

A KLINIKAI MUNKA AKTUÁLIS KÉRDÉSEI

Diagnózis, klasszifikáció, kezelés: újdonságok ANCA-asszociált vasculitisben

Összefoglaló közlemény saját adatok bemutatásával

MÁTÉ Gergely Péter, KURUCZ Petra Anna, LEDÓ Nóra

Simmelweis Egyetem, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika

ÖSSZEFOGLALÁS

Bevezetés: A KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) 2024-ben megjelent ANCA (antineutrofil citoplazmatikus antitest) -asszociált vasculitist célzó gyakorlati útmutatója átfogó segítséget ad a klinikusok számára. A korábbi ajánlást aktualizálták a betegség diagnosztikájára, prognosztikájára, kezelésére vonatkozóan. Az új ajánlás mellett bemutatjuk saját vizsgálatunkat, amelyet a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikáján folytattunk az ANCA-asszociált vasculitises betegek körében.

Célkitűzés: A közlemény célja a legfrissebb KDIGO ANCA-vasculitisre vonatkozó gyakorlati útmutatójának bemutatása és összehasonlítása más ajánlásokkal. Saját vizsgálatunkban a szerotípus meghatározásának klinikai relevanciáját vizsgáltuk ANCA-vasculitises betegekben.

Módszer: Retrospektív vizsgálatunkhoz 29 beteget vontunk be a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinika beteganyagából. Demográfiai és klinikai adatok kinyerése után az adatokat szerotípus alapján elemeztük.

Eredmény: Az anti-MPO (mieloperoxidáz) -pozitív betegek a diagnózis felállításakor idősebbek voltak, több volt körükben a hypertóniás, gyakoribb volt a krónikus vesebetegség (CKD) és alacsonyabb GFR-értékkel rendelkeztek a diagnóziskor. A CKD az MPO-pozitivitás független prediktorának bizonyult. Az anti-PR3 (proteináz 3) -pozitív betegekben gyakrabban fordult elő bőr- és felső légúti érintettség, valamint magasabb ciklofoszfamid dózisokra volt szükségük a kezelés során.

Konklúzió: Az MPO-ANCA vasculitis későbbi életkorban jelentkezik, ami így kihat a hypertónia előfordulására. A latens betegségfolyás miatt a diagnózis felállításakor gyakran már krónikus vesebetegség áll fenn. A PR3-ANCA-vasculitis gyakrabban jár bőr- és felső légúti érintettséggel; gyakori fulmináns jelentkezése nagyobb indukciós gyógyszerdózist tehet szükségessé.

Kulcsszavak: ANCA-asszociált vasculitis, proteináz 3, mieloperoxidáz, krónikus vesebetegség

Diagnosis, classification, treatment: new developments in ANCA-associated vasculitis

A review article with presentation of our own results

Máté GP, Kurucz PA, Ledó N.

SUMMARY

Introduction: KDIGO's (Kidney Disease: Improving Global Outcome) 2024 ANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) -associated vasculitis practice guidelines provide comprehensive help for clinicians. The previous recommendation has been updated in terms of diagnosis, prognosis and management of the disease. In addition to the new recommendation, we present our own study conducted at the Department of Internal Medicine and Oncology, Semmelweis University, among patients with ANCA-associated vasculitis.

Aim: The aim of this publication is to present the latest KDIGO practice guidelines for ANCA-associated vasculitis and compare them with other recommendations. In our own study, we investigated the clinical relevance of serotyping in patients with ANCA-vasculitis.

Methodology: Our retrospective study included 29 patients from the Semmelweis University Department of Internal Medicine and Oncology. After obtaining demographic and clinical data, the data were analysed by serotype.

Results: Patients who were anti-MPO (myeloperoxidase) positive at diagnosis were older, had a greater prevalence of hypertension, more frequent chronic kidney disease (CKD) and lower glomerular filtration values at diagnosis. CKD was

Levelező szerző:

Dr. Ledó Nóra,
Simmelweis Egyetem, Belgyógyászati és
Onkológiai Klinika; Budapest
1083 Budapest, Korányi Sándor utca 2/A.
E-mail: ledo.nora@semmelweis.hu

DOI: <https://doi.org/10.33668/hn.28.032>

Hypertonia és Nephrologia
2024;28(6):265-79.

Rövidítések jegyzéke

AAAV = ANCA-asszociált vasculitis
ACR/VF = American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation
ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest
anti-GBM = glomerulus bazálmembrán ellenes antitest
AVA = avacopan
AZA = azathioprin
C5aR = komplementrendszer 5-faktor „a” alegység receptora
CD = lymphohaematopoeticus sejtfelszíni marker
CYC = ciklofoszfamid
EGPA = eozinofil granulomatosis polyangiitis
ESKD = végstádiumú vesebetegség
EULAR = European Alliance of Associations for Rheumatology
FDA = Food and Drug Administration
FOG = fül-orr-gégészeti
GFR = glomerulusfiltrációs ráta
GK = glükokortikoid
GN = glomerulonephritis
GPA = granulomatosis polyangiitis
HBsAg = hepatitis B „surface” antigén
IgG = immunglobulin G
IV = intravénás
IVIG = intravénás immunglobulin
KDIGO = Kidney Disease: Improving Global Outcome
MMF = mikofenolát-mofetil
MPA = mikroszkópos polyangiitis
MPO = mieloperoxidáz
MTX = metotrexát
NNGyK = Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ
PLEX = plazmacsere
PR3 = proteináz 3
RCT = randomizált klinikai vizsgálat
RTX = rituximab

found to be an independent predictor of MPO positivity. Anti-PR3 (proteinase 3) positive patients had more frequent skin and upper respiratory tract involvement and required higher cyclophosphamide doses during treatment.

Conclusion: MPO-ANCA vasculitis occurs at a later age, thus affecting the incidence of hypertension. Because of the latent course of the disease, chronic kidney disease is often already present at diagnosis. PR3-ANCA vasculitis is more frequently associated with cutaneous and upper respiratory tract involvement; frequent fulminant onset may require a higher induction dose of drugs.

Keywords: ANCA-associated vasculitis, proteinase 3, myeloperoxidase, chronic kidney disease

Bevezetés

Az ANCA (antineutrofil citoplazmatikus antitest) -asszociált vasculitis (AAV) egy kisereket érintő szisztémás vasculitis. Fenotípus szerinti felosztásban a granulomatosus polyangiitis (GPA), mikroszkópos polyangiitis (MPA) és az eozinofil granulomatosus polyangiitis (EGPA) tartozik ide. Jelen közlemény az előbbi kettő altípust mutatja be.

A betegség csoportosításánál egyre nagyobb teret nyer a szerotípus meghatározása (proteináz 3 [PR3]-ellenes antitest, mieloperoxidáz [MPO]-ellenes antitest, szeronegatív vagy kettős pozitív), mivel ez egyszerűbb és gyorsabb, mint a fenotípus meghatározása, és sokszor olyan klinikailag releváns információkat ad, amiket a fenotípus önmagában nem (például preferálandó gyógyszeres kezelés, szervi érintettség, relapsushajlam). Ez a megközelítés már az újabb ajánlásokban is teret nyer (1–4). A betegségre jellemző többszervi érintettség és a szerteágazó klinikai tünetek nagyban megnehezítik a diagnózis felállítását és a mihamarabbi adekvát kezelést, ami viszont a betegség hosszú távú kimenetele és az életminőség szempontjából kiemelkedően fontos (5–7). Bár a belgyógyászati betegségeken belül az AAV-k a ritka betegségek közé tartoznak, a nefrológia, pulmonológia, reumatológia, immunológia területén dolgozó klinikusok nem ritkán találkoznak ilyen betegekkel. Gyakoriságuk a földrajzi elhelyezkedéstől is függ, ezért a nemzetközi irodalomban igen változó értékeket találhatunk, mint GPA: 0,4–11,9/1 millió fő/év, MPA: 0,5–24,0/1 millió fő/év (6, 7). Abban azonban több nemzetközi szakirodalmi forrás is egyetért, hogy az AAV-k incidenciája növekedést mutat (6–8), amit egy hazai, vesebiopsziák feldolgozásából készült tanulmány is megerősít (9). Mind a diagnózis felállításában, a betegek utánkövetésében, mind a korszerű kezelésben sokat segítenek a friss kutatások alapján aktualizált ajánlások, így a 2024 februárjában megjelent KDIGO- (Kidney Disease: Improving Global Outcome) ajánlás is.

Jelen értekezés célja a friss ajánlás pontonkénti összehasonlítása a 2021-es KDIGO, valamint a 2022-es EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology), a 2021-es ACR/VF (American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation) ajánlással, kiemelve az itt található eltéréseket. Végül saját tanulmányunkat prezentáljuk, amit a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikájáról beválogatott AAV-s betegek között végeztünk, amellyel az ANCA-szerotípusok klinikai relevanciáját kívánjuk hangsúlyozni, a nemzetközi irodalomban egyre inkább teret nyerő szemlélettel egybehangzóan.

Diagnózis

Egy kisérvasculitisnek megfeleltethető klinikai kép esetén, ha MPO/PR3 szeropozitivitás is fennáll, az immunuszuppressziót nem érdemes késleltetni a diagnózist bizonyító vesebiopszia érdekében, különösen gyorsan romló állapotú páciens esetében.

Bár továbbra is a vesebiopszia eredménye számít aranystandardnak az ANCA-vasculitis diagnózisa vagy relapsusa esetében, a vizsgálat invazivitása, körülményessége és a gyakran napokkal később megismert eredmény miatt nem minden esetben szükséges akutan az elvégzése, főleg olyan esetben, ha ez az immunuszuppresszív terápia késleltetett elindításával járna (1). Ez konszenzusban áll a korábbi, 2021-es KDIGO-ajánlással. Fontos kiemelni, hogy a vesebiopszia nemcsak a diagnózis/relapsus, hanem a betegség prognózisa tekintetében is fontos információt adhat, így amennyiben biztonságosan kivitelezhető, mindenképpen érdemes elvégezni (10). A vesebiopszia szerepe tekintetében egyetértés van a KDIGO- és a 2022-es EULAR-ajánlás között, bár utóbbi kitér az egyéb szövetekből vett minták, valamint a képalkotók szerepére is (3).

AAV-s betegeket a betegség ellátásában tapasztalt centrumokban kell ellátni.

Egy ellátásban tapasztalt centrumban adottak mind a gyors diagnózishoz szükséges felszereltségi és személyi feltételek, mind a korszerű kezelés modalitásai is. Ezek alapján elérhetőnek kell lennie a megfelelő szerológiai és szövettani vizsgálatoknak. A korszerű kezelések terén nem elég azok használatában való jártasság (rituximab, plazmaferézis), de az ezekkel járó esetleges komplikációkat is adekvát módon kell ellátni. Ezek alapján fontos, hogy egy intenzív terápiás egység és az akut hemodializáló egység is elérhető legyen. Ezen a téren nincs különbség a legújabb és a korábbi KDIGO-ajánlás között (1, 2), valamint az EULAR-ajánlás is hasonló fogalmaz meg (3).

Relapsusok

Perzisztáló ANCA-pozitivitás, az ANCA-szint emelkedése vagy a kezdetben negatív ANCA-szerológia pozitívrá változása relapsust jelezhet előre, ezért a kezelési döntés meghozásában figyelembevétele javasolt.

Az ANCA-szint monitorozása a relapsusok terén egy erősen vitatott kérdés (5, 11), ennek megfelelően az ajánlás

1. táblázat. Az ANCA-asszociált vasculitis megjelenési formái

Szervet/életet veszélyeztető betegség	Szervet/életet nem veszélyeztető betegség
Glomerulonephritis	Bőrérzékenység ulcusok nélkül
Tüdővérzés	Myositis
Központi idegrendszeri érintettség	Nem kavitáló tüdőnodulusok
Meningealis érintettség	Episcleritis
Szívérzékenység	Nasalis vagy paranasalis érintettség csont/porc érintettség, sükettség/olfaktorikus funkció sérülése nélkül
Mesenterialis érintettség	
Mononeuritis multiplex	
Retroorbitalis érintettség	
Végtagi ischaemia	

nagyon óvatosan fogalmaz. Bár már több tanulmány is felhívta a figyelmet arra, hogy nincs erős összefüggés a szérum-ANCA-szint és a veseérintett betegek relapsusa között (12), metaanalízisek bizonyítják, hogy AAV-s betegekben a remiszió ideje alatt mért emelkedett antitestszint jelentősen nagyobb relapsuskockázattal járt (13).

Az AAV relapsusa és a szerotípusok közti kapcsolat már jól ismert. Az anti-PR3-pozitív betegek hajlamosabbak a relapsusra, mint az anti-MPO-pozitív betegek (14). Az indukció után elért szeronegativitás kisebb relapsuskockázattal jár (15, 16). Mind az ANCA-titer emelkedése, mind a stagnálása csak korlátozottan jelzi előre a jövőbeni relapsust (17). Az ANCA-szint negatívra változása szintén magasabb relapsusességet jelez, és fokozott utánpótlás ajánlott. Fontos azonban kiemelni, hogy az ANCA-titer és annak változása önmagában nem hordoz elég információt a relapsusról, így önmagában nem képezheti terápiás döntés alapját.

Ebben a kérdésben a 2024-es KDIGO-ajánlás megengedőbb az ANCA-titer használatával, mint a korábbi, ami szerint nem érdemes az ANCA-titert terápiás döntéshozatalhoz felhasználni (1, 2). Az EULAR-ajánlás is inkább egy átfogó klinikai vizsgálatot preferál a terápiával kapcsolatos döntések előtt, mint az ANCA-titer önálló felhasználását (3).

Kezelés

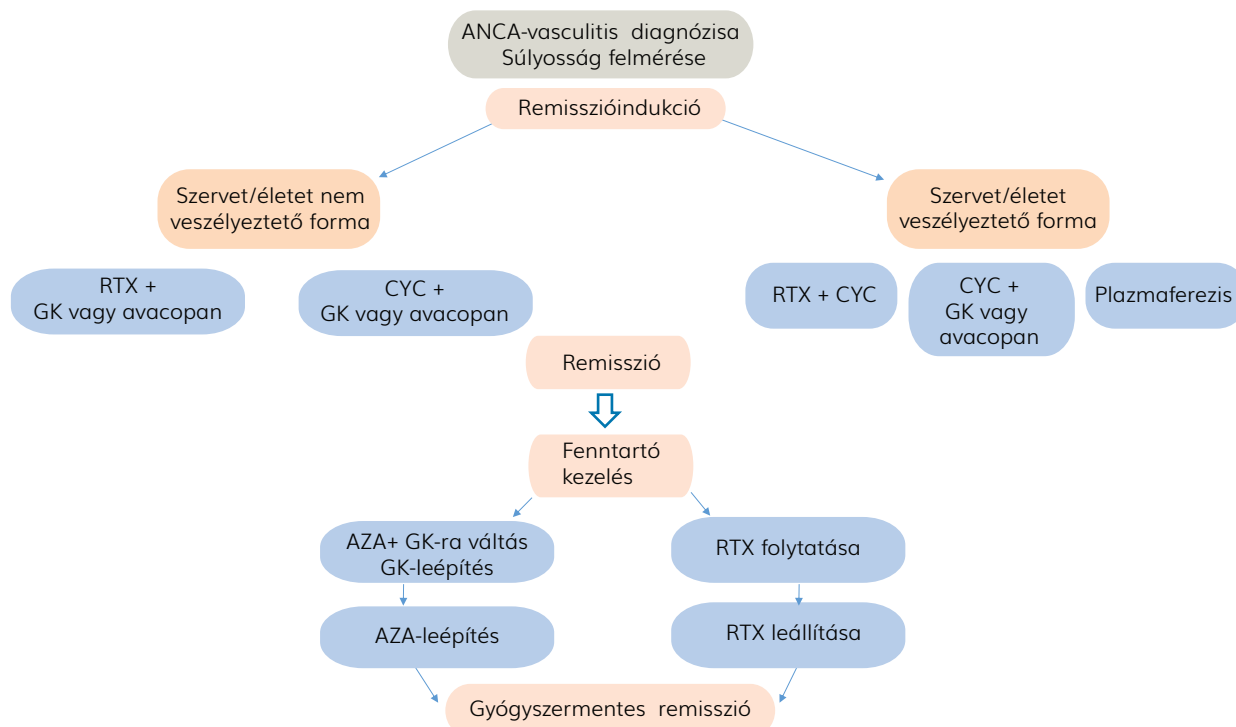
Indukciós kezelés

Újonnan kialakult AAV esetében glükokortikoid (GK) kombinációja javasolt rituximabbal (RTX) vagy ciklofoszfamiddal (CYC) (1B)

A GK-k az egyik legrégebben használt immunszuppressziós szerek nemcsak AAV, hanem rengeteg egyéb autoimmun betegség esetében is. Adagolásuk mind per os, mind intravénásan (IV) is történhet, amit nagyban befolyásol a betegség aktivitása, életet vagy szervet veszélyeztető jellege (1. táblázat), valamint a beteg együttműködése. Mellékhatásprofiljuknak köszönhetően célszerű a lehető legkisebb dózisban, a legrövidebb ideig használni őket. Ezen elméleti célkitűzések megerősítést is nyertek a PEXIVAS (18), valamint a LoVAS

vizsgálatok (19) által. A CYC elsősorban GK-val kombinációban régóta használt indukciós szer. A CYCLOPS vizsgálat eredményei óta elsősorban az IV felhasználás a preferált, mivel így a per os adagoláshoz képest alacsonyabb összdózis mellett nem rosszabb indukciós hatás és jobb mellékhatásprofil érhető el, bár gyakoribb relapsusok árán (20). Az RTX, egy CD20-ellenes antitest, már két randomizált kontrollált klinikai vizsgálat (RCT) keretein belül is bizonyította hatékonyságát az AAV indukciós kezelésében (21, 22). A RAVE vizsgálat során az RTX szuperiornak bizonyult az anti-PR3-pozitív és a relabáló páciensek remiszióindukciójában a CYC-hoz képest (21). A mikofenolat-mofetil (MMF) használata inkább a nem életet vagy szervet veszélyeztető esetekben merül fel, mint indukciós szer, főleg az anti-MPO-pozitív betegek esetében. A MYCYC vizsgálat bár bizonyította noninferioritását a CYC-cal szemben, de a PR3-ANCA-betegcsoportban magasabb relapsusszámot figyeltek meg (23). A 2021-es KDIGO-ban csak említés szintjén, azonban a 2024-es ajánlásban már valódi ajánlásként is szerepel az avacopan (AVA), amit alább részletesebben ki is fejtünk. Az ajánlásokban kihangsúlyozták, hogy súlyos vesekárosodás mellett (szérumkreatinin $\geq 354 \mu\text{mol/l}$) nincs elég adat az RTX-indukció hatékonyságára. Az EULAR-ajánlás esetén egy pontban szerepel az újonnan diagnosztizált és a relabáló betegség is. Az újonnan diagnosztizált esetben nem tesznek különbséget a két kombináció között, a relabáló esetben az RTX-et preferálják jobban. Ezt az aspektust a KDIGO egy külön pontban tárgyalja, bár ennél a pontnál is megemlíti a szövegben. Az ACR/VF azonban az RTX használatát preferálja a CYC-cel szemben. Indoklásnak a már egy adag CYC beadása esetén is felmerülő mellékhatások súlyosságát hozza fel, valamint a több dózis okozta malignitás- és infertilitásrizikó emelkedését még a kritikus dózis alatt is. Ellenérvként az RTX nem rosszabb hatékonyságát és kedvezőbb mellékhatásprofilját, valamint a páciensek preferenciáját hozza fel. A CYC használatát fenntartja azonban az RTX kontraindikációja, valamint a hatástalansága esetén, és szintén elismeri, hogy súlyos vesekárosodásban (szérumkreatinin $>4 \text{ mg/dl}$ [$354 \mu\text{g/ml}$]) az RTX alkalmazását még nem vizsgálták. Felnőttek esetében nem tesz különbséget a CYC IV vagy per os adagolása között, gyermekek esetében az IV-t javasolja.

1. ábra. Javasolt terápiás algoritmus ANCA-asszociált vasculitisben – KDIGO 2024



Referencia = (1) KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis Kidney Int 2024;105(3s):S71-S116.

ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; AZA = azathioprin; CYC = ciklofoszfamid; GK = glükokortikoid; RTX = rituximab

A veseérintettséggel járó AAV-s betegek esetén javasolt kezelési algoritmus

Az ajánlás összefoglalását az 1. ábrán mutatjuk be. A remisszió-indukcióra vonatkozó különböző ajánlásokat pedig a 2. ábra foglalja össze (5, 24).

Gyorsan romló vagy jelentősen beszűkült GFR-rel rendelkező (szérumkreatinin >354 $\mu\text{mol/l}$) páciensek esetén korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a GK- és RTX-terápia támogatása mellett. Az ilyen esetekben megfontolandó a GK és CYC, valamint az RTX és CYC alkalmazása.

Az RTX és GK használatáról gyorsan romló vagy jelentősen beszűkült GFR-rel rendelkező (szérumkreatinin >354 $\mu\text{mol/l}$) páciensek esetében jelenleg nem áll rendelkezésünkre elegendő adat, így ezen klinikai kontextus esetén egyedül a CYC a javasolt választható indukciós szer. Súlyosan beszűkült vesefunkciós betegek esetén a RITUXVAS vizsgálatban GK-terápia mellett négy ciklus 375 mg/m²/hét dózisban adott RTX és két ciklus IV CYC kombinációs terápiájával hasonló eredményeket értek el és hasonló mellékhatásokkal járt, mint három-hat hónapig tartó IV CYC és az ezt követő azathioprin (AZA), így ennek az alkalmazása megfontolandó (22).

A 2024-es KDIGO nem tesz különbséget a GK és CYC, valamint az RTX és CYC kombináció között, azonban a 2021-es ajánlásban még a GK és CYC a javasolt terápia, az RTX és CYC csupán megfontolandó. A 2022-es EULAR-ajánlás óvatosab-

ban közelíti meg ezt a kérdést. Szintén megemlíti a korábban már említett RITUXVAS vizsgálat ígéretes eredményeit az RTX/CYC kombináció terén a CYC-spórolás érdekében. Retrospektív vizsgálatokat hoz példának, amik az RTX/CYC kombináció potenciális GK-spóroló hatása mellett szólnak (25–28), de álláspontja szerint nincs kellő információ az RTX/CYC kombináció klinikai alkalmazásáról, így ez további RCT vizsgálatokat igényel. Az ACR/VF távolságtartóan fogalmaz az RTX/CYC kombinációval kapcsolatban. Hiányolja a kombináció hatékonyságáról szóló elegendő adatot, valamint aggodalmát fejezi ki a mellékhatások miatt. Mivel az RTX/CYC egy nem túl gyakran használt kombináció az Amerikai Egyesült Államokban, valamint az RTX- és a CYC-monoterápiához képest nem kellően vizsgált a hatékonysága, további vizsgálatokat lát szükségesnek a kombinációval kapcsolatban. A folyamatban lévő ENDURANCE-1 (NCT03942887) vizsgálat GK alapterápia mellett alkalmazott RTX (két hét különbséggel adott 1000 mg) hatékonyságát vizsgálja az RTX és CYC kombinációs kezeléssel szemben (RTX: két hét különbséggel adott 1000 mg és CYC: 500 mg IV kéthetente, hat alkalommal). A vizsgálat eredményei 2025-ben várhatók.

Indukciós kezelés tekintetében az alábbi szempontok alapján javasolt választani az RTX- és a CYC-terápia között (2. táblázat)

A legújabb KDIGO-ajánlásba változtatás nélkül kerültek át a korábbi ajánlásból a fenti javaslatok. Az EULAR-ajánlás nem tesz ilyen éles különbséget az RTX- és a CYC-indukció között,

2. ábra. Remisszióindukció ANCA-vasculitisben a különböző ajánlások alapján

	Szervet/életet veszélyeztető veseérintettség			Szervet/életet nem veszélyeztető veseérintettség		
	RTX vs. CYC	RTX + CYC	PLEX	MMF	GK	AVACOPAN
ACR/VF 2021	RTX preferált	limitált evidencia kombinációs kezelésre, magasabb toxicitás	- rutinszerűen nem javasolt - aktív GN vagy kritikus állapot esetén megfontolható - indikált AAV-GN + anti-GBM antitestek esetén rutinszerűen	utolsó vonalbeli kezelés nem súlyos GPA esetén	iv. lökéskezelés/ magas dózisu per os kezelés szóba jön - csökkentett dózisu GK-rezim preferált a standard dózis helyett	FDA által nem elfogadott az ajánlás időpontjában
EULAR 2022	- mindkettő alkalmazható (GK-val) - relapsus esetén RTX preferált	nincs evidencia, ami támogatná a kombinációs kezelést	300 µmol/l kreatininszint felett megfontolható - indikált AAV-GN + anti-GBM antitestek esetén	másodvonalbeli kezelés GPA és MPA esetén	iv. metilprednizolon nem javasolt - csökkentett dózisu PEXIVAS protokoll ajánlott	- alternatíva lehet GK-dózis csökkentésére - alacsony GK-dózissal kombinálva
KDIGO 2024	- RTX+GK vagy CYC+GK egyaránt alkalmazható - súlyos GN-ben limitált adat áll rendelkezésre RTX használatával	lehetséges kezelési alternatíva	300 µmol/l feletti kreatininszint/rapidán növekvő kreatininszint vagy dialízisigény/hypoxiával járó DAH esetén megfontolandó - indikált AAV-GN + anti-GBM antitestek esetén	- csak fenntartó kezelésre javasolt - AZA-intolerancia esetén	iv. és per os forma is alkalmazható - csökkentett dózisu PEXIVAS protokoll ajánlott	GK-alternatívaként alkalmazható főként emelkedett GK-toxicitási rizikó esetében

Referenciák: (1) (3) (4) (5) (24)

AAV = ANCA-asszociált vasculitis; ACR/VF = American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation; ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; AZA = azathioprin; CYC = ciklofoszfamid; DAH = diffúz alveolaris vérzés; EULAR = European Alliance of Associations for Rheumatology; FDA = Food and Drug Administration; GBM = glomerulus bazálmembrán; GK = glükokortikoid; GN = glomerulonephritis; GPA = granulomatosus polyangiitis; iv. = intravénás; KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcome; MMF = mikofenolát-mofetil; MPA = mikroszkópos polyangiitis; PEXIVAS = Plasma exchange and glucocorticoids in severe ANCA-associated vasculitis; PLEX = plazmacsere; RTX = rituximab

2. táblázat. Rituximab- és ciklofoszfamidindukciós terápia közti választás javasolt szempontjai

Rituximab javasolt
Gyermekek, fiatal felnőttek
Premenopauzában lévő nők, fertilitásukat szem előtt tartó férfiak
Sérülékeny idősek
Kifejezetten fontos a GK-spórolás
Relabáló betegség
PR3-ANCA pozitivitás
Ciklofoszfamid javasolt
RTX nehezen hozzáférhető
Súlyos glomerulonephritis (szérumkreatinin >354 µmol/l), megfontolandó RTX kombinációja két adag iv CYC-re

3. táblázat. Döntési javaslatok a ciklofoszfamid intravénás vagy szájon át történő használatával

Intravénás ciklofoszfamid	Per os ciklofoszfamid
Akik már közepes kumulált dózisú CYC-terápiában részesültek	Az ár fontos szempont
Alacsony fehérvérsejtszám	Infúziós centrumhoz való nehezített hozzáférés
Könnyű hozzáférés infúziós centrumhoz	Nincs gond az adherenciával
Probléma az adherenciával	

de a fenti pontok közül több itt is megtalálható. RTX használatát javasolja relabáló betegség esetén, akiknél fontos a reprodukív képesség megőrzése, valamint akik korábban már CYC-kezelésben részesültek, és a mellékhatások esélyét csökkenteni kívánják. CYC-terápia mellett kifejezett preferenciákat nem hoz fel, bár megemlíti, hogy súlyos glomerulonephritis (GN) esetén a munkacsoport több tagja inkább a CYC-et javasolja. Az ACR/VF alapvetően az RTX-et preferálja a CYC-cel szemben.

Döntési javaslatok a CYC szájon át történő vagy IV használatával (3. táblázat)

Ezen a ponton sincsen változtatás a két KDIGO-ajánlás között. Az EULAR-ban nem találunk külön kitételeket a CYC-terápia IV vagy per os alkalmazására, de javasolja a minél alacsonyabb összdózisra való törekvést. Az ACR/VF sem tesz különbséget a két eltérő adagolás között. Felnőttek esetében teljes mértékben a páciens preferenciájára hagyja, gyermekek esetében javasolja az IV adagolást, a jobb compliance és az alacsonyabb kumulált dózis érdekében. Megjegyzendő, hogy a KDIGO-ajánlás a per os kezelés alacsonyabb árát emeli ki, mint figyelembe vehető szempont, azonban Magyarországon az ártámogatási rendszer miatt a beteg szempontjából az IV kezelés az „olcsóbb”.

Extrarenalis manifesztáció nélküli, dialízisfüggő betegeknél érdemes lehet három hónap után felfüggeszteni az immunszuppressziót

A 2021-es KDIGO ezen kontextus esetén egyértelműen a terápia elhagyását ajánlja, a 2024-es ezt a lehetőséget csak felveti. Ezen helyzetre sem az EULAR, sem az ACR/VF nem ad ajánlást. A jelenleg is zajló MASTER-ANCA RCT ezt a kérdést vizsgálja, eredmények 2031 után várhatók (NCT0323476).

A per os GK-terápia leépítésének javasolt módja (4. táblázat)

Ahogy a PEXIVAS vizsgálat eredményei is mutatják, a per os GK-terápia esetén a csökkentett dózisú, gyorsított leépítés a preferálandó a hagyományossal szemben, mivel így jelentős dóziscsökkenést lehet elérni, és ezáltal csökkenthetjük a toxicitás mértékét, a hatékonyság számottevő romlása nélkül (5, 18). CYC-indukciót követően a kezelés hatodik hónapjára a per os prednizolon dózisát 5 mg/napra kell csökkenteni (ez 4 mg metilprednizolonnak felel meg). RTX-indukció esetén hat hónap után elhagyható. Szájon át történő adagolás esetén a prednizolon kezdő dózisa az első héten 1 mg/ttkg/nap (maximum 80 mg/nap) vagy ezzel egyenértékű GK, három-hat hónap alatt leépítve a 4. táblázatban szereplő módon. A betegség súlyos jelentkezése esetén gyakran IV metilprednizolon

4. táblázat. Prednizolon leépítése AAV esetén

Hetek	Prednizolondózis csökkentése a PEXIVAS vizsgálatban testtömeg alapján		
	<50 kg	50–75 kg	>75 kg
1.	50 (mg)	60 (mg)	75 (mg)
2.	25	30	40
3–4.	20	25	30
5–6.	15	20	25
7–8.	12,5	15	20
9–10.	10	12,5	15
11–12.	7,5	10	12,5
13–14.	6	7,5	10
15–16.	5	5	7,5
17–18.	5	5	7,5
19–20.	5	5	5
21–22.	5	5	5
23–52.	5	5	5
>52	A helyi klinikai gyakorlat szerint		

AAV = ANCA-asszociált vasculitis; ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; PEXIVAS = Plasma Exchange and Glucocorticoids for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis

a leghatékonyabb választás: 7-15 mg/ttkg dózisban (maximum három napig, maximum 1-3 g összdózisban) (18, 21, 29), bár erre vonatkozóan nem készültek RCT-k. A lökéskészítés ugyanakkor jelentősen hozzájárulhat a GK toxicitásához (5).

Az erre vonatkozó kérdésben mind a KDIGO, mind az EULAR, mind az ACR/VF ajánlása lényegi eltérés nélkül megegyezik. A prednizolon dózisából a gyakrabban alkalmazott metilprednizolon ekvivalens dózisa 0,8-es szorzóval kiszámítható.

Az avacopan használható GK-alternatívaként. GK-toxicitásnak magasán kitett betegek esetén a GK-spórolás, valamint erősen beszűkült vesefunkció esetén a GFR növelése révén lehet a legkedvezőbb hatása

Az avacopan (AVA) egy új terápiás lehetőség, ami még tovább csökkentheti a GK-k felhasználását az indukció során. Hazánkban 2022.01.11. óta rendelkezik NNGyK- (Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ) engedéllyel, de a készítmény Magyarországon még nincs forgalomban. Ez a per os szedhető gyógyszer antagonizálja a C5aR-t, ezzel gátolja a komplement rendszer alternatív útjának a működését. Hatásosságát jól szemlélteti az ADVOCATE vizsgálatban elért eredménye (30). Az ADVOCATE vizsgálatban részt vett, már

5. táblázat. Ajánlás az immunszuppresszív szerek dózisairól az indukciós kezelés során (KDIGO 2024)

Per os CYC	Iv. CYC	RTX	RTX + iv. CYC	MMF	Avacopan
2 mg/kg/nap 3 hónapig Továbbra is fennálló betegség- aktivitás esetén 6 hónapig adható	15 mg/kg a 0., 2., 4., 7., 10., 13. (és ha szükséges, a 16., 19., 21., 24.) héten	375 mg/m ² /hét 4 hétig vagy 1 g a 0. és 2. héten	RTX 375 mg/m ² /hét 4 hétig + iv. CYC 15 mg/kg a 0. és 2. héten vagy RTX 1 g a 0. és 2. héten + iv. CYC 500 mg kéthetente x 6	2000 mg/nap (kisebb dózisok- ra osztva), nem megfelelő válasz esetén 3000 mg/ nap-ig emelhető	2x30 mg /nap, mint GK alternatí- va, RTX-szel vagy CYC-cel kombinál- va indukció esetén
Életkorra igazított dóziscsökkentés: 60 év felett: 1,5 mg/kg/nap 70 év felett: 1 mg/kg/nap Vesefunkcióra igazított dóziscsök- kentés: 30 ml/min/1,73 m ² alatti GFR esetén 0,5 mg/kg/nappal csökkenteni a dózist	Életkorra igazított dóziscsökkentés: 60 év felett: 12,5 mg/kg 70 év felett: 10 mg/kg Vesefunkcióra igazított dóziscsök- kentés: 30 ml/min/1,73 m ² alatti GFR esetén 2,5 mg/kg-mal csökkenteni a dózist				

CYC = ciklofoszfamid; GFR = glomeruláris filtrációs ráta; GK = glükokortikoid; iv. = intravénás; MMF = mikofenolát-mofetil; RTX = rituximab

kezdetekkor súlyosan veseelégtelen (glomerularis filtrációs ráta [GFR] ≤ 20 ml/min/1,73 m²) betegek adatainak az elemzése arra is rámutatott, hogy az AVA-val kezelt betegeknél hamarabb kezdtek javulni a vesefunkciós paraméterek, és csökkent az albuminuria, mint a prednizolonnal kezelteknél (31). Az AVA-ra vonatkozó egyértelmű ajánlás a 2024-es KDIGO-ban már megtalálható. A 2024-es KDIGO- az EULAR-ajánlással egybehangozva javasolja az AVA-t az indukciós terápia részeként RTX vagy CYC-cel kombinációban, amennyiben cél a GK-spórolás, vagy a betegnek súlyosan beszűkült/gyorsan romló vesefunkciója van. Az ACR/VF megemlíti az AVA-t, de érdemben nem nyilatkozik róla, mivel akkor ez még nem rendelkezett FDA- (Food and Drug Administration) engedéllyel.

Ajánlás az immunszuppresszív gyógyszerek dózisairól (5. táblázat)

Fontolóra kell venni a plazmacsere lehetőségét olyan betegeknél, akiknél a szérumkreatinin >300 μ mol/l, dialízisigényük van vagy a szérumkreatinin-szintjük gyorsan emelkedik vagy hypoxaemiával társuló alveolaris vérzésük van.

A plazmacsere (PLEX) szerepét illetően nincs teljes egyetértés a nemzetközi irodalomban. Az elmúlt években megjelent, plazmacsere szerepét vizsgáló metaanalízis (32), valamint a már korábban ismert MEPEX (29) és a PEXIVAS (18) vizsgálatok eredményeit értékelve a frissített KDIGO-ajánlás már 300 μ mol/l feletti szérumkreatinin-érték esetén javasolja a plazmacsere megfontolását a korábbi 500 μ mol/l helyett. Az EULAR szintén 300 μ mol/l felett teszi megfontolandóvá a PLEX használatát, azonban felhívja a figyelmet, hogy az alveolaris vérzéssel társuló AAV kezelésében nem javasolja rutinszerű használatát a jelenleg még nem egyértelmű eredmények miatt. Hypoxia itt nem szerepel kritériumként. Az ACR/VF alapvetően nem javasolja a PLEX-terápiát aktív GN-es betegek

esetén, illetve alveolaris vérzés esetén sem. Olyan egyéni esetekben tartja megfontolandónak a használatát, ha a betegség terápiaerezisztens vagy nagy az esély végstádiumú veseelégtelenség kialakulására (ESKD), és a páciens képes tolerálni az esetlegesen bekövetkező súlyos fertőzést.

AAV és glomerulus bazálmembrán ellenes antitest mediálta vasculitis (anti-GBM) átfedése esetén javasolt a PLEX használata

Az átfedés az anti-GBM betegség és az AAV között gyakori, tekintve, hogy az ANCA-pozitív betegek 5%-a anti-GBM-pozitív is, fordított esetben viszont 32% körüli a pozitivitás (33). Az ilyen betegség kettős viselkedést mutat; rövid távon inkább az anti-GBM tulajdonsága dominál, ami így indokolja a PLEX használatát, hosszú távon viszont a betegség az AAV-ra jellemző relabáló jellege miatt indokolt a fenntartó terápia. Mind a négy ajánlás egyetért a PLEX használatával a fent említett esetben, azonban felhívják a figyelmet a további vizsgálatok szükségességére.

Fenntartó terápia

Remisszióindukció után RTX vagy AZA javasolt fenntartó terápiának, kis dózisú GK-val kombinációban (1C)

Az ajánlás megfogalmazásakor a relapsusok megelőzésének a fontossága nagyobb volt, mint az immunszuppresszív terápia esetleges mellékhatásai.

A fenntartó kezelésekről szóló vizsgálatok többségét CYC+GK indukciós terápia után végezték. Ahogyan fentebb ez olvasható, azóta több változás is bekövetkezett az indukciós terápiaiban, amik kihatottak a fenntartó terápiára is. Legalább három hónapos CYC-indukció után adva az AZA ugyanolyan hatékony volt relapsusprevenció terén kevesebb mellékhatással, mint a 12 hónapra nyújtott CYC-terápia (34). Az AZA-hoz képest az MMF és a methotrexát (MTX) bár továbbra is a repertoár részét képezik,

6. táblázat. Relapsus esélyét növelő rizikófaktorok AAV esetén

Diagnóziskori tényezők	Diagnózis utáni tényezők	Kezeléssel összefüggő tényezők
GPA diagnózis PR3-ANCA pozitivitás magasabb szérum kreatinin kiterjedtebb betegség FOG-érintettség	korábbi relapsus indukció végén is fennálló ANCA-pozitivitás ANCA-szint emelkedése	alacsonyabb kumulált CYC-dózis immunszuppresszió elhagyása GK elhagyása

ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; CYC = ciklofoszfamid; FOG = fül-orr-gégészeti; GK = glükokortikoid; GPA = granulomatosus polyangiitis; PR3-ANCA = proteináz-3-ellenes ANCA

igen korlátozott a használatuk. Az MMF az AZA-val összehasonlítva nem rendelkezett kedvezőbb mellékhatásokkal az infekciók terén, és relapsusprevencióban sem volt olyan hatékony (35). Az MTX viszont a relapsusok megelőzése, a toxicitás és a hosszú távú eredmények terén nem szerepelt rosszabbul, mint az AZA. Esetében korlátozó tényező, hogy GFR <60 ml/min/1,73 m² esetén nem adható. AZA fenntartó terápia esetében, amikor a 12 hónapos kezelés, valamint a négyéves kezelés utáni leépítés eredményeit hasonlították össze, az utóbbi esetében kevesebb volt a relapsus és veseelégtelenség kialakulásának a gyakorisága. A hosszabb ideig tartó AZA-terápia előnyei nem függték az ANCA szerotípusától, vagy az első 12 hónap után kialakult ANCA-negativitástól vagy pozitivitástól. Ezekben a vizsgálatokban nem találtak különbséget a két kar között az infekciók, súlyos mellékhatások és az összmortalitás között, de a szolgáltatott bizonyíték erőssége igen alacsony (36–38). AZA-kezelés mellett a GK-terápiát kis dózisban folytatni kell. Az RTX hatékonysága a fenntartó terápiában ma már több vizsgálat által bizonyított. CYC-cel végzett indukció után az RTX csökkentette a major, de nem a minor relapsusok gyakoriságát az AZA-hoz képest újonnan diagnosztizált betegek között (39). Azonban relabáló betegeknek RTX-indukció után adva az RTX fenntartó terápia jobban csökkentette mind a major, mind a minor relapsusokat az AZA-hoz képest (21). Az AZA és az RTX között nem találtak különbséget az infekciók terén (21, 36, 40). Az RTX adagolása történhet egy meghatározott menetrend, valamint a CD 19⁺ B-sejtszám változása alapján is. Bár a relapsusok és a mellékhatások terén nem találtak különbséget a két adagolás között, a CD 19⁺ B-sejtszám alapján kevesebb RTX-re volt szükség.

Ezen ajánlás nem változott a 2021-es KDIGO-ajánláshoz képest. Az EULAR ezzel szemben kifejezetten az RTX-et preferálja a remisszió fenntartására, az AZA-t és MTX-et alternatívaként tartja számon. Azonban felhívja a figyelmet az RTX okozta veszélyekre is (szekunder immunszuppresszió: csökkent humorális immunválasz, csökkent vakcinálhatóság, agammaglobulinaemia). Az RTX adagolása tekintetében az 500 mg/6 hónap adagolást preferálja. Az ACR/VF szintén az RTX-et preferálja fenntartásra az AZA/MTX-szel szemben a hatékonyság és a mellékhatásprofil miatt. Az ANCA-titer és a CD19⁺-sejtszám bizonytalan relapsus prediktív értéke miatt a fix időközönként beadott RTX-adagolást preferálja, a választandó dózis tekintetében nincsen elég adat.

RTX-indukciót követően a legtöbb betegnek szüksége van fenntartó terápiára

Bizonyított hatékonysága és kedvező mellékhatásprofilja miatt az RTX a preferált fenntartó szer főleg relabáló betegség esetén (39). Alternatívaként AZA+GK használható. Említésre méltó

tó azonban a RAVE vizsgálat eredménye, és ennek szakértői értelmezése. Az AAV-s betegek remisszióindukció után nem részesültek fenntartó terápiában, és az MPO-AAV-s betegeknel alacsonyabb relapsusszámot figyeltek meg, mint a PR3-AAV-s betegeknel. Ezek alapján felmerül annak a lehetősége, hogy az alacsony relapsusrizikóval rendelkező remisszióba került MPO-AAV-s betegek ne részesüljenek fenntartó terápiában, helyette rendszeres, több paramétert figyelembe vevő kontrollvizsgálattal kell ellenőrizni a betegség aktivitását. Ezen megközelítés jelenleg az AAV-terápia egy erősen vitatott része, a jelenlegi KDIGO-ajánlásban sem egyértelmű javaslatként szerepel.

Az EULAR alapvetően minden betegnek javasolja a fenntartó terápiát. Megemlíti ugyan az MPO-AAV-s betegek esetén felmerülő fenntartó terápia nélküli lehetőséget, de nem foglal állást ebben a kérdésben. Az ACR/VF szintén a fenntartó terápiát preferálja minden beteg esetében, az MPO-AAV esetében felmerülő elhagyásáról nem tesz említést.

A fenntartó terápia optimális hossza 18 hónap és négy év között van a teljes remissziót elérő indukció után

Ezt a javaslatot a korábban már hivatkozott fenntartó terápiáról szóló vizsgálatok eredményeinek az értelmezése alapján határozták meg (21, 34, 36–40). A terápia leépítésénél fontos figyelembe venni az adott páciens relapsusrizikóját, és magát a választott gyógyszert. Az MPO-AAV és a fenntartó terápia terén megemlíti a terápia elhagyását szoros kontroll mellett, de jelzi, hogy ebben a szakértők között sincsen egyetértés. A fenntartó terápia idejére a 2024-es KDIGO-ban található meg először ily módon a javaslat. A korábbi ajánlásban külön, árnyaltabban fogalmazva, két pontba szedve található meg az AZA+GK és az RTX fenntartó terápia szerint a javaslat. AZA+GK esetében 18 hónap-négy év közötti intervallumot javasol, RTX esetében pedig 18 hónapot. Az EULAR-ajánlás 24-48 hónapos fenntartó terápiát javasol újonnan diagnosztizált AAV esetén a remisszió elérése után. A terápia idejével kapcsolatban fontosnak tartja figyelembe venni az adott páciens relapsushajlamát, a kezelés mellékhatásait és a páciens személyes preferenciáját. Az ACR/VF ajánlás csak alsó határt javasol a fenntartó terápiának, ami javaslata szerint ≥18 hónap. A terápia hosszát az adott páciens relapsushajlamát befolyásoló faktoroktól teszi függővé (korábbi relapsus, ANCA-szerotípus, szervi érintettség). Megjegyzendő, hogy a forgalomban lévő készítmények adagolási leírásában a következő ajánlás szerepel: „A betegeknek a remisszió (klinikai jelek és tünetek hiánya) elérése után még legalább 24 hónapig kell RTX-et kapniuk. Azoknál a betegeknel, akiknél nagyobb a relapsus kockázata, a kezelőorvosnak meg kell fontolnia a hosszabb ideig tartó fenntartó RTX-terápiát, amely akár öt év is lehet.” (Pharmindex-Online) A European

Renal Association 2024-es kongresszusán a Karolinska Institute (Stockholm, Svédország) munkatársai bejelentették, hogy a kérdést eldöntendő klinikai vizsgálatot terveznek, amelyhez nemzetközi együttműködőket is keresnek.

A fenntartó terápia megszüntetése előtt figyelembe kell venni a relapsust kiváltó rizikófaktorokat, és tájékoztatni kell a páciens a lehetséges tünetekről, és az azonnali orvosi segítségkérés fontosságáról

Ez a pont szintén egyezik a korábbi és a mostani KDIGO-ajánlásban. Bár az EULAR és az ACR/VF szerint ez az ajánlás külön pontként nem szerepel, ezen a téren mindegyik ajánlás egyetért (6. táblázat).

AZA-intolerancia esetén MMF vagy MTX választható, mint alternatív fenntartó kezelés. MTX GFR <60 ml/perc/1,73 m² esetén nem adható

A korábbi ajánlással ellentétben itt egyenértékű alternatívaként szerepel az MMF és az MTX, és nem szerepel kritérium az indukciós szerre sem. Az előző KDIGO-ajánlás viszont az MTX-et javasolja fenntartó szernek MTX-indukciót követően, vagy azoknak, akik intoleránsak az AZA/MMF kezeléssel szemben, amennyiben a GFR >60 ml/perc/1,73 m². Az EULAR ajánlása alapvetően megegyezik a KDIGO-val, de itt az RTX-intolerancia vagy kontraindikáció is szerepel, valamint sikeres MTX-indukció esetén preferálandóan ez a fenntartó szer is. Az ACR/VF az AZA/MTX fenntartó terápiát preferálja az MMF-fel szemben, annak magasabb relapsusrátájára hivatkozva. RTX-, AZA- és MTX-intolerancia vagy kontraindikáció esetén tartja elfogadhatónak az MMF-terápiát.

Döntési javaslatok RTX vagy AZA fenntartó kezelés választásához

A korábbi KDIGO-ajánlással összehasonlítva az AZA javaslatainál nem szerepel a hepatitis B-fertőzöttség (HBsAg-pozitivitás), egyebekben azonos a két ajánlás (7. táblázat). Az EULAR alapvetően az RTX fenntartó terápiát javasolja. AZA-terápiát javasol a 7. táblázatban látható eseteken kívül RTX-allergia, valamint

7. táblázat. Döntési javaslatok RTX vagy AZA választásához fenntartó terápia esetén

RTX javasolt	AZA javasolt
relabáló betegség	alacsony kiindulási IgG (<3 g/l)
PR3-ANCA pozitivitás	RTX korlátozottan elérhető
esendő állapotú idősebb páciens	
GK-spórolás kifejezetten fontos	
AZA-allergia	

ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest;
AZA = azathioprin; GK = glükokortikoid; IgG = immunglobulin G;
PR3-ANCA = proteináz-3-ellenes ANCA; RTX = rituximab

sürgős vakcináció szükségessége esetén. Az ACR/VF ajánlás szintén az RTX-terápiát preferálja, az AZA-kezeléssel kapcsolatos javaslatok a többi ajánlással megegyeznek.

Fenntartó terápiák hosszával és dózisaival kapcsolatos javaslatok

A KDIGO által javasolt fenntartó kezelési sémákat a 8. táblázat mutatja be. A remisszió fenntartására vonatkozó különböző ajánlásokat pedig a 3. ábra foglalja össze.

Relabáló betegségben szenvedő betegeknél – életet vagy szervet veszélyeztető súlyosságú betegség esetén – az indukciós kezelés ismétlése javasolt, elsősorban RTX-szel

A betegség újbóli, súlyos fellángolása esetén ismételt indukciós terápia adása szükséges. Amennyiben felmerül a CYC adása, fontos figyelembe venni a betegek kumulatív CYC-terhelését, mivel 36 g fölött jelentősen megnő a súlyos mellékhatások előfordulásának az esélye (41). Ahogyan már fentebb említésre került, több tanulmány eredményei alapján relabáló betegség esetén az RTX a választandó terápia (42, 43). Nem súlyos mértékű relapsusok esetén elegendő a már alkalmazott fenntartó terápia dózisemelés, lehetőleg CYC alkalmazása nélkül. Bár vannak vizsgálatok, amik az MMF+GK kombináció hatékonyságát vizsgálták relapsusok kezelésére (23, 44), a GK-toxicitás növeke-

8. táblázat. Ajánlás az immunszuppresszív szerek dózisairól: fenntartó kezelés (KDIGO 2024)

RTX	AZA	MMF
Ütemezett dózírozási protokoll: 2×500 mg két hét különbséggel komplett remisszió esetén az indukciós kezelés után legalább 16 héttel és 500 mg a 6., 12. és 18. hónapnál (MAINRITSAN protokoll) vagy 1000 mg iv. RTX remisszió-indukció után, majd a 4., 8., 12. és 16. hónapban az első infúzió után (RITAZAREM protokoll)	1,5-2 mg/kg/nap komplett remisszió esetén 1 évig, majd 3 havonta 25 mg-mal leépíteni a dózist	2000 mg/nap komplett remisszió esetén 2 évig
	Elnyújtott protokoll: AZA adása komplett remisszió elérése után a diagnózistól számított 4 évig folytatható, 18–24 hónap között 1,5–2 mg/kg/nap dózissal, majd a dózis csökkentése szükséges 1 mg/kg/nap mértékben a diagnózistól számított 4. év eléréséig, majd 3 havonta 25 mg-mal leépíteni a dózist GK adása 5–7,5 mg/nap dózisban szintén szükséges 2 évig, majd lassú dóziscsökkentés 2 havonta 1 mg-mal	

AZA = azathioprin; GK = glükokortikoid; iv. = intravénás; MMF = mikofenolát-mofetil; RTX = rituximab

3. ábra. Fenntartó kezelés ANCA-vasculitisben a különböző ajánlások alapján

	RTX vs. AZA	Adagolás (ütemezett / CD 19+ B lymphocyták szám alapján)	Terápia hossza	Monitorozás	Felfüggesztés
ACR/VF 2021	RTX javasolt súlyos GPA/MPA esetén	ütemezett, fix időtartamok	RTX > 18 hónapig	ANCA-szint-mérés betegségaktivitás megítélésének céljából nem javasolt	nincs ajánlás
EULAR 2022	RTX javasolt	ütemezett, fix időtartamok	24-48 hónap	ANCA-szint-mérés betegségaktivitás megítélésének céljából nem javasolt	nincs ajánlás
KDIGO 2024	RTX vagy AZA + GK is alkalmazható	ütemezett, fix időtartamok	18-48 hónap	perzisztáló ANCA- pozitívítás /emelkedő ANCA-szint /újjonnan megjelenő ANCA-pozitívítás relapsus jelzője lehet, így számításba vehető a terápiás döntéshozatal során	remisszióindukció után 3 hónappal továbbra is dializált és extrarenalis manifesztációval nem rendelkező betegeknél megfontolandó

Referenciák: (1) (3) (4) (24)

ACR/VF = American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation; ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; AZA = azathioprin; CD = lymphohaematopoietikus sejtfelszíni marker (cluster of differentiation); EULAR = European Alliance of Associations for Rheumatology; GK = glükokortikoid; GPA = granulomatosus polyangiitis; KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcome; MPA = mikroszkópos polyangiitis; RTX = rituximab

dése és az MMF-kezelés esetén emelkedett későbbi relapsusok száma miatt a mostani KDIGO az RTX-et javasolja.

Az EULAR és az ACR/VF szintén az RTX-et tartja a relapsusok kezelésére a legalkalmasabbnak. Az ACR/VF RTX-terápia esetén is fennálló relapsusok esetén javasolja CYC és/vagy GK hozzáadását a terápiához.

Egyéb helyzetek

Refrakter esetekben javasolt a GK-dózis emelése (IV vagy per os), RTX hozzáadása, ha korábban CYC-indukciót használtak, vagy fordítva. Plazmacsere is szükséges lehet

Refrakter betegséghez több dolog is hozzájárulhat, úgymint a kezelési protokolltól való eltérés, gyógyszer-intolerancia, komorbiditások, másodlagos vasculitist kiváltó tényezők, például: malignitás, gyógyszer, fertőzés, valamint előfordul, amikor a kezelés valóban elégtelen. A veseelégtelenség progressziója krónikus károsodásra utalhat, és nem feltétlenül az aktív betegségre, így az aktuális veseérintettség megítélése érdekében vesebiopszia válhat szükségessé.

Az EULAR bár elismeri, hogy hasznos lehet a fent említett megközelítés refrakter betegségek esetében, más lehetőségeket is felhoz. Mivel a refrakter AAV nagyon ritkán fordul elő, javasolt a beteget erre specializált centrumban kezelni, ahol a differenciáldiagnosztikai nehézségek könnyebben leküzdhetők. Felhívja a figyelmet arra, hogy egy új kezelésre adott válasz főleg a korai szakaszban (0–4. hét) jelentős egyéni különbségeket mutathat, ami a túl korai gyógyszerelváltás ellen szól. Bár RTX-CYC kombinációs kezelést már többször használtak refrakter

estekben, ennek általános ajánlásához több adatra lenne szükség. Fertőzés fokozott esélye esetén intravénás immunglobulin (IVIG) terápiát javasol. Az ACR/VF szintén az RTX-CYC cserét javasolja, a kombinációs kezeléssel szemben. Szintén javasolja az IVIG-terápiát, bár a rutinszerű használatát nem.

Hypoxaemiával járó diffúz alveolaris vérzés esetén plazmacsere-kezelés válhat szükségessé, továbbá GK és RTX vagy CYC hozzáadására is szükség lehet

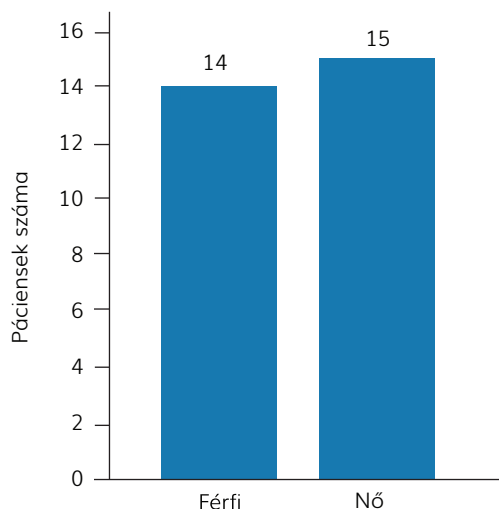
A hypoxaemia nélküli alveolaris vérzésnek jó prognózisa van, és javulása párhuzamot mutat az extrapulmonalis tünetek javulásával. Ellenben a hypoxaemiával együtt járó diffúz alveolaris vérzésnek igen magas a korai halálozási rizikója. Az ilyen betegek gyakran igényelnek intenzív osztályos ellátást asszisztált lélegeztetéssel, így viszont fokozottabb fertőzés-veszélynek vannak kitéve. Ezért az immunszuppresszánsok alkalmazásánál kifejezetten fontos a leukopenia esélyének a csökkentése. A PLEX-, GK-, RTX- és CYC-terápia mellett szükség lehet IVIG-kezelésre is.

A KDIGO-ajánlások megegyeznek ebben a pontban is. Az EULAR és az ACR/VF rutinszerűen nem javasolja a PLEX használatát diffúz alveolaris vérzés esetében.

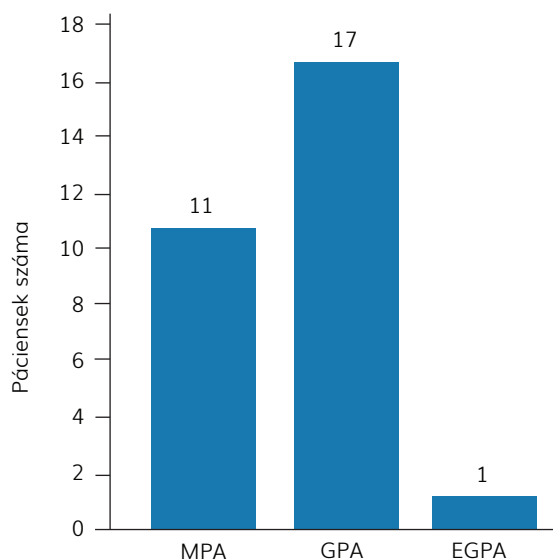
Legalább hat hónapja fennálló teljes klinikai remisszió után kerülhetnek a betegek vesetranszplantációra. Az ANCA-pozitívítás nem késleltetheti a transzplantációt

Az AAV visszatérhet vesetranszplantáció után is. Több vizsgálat is foglalkozott ezzel a kérdéssel, és azt találták, hogy a

4. ábra. A vizsgálatba bevont betegek nemek szerinti eloszlása



5. ábra. A vizsgálatba bevont betegek fenotípus szerinti eloszlása



EGPA = eozinofil granulomatosus polyangiitis; GPA = granulomatosus polyangiitis; MPA = mikroszkópos polyangiitis

relapsus gyakorisága 0,02-0,03/páciens/év. Erre sem a remiszió ideje, sem a transzplantáció előtti ANCA-státusz nem volt kihatással (45, 46).

A legújabb és a korábbi KDIGO-ajánlás itt is megegyezik. Az ACR/VF remiszióban lévő 5. stádiumú veseelégtelen AAV-s betegek esetében javasolja a vesetranszplantációt. Az EULAR-ban nem található vesetranszplantációra vonatkozó ajánlás.

Az ANCA-szerotípus jelentőségének vizsgálata centrumunk betegeinek körében

Célkitűzések

Vizsgálatunk célja a PR3- és MPO-ANCA szeropozitív betegek között fellelhető klinikai különbségek vizsgálata, különös tekintettel a betegek relapsushajlamára és a gyógyszeres kezelés esetleges különbségeire.

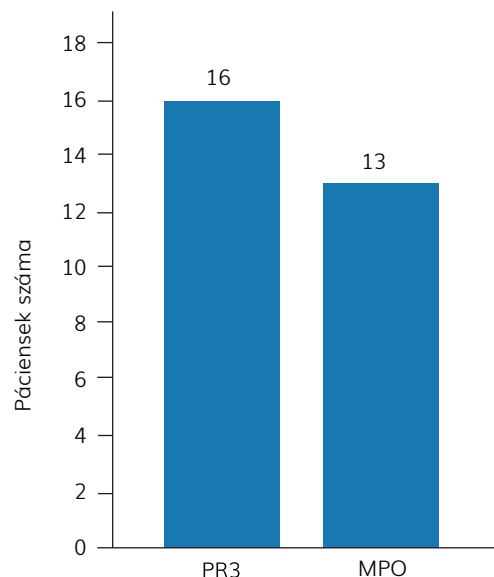
Módszerek

Retrospektív vizsgálatunkba a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Onkológiai Klinikájának beteganyagából a 2012–2022 között ANCA-asszociált vasculitisszel diagnosztizált betegeket vettük be. Demográfiai és klinikai paramétereket, valamint a gyógyszeres kezelésről és a betegség lefolyásáról is gyűjtöttünk adatokat az eMedsol rendszer segítségével. Az így kinyert adatokat anonimizált formában rendszereztük, és különböző statisztikai próbáknak vetettük alá (Shapiro–Wilk-normalitásteszt, χ^2 -teszt, Fisher egzakt teszt, Mann–Whitney U-teszt, Student t-teszt, logisztikus regresszió [SPSS Statistics, IBM, v28]). Semmelweis Egyetem Etikai Tanács engedélye: SE RKEB 254/2020.

Eredmények

Vizsgálatunkban összesen 29 beteg adatait dolgoztuk fel, 14 (48,3%) férfiét és 15 (51,7%) nőét (4. ábra). A betegek átlagéletkora $61,6 \pm 14,9$ év, medián életkor pedig 65 év

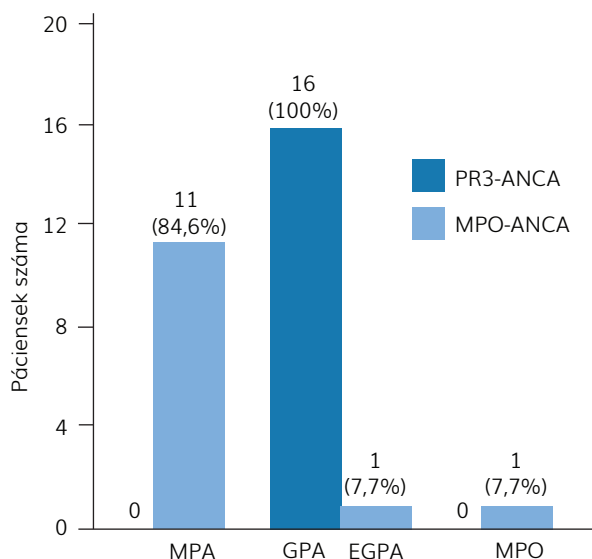
6. ábra. A vizsgálatba bevont betegek szerotípus szerinti eloszlása



MPO = mieloperoxidáz; PR3 = proteináz 3

volt. Fenotípus szerinti eloszlásuk: GPA 17 (58,6%), MPA 11 (37,9%) és EGPA 1 (3,4%) (5. ábra). Szerotípus tekintetében 16 (55,2%) páciens volt anti-PR3-pozitív és 13 (44,8%) beteg volt anti-MPO-pozitív (6. ábra). Szeronegativitást vagy kettős pozitivitást egyik betegnél sem találtunk. A PR3-ANCA-pozitív betegek 100%-a GPA fenotípusú volt (16 páciens), az MPO-ANCA pozitív betegek közül 11 (84,6%) MPA-fenotípusú volt, 1 beteg (7,7%) tartozott az EGPA-hoz és egy

7. ábra. Szerotípus és fenotípus közötti átfedés



ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; EGPA = eozinofil granulomatosus polyangiitis; GPA = granulomatosus polyangiitis; MPA = mikroszkopos polyangiitis; MPO = mieloperoxidáz; PR3 = proteináz 3

beteg (7,7%) volt, akinek GPA-fenotípusa ellenére anti-MPO-szeropozitivitása igazolódott (7. ábra). Az anti-PR3-pozitív betegek közül 9 (56,3%) volt férfi és 7 (43,8%) volt nő, míg az anti-MPO-pozitív betegeknél 5 (38,5%) volt férfi és 8 (61,5%) volt nő.

A szervérntettséget a szerotípusok szerinti felosztásban vizsgálva a leggyakrabban érintett szerv a vese (PR3: n=16, 100%; MPO: n=13, 100%) és a tüdő volt (PR3: n=11, 68,8%; MPO: n=8, 61,5%). Gyakori volt a különböző reumatológiai manifesztáció is. Szignifikáns eltérést a bőr (PR3: n=5, 31,3%;

MPO: n=0; p=0,048) és a fül-orr-gégészeti (FOG) (PR3: n=10, 62,5%; MPO: n=1, 7,7%; p=0,006) érintettség területén találtunk, a PR3-ANCA-pozitív betegek javára (8. ábra).

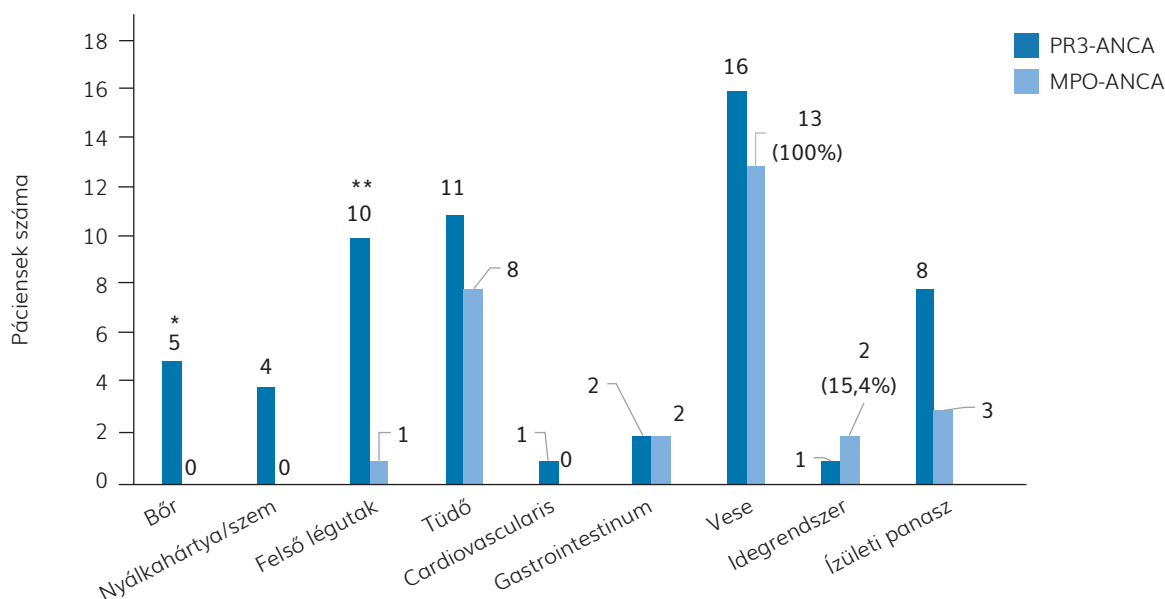
A komorbiditások terén is sikerült szignifikáns különbségeket találni a szerotípusok között. A hipertonia jelentősen gyakoribb volt az anti-MPO-pozitív betegek körében (n=12; 92,3%), mint az anti-PR3-pozitívoknál (n=7; 43,8%), p=0,008 (9. ábra). A krónikus vesebetegség (CKD) kapcsán az adataink szintén a korábbi megfigyeléseket igazolták vissza, mivel az MPO-ANCA csoportban ez jelentősen gyakoribb volt (n=7; 53,8%), mint a PR3-ANCA csoportban (n=1; 6,3% p=0,01) (9. ábra). A diagnóziskori eGFR értéke ennek megfelelően a PR3-csoportban szignifikánsan magasabb volt ($35,2 \pm 26,4$ ml/min/ $1,73$ m²; medián: 36,0 ml/min/ $1,73$ m²), mint az MPO-csoportban ($18,9 \pm 23,5$ ml/min/ $1,73$ m², medián: 9,0 ml/min/ $1,73$ m²) p=0,028 (10. ábra).

Életkor tekintetében is sikerült fontos különbségeket találni. Maga a diagnóziskori életkor szignifikánsan eltért a két csoport között (MPO: $70,46 \pm 7,59$ év, medián: 71 év; PR3: $54,37 \pm 15,59$ év, medián: 58 év; p=0,002) (11. ábra). Az életkor befolyását a korábban szignifikánsnak talált komorbiditásokra vizsgálva bivariáns logisztikus regresszióval azt találtuk, hogy az életkor és a hipertensio az MPO-szerotípus tekintetében egymástól nem független prediktor, míg a CKD gyakoribb előfordulása az életkortól független (életkor: p=0,033, OR=1,193; CKD: p=0,031, OR=22,073).

Gyógyszeres kezelés terén alapvető különbség volt a két csoport között. Az MPO-csoportban jelentősen több beteg részesült antihipertenzív kezelésben, mint a PR3-csoportban (MPO: n=13, 100%; PR3: n=8, 50%; p=0,003) (12. ábra). Ez egybeesik a korábban már említett megfigyeléssel, hogy az anti-MPO-pozitív betegek között a hipertonia meghatározóan gyakoribb volt.

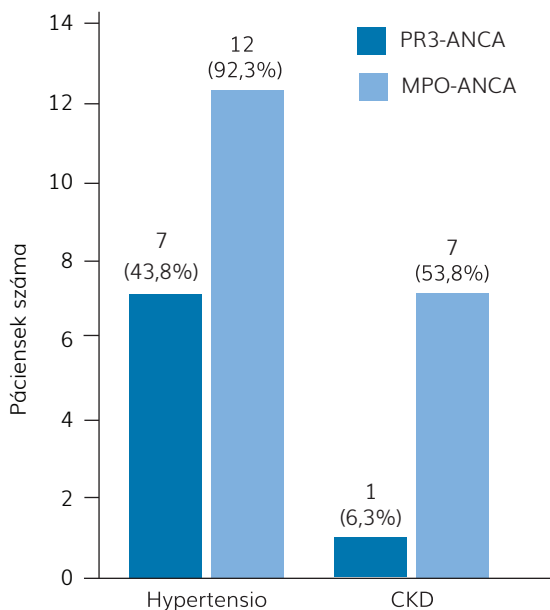
Az indukciós kezelés során minden beteg kapott glükokortikoidot (n=29, 100%), 27 beteg kapott CYC-et (93,1%, [MPO:

8. ábra. Szervi érintettség a szerotípusok tükrében



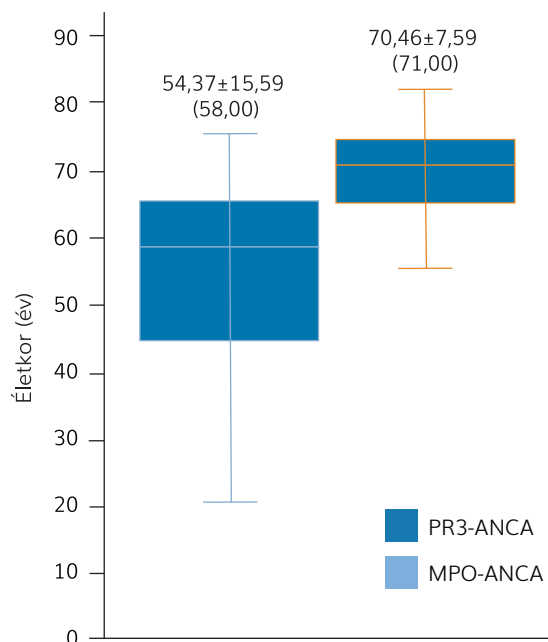
ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; MPO = mieloperoxidáz; PR3 = proteináz 3; * = p=0,048; ** = p=0,006

9. ábra. Hypertensio és CKD gyakorisága szerotípusok szerint



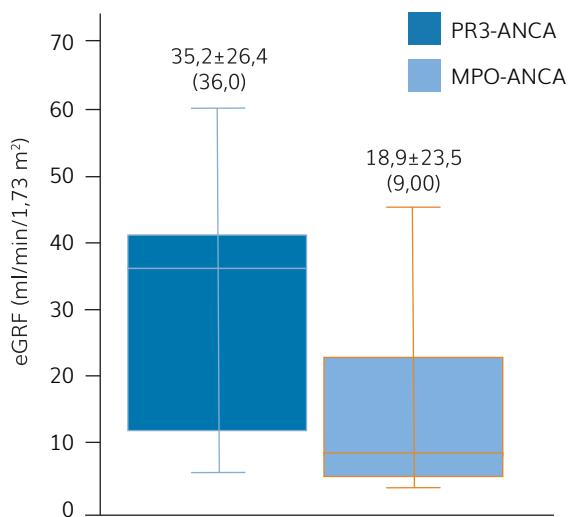
ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; CKD = krónikus vesebetegség; MPO = mieloperoxidáz; PR3 = proteináz 3

11. ábra. Diagnóziskori életkor szerotípusok szerint



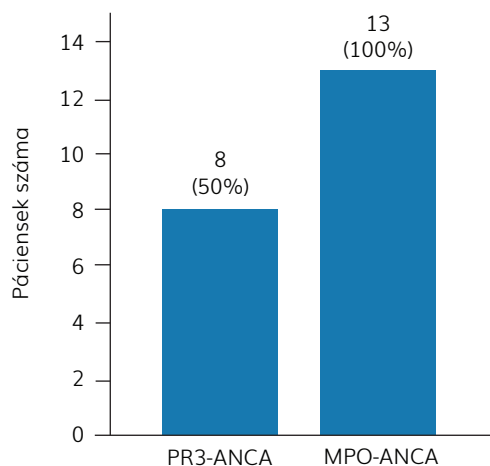
ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; MPO = mieloperoxidáz; PR3 = proteináz 3

10. ábra. A diagnóziskori eGFR értéke szerotípusok szerint



ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; eGFR = becsült glomerularis filtrációs ráta; MPO = mieloperoxidáz; PR3 = proteináz 3

12. ábra. Antihipertenzív terápiában részesülő betegek száma szerotípusonként



ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; MPO = mieloperoxidáz; PR3 = proteináz 3

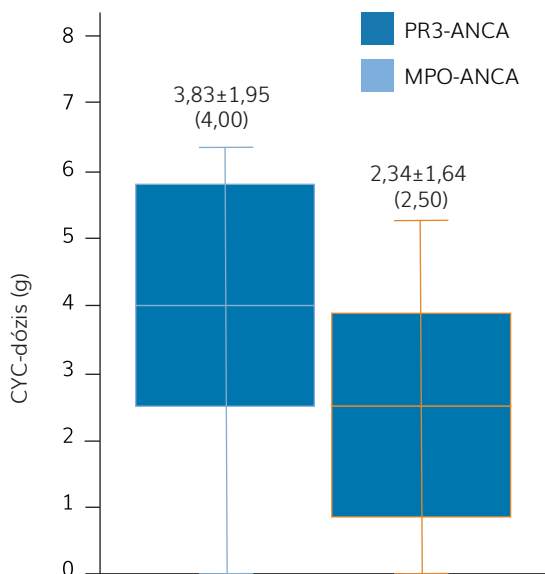
n=12, 92,3%; PR3: n=15, 93,8%). Összesen 4 beteg kapott az indukció alatt RTX-et (13,8%; [MPO: n=3, 23,1%; PR3: n=1, 6,3%]), 2 beteg a szteroid-CYC indukció mellett, 2 pedig csak szteroid-RTX kezelésben részesült. 16 beteg esetében plazma-cserére is szükség volt (55,2%; [MPO: n=6, 46,2%; PR3: n=10, 62,5%]). A remisszióindukciós immunszuppresszív terápia terén a CYC kumulált dózisában találtunk különbséget a PR3-csoport javára (PR3: 3,83 ± 1,95 g, medián: 4,0 g; MPO: 2,34 ± 1,64 g medián: 2,5 g; p=0,037) (13. ábra).

Következtetések

Vizsgálatunknak az alacsony betegszám ellenére sikerült számolni, a nemzetközi irodalomból már ismert tulajdonságát az AAV-betegségnek visszaigazolni. Emellett sikerült fontos klinikai különbségekre is fényt deríteni az anti-PR3 és anti-MPO szerotípusok között.

Vizsgálatunk eredményeit összefoglalva elmondhatjuk, hogy az MPO-ANCA pozitív betegek idősebbek voltak a diag-

13. ábra. Ciklofoszfamid kumulatív dózisa az indukciós kezelés alatt az eltérő szerocsoportokban



ANCA = antineutrofil citoplazmatikus antitest; CYC = ciklofoszfamid; MPO = mieloperoxidáz; PR3 = proteináz 3

nózikor, valamint gyakoribb volt a hipertónia és az erre adott antihypertenzív kezelés. A hipertónia gyakoriságát a magasabb életkor befolyásolta. A krónikus vesebetegség is gyakoribb volt, amit a szignifikánsan csökkent eGFR-érték is jól mutat. Az alacsony eGFR-érték miatt a kezelés indukciós szakaszában ezek a betegek jelentősen alacsonyabb dózisban kaphattak CYC-et.

A PR3-ANCA pozitív betegeknél szignifikánsan gyakoribb volt a betegség bőr- és fül-orr-gégészeti manifesztációja, valamint a már fent említett eGFR-értékben kimutatott különbség, és a betegség fulminánsabb jelentkezése miatt nagyobb dózisban kaptak CYC-et az indukciós kezelés részeként. Az RTX-kezelés alacsony számát az is befolyásolta, hogy Magyarországon a kezelés még nem volt elérhető a vizsgálatunkban szereplő betegek nagy részénél.

Összefoglalás

Az ANCA-asszociált vasculitisek gyakorlatában nagy segítséget jelentenek a folyamatosan frissülő nemzetközi ajánlások. A legújabb KDIGO-ajánlás számos fontos kérdésben foglal állást, és gyakorlati útmutatást nyújt a kezelések szempontjából, amely a mindennapi gyakorlatban is könnyen alkalmazható. Az ajánlásokban is előtérbe került a szerotípusok szerinti betegségfelosztás, amelynek jelentőségét a betegeink körében végzett retrospektív analízis is aláhúzza. Ugyanakkor továbbra is számos nyitott kérdés van a kezelés szempontjából, amelyekre a jelenleg is zajló klinikai vizsgálatoktól várhatjuk a választ.

Köszönetnyilvánítás

A vizsgálatban szereplő betegek adatainak egy része a Grazi Orvostudományi Egyetemen prof. dr. Alexander Rosenkranz és dr. Odler Balázs által vezetett, az AAV-s betegek cardiovascularis szövődményeit feltáró klinikai vizsgálatban szerepel.

Irodalom

1. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis. *Kidney Int* 2024;105:S71-S116. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.008>
2. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
3. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764>
4. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021;73:1366-83. <https://doi.org/10.1002/art.41773>
5. Molnár A, Studinger P, Ledó N. Diagnostic and Therapeutic Approach in ANCA-Associated Glomerulonephritis: A Review on Management Strategies. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:884188. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.884188>
6. Koenig CL, von Hennigs I. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis: pathophysiology, diagnosis, and the evolving treatment landscape. *Am J Manag Care* 2021;27:S267-S276. <https://doi.org/10.37765/ajmc.2021.88746>
7. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:71. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0204-y>
8. Mohammad AJ, Segelmark M. A population-based study showing better renal prognosis for proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated nephritis versus myeloperoxidase ANCA-associated nephritis. *J Rheumatol* 2014;41:1366-73. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131038>
9. Molnár A, Thomas MJ, Fintha A, et al. Kidney biopsy-based epidemiologic analysis shows growing biopsy rate among the elderly. *Sci Rep* 2021;11:24479. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04274-9>
10. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:753-79. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.015>
11. Chevet B, Cornec D, Casal Moura M, et al. Diagnosing and treating ANCA-associated vasculitis: an updated review for clinical practice. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62:1787-803. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac623>
12. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with renal involvement but not in patients with nonrenal disease. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:537-42. <https://doi.org/10.1681/ASN.2013111233>
13. Kallenberg CG. Usefulness of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in diagnosing and managing systemic vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:8-14. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000233>
14. Walsh M, Flossmann O, Berden A, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:542-8. <https://doi.org/10.1002/art.33361>
15. McClure ME, Wason J, Gopaluni S, et al. Evaluation of PR3-ANCA Status After Rituximab for ANCA-Associated Vasculitis. *J Clin Rheumatol* 2019;25:217-23. <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001030>
16. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:724-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei272>
17. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis – a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:100-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker280>
18. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2020;382:622-31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803537>
19. Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y, et al. Effect of Reduced-Dose vs High-Dose Glucocorticoids Added to Rituximab on Remission

- Induction in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2021;325:2178-87.
<https://doi.org/10.1001/jama.2021.6615>
20. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955-60.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200477>
21. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905>
22. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1178-82.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206404>
23. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis* 2019;78:399-405.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214245>
24. Casal Moura M, Gauckler P, Anders HJ, et al. Management of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with glomerulonephritis as proposed by the ACR 2021, EULAR 2022 and KDIGO 2021 guidelines/recommendations. *Nephrol Dial Transplant* 2023;38:2637-51.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfad090>
25. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:63-73.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfx378>
26. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF, et al. Combination Therapy With Rituximab and Cyclophosphamide for Remission Induction in ANCA Vasculitis. *Kidney Int Rep* 2018;3:394-402.
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2017.11.004>
27. Gulati K, Edwards H, Prendecki M, et al. Combination treatment with rituximab, low-dose cyclophosphamide and plasma exchange for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int* 2021;100:1316-24.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.025>
28. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:260-68.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/key388>
29. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180-8.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2007010090>
30. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* 2021;384:599-609.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023386>
31. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep* 2023;8:860-70.
<https://doi.org/10.1016/j.ekir.2023.01.039>
32. Walsh M, Collister D, Zeng L, et al. The effects of plasma exchange in patients with ANCA-associated vasculitis: an updated systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2022;376:e064604.
<https://doi.org/10.1136/bmj-2021-064604>
33. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004;66:1535-40.
<https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x>
34. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa020286>
35. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;304:2381-8.
<https://doi.org/10.1001/jama.2010.1658>
36. Walters GD, Willis NS, Cooper TE, Craig JC. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;1:Cd003232.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003232.pub4>
37. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1662-8.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211123>
38. Sanders JS, de Jooe AA, DeSevaux RG, et al. Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1453-9.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfw211>
39. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-80.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1404231>
40. Guillevin L. Maintenance treatment of ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(Suppl103):199-201.
41. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008;35:100-5.
42. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1166-9.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208073>
43. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1243-9.
<https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216863>
44. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission in Nonlife-Threatening Relapses of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:1021-8.
<https://doi.org/10.2215/CJN.11801018>
45. Geetha D, Eirin A, True K, et al. Renal transplantation in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a multicenter experience. *Transplantation* 2011;91:1370-5.
<https://doi.org/10.1097/TP.0b013e31821ab9aa>
46. Göçeroğlu A, Rahmattulla C, Berden AE, et al. The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study: Outcome of Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Glomerulonephritis. *Transplantation* 2016;100:916-24.
<https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000910>