, D., Chakravarty, K., et al.: BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2014, 53(12), 2306–2309.
- [12] Hellmich, B., Flossmann, O., Gross, W. L., et al.: EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.*, 2007, 66(5), 605–617.
- [13] Walsh, M., Merkel, P. A., Mahr, A., et al.: Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A metaanalysis. *Arthritis Care Res.*, 2010, 62(8), 1166–1173.
- [14] Guillevin, L., Corder, J. F., 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(12), 2187–2198.
- [15] De Groot, K., Harper, L., Jayne, D. R., et al.: Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2009, 150(10), 670–680.
- [16] Seror, R., Pagnoux, C., Ruyard, M., et al.: Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69(12), 2125–2130.
- [17] Adu, D., Pall, A., Luqmani, R. A., et al.: Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM*, 1997, 90(6), 401–409.
- [18] Ribova, Z., Jancova, E., Merta, M., et al.: Daily oral versus intravenous cyclophosphamide in the therapy of ANCA-associated vasculitis – preliminary single center experience. *Prague Med. Rep.*, 2004, 105(1), 64–68.
- [19] Faurschou, M., Mellekjaer, L., Voss, A., et al.: Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(8), 1345–1350.
- [20] Stone, J. H., Merkel, P. A., Spiera, R., et al.: Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363(3), 221–232.
- [21] Jones, R. B., Tervaert, J. W., Hauser, T., et al.: Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363(3), 211–220.
- [22] Khan, A., Lawson, C. A., Quinn, M. A., et al.: Successful treatment of ANCA-negative Wegener's granulomatosis with rituximab. *Int. J. Rheumatol.*, 2010, 2010, 846063.
- [23] Chen, M., Kallenberg, C. G., Zhao, M. H.: ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2009, 5(6), 313–318.
- [24] Cartin-Ceba, R., Keogh, K. A., Specks, U., et al.: Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2011, 26(9), 2865–2871.
- [25] Thiel, J., Hässler, F., Salzer, U., et al.: Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). *Arthritis Res. Ther.*, 2013, 15(5), R133.
- [26] Hu, W., Liu, C., Xie, H., et al.: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2008, 23(4), 1307–1312.
- [27] Jones, R., Harper, L., Ballarin, J., et al.: A randomized trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis. *Presse Med.*, 2013, 42(4), 678–679. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2012, 23, 3B
- [28] Ribí, C., Cohen, P., Pagnoux, C., et al.: Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum.*, 2008, 58(2), 586–594.
- [29] De Groot, K., Rasmussen, N., Bacon, P. A., et al.: Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52(8), 2461–2469.
- [30] Stegeman, C. A., Tervaert, J. W., de Jong, P. E., et al.: Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 335(1), 16–20.
- [31] Walsh, M., Faurschou, M., Berden, A., et al.: Long-term follow-up on cyclophosphamide compared with azathioprine for initial maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2014, 9(9), 1571–1576.
- [32] Jayne, D., Rasmussen, N., Andrassy, K., et al.: A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349(1), 36–44.
- [33] Metzler, C., Miehle, N., Manger, K., et al.: Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(7), 1087–1091.
- [34] Hazlewood, G. S., Metzler, C., Tomlinson, G. A., et al.: Non-biologic remission maintenance therapy in adult patients with ANCA-associated vasculitis: A systematic review and network meta-analysis. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(4), 337–341.
- [35] Bremer, J. P., Ullrich, S., Laudien, M., et al.: Methotrexate plus leflunomide for the treatment of relapsing Wegener's granulomatosis. A retrospective uncontrolled study. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2010, 28(1 Suppl. 57), 67–71.
- [36] Azar, L., Springer, J., Langford, C. A., et al.: Rituximab with or without a conventional maintenance agent in the treatment of relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): a retrospective single-center study. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, 66(10), 2862–2870.
- [37] Walsh, M., Catapano, F., Szpirt, W., et al.: Plasma exchange in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2014, 23(6), 555–559.
- [38] De Jode, A. A., Sanders, J. S., Smid, W. M., et al.: Plasmapheresis rescue therapy in progressive systemic ANCA-associated vasculitis: single-center results of stepwise escalation of immunosuppression. *J. Clin. Apher.*, 2014, 29(5), 266–272.
- [39] Walsh, M., Merkel, P. A., Peh, C. A., et al.: Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for randomized controlled trial. *Trials*, 2013, 14, 73.
- [40] Takács, I., Benkő, I., Toldy, E., et al.: Hungarian consensus regarding the role of vitamin D in the prevention and treatment of diseases. [Hazai konszenzus a D-vitamin szerepéről a betegségek megelőzésében és kezelésében.] *Orv. Hetil.*, 2012, 153(Suppl.), 5–26. [Hungarian]
- [41] Hruskova, Z., Geetha, D., Tesar, V.: Renal transplantation in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2015, 30(Suppl. 1), i159–i163.

(Szabó Melinda Zsuzsanna dr.,
Budapest, Frankel Leó út 38–40., 1023
e-mail: szabo.melinda@orfi.hu)