

CONSENS SOBRE
**DIAGNÒSTIC
I EL TRACTAMENT
DE LES VASCULITIS
RENALS ANCA+**

Elaborat per:

GRUP DE TREBALL DE MALATIES GLOMERULARS
(**GlomCAT**) de la Societat Catalana de Nefrologia

CONSENS SOBRE
**DIAGNÒSTIC
I EL TRACTAMENT
DE LES VASCULITIS
RENALS ANCA+**

Elaborat per:

GRUP DE TREBALL DE MALATIES GLOMERULARS
(**Glom**CAT) de la Societat Catalana de Nefrologia

Versió 1.0 ▪ Barcelona. Novembre 2023

Conflictes d'interès:

L'edició i maquetació d'aquesta guia ha estat facilitada i finançada pels laboratoris **CSL Vifor**

L'empresa farmacèutica no ha intervingut no obstant això en el redactat del text ni tampoc en cap de les decisions diagnòstiques i terapèutiques exposades, sent aquestes pròpies dels autors i no representant necessàriament a les institucions en les quals treballen ni a les de la SCN.

CONSENS SOBRE **DIAGNÒSTIC I EL TRACTAMENT DE LES VASCULITIS RENAES ANCA+**

Elaborat per:

**GRUP DE TREBALL DE MALATIES GLOMERULARS
(GlomCAT)** de la Societat Catalana de Nefrologia

Versió 1.0 ▪ Barcelona. Novembre 2023

Coordinadors del grup:

Luís F. Quintana, *Hospital Clínic, Barcelona*

Juliana Bordignon, *Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Ll.*

Meritxell Ibernon, *Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí*

Redactora general i revisora:

Juliana Bordignon Draibe, *Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Ll.*

Redactors (per ordre alfabètic):

Irene Agraz, *Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona*

Carola Arcal, *Hospital Universitari d'Igualada, Igualada*

Xoana Barros, *Fundació Puigvert, Barcelona*

Victoria Cabrera, *Hospital de Palamós, Palamós*

Iara Da Silva, *Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona*

Montserrat Díaz, *Fundació Puigvert, Barcelona*

Xavier Fulladosa, *Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Ll.*

Elena Guillén, *Hospital Clínic, Barcelona*

Meritxell Ibernon, *Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí*

Patricia Lescano García, *Hospital de Palamós, Palamós*

Helena Marco, *Fundació Puigvert, Barcelona*

Laura Martínez Valenzuela, *Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Ll.*

Eva Márquez, *Hospital del Mar, Barcelona*

Nadia Martín, *Hospital Universitari de Girona Josep Trueta, Girona*

Ana Merino, *Hospital Universitari de Girona Josep Trueta, Girona*

Maru Navarro, *Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí*

Luís F. Quintana, *Hospital Clínic, Barcelona*

Eva Rodríguez, *Hospital del Mar, Barcelona*

M^a José Soler, *Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona*

Joan Torras, *Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Ll.*

ÍNDEX

1	Introducció i definició	5
2	Diagnòstic de la vasculitis renal ANCA+	8
2.1	Presentació clínica	9
2.2	Classificació i diagnòstic	10
2.2.1	Nomenclatura adoptada en el consens de Chapel Hill	10
2.2.2	Críteris de classificació de vasculitis associada a ANCA segons ACR/EULAR 2022: DCVAS	11
2.3	Classificació histològica de la vasculitis renal	12
2.4	Índex d'activitat i dany (BVAS, VDI)	14
3	Seguiment clínic i biològic de la vasculitis	17
3.1	Introducció	17
3.2	Marcadors clínics	17
3.3	Utilitat clínica de la titulació d'ANCA	18
3.4	Utilitat clínica de la titulació de MPO i/o PR3	18
3.5	Mètodes de detecció d'ANCA i MPO/PR3	18
3.6	Algoritme de seguiment	19
4	Tractament d'inducció	20
4.1	Generalitats	20
4.2	Pauta d'esteroides	20
4.3	Ciclofosfamida	21
4.4	Rituximab	22
4.5	Ciclofosfamida + Rituximab	23
4.6	Micofenolat de mofetil	23
4.7	Plasmafèresi	24
4.8	Inhibidors del Complement	25
5	Tractament de manteniment	28
5.1	Introducció	28
5.2	Rituximab (RXT)	28
5.3	Azatioprina	29
5.4	Micofenolat de mofetil (MMF)	30
5.5	Manteniment de glucocorticoides	30
5.6	Durada del tractament de manteniment de la remissió	31
6	Tractament no immunosupressor	33
7	Tractament de la recaiguda	35
8	Tractament dels casos refractaris	37
9	Tractament del pacient fràgil	38
10	Annexes	41
10.1	Classificació dels nivells d'evidència	41
10.2	Algoritme de tractament	42
	Bibliografia recomanada¹	43

1 INTRODUCCIÓ I DEFINICIÓ

Les vasculitis associades a anticossos contra el citoplasma dels neutròfils (VAA) són un grup de malalties sistèmiques caracteritzades per inflamació i destrucció dels vasos sanguinis de mida petita en presència d' anticossos contra el citoplasma dels neutròfils (ANCA) circulants. En les vasculitis-ANCA de petit vas, el ronyó està afectat en >75% dels pacients i es caracteritza per causar insuficiència renal ràpida i progressiva degut a una glomerulonefritis necrotitzant amb reacció extracapil·lar amb un mínim o absència de dipòsit de complexos immunes a la paret dels vasos (pauci-immune).⁽¹⁾

Dins del grup de les vasculitis amb afectació renal ANCA positives (vasculitis de petit vas) s'hi troben 3 entitats clíniques:⁽²⁾

1. La **granulomatosi amb poliangeïtis** (GPA)
2. La **poliangeïtis microscòpica** (PAM)
3. La **granulomatosi eosinofílica amb poliangeïtis** (GEPa)

En aquest protocol ens centrarem en la GPA i PAM, ja que són les entitats més relacionades amb l' afectació renal en les VAA.

Les causes i la patogènesi de les vasculitis-ANCA són multifactorials i estan influenciades per la càrrega genètica, factors ambientals i respostes del sistema immune innat i adaptatiu. S'ha descrit que la vasculitis-ANCA té una variació estacional essent més freqüent als mesos d'hivern la qual cosa recolza la hipòtesi d'una infecció com a desencadenant i activador per al desenvolupament d'aquesta malaltia.^(3,4)

Els ANCA són autoanticossos circulants dirigits contra determinants antigènics localitzats en els leucòcits polimorfonuclears però també lisosomes i monòcits. Els grànuls dels neutròfils contenen diverses proteïnes antibacterianes que inclouen lisozims, mieloperoxidasa, proteïnasa 3, elastasa i catepsina B, D i G. Els autoanticossos poden desenvolupar-se contra qualsevol d'aquestes proteïnes,

però aquells que són clínicament rellevants són els dirigits contra mieloperoxidasa (MPO o pANCA) i proteïnasa 3 (PR3 o cANCA), que hi juguen un paper clau en la patogènia d'aquest tipus de vasculitis. Els autoantígens PR3 i MPO són segrestats pels neutròfils i davant un estímul adequat (infecció per exemple) es provoca el moviment dels PR3 i MPO a la superfície dels neutròfils. Quan els ANCA circulants s'uneixen a aquests autoantígens provoca l'activació dels neutròfils que s'adhereixen a l'endoteli vascular. La desgranulació d'aquests neutròfils dona lloc a l'alliberació de substàncies proinflamàtores que acaben danyant l'endoteli. Aquestes quimiocines i el dipòsit tissular dels PR3 i MPO donen lloc al reclutament de cèl·lules T auto reactives i monòcits augmentant el dany tissular ⁽⁵⁾. Recentment s'ha demostrat que en les vasculitis-ANCA l'activació de la via alternativa del complement així com el dipòsit tissular de certs components del complement de la via alternativa hi juguen un paper important en la seva patogènia. La seva activació dona lloc a la producció del fragment peptídic del complement C5a, el qual participa en la quimiotaxis i activació dels neutròfils, principals implicats en el dany endotelial que es produeix en aquesta entitat.⁽⁶⁾

Les definicions dels estats d'activitat de la malaltia en VAA difereixen entre els assaigs clínics. A l'efecte d'aquest protocol, proposem les definicions següents, basades en les recomanacions EULAR (Lliga Europea contra el Reumatisme) per a la realització d'assaigs clínics en VAA i guies Kdigo. ⁽⁷⁾

Taula 1: Definició del estats d'activitat de la malaltia.

Activitat de la malaltia	Existència de signes i símptomes atribuïbles a malaltia activa en qualsevol òrgan. Un dels mètodes per a valorar l'activitat de la malaltia és la <i>Birmingham Vasculitis Activity Score</i> (BVAS).
Remissió	Absència de manifestacions clíniques de vasculitis o glomerulonefritis. En concret per a glomerulonefritis es defineix com a millora o estabilitat del filtrat glomerular. Si bé la proteïnúria i l'hematúria són presents quan la malaltia està activa i es poden resoldre completament, la seva persistència no implica necessàriament activitat de la malaltia.
Recaiguda	<p>Presència d'activitat de la malaltia després d'un període de remissió completa o parcial. Un augment o reaparició de proteïnúria o hematúria pot indicar recaiguda a nivell renal. Les recaigudes es poden dividir en dos tipus:</p> <p>Recaigudes majors: Aquestes recaigudes suposen una amenaça per la vida del pacient o bé pels òrgans implicats; Per exemple: hemorràgia alveolar difusa, glomerulonefritis etc.</p> <p>Recaigudes menors: Aquelles que no posen en risc la vida del pacient ni afecten a òrgans importants.</p>
Resistència al tractament o malaltia refractària	Es defineix com a persistència o reinici de manifestacions renals i/o sistèmiques de les vasculitis ANCA amb un tractament de igual intensitat que el tractament inicial de la malaltia. Es necessari descartar la presència d'infeccions, efectes adversos del tractament, comorbiditats i dany orgànic associats.

2 DIAGNÒSTIC DE LA VASCULITIS RENAL ANCA+

Manifestacions clíniques

Granulomatosis amb poliangeïtis (GPA)	Poliangeïtis microscòpica (PAM)
Clínica sistemàtica. 30-97% febre, pèrdua de pes, artràlgies i miàlgies	Clínica sistemàtica: 73-92% febre, pèrdua de pes, artràlgies i miàlgies
Sistema nerviós central: 6-13% meningitis, alteració glàndula pituitària, paràlisi parells cranials	Sistema nerviós central: 0-18% vasculitis SNC, paràlisi parells cranials; AVC isquèmic o hemorràgic
Ulls: 14-58% conjuntivitis, escleritis, queratitis, uveïtis, neuropatia òptica, paràlisi nervis oculomotors, vasculitis retinal, granuloma orbitari	Ulls: 0-30% conjuntivitis, escleritis, queratitis, uveïtis, neuropatia òptica, paràlisi nervis oculomotors, vasculitis retinal
ORL: 75-98% rinosinusitis, otitis mitja crònica, hipoacúsia neurosensorial, hiperplàsia gingival, estenosi subglòtica	ORL: 19-30% sinusitis no granulomatosa, hipoacúsia neurosensorial
Cor: 2-13% mio/pericarditis, vasculitis coronària, valvulopaties, arrítmies	Cor: 9-18% mio/pericarditis, vasculitis coronària, valvulopaties, arrítmies
Pulmons: 45-94% nòduls pulmonars cavitats, infiltrats pulmonars, hemorràgia alveolar, pleuritis/ vessament pleural	Pulmons: 22-55% infiltrats pulmonars, hemorràgia alveolar difusa, pneumonitis intersticial/fibrosi pulmonar
Tracte digestiu: 1-11% dolor abdominal, hemorràgia digestiva, diarrea, perforació intestinal, pancreatitis rarament	Tracte digestiu: 3-56% dolor abdominal, hemorràgia digestiva, diarrea, alteració hepàtica, hepatomegàlia, perforació intestinal, pancreatitis, colecistitis, apendicitis
Ronyons: 18-60% glomerulonefritis necrotitzant pauci-immune, presència de granulomes	Ronyons: 73-100% glomerulonefritis necrotitzant pauci-immune
Sistema nerviós perifèric: 15-41% mononeuritis múltiple, polineuropatia simètrica	Sistema nerviós perifèric: 14-58% mononeuritis múltiple, polineuropatia simètrica
Pell: 13-50% porpra palpable, úlceres necròtiques, nòduls, livedo reticular	Pell: 30-56% porpra palpable, úlceres necròtiques, lesions urticariformes, livedo reticular

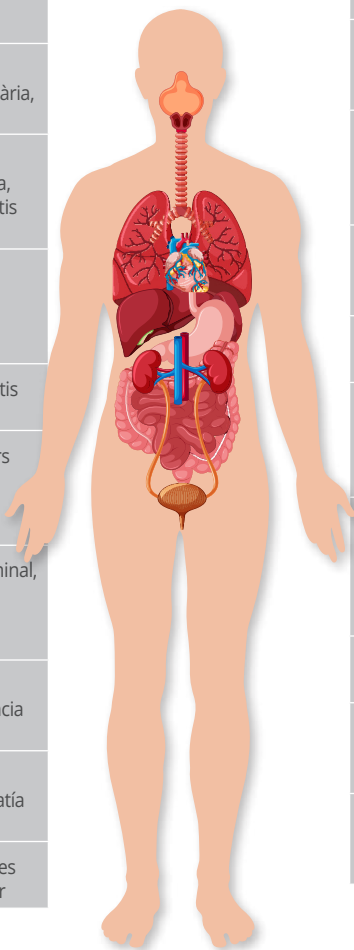


Figura 1: Manifestacions clíniques de la vasculitis renal ANCA+. SNC: Sistema Nerviós Central; AVC: Accident Cerebrovascular.

2.1 Presentació clínica

Manifestacions renals

L'afectació renal en les vasculitis ANCA és freqüent i és el predictor de mortalitat més freqüent. Aquells que es presenten amb filtrat glomerular estimat (FGe)<50 ml/min tenen un 50% de risc de mort o fallida renal als 5 anys del diagnòstic. La forma de presentació més freqüent és una **glomerulonefritis ràpidament progressiva** amb alteració de la funció renal acompanyada de proteïnúria no nefròtica (entre 1 i 3 g/dia), microhematúria i hipertensió.⁽⁸⁾

Manifestacions sistèmiques extrarrenals

El quadre clínic més freqüent consisteix en l'aparició d'una síndrome constitucional (astènia, miàlgies, febre) que acostuma a estar present des d'alguns mesos abans del diagnòstic i s'acompanya d'elevació de reactants de fase aguda en absència de malaltia infecciosa o neoplàsica.

L'**afectació extrarrenal** més freqüent és la **pulmonar**. És habitual en la GPA, on les lesions granulomatoses necrotitzants poden produir nòduls pulmonars que en ocasions es cavitin. La clínica de l'afectació de l'aparell respiratori superior acostuma a presentar-se en forma de rinitis, sinusitis, otitis mitja o inflamació granulomatosa que en els casos més greus pot comportar perforació del envà nasal. A vegades es pot presentar amb disminució de l'audició o bé escleritis o uveïtis. En la PAM, l'afectació de la via aèria superior és menys freqüent i l'afectació pulmonar típicament es presenta en forma d'hemorràgia alveolar que es pot associar a fibrosi pulmonar. És freqüent observar la presència de *rash* purpúric a les extremitats inferiors que es correspon habitualment a vasculitis leucocitoclàstica. En la GPA es poden veure lesions nodulars cutànies. En quant a l'afectació del sistema nerviós perifèric, típicament presenten mononeuritis múltiple. L'afectació del sistema nerviós central és rara. En els casos d'afectació mesentèrica, la forma de presentació és amb dolor abdominal acompanyat de sang a femta. Les afectacions hepàtica i pancreàtica són infreqüents i poden imitar una hepatitis o pancreatitis. Pot haver-hi afectació cardíaca en forma de miocarditis o bloqueig del ritme cardíac, que són també infreqüents. En ocasions les vasculitis ANCA en la fase activa poden presentar-se amb trombosi venosa, que en aquest cas s'associen a la presència d'anticossos anti-plasminògen.⁽⁸⁾

L'evolució espontània de les vasculitis ANCA positives és **fatal**, essent la mortalitat del **80% en el primer any**. Amb els tractaments immunosupressors actuals, es pot aconseguir el **control de la malaltia** en el **90%** dels casos. Les vasculitis poden tenir

diferents formes d'expressió, des de la forma local auto limitada fins la forma difusa més greu.⁽⁹⁾

2.2 Classificació i diagnòstic

La nomenclatura formal i criteris de classificació per les VAA han patit diversos canvis des de la seva primera descripció. Diferents factors expliquen les dificultats en aquesta labor, incloent la comprensió incompleta de la patogènia, la naturalesa multisistèmica de la malaltia, els patrons no específics de l'afectació vascular, la superposició d'entitats i la presència de varis sistemes de classificació.^(1,2)

A continuació es detallen les classificacions més rellevants i novedoses:

2.2.1 Nomenclatura adoptada en el consens de Chapel Hill

Al 2011 es va portar a terme la segona Conferència Internacional de Conciliació de Chapel Hill, amb l'objectiu de millorar i ampliar la nomenclatura adoptada al 1994. En el grup de vasculitis de petit vas, es van diferenciar les 3 entitats clíniques associades a la VAA: granulomatosi amb poliangeïtis (GPA), la poliangeïtis microscòpica (PAM) i la granulomatosi eosinofílica amb poliangeïtis (GEPA) i les vasculitis per immunocomplexes.

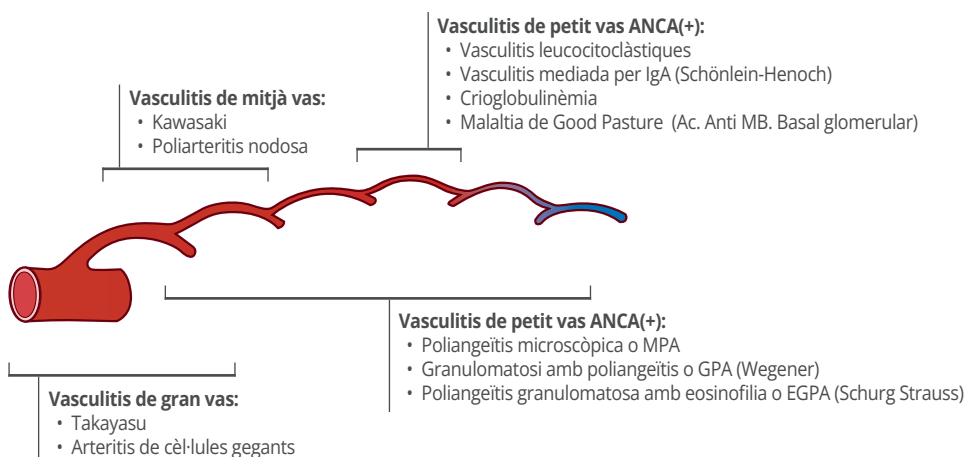


Figura 2: Classificació de vasculitis definida a la Conferència Internacional de Consens de Chapel Hill (CHCC) 2012.⁽¹⁾

2.2.2 Criteris de classificació de vasculitis associada a ANCA segons ACR/EULAR 2022: DCVAS

Al 2010, l'ACR (*American College of Rheumatology*) i la EULAR van iniciar el major estudi observacional internacional de vasculitis de la història: DCVAS (criteris de diagnòstic i classificació de vasculitis), per desenvolupar criteris de diagnòstic i classificació per la GPA, MPA i GEPA; A més de la poliarteritis nodosa, arteritis de cèl·lules gegants i arteritis de Takayasu ⁽¹⁵⁾. L'estudi va incloure a 6991 pacients de 136 centres a 32 països.⁽²⁾

Els primers resultats del projecte DCVAS publicats oficialment van ser el criteris de classificació actualitzats per la vasculitis associada a ANCA, que es van presentar al febrer de 2022 (Taules 1-3).⁽³⁻⁶⁾

Taula 2: Criteris de classificació de la GPA (ACR/EULAR, 2022).

Al aplicar aquests criteris s'ha de tenir en compte:	
<ul style="list-style-type: none"> • Els criteris de classificació es poden utilitzar per classificar la malaltia com granulomatosis amb poliangeïtis si el pacient es diagnosticat amb vasculitis de petit o mitjà vas • El pacient està exclòs de diagnòstics alternatius de malalties que poden simular vasculitis 	
Criteris Clínics	Puntuació
Lesions nasals: secreció sanguinolenta, úlceres, costres, congestió, trastorn de la respiració nasal, defecte o perforació del envà nasal	+3
Lesions del cartílag: inflamació dels cartílags de la orella o del, ronquera o estridor, lesions endobronquials, deformitat del nas en cadira de muntar	+2
Hipoacúsia conductiva o neurosensorial	+1
Criteris de laboratori, instrumentals y morfològics	
Resultat positiu de la prova per cANCA o PR3-ANCA	+5
Nòduls, masses o cavitats als pulmons en les imatges	+2
Granulomes, inflamació granulomatosa extravascular o cèl·lules gegants en la morfologia de la biòpsia	+2
Inflamació, consolidació o vessament en els sinus paranasals o evidència de mastoïditis en les imatges	+1
Glomerulonefritis immunològica deficient segons biòpsia renal	+1
Resultat positiu de la prova per pANCA o MPO-ANCA	-1
El número d'eosinòfils en sang perifèrica $\geq 1 \times 10^9/l$	-4
Sumi les puntuacions de tots els criteris que té el pacient. Una puntuació total de ≥ 5 permet classificar la malaltia com granulomatosis amb poliangeïtis	

Nota: Taules 2 i 3: cANCA: ANCA citoplasmàtic; PR3-ANCA: ANCA proteinasa-3; pANCA: ANCA perinuclear; MPO: mieloperoxidasa; MPO-ANCA: ANCA a mieloperoxidasa

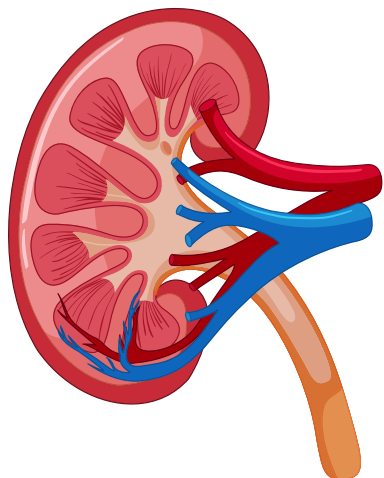
Taula 3: Criteris de classificació de la MPA (ACR/EULAR, 2022).

Al aplicar estos criterios debe tenerse en cuenta:	
<ul style="list-style-type: none"> • Els criteris de classificació es poden utilitzar per classificar la malaltia com poliangeïtis microscòpica si el pacient es diagnosticat amb vasculitis de petit o mitjà vas • El pacient està exclòs de diagnòstics alternatius de malalties que poden simular vasculitis 	
Criteris Clínic	Puntuació
Lesions nasals: secreció sanguinolenta, úlceres, costres, congestió, trastorn de la respiració nasal, defecte o perforació del septe nasal	-3
Criteris de laboratori, instrumentals y morfològics	
Resultat positiu de la prova per pANCA o MPO-ANCA	+6
Fibrosi pulmonar o malaltia pulmonar intersticial en imatges de tòrax	+3
Glomerulonefritis immunològica deficient segons biòpsia renal	+3
Resultat positiu de la prova per cANCA o PR3-ANCA	-1
El número de eosinòfils en sang perifèrica $\geq 1 \times 10^9/l$	-4
Sumi les puntuacions de tots els criteris que té el pacient. Una puntuació total de ≥ 5 permet classificar la malaltia com poliangeïtis microscòpica	

2.3 Classificació histològica de la vasculitis renal

La **biòpsia renal** a les VAA és útil al **diagnòstic**, té un gran valor pronòstic i també és útil la re-biòpsia a pacients amb escassa resposta al tractament immunosupressor, però no s'ha d'esperar la seva realització per a l'inici del tractament immunosupressor davant una sospita clínica amb ANCAS positius ⁽¹⁾.

La biòpsia renal pot predir el **risc a llarg termini** de malaltia renal crònica avançada (MRCA). Alguns autors han desenvolupat índex histològics amb valor pronòstic. En el score de risc renal desenvolupat per Brix et al. (Figura 3), un percentatge més alt de glomèruls normals (>25%) es va associar amb resultats renals favorables ^(2,4-6). Una altra classificació histològica amplament coneguda és la classificació de Berden ^(3,7) (Figura 4): Estudis de validació han observat que la classe focal (50% de glomèruls normals) s'ha associat amb pronòstic favorable, mentre que la classe esclerosada (50% de glomèruls esclerosats) s'ha associat amb pronòstic desfavorable. Malgrat això, s'han trobat discrepàncies pel que fa a les classes crescèntiques (50% de glomèruls amb semillunes) i mixta.⁽⁸⁾



Percentatge de glomèruls normals	Puntuació
N ₀ (>25 %)	0
N ₁ (10 % - 25 %)	4
N ₂ (<10 %)	6
Atròfia tubular i fibròsis intersticial	Puntuació
N ₀ (>25 %)	0
N ₁ (10 % - 25 %)	4
Funció renal en el moment del diagnòstic (GFR)	Puntuació
N ₀ (>25 %)	0
N ₁ (10 % - 25 %)	4
Grup de risc	Puntuació
Baix	0
Mig	2 - 7
Alt	8 - 11

Figura 3: Puntuació de risc renal per ANCA (ARRS)

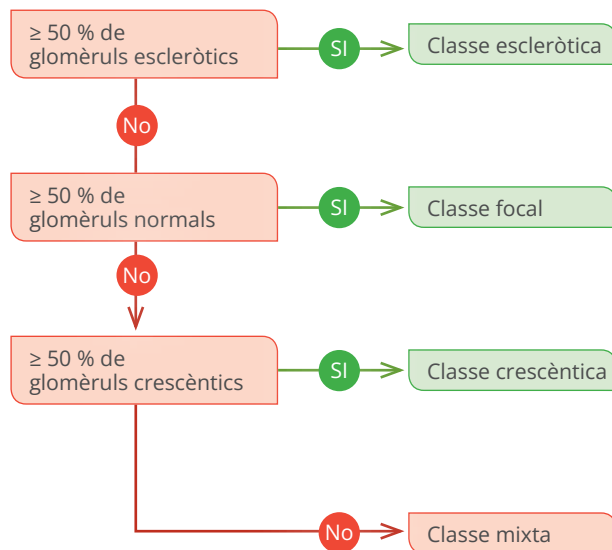


Figura 4: Classificació histopatològica de les vasculitis ANCA segons la classificació de Berden. Les biòpsies s'han de puntuar en el següent ordre segons lesions glomerulars: glomèruls globalment escleròtics, glomèruls normals i glomèruls crescèntics. Les biòpsies que no encaixen en una categoria amb fenotip glomerular dominant s'incluran a la categoria mixta.

2.4 Índex d'activitat i dany (BVAS, VDI)

Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)

El BVAS va ser validat per establir l'activitat a les vasculitis sistèmiques al 1994 ⁽⁹⁾. Posteriorment, es van crear noves versions i la més recent és la versió 3 (veure Taula 4) ⁽¹⁰⁾. També es pot calcular el BVAS v3 en: <https://www.mdapp.co/birmingham-vasculitis-activity-score-bvas-v3-calculator-386/>. Pot resultar en una puntuació de 0 a 63 punts, essent més elevada quan la vasculitis és més activa.

A tenir en compte:

- Les manifestacions de la malaltia només es poden puntuar si són atribuïbles a una vasculitis activa.
- La creatinina sèrica ha de ser puntuada només a la primera visita.
- Els paràmetres que persisteixen per més de 3 mesos representen dany i no activitat i s'haurien d'indexar utilitzant el Vasculitis Damage Index (VDI) i no el BVAS.

Taula 4: Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS).

Birmingham Vasculitis Activity Score (versió 3)					
ID del pacient:		Data de naixement:		Puntuació total:	
Avaluador:			Data d'avaluació:		
Marqui un element sol si és atribuïble a vasculitis activa. Si no hi ha anomalies en una secció, marqui "Cap per a aquest sistema d'òrgans".			Si totes les anomalies es deuen a una malaltia persistent (vasculitis activa que no és nova o ha empitjorat en les 4 setmanes anteriors), marqui la casella PERSISTENT a la cantonada inferior dreta.		
És aquesta la primera avaluació del pacient?			Sí <input type="radio"/> No <input type="radio"/>		
	Cap	Malaltia activa		Cap	Malaltia activa
1. General	<input type="radio"/>		6. Cardiovascular	<input type="radio"/>	
Miàlgia		<input type="radio"/>	Pèrdua de polsos		<input type="radio"/>
Artràlgia / artritis		<input type="radio"/>	Malaltia cardíaca valvular		<input type="radio"/>
Febre ≥ 38 °C		<input type="radio"/>	Pericarditis		<input type="radio"/>
Pèrdua de pes ≥ 2 kg		<input type="radio"/>	♦ Dolor cardíac isquèmic		<input type="radio"/>
			♦ Miocardiopatia		<input type="radio"/>
			♦ Insuficiència cardíaca congestiva		<input type="radio"/>
2. Cutani	<input type="radio"/>		7. Abdominal	<input type="radio"/>	
Infart		<input type="radio"/>	Peritonitis		<input type="radio"/>
Porpra		<input type="radio"/>	Diarrea amb sang		<input type="radio"/>
Úlcera		<input type="radio"/>	♦ Dolor abdominal isquèmic		<input type="radio"/>
♦ Gangrena		<input type="radio"/>			
Altres vasculitis cutànies		<input type="radio"/>			
3. Membranes mucoses / ulls	<input type="radio"/>		8. Renal	<input type="radio"/>	
Úlceres en la boca		<input type="radio"/>	Hipertensió		<input type="radio"/>
Úlceres genitals		<input type="radio"/>	Proteinúria $>1+$		<input type="radio"/>
Inflamació anaxial		<input type="radio"/>	♦ Hematúria ≥ 10 RBCs/hpf		<input type="radio"/>
proptosi significativa		<input type="radio"/>	Creatinina 125-249 μL (1.41 - 2.82 mg/dl)*		<input type="radio"/>
Escleritis / Episcleritis		<input type="radio"/>	Creatinina 250-499 μL (2.83 - 5.64 mg/dl)*		<input type="radio"/>
Conjuntivitis/Blefaritis/Queratitis		<input type="radio"/>	♦ Creatinina ≥ 500 μL (≥ 5.66 mg/dl)*		<input type="radio"/>
Visió borrosa		<input type="radio"/>	♦ Augment de la creatinina sèrica $>30\%$ o caiguda		<input type="radio"/>
Pèrdua visual sobtada		<input type="radio"/>	de aclariment de creatinina $>25\%$		
Uveïtis		<input type="radio"/>	*Només es pot puntuar en la primera avaluació		
♦ Canvis retinals (vasculitis/trombosi/ traspuat/hemorràgia)		<input type="radio"/>			
4. ENT	<input type="radio"/>		9. Sistema nerviós	<input type="radio"/>	
Secreció nasal amb sang/crostes / úlceres / granulomes		<input type="radio"/>	Mal de cap		<input type="radio"/>
Afectació dels sins paranasals		<input type="radio"/>	Meningitis		<input type="radio"/>
Estenosi subglòtica		<input type="radio"/>	Confusió orgànica		<input type="radio"/>
Pèrdua d'audició conductiva		<input type="radio"/>	Convulsions (no hipertenses)		<input type="radio"/>
♦ Pèrdua auditiva neurosensorial		<input type="radio"/>	♦ Accident cerebrovascular		<input type="radio"/>
			♦ Lesió de la medulla espinal		<input type="radio"/>
			♦ Paràlisi del nervi cranial		<input type="radio"/>
			Neuropatia perifèrica sensorial		<input type="radio"/>
			♦ Mononeuritis múltiple		<input type="radio"/>
5. Pit	<input type="radio"/>		10. Altres	<input type="radio"/>	
Xiulets		<input type="radio"/>	a.		<input type="radio"/>
Nòduls o cavitats		<input type="radio"/>	b.		<input type="radio"/>
Vessament pleural / pleuresia		<input type="radio"/>	c.		<input type="radio"/>
Infiltrat		<input type="radio"/>	d.		<input type="radio"/>
Afectació endobronquial		<input type="radio"/>			
♦ Hemoptisi massiva/hemorràgia alveolar		<input type="radio"/>	MALALTIA PERSISTENT SOLAMENT:		
♦ Insuficiència respiratòria		<input type="radio"/>	(Marqui aquí si totes les anomalies es deuen a una malaltia persistent)		<input type="radio"/>

♦ Elements principals destacats

Vasculitis Damage Index (VDI)

El VDI (veure Taula 5) documenta qualsevol dany orgànic que es produeix des de l'inici de la vasculitis ⁽¹¹⁾. El VDI es va desenvolupar com a eina per distingir el dany crònic induït per la vasculitis de la inflamació activa o la malaltia persistent. Es pot calcular a: https://qxmd.com/calculate/calculator_302/vasculitis-damage-index-vdi#. A tenir en compte:

- Requereix que les manifestacions de la malaltia estiguin presents, com a mínim, durant 3 mesos.
- La causa del dany (p.ex. vasculitis vs tractament) no es té en consideració.
- El VDI inclou 64 ítems que es categoritzen en 11 grups.

3 SEGUIMENT CLÍNIC I BIOLÒGIC DE LA VASCULITIS

3.1 Introducció

Actualment no disposem d'un biomarcador específic capaç de determinar l'activitat renal de la vasculitis (**grau d'evidència A**) durant la evolució de la malaltia, que serveixi per predir un rebrot, malaltia persistent o inclús resposta al tractament. En aquest capítol es revisen els marcadors utilitzats habitualment en la pràctica clínica diària.

3.2 Marcadors clínics

Els marcadors clínics utilitzats són: **creatinina sèrica, filtrat glomerular estimat, hematúria i proteïnúria (sense grau d'evidència)**. En el moment del diagnòstic de la glomerulonefritis i recolzat per la demostració d'activitat histològica, la presència d'hematúria es tradueix en activitat, el significat de l'hematúria persistent és desconegut i la reaparició d'hematúria després d'haver desaparegut amb el tractament, pot indicar activitat de la vasculitis. Fins a un 50% dels pacients mantenen hematúria i proteïnúria persistent, el que dificulta l'avaluació de l'activitat. En aquests casos pot ser d'ajuda la determinació de la creatinina sèrica i el control de manifestacions extrarrenals a més d'alguns marcadors inespecífics d'inflamació (PCR). Un estudi retrospectiu no va trobar diferències en el desenvolupament de malaltia renal crònica entre pacients amb/sense hematúria persistent, encara que un major número de pacients amb hematúria persistent van experimentar un brot renal durant el seguiment. La proteïnúria persistent es pot traduir en activitat de la vasculitis o bé en dany parenquimatós crònic.^(1,2)

3.3 Utilitat clínica de la titulació d'ANCA

La utilitat diagnòstica de la determinació sèrica d'ANCA en un context clínic adequat es indiscutible, encara que el valor d'aquestes determinacions seriades en el seguiment de la malaltia i la seva capacitat de predicció de brot de vasculitis es molt controvertit. Un meta-anàlisis recent mostra que les determinacions seriades de ANCAs tenen un valor predictiu limitat encara que Kemma et al, mostra que aquesta titulació seriada de ANCAs es més útil en predir un brot renal que en predir vasculitis sense afectació renal⁽⁶⁾. Actualment, diferents estudis sobre mesures seriades no donen una resposta clara aplicable a tots els pacients. En el seguiment de VAA, la persistència d'ANCA positius, l'augment de la seva titulació o una positivització dels mateixos tenen un baix valor predictiu positiu per a rebrot de la malaltia i no han de ser utilitzats per la presa de decisions, però sí per augmentar la vigilància. Assolir la negativització d'ANCA després del tractament d'inducció s'associa a un baix risc de rebrot.⁽³⁻⁴⁾

3.4 Utilitat clínica de la titulació de MPO i/o PR3

Tant els pacients amb fenotip MPO com PR3 es caracteritzen per patir brots de vasculitis durant el curs de la malaltia, sent més freqüents en aquells pacients amb fenotip PR3. De la mateixa manera que passa amb la detecció d'ANCA, la detecció d'anticossos MPO o PR3 en un context clínic adequat, mostren un **alt valor predictiu positiu de diagnòstic** per VAA, encara que les dades respecte el seguiment son controvertides en fenotip PR3 i escassos en fenotip MPO. La reaparició d'anticossos MPO després d'assolir la negativització amb el tractament d'inducció s'associa amb un **risc elevat de rebrot**, no només renal: la titulació MPO mostra un valor predictiu positiu del 90% i un valor predictiu negatiu del 94% pel rebrot sistèmic de vasculitis.⁽⁵⁾

3.5 Mètodes de detecció d'ANCAs i MPO/PR3

El consens internacional per a la detecció d'ANCA de 1999 recomanava realitzar l'*screening* mitjançant la tècnica d'immunofluorescència indirecta (IFI) en neutròfils fixats amb etanol i aquesta era positiva, confirmar el diagnòstic i fer el seguiment del pacient amb tècniques d'immunoassaig MPO- i PR3. Encara que aquest consens

es encara àmpliament utilitzat en l'actualitat, en la última dècada la tècnica de IFI ha sigut molt qüestionada.

Les **noves guies** per a la detecció d'ANCA en vasculitis s'han desenvolupat en base als resultats obtinguts en el recent estudi multicèntric EUVAS. Aquests resultats ens ofereixen evidència per a la utilització de immunoassaigs d'alta qualitat (MPO- i PR3-) per l'*screening* en *pacients amb sospita clínica de vasculitis*, és a dir, que no es necessari realitzar IFI per ANCA prèviament.

Les noves recomanacions internacionals per a la detecció d'ANCA en vasculitis de petit vas són: ⁽¹⁾

- A. Realitzar *screening* en pacients amb sospita clínica de vasculitis.
- B. L'*screening* s'ha de realitzar utilitzant immunoassaigs d'alta qualitat específics per PR3- i MPO-.
- C. Si els 2 assaigs són negatius i existeix una alta sospita clínica de vasculitis, utilitzar altres tècniques d'immunoassaig, IFI o enviar les mostres a un centre especialitzat.
- D. El diagnòstic VAA no es pot excloure per un resultat negatiu MPO- i PR3-.
- E. El resultat positiu en els immunoassaigs de MPO- i PR3- no és diagnòstic de VAA por si mateix, s'ha d'interpretar en un context clínic adequat.

3.6 Algoritme de seguiment

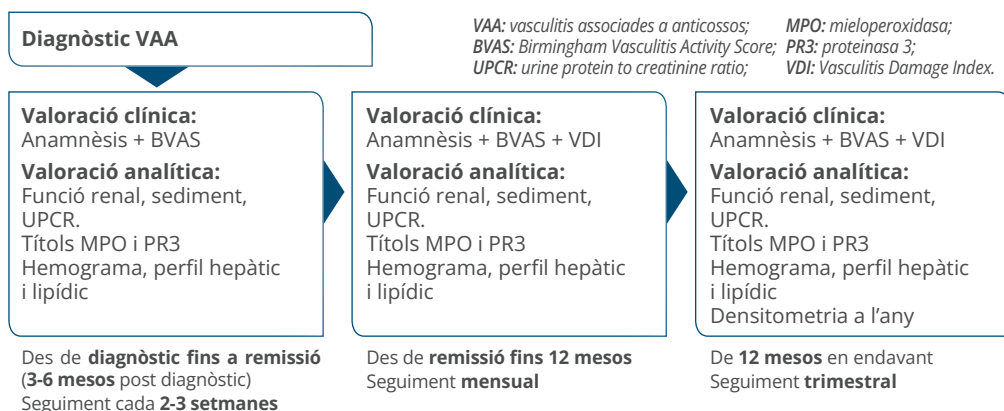


Figura 5: Algoritme de seguiment de la VAA. VAA: vasculitis associades a anticossos; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; uCPOR: urine C-peptide creatinine ratio; MPO: mieloperoxidasa; PR3: proteinasa 3; VDI: Vasculitis Damage Index.

4 TRACTAMENT D'INDUCCIÓ

4.1 Generalitats

El tractament de la vasculitis ha d'iniciar-se amb la sospita de vasculitis i no demorar-se fins al resultat de la biòpsia renal. Posteriorment amb el resultat de la biòpsia renal es recomana revalorar el tractament iniciat. Es recomana l'ús de corticoides en combinació amb ciclofosfamida o rituximab com a tractament inicial de les vasculitis de petit vas amb afectació renal (**nivell d'evidència B**). En pacients amb afectació renal severa (creatinina >354 µmol/l, >4 mg/dL, filtrat glomerular (FG) <15 ml/min) i/o hemorràgia alveolar, actualment no hi ha suficient evidència com per recomanar el tractament aïllat amb rituximab.

4.2 Pauta d'esteroides

Es recomana **iniciar tractament amb prednisona oral (1 mg/kg)** amb una pauta de descens segons s'indica en la següent Taula. S'ha demostrat que una dosi reduïda de glucocorticoides no és inferior al règim estàndard, i disminueix els efectes adversos associats a la teràpia (**nivell d'evidència 1B**).⁽²⁾

Taula 5: Reducció de dosi de corticoesteroides en l'estudi PEXIVAS

Reducció de dosi de corticoesteroides en l'estudi PEXIVAS							
Setmana	<50 kg	50 - 75 kg	>75 kg	Setmana	<50 kg	50 - 75 kg	>75 kg
1	50	60	75	13-14	6	7.5	10
2	25	30	40	15-16	5	5	7.5
3-4	20	25	30	17-18	5	5	7.5
5-6	15	20	25	19-20	5	5	5
7-8	12.5	15	20	21-22	5	5	5
9-10	10	12.5	15	23-52	5	5	5
11-12	7.5	10	12.5	>52	Pràctica local		

En cas d'insuficiència renal greu (FGe < 50 ml/min) o hemorràgia pulmonar, valorar administrar polsos de 0,5-1 g de metilprednisolona (administrats durant 3 dies consecutius), amb una dosi acumulada màxima entre 1-3 g prèviament a l'inici de la pauta oral (**nivell d'evidència 1B**).⁽¹⁻²⁾

4.3 Ciclofosfamida

L'eficàcia de la ciclofosfamida, conjuntament amb la prednisona, pel tractament de les vasculitis ANCA positiva ha sigut establerta en diferents assaigs clínics (**nivell d'evidència B**).⁽³⁻⁶⁾

L'administració oral i endovenosa de la ciclofosfamida poden ser utilitzades (**nivell d'evidència B**). Al 2009 la publicació de l'estudi CYCLOPS mostrava que no hi ha diferències en la inducció de la remissió amb bolus endovenosos i l'administració oral aconseguint amb els bolus un descens de la dosi i menys leucopènia, encara que en el seguiment a llarg termini els bolus endovenosos s'associen a major risc de recaigudes però sense associar-se a un descens de la supervivència renal ni del pacient.⁽³⁾

Es suggereix l'ús del tractament amb bolus endovenós com a primera opció al disminuir la dosi acumulada administrada (SG)

- La dosi endovenosa recomanada són 3 dosis de ciclofosfamida cada 2 setmanes seguida per 3 dosis cada 3 setmanes.
- Es recomana l'administració en bolus endovenosos, dosi inicial de 15 mg/kg/bolus, sense sobrepassar els 1,2 g per bolus. S'aplicaran les reduccions de dosis segons edat i funció renal.
- La dosi via oral recomanada són 2 mg/kg/dia. S'aplicaran les reduccions de dosis segons edat i funció renal.
- És necessari el control d'hemograma i funció renal prèvia a l'administració del bolus endovenós i entre el 7-10è dia.
- Previ a l'administració del bolus endovenós: si els leucòcits són <4x10⁹/L: control del leucòcits setmanal i no administrar fins que els leucòcits siguin >4 x10⁹/L, reduint la dosi un 25%.

- Control al 7-10è dia del bolus endovenós: si els leucòcits són $<3 \times 10^9/L$, encara que el dia de l'administració siguin $>4 \times 10^9/L$, reduir la dosi del següent bolus endovenós:
 - Si els leucòcits són entre $1-2 \times 10^9/L$: reduir la dosi del següent bolus un 40% de la dosi prèvia.
 - Si els leucòcits són $2-3 \times 10^9/L$: reduir la dosi del següent bolus endovenós un 20% de la dosi prèvia.

Taula 6: Dosi de tractament amb ciclofosfamida en funció de l'edat i la funció renal

Edat (anys)	MDRD -CKD-EPI >30 ml/min	MDRD -CKD-EPI <30 ml/min
<60	Dosi completa	85 %
60-70	85 %	65 %
<70	65 %	50 %

4.4 Rituximab

L'eficàcia del rituximab, conjuntament amb la prednisona pel tractament de les vasculitis ANCA positives amb afectació no severa de la funció renal (creatinina $\leq 354 \mu\text{mol/l}$, $\leq 4 \text{ mg/dL}$, $\text{FG} \geq 15 \text{ ml/min}$) ha sigut demostrada en diferents assaigs clínics (**nivell d'evidència B**).⁽⁷⁻⁹⁾

- Els dos assaigs clínics RAVE i RITUXVAS fan un anàlisi de no inferioritat comparant amb el tractament estàndard amb ciclofosfamida.
- Es recomana el tractament amb rituximab en les vasculitis amb recaigudes (**nivell d'evidència 1B**).
- **Es suggereix el tractament amb rituximab com a primer elecció en les vasculitis no severes sempre que sigui possible (SG).**
- Es poden utilitzar dos esquemes, rituximab 1 g a la setmana 1 i la setmana 2 o rituximab $375 \text{ mg/m}^2/\text{setmana}$ durant 4 setmanes.

Taula 7: Factors a considerar per elegir entre rituximab i ciclofosfamida

Predilecció per rituximab	Predilecció per ciclofosfamida
Nens i adolescents	Dificultat per aconseguir rituximab
Dones i homes amb interès reproductiu	Vasculitis amb afectació renal severa i/o hemorràgia alveolar. Valorar realitzar tractament combinat.
Pacient fràgil	
Reducció ràpida de prednisona	
Vasculitis recidivant	
Vasculitis PR3 positiva	

4.5 Ciclofosfamida + rituximab

Es recomana el tractament combinat amb ciclofosfamida endovenosa més rituximab, conjuntament amb la prednisona, en pacients amb afectació renal severa (creatinina >354 µmol/l, >4 mg/dL, FG <15 ml/min) (**nivell d'evidència B**). Recordar revalorar el tractament amb el resultat histològic definitiu de la biòpsia renal. ^(10, 11)

Aquest règim permet estalviar dosi acumulada de ciclofosfamida amb la mateixa eficàcia i sense majors efectes secundaris. Existeixen dos possibles pautes:

- Segons l'assaig clínic **RITUXVAS**: rituximab 375 mg/m²/setmana durant 4 setmanes amb 2 dosis de ciclofosfamida ajustades a edat i funció renal en el que es pot afegir una tercera dosi segons l'evolució.
- Segons l'estudi de cohorts prospectiu **CyclLowVas**: rituximab 1 g a la setmana 0 i la setmana 2 amb 6 dosis de ciclofosfamida cada 2 setmanes (primeres dos dosis de 10 mg/kg amb màxim de 750 mg y les següents 4 dosis amb un màxim de 500 mg).

4.6 Micofenolat de mofetil:

En el subgrup de pacients amb vasculitis MPO positiva amb afectació limitada al ronyó, el micofenolat es pot plantejar com una opció. S'han d'excloure els pacients amb deteriorament ràpidament progressiu de la funció renal i FG <15 ml/min. (**nivell d'evidència C**). ⁽¹²⁻¹⁴⁾

A l'estudi MYCYC el micofenolat va presentar un percentatge de remissió similar a la ciclofosfamida, però amb un augment de la presència de recidives molt superior en el subgrup de pacients amb vasculitis PR3. ⁽¹³⁾

Les dosis recomanades son 2 g per dia , o la màxima dosis tolerada entre 1-2 g/dia durant 3-6 mesos fins la remissió.

4.7 Plasmafèresi

Es recomana iniciar tractament amb recanvis plasmàtics en els següents escenaris **(nivell d'evidència 1A)** ⁽¹⁾:

- Pacients amb creatinina sèrica al debut > 300 µmol/L o amb requeriment de teràpia renal substitutiva.
- Pacients que presenten doble positivitat per ANCA i anticossos antimembrana basal glomerular (anti-MBG) també està indicat associar el recanvi plasmàtic (RP)⁽²⁾, ja que aquests pacients es comporten de una forma similar als pacients amb malaltia anti-MBG.

Es pot considerar el tractament amb recanvis plasmàtics **(nivell d'evidència 5)**.

- Pacients amb hemorràgia alveolar difusa associada a hipoxèmia

Pauta de recanvis plasmàtics (RP) (nivell d'evidència 1B).

- Es recomana la pauta de RP utilitzada en l'estudi **PEXIVAS** ⁽³⁾: 7 tractaments durant un màxim de 14 dies, amb un volum de substitució de 60 ml/kg de pes utilitzant albúmina com solució de substitució. No es van utilitzar Immunoglobulina Intravenosa (IVIG) després del RP.
- En aquells pacients amb sagnat actiu (hemorràgia alveolar) o alt risc de sagnat, realitzar RP diaris fins que cesi el sagnat, i utilitzar plasma fresc congelat en lloc de albúmina com solució de substitució.
- Pacients amb doble positivitat ANCA i anti-MBG: RP diaris durant 14 dies, o fins que els títols d'anti-MBG siguin negatius.

4.8 Inhibidors del Complement

Avacopan

L'assaig clínic ADVOCATE ha demostrat que avacopan (Tavneos® – Vifor), un antagonista selectiu del receptor C5a de la superfície dels neutròfils (C5aR1 o CD88), és una eina eficaç per a controlar l'activitat de la malaltia, permetent reduir la dosi de glucocorticoides utilitzada pel tractament.⁽⁴⁾

Indicacions (nivell d'evidència 1B):

En combinació amb una pauta de rituximab o ciclofosfamida, està indicat per al tractament de pacients adults amb GPA o PAM greus i actives.

- Contraindicacions: Hipersensibilitat coneguda a Avacopan o als ingredients inactius de les càpsules d'Avacopan (incloent gelatina, polietilenglicol o Cremophor).
- Precaucions d'utilització i criteris de no finançament actual per part del ministeri:
 - Pacients menors de 18 anys.
 - Altres formes de vasculitis que no siguin GPA o PAM.
 - Hepatitis aguda o infecció per virus de l'hepatitis B (VHB), virus de l'hepatitis C (VHC) o virus de la immunodeficiència humana (VIH) o amb tuberculosi.
 - Evidència de malaltia hepàtica greu (Child-Pugh classe C).
 - Hemorràgia alveolar amb requeriment de ventilació pulmonar invasiva.
 - Embaràs, dones en edat fèrtil que no estiguin utilitzant mètodes contraceptius.
 - FGe <15 ml/min/1,73 m², necessitat de diàlisi o recanvis plasmàtics.

Forma de presentació, posologia i durada del tractament

La forma de presentació són pots de 180 càpsules de 10 mg cadascuna. La dosi diària és de 30 mg (3 càpsules) cada 12 h.

Disminució de prednisona en combinació amb avacopan ⁽⁶⁾ (**nivell d'evidència 4D**): pauta descendent de prednisona fins a retirada completa en 4 setmanes. No retirar la prednisona si el pacient té indicació de tractament amb glucocorticoides (GC) per un motiu diferent del de la VAA.

Durada del tractament: es desconeix l'eficàcia del tractament després de 52 setmanes de tractament, i posteriorment control estricte (**nivell d'evidència 4D**). Valorar retirar el fàrmac abans de les 52 setmanes en cas de:

- Pacients que no s'aconsegueixi la reducció dels esteroides a 5 mg en un període de 4-5 mesos.
- Pacients que persisteixen amb descens del 25 % del filtrat glomerular durant el tractament de les vasculitis renal.

Consideracions prèvies al tractament

- Valorar funció renal, hepàtica i hemograma abans d'iniciar el tractament.
- Realitzar serologies per VHB, VHC i VIH.
- Es recomana la profilaxi per a la pneumònia per *Pneumocystis jirovecii* durant el tractament amb avacopan.

Taula 8: Reaccions adverses

Classificació per òrgans i sistemes	Molt freqüents (≥1/10)	Freqüents (≥ 1/100 a <1/10)	Poc freqüents (≥1/1000 a <1/100)
Infeccions i infestacions	Infecció del tracte respiratori superior, nasofaringitis	Pneumònia, rinitis, infecció del tracte urinari, sinusitis, bronquitis, gastroenteritis, infecció del tracte respiratori inferior, cel·lulitis, herpes zòster, grip, candidiasi oral, herpes oral, otitis mitja	
Trastorns de la sang i del sistema limfàtic		Neutropènia	
Trastorns dels sistema nerviós	Mal de cap		
Trastorns gastrointestinals	Nàusees, diarrea, vòmits	Dolor a la zona superior de l'abdomen	
Trastorns hepatobiliars	Prova de funció hepàtica augmentada*		
Trastorns de la pell i del teixit subcutani			Angioedema
Exploracions complementàries	Recòmpte de leucòcits disminuïts**	Creatinfosfoquinasa en sang elevada	

*Augment d'alanina transferida, augment de bilirubina total en sang, funció hepàtica anormal, augment de gamma glutamil transferasa, augment d'enzims hepàtics augment de transaminases.
 ** Inclou leucopènia

El tractament s'ha d'**interrompre temporalment** si:

- Existeixen alteracions del perfil hepàtic: ALT o AST $> 5 \times$ LSN.
- El pacient desenvolupa leucopènia (recompte de leucòcits $< 2000/\mu\text{l}$), neutropènia (neutròfils $< 1000/\mu\text{l}$) o limfopènia (limfòcits $200/\mu\text{l}$).
- El pacient desenvolupa una infecció activa i greu (requereix hospitalització).

El tractament es pot **reiniciar** després de la normalització de valors i segons una avaluació de risc/benefici individual.

S'ha de considerar la **interrupció definitiva** del tractament si:

- ALT o AST $> 8 \times$ LSN.
- ALT o AST $> 5 \times$ LSN durant més de 2 setmanes.
- ALT o AST $> 3 \times$ LSN i bilirrubina total $> 2 \times$ LSN o índex internacional normalitzat (INR) $> 1,5$.
- ALT o AST $> 3 \times$ LSN amb aparició de fatiga, nàusees, vòmits, dolor o sensibilitat en el quadrant superior dret, febre, erupció cutània i/o eosinofília ($> 5 \%$).

5 TRACTAMENT DE MANTENIMENT

5.1 Introducció

La millor estratègia de manteniment de la remissió en pacients amb VAA no està clarament definida. L'administració de ciclofosfamida durant més de 3 mesos generalment no es recomana a causa de possibles toxicitats que poden limitar-ne l'aplicabilitat per a la teràpia a llarg termini donada la possibilitat d'altres estratègies ⁽¹⁾. Es recomana teràpia amb rituximab o, com a segona opció, azatioprina i glucocorticoides a dosis baixes després de la inducció de remissió **(nivell d'evidència 1B)**.

5.2 Rituximab (RXT)

El Rituximab en el manteniment de la remissió s'associa amb una taxa menor de recidives després de la inducció amb ciclofosfamida (MAINRITSAN) i també quan la inducció s'ha realitzat amb rituximab (RITAZAREM), comparats tots dos amb el tractament de manteniment amb azatioprina.^(2,3) S'han utilitzat diferents dosis de rituximab per al manteniment de la remissió en aquests assajos clínics i no s'han realitzat assajos comparatius entre elles. En estudi RITAZAREM, la pauta de rituximab aplicada va ser de 5 dosi d'1 g cada 4 mesos. En l'assaig MAINRITSAN: després de la inducció amb la ciclofosfamida, s'iniciat el rituximab als 6 mesos (2 dosi de 500 mg, dies 1 i 14) i posteriorment més 3 dosi cada 6 mesos. En un segon estudi, el mateix grup ha comparat aquesta pauta fixa de rituximab amb una pauta sobre la base dels nivells d'ANCA i/o la reaparició de cèl·lules B abans de la següent infusió. A pesar que el dosatge basat en la reaparició de cèl·lules B i ANCA requereix menys infusions de rituximab, hi ha un augment de l'aparició de les recaigudes no estadísticament significatiu.

Per tant aquest grup de treball recomana inicialment la pauta de rituximab fixa cada 6 mesos, amb la possibilitat d'augmentar 1 g cada 4 mesos, en cas de recidiva. **(evidència 5 D)**.

Es recomana la monitorització de cèl·lules B (CD19), també la determinació de VHB, assaigs d'alliberació d'interferó gamma (IGRAs), VHC i la dosificació d'immunoglobulines (IgG) per avaluar l'estat immunològic del pacient. En cas d'IgG < 300mg/L, podria ser necessari el tractament amb immunoglobulines **(nivell d'evidència 1B)**.

5.3 Azatioprina

En cas de no disposar de rituximab, tenir serologies positives per a VHB (en aquest cas es pot tractar el VHB i posar el tractament amb RTX), presentar alguna al·lèrgia a rituximab o hipogammaglobulinèmia, es recomana l'azatioprina. L'azatioprina ha estat el tractament estàndard utilitzat per al manteniment de la remissió en els últims anys. La dosi recomanada de 2mg/kg/dia durant 12 mesos ha demostrat índexs similars de manteniment de remissió als 18 mesos que amb el tractament de manteniment amb CF, si bé s'ha demostrat un augment de les recidives a partir dels 18 mesos quan es compara amb el tractament de manteniment amb RTX ^(6,7). L'azatioprina és també superior en el manteniment de la remissió que el micofenolat de mofetil.⁽⁹⁾

Pauta d'administració:

- Es recomanen dosis de 2mg/kg/dia primers 12 mesos; reduir 25mg cada 3 mesos.
- La dosi total diària s'ha de repartir en dues preses, dosi màxima 200 mg/dia.
- Ajustar dosis per edat:
 - En >60 anys reduir la dosi un 25% (1.5 mg/kg/dia).
 - En >75 anys reduir la dosi un 50% (1 mg/kg/dia).
- Realitzar control de leucòcits i proves de funció hepàtica (ALT/AST):
 - A la setmana després d'inici i després cada 2 setmanes el primer mes.
 - Cada 2 mesos durant el primer any i posteriorment cada 3-6 mesos.
 - Si un cop iniciat, el recompte leucocitari és < 4 x 10⁹/L, retirar i reintroduir quan el recompte sigui >4x10⁹/L reduint la dosi 25 mg i control analític setmanal el primer mes.
 - Si els leucòcits són < 6x10⁹/L i hi ha una disminució > 2x10⁹/L respecte al recompte previ, reduir la dosi d'azatioprina en 25 mg sense suspendre-la.
- Abans d'iniciar el tractament amb Azatioprina es recomana la determinació de "tiopurina metiltransferasa" (TPMT), un dèficit (<5 U/mL) contraindica l'administració per risc de mielotoxicitat.

5.4 Micofenolat de mofetil (MMF)

Entre els pacients amb vasculitis el micofenolat de mofetil va ser menys efectiu que l'azatioprina per mantenir la remissió de la malaltia en els estudi comparatius, encara que tots dos tractaments van tenir taxes d'esdeveniments adversos similars (IMPROVE)⁽⁹⁾. El micofenolat de mofetil està essent utilitzat per algunes unitats en lloc d'azatioprina en virtut de la seva experiència i es pot fer servir en cas de contraindicació, intolerància o al·lèrgia a azatioprina o rituximab. Les dosis recomanades són de 1.000 mg (oral) de micofenolat de mofetil dos cops al dia o Myfortic® 720 mg dos cops al dia fins a completar 2 anys de tractament si no s'han presentat complicacions.

Posologia:

- **Àcid micofenòlic (Myfortic®):** 720mg/12h mantenint durant 12 mesos. Després de 12 mesos de manteniment reduir a 540-0-540mg durant 6 mesos i posteriorment a 360-0-360mg durant 24 mesos més.⁽⁵⁾
- **Micofenolat de mofetil (Cellcept®):** 1g cada 12h durant mínim 12 mesos. Després durant 24 mesos més.⁽⁵⁾

Realitzar control analític per risc de mielotoxicitat:

- A la setmana després d'inici, després cada 2-4 setmanes els primers tres mesos i posteriorment cada 3-6 mesos.
- Si un cop iniciat, al control analític s'adverteix neutropènia <1300 U/mL, està indicada la seva retirada. Un cop recuperat el recompte de neutròfils normal, en cas de voler reintroduir-ho, fer-ho reduint la dosis almenys 360mg/500mg, respectivament, amb control analític setmanal el primer mes.

5.5 Manteniment de glucocorticoides

No hi ha suficient evidència publicada per a recolzar una durada específica del tractament amb glucocorticoides i, per tant, la durada de la teràpia amb glucocorticoides ha de determinar-se en funció de les circumstàncies clíniques de cada pacient. Molts pacients requereixen algun tractament amb glucocorticoides, generalment a dosis baixes, per mantenir el control dels símptomes extrarenals. S'ha de prescriure la dosi mínima efectiva per minimitzar la toxicitat pels glucocorticoides i a partir de la setmana 50 continuar segons experiència del centre segons les

recomanacions de KDIGO ⁽⁵⁾. En alguns estudis com al RAVE els corticoides son retirats definitivament als 6 mesos de tractament.⁽³⁾

5.6 Duració del tractament de manteniment de la remissió

La durada mínima del tractament de manteniment no te una evidència demostrada; un manteniment més llarg redueix la taxa de recaiguda, però podria estar associat a més esdeveniments adversos.

L'estudi REMAIN ha demostrat que el manteniment del tractament amb azatioprina/prednisona més enllà dels 24 mesos fins als quatre anys després del diagnòstic està relacionat amb una reducció del risc de recaiguda i una millora de la supervivència renal, sense demostrar diferències entre pacients amb PR3 o MPO i aquells que no van negativitzar els ANCA abans dels 12 mesos del diagnòstic ⁽⁸⁾. Per una altra banda, l'estudi MAINRITSAN-3 ha demostrat una superioritat al risc de recaiguda en pacients tractats 36 mesos versus 18 mesos amb rituximab. Així que es recomana en el manteniment una durada de tractament de 24-48 mesos (**nivell d'evidència 1a**). En aquesta decisió s'han de tenir en compte una sèrie de factors associats a un major risc de recaiguda, que inclouen: historial de recaigudes anteriors, característiques i l'estat ANCA (amb PR3-ANCA-positiu pacients amb més probabilitats de patir una recaiguda de la malaltia), persistència d'ANCA després de la teràpia d'inducció (associat amb un major risc de recaiguda) i intensitat de la teràpia de inducció ⁽⁹⁾. En els pacients MPO-VAA després de la inducció de la remissió amb rituximab, es pot evitar la teràpia de manteniment si el pacient pot ser controlat de manera intensiva amb control d'ANCAs i cèl·lules B ^(5,7). No obstant això, aquest punt és basat en l'opinió d'experts i hi ha poques dades disponibles (**nivell d'evidència 5**).

No hi han molts estudis respecte a la continuació del tractament en cas de requerir tractament substitutiu renal des del moment del diagnòstic. Es suggereix mantenir el tractament immunosupressor i suspendre'l entre els 3-6 mesos posteriors segons la gravetat del quadre i en virtut de la possibilitat de recuperació de la funció renal en alguns casos ⁽¹¹⁾, però sembla que mantenir el tractament amb CF mes enllà des 4 mesos no aportaria beneficis superiors ⁽¹²⁾.

El moment adequat del trasplantament de ronyó en pacients amb vasculitis ANCA no està clara. Hi ha un risc augmentat de pèrdua de l'empelt per mort si es trasplanta

dins els 12 mesos de la remissió. Per tant, es recomana esperar almenys 1 any després de la remissió clínica abans del trasplantament. La presència de títols ANCA positius no ha d'excloure trasplantament. Tanmateix, la presència de PR3-ANCA sí tenen un major risc de recaiguda després del trasplantament, i aquests pacients necessiten un seguiment més proper. El tractament dels brots de vasculitis ANCA postrasplantament és similar al pretrasplantament, tenint en compte les característiques i la gravetat del brot.^(5,13)

6 TRACTAMENT NO IMMUNOSUPRESSOR

Control estricte dels factors de risc cardiovascular:

- a. **Abandonament de l'hàbit tabàquic.** Remissió a la unitat específica del Servei de Medicina Preventiva segons necessitat i disponibilitat.
- b. **Dieta cardiosaludable.** Pèrdua ponderal si s'escau. Exercici físic regular d'acord amb la capacitat funcional del pacient. Restricció de la ingesta dietària de sodi a < 2g/dia.
- c. **Control de la pressió arterial**
 - i. Objectiu tensió arterial <130/80 mmHg.
 - ii. Preferible l'ús de inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina (IECA)/ antagonistes del receptor de l'angiotensina II (ARAII) a les dosis màximes tolerades en absència de contraindicacions. Associació d'altres fàrmacs si s'escau per assolir control tensional òptim.
- d. **Control de la dislipèmia**
 - i. Objectiu de colesterol de baixa densitat (LDL) < 2,6 mmol/L (100 mg/dL).
 - ii. Tractament de primera línia amb estatines.
 - iii. Considerar tractament de segona línia en cas d'intolerància a estatines o fracàs en assolir els nivells objectiu de colesterol amb ezetimiba o inhibidors de propteïna convertasa subtilisina/kexina tipus 9 (PCSK9).
- e. **Protecció òssia**
 - i. Indicada si es prescriuran dosis >5mg/d de prednisona durant >3 mesos.
 - ii. Ingesta diària de calci 1000-1200mg. Manteniment de nivells de calcidiol sèric >50 nmol/L. Si no es possible, caldrà suplementació oral amb carbonat de calci 2500 mg (1000 mg de Ca⁺⁺) + colecalciferol 800 UI/dia.
 - iii. Densitometria òssia basal i un any després de l'inici del tractament i posteriorment a l'any de seguiment.
 - iv. Es recomana determinar els valors de calcidiol (25-[OH]-D3) i parathormona intacta (PTHi) basalment, i posteriorment de forma anual.

- v. Considerar tractament amb bifosfonats en: pacients > 65 anys, si hi ha antecedents de fractures òssies per fragilitat, i en < de 65 anys amb criteris d'osteopènia en la densitometria òssia (T-score < -1.5 DE).
 1. Àcid risedrònic (ACTONEL® 35 mg, 1 comprimit a la setmana) ó àcid alendrònic (70 mg, 1 comprimit a la setmana). En cas de pacients no complidors es pot valorar administrar àcid zoledrònic endovenós (ACLASTA®) 5 mg 1 cop a l'any.
 2. Contraindicats en insuficiència renal greu (eFG < 30 ml/min).

f. Protecció ovàrica i embaràs

- i. A tenir en compte en dones joves amb voluntat de descendència.
- ii. Remissió a ginecologia per a la elecció de mètode anticonceptiu i consell respecte a embaràs.
- iii. Contraindicació MMF i ciclofosfamida durant l'embaràs. Es consideren segurs prednisona i azatioprina. Rituximab: No es pot indicar de forma sistemàtica en l'embaràs. Hi ha sèries que van a favor de la seva seguretat. A considerar en casos greus sense altres alternatives i sempre consensuat amb la pacient.
- iv. En dones en edat fèrtil evitar pautes amb ciclofosfamida sempre que hi hagi alternatives terapèutiques. A considerar en casos greus sense altres alternatives i sempre consensuat amb la pacient.
- v. En dosis acumulades < 10 g de ciclofosfamida, la freqüència d'amenorrea mantinguda és molt baixa i no és necessària la prevenció. En dones en edat fèrtil amb voluntat de descendència que s'hagin de tractar amb dosis elevades acumulades de ciclofosfamida (> 10 g) es poden utilitzar anàlegs de la hormona alliberadora de gonadotropina (GnRH) (triptorelina, DECAPEPTYL® 3,75 mg), injeccions intramusculars mensuals, iniciant almenys 10 dies abans de la primera dosi de ciclofosfamida. També pot ser recomanable la ciopreservació d'òocits i esperma, pel que caldrà remetre-les als Centres de Referència.

g. Prevenció d'infeccions oportunistes

- i. *Screening* de tuberculosi
 1. Quan es requereixi tractament amb rituximab.
 2. Determinació de QuantiFERON® en sang [o test cutani de derivat proteic purificat (PPD) en el seu defecte], i radiografia de tòrax.
 3. Si QuantiFERON® (o test cutani de derivat PPD) positiu, sense evidència d'infecció tuberculosa activa, caldrà tractament profilàctic amb RIFINAH® (isoniacida 300 mg/rifampicina 600 mg) durant 3 mesos, o com alternativa isoniacida 300 mg/d (CEMIDON®) durant 6 mesos.
 4. El tractament amb rifampicina pot reduir un 50% l'efecte dels glucocorticoides, i per tant cal valorar augmentar la dosi dels mateixos durant el tractament amb RIFINAH®.

ii. Profilaxi de *Pneumocystis jirovecii*,

1. En cas de tractament amb plasmafèresi o ciclofosfamida, o en casos de limfopènia severa mantinguda (< 600 limfòcits/mm³).
2. Fins a 3 mesos després de la finalització de la ciclofosfamida.
3. Trimetoprim/sulfametoxazol 160/800 mg (SEPTRIN FORTE®) 3 cops a la setmana (si FGI estimat < 30 ml/min, reduir a 80/400 mg [SEPTRIN®] 3 cops a la setmana), junt a àcid folínic (LEDERFOLIN®) 15 mg 3 cops a la setmana.

iii. Avaluació de l'estat d'immunització, i vacunació quan s'escaigui. Considerar vacunar vers els virus dels que no hi ha immunitat [remetre com a 1^a visita al Servei de Preventiva per la pauta de vacunació, especificant la malaltia, el tractament prescrit i el moment d'inici i previsió de duració del mateix]

1. Virus de l'hepatitis A, B i C, i VIH.
2. Citomegalovirus i virus Epstein-Barr.
3. Virus varicel·la zòster.
4. Virus del xarampió.
5. Virus de la parotiditis.
6. Virus de la rubèola.
7. Vacunació anual: grip, pneumococ, SARS CoV 2.

7 TRACTAMENT DE LA RECAIGUDA

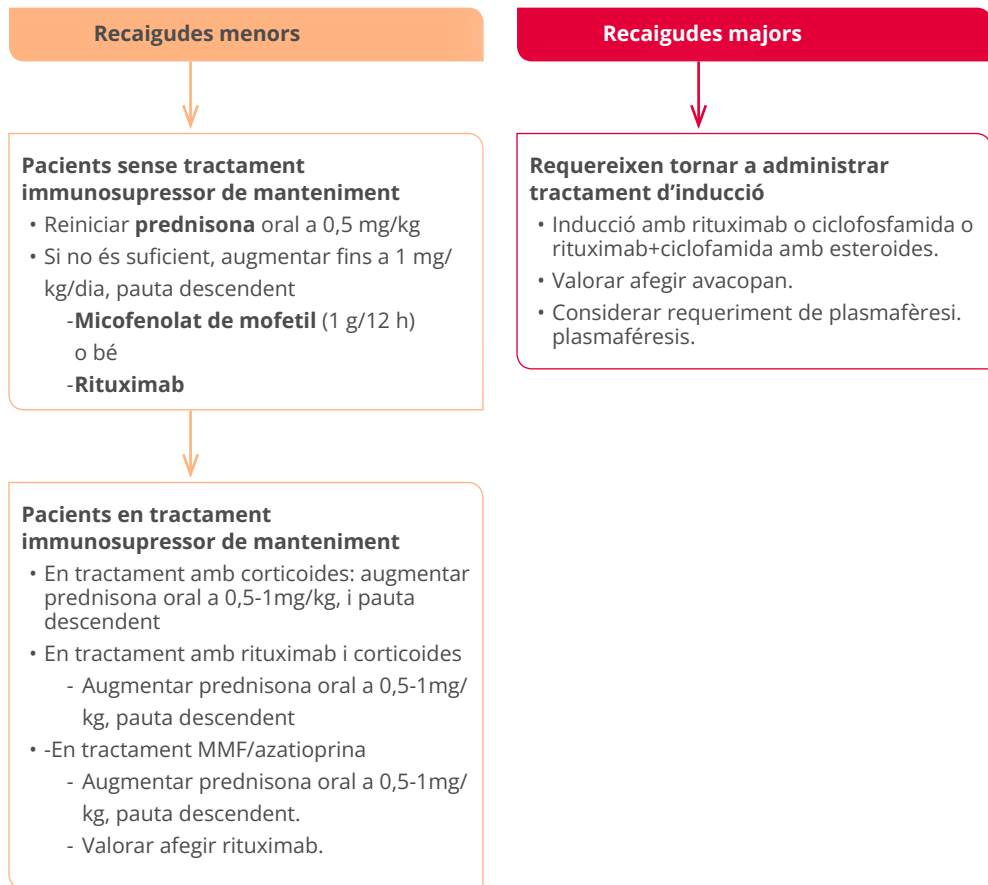
La taxa de resposta al tractament immunosupressor en cas de recaiguda és similar a la taxa de resposta al moment del debut de la malaltia. En el maneig de la recaiguda cal tenir en compte si el pacient es troba o no en tractament immunosupressor de manteniment, la severitat de la recaiguda (definida a la secció 1. *Introducció i Definició*) i la teràpia d'inducció rebuda prèviament – tenint especialment en consideració la dosi acumulada de ciclofosfamida ⁽¹⁾. En la decisió del tractament també influirà la presència de contraindicacions formals als diferents tractaments detallades en la secció 4.

Tractament d'inducció.

Es recomana **reiniciar/aumentar dosi d'esteroides** com a primera maniobra terapèutica. El **rituximab** és el tractament d'elecció en pacients en **recaiguda [nivell d'evidència 1B segons les guies EULAR/EDTA 2016⁽²⁾]** donada l'evidència proporcionada per una anàlisi *post-hoc* de l'estudi aleatoritzat controlat RAVE, en que es va observar una major taxa de remissió en pacients amb recaiguda tractats amb rituximab en comparació a ciclofosfamida ⁽³⁾. Existeix evidència de la utilitat del **micofenolat com a tractament d'inducció a la remissió** en vasculitis amb **recaigudes menors** ⁽⁵⁻⁶⁾. El tractament de la recaiguda amb ciclofosfamida té un **nivell d'evidència 1A** segons les guies EULAR/EDTA 2016 ⁽²⁾. Si es pren la decisió de tractar amb ciclofosfamida, s'ha de tenir en compte que la dosi acumulada superior a 36 g s'ha relacionat amb l'aparició de diverses neoplàsies en pacients amb VAA ⁽⁷⁾. La guia de pràctica clínica del American Collegi of Rheumatology recomana tractament de la recaiguda amb ciclofosfamida en cas de que el pacient es trobi en tractament de manteniment amb rituximab i n'hagi rebut una dosi recentment ⁽⁸⁾. Les dosis i esquemes de tractament són anàlogues a les detallades a la secció 4 d'aquesta guia de pràctica clínica.

L'algorisme proposat és el següent (Taula 9):

Taula 9: Algoritme proposat per al tractament d'inducció en cas de recaiguda



8 TRACTAMENT DELS CASOS REFRACTARIS

La malaltia refractària **es defineix com absència de descens d'activitat de la malaltia** després d'implementat el tractament d'inducció a la remissió, amb una **reducció de menys del 50% de la puntuació al BVAS en 12 setmanes** ⁽¹⁾. En primer lloc cal avaluar la **causa de refractarietat**: intolerància a fàrmacs, comorbiditats, existència de desencadenants de la vasculitis (fàrmacs, infeccions, neoplàsies) abans de catalogar la situació clínica com de veritable refractarietat ⁽²⁾.

Inicialment **cal considerar incrementar la dosi de prednisona** ⁽²⁾. En pacients en tractament d'inducció fallit amb rituximab o ciclofosfamida, es recomana **canvi a l'altre tractament d'inducció** ^(2,3). La dosi és la mateixa que es detalla a la secció 4. *Tractament d'inducció*. Es pot considerar també afegir la plasmafèresi al tractament.

En casos de corticodependència, corticorresistència i toxicitat relacionada amb corticoides s'ha descrit la utilitat de l'addició d'**avacopan** al tractament d'inducció a la remissió ⁽⁴⁾.

Es proposa l'ús d'**immunoglobulines** en pacients amb persistència d'activitat a dosis de 2g/kg durant períodes curts de temps ^(1-3,5). Es recomana evitar el seu ús en pacients amb dèficit de IgA pel risc d'anafilaxi i monitoritzar en cas d'estats d'hiperviscositat ⁽¹⁾.

S'ha reportat la utilitat de **bortezomib** ⁽⁶⁾ (quatre injeccions subcutànies 1.3mg/m² amb periodicitat setmanal) i **eculizumab** ⁽⁷⁾ en case reports i sèries de casos de vasculitis refractària, però no existeixen assaigs clínics aleatoritzats controlats.

9 TRACTAMENT DEL PACIENT FRÀGIL

La **fragilitat** es defineix com una **síndrome** caracteritzat per una major vulnerabilitat que condueix a una disminució de la reserva fisiològica i declivi funcional, de manera que la capacitat per fer front a estressors es troba disminuïda. La fragilitat comporta un major risc de resultats adversos en salut, incloent caigudes, incapacitat, hospitalitzacions i mortalitat. La fragilitat és un síndrome freqüentment present en les **persones grans** i en els afectats per **malalties cròniques**, independentment de l'edat, com les malalties inflamatòries cròniques i la malaltia renal crònica (MRC). Per tant, els pacients afectats de vasculitis, per definició, són considerats pacients fràgils independentment de l'edat.⁽¹⁻⁴⁾

La vasculitis ANCA és una malaltia amb major prevalença entre les persones grans, amb un **pic d'incidència entre els 65 i 74 anys**. En pacients de edat avançada, el diagnòstic de la VAA sol ser més tardà, atès que símptomes propis de la malaltia com l'astènia i el síndrome tòxic poden estar emmascarats i atribuïts a l'edat. A més, la VAA en les persones grans ocorre en un context de comorbiditats acompanyants (per exemple, malaltia cardiovascular, diabetis o malignitat), el que podria explicar en part la major mortalitat de la VAA en aquest grup d'edat, sobretot durant el primer any de tractament, i relacionar-se amb la presència d'afectació renal. La principal causa de mortalitat en aquest grup d'edat són les complicacions derivades del tractament de la VAA, principalment per complicacions infeccioses, sent necessari minimitzar el tractament i s'accentua la profilaxi infecciosa i els programes de vacunació específics.^(5,6)

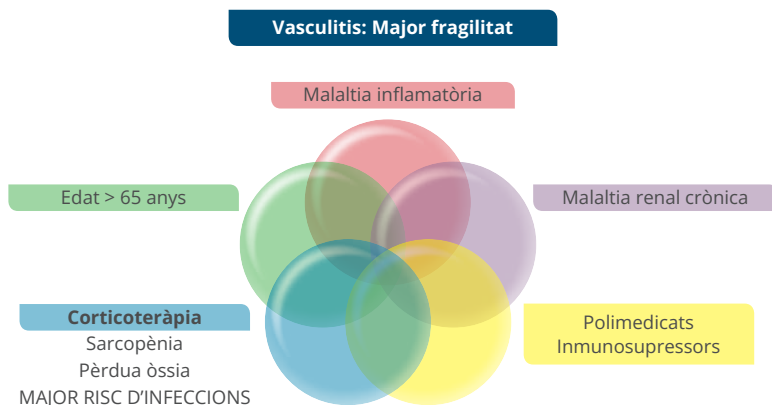


Figura 6: Diagrama sobre la complexitat del pacient fràgil amb VAA.

No hi han assaigs clínics aleatoritzats que comparin els diferents tractaments immunosupressors en la població fràgil. A més, aquests pacients estan subrepresentats en els assaigs clínics controlats existents en VAA.

McGovern et al. van realitzar un estudi prospectiu observacional que compta amb la major cohort analitzada -tant en nombre de pacients reclutats com en temps de seguiment-, sobre l'ús de tractament amb corticoides en pacients ancians.⁽⁷⁾ Segons els resultats presentats en aquest estudi, **dosis baixes de corticoides** (evitant la metilprednisolona intravenosa) són eficaces en el tractament dels pacients majors de 75 anys, amb bons resultats clínics a llarg termini. En aquest grup, l'ús de metilprednisolona IV es va associar amb majors riscos d'infecció. Així mateix, Watanabe-Imai et al.⁽⁸⁾ van avaluar el dany relacionat amb el tractament en pacients amb VAA de debut en la tercera edat. Aquest estudi va mostrar que la **dosi de glucocorticoides > 0,8 mg/kg/dia era un factor de risc d'infecció greu en pacients d'edat avançada**. La recomanació de les guies EULAR és assolir 5-7,5 mg/dia de prednisona als 5 mesos en pacients ancians amb VAA i insuficiència renal. En les formes greus recomanen tres bolus de **250 mg EV amb pauta descendent ràpida de glucocorticoides. Com a alternativa per estalviar esteroides en aquest grup de pacients, es pot considerar l'ús d'avacopan.**⁽¹⁰⁾

També és necessari **ajustar la dosi de ciclofosfamida** en pacients majors d'acord amb l'edat i la funció renal. Les guies KDIGO recomanen evitar la ciclofosfamida en aquest grup de pacients. En cas que no hi hagi alternativa, aconsellen disminuir la dosi màxima de 15 mg/kg a 12,5 mg/kg en pacients majors de 60 anys i a 10 mg/kg en pacients majors de 70 anys.⁽¹²⁾

El **rituximab** pot oferir avantatges en pacients ancians per evitar la toxicitat produïda per la ciclofosfamida, però les dades són limitades en aquesta població de major edat. Recentment es va publicar un estudi amb 93 pacients majors de 75 anys amb VAA tractats amb rituximab com a tractament d'inducció a la remissió i de manteniment. La teràpia amb rituximab es va associar amb la remissió en un 86% dels casos i amb el manteniment de la remissió en la majoria dels pacients.^(1,9) En els casos greus, la combinació de rituximab i **ciclofosfamida en dosis reduïdes** comporta un control ràpid de la malaltia, una remissió prolongada i la capacitat de minimitzar els glucocorticoides.⁽¹¹⁾

Pel que fa a la **teràpia de manteniment, el rituximab és el tractament de elecció per reduir el risc de recaigudes a llarg termini**, tot i que encara són incerts els intervals de dosificació òptims i la durada del tractament. S'ha observat una depleció prolongada de les cèl·lules B en pacients fràgils. Per evitar la sobreimmunosupressió, la durada de la teràpia s'ajusta idealment al risc individual i podria reduir-se ⁽¹⁰⁻¹²⁾ en pacients amb vasculitis anti-MPO i baix risc de recaiguda. Una possible alternativa, molt comuna en la pràctica clínica, però sense grau d'evidència, és el tractament amb micofenolat de mofetil.

En resum, a causa de l'elevada mortalitat per complicacions infeccioses i la potencial progressió cap a la insuficiència renal i l'increment del risc cardiovascular, el tractament en pacients ancians i fràgils hauria de ser individualitzat després d'estratificar el seu **risc de recaiguda i efectes adversos**. Personalitzar el tractament en funció de les característiques individuals del pacient millorarà els resultats renals i globals fins que estiguin disponibles opcions de tractament noves i menys tòxiques. L'atenció cuidadosa al seguiment, la profilaxi de complicacions associades al tractament immunosupressor i la elecció individualitzada del règim de tractament poden reduir encara més els riscos associats.

**Individualitzar
teràpia**

Bolus de 250 mg i pauta descendent ràpida de glucocorticoides.

EULAR recomana assolir 5-7,5mg/dia de glucocorticoides als 5 mesos.

CF: KDIGO recomanen disminuir la dosi màxima de 15mg/kg a 12,5mg/kg a pacients > 60 anys.

CF: KDIGO recomanen disminuir la dosi màxima de 15mg/kg a 10mg/kg a pacients > 70 anys.

Rituximab es una bona elecció (no hi ha estudis comparatius)

En els casos greus la combinació rituximab i ciclofosfamida en dosis reduïdes.

CF: Ciclofosfamida

10 ANNEXES

10.1 Classificació dels nivells d'evidència

La classificació dels nivells d'evidència i dels graus de recomanació, s'ha realitzat seguint els criteris definits a *Evidence levels and grades of recommendation. Center for Evidence Based Medicine. Oxford University. UK*: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp com a continuació es resumeix:

- **Classe 1:** Revisions sistemàtiques d'assajos clínics controlats. Assajos clínics controlats amb interval de confiança estret, i fenòmens de tot i res en els quals l'efecte de la intervenció resultat és clínicament no discutible.
- **Classe 2:** Revisions sistemàtiques d'estudis de cohort, estudis de cohort individuals, assaigs clínics controlats de baixa qualitat. Estudis sobre resultats.
- **Classe 3:** Estudis casos-controls, en forma de revisions sistemàtiques o individuals.
- **Classe 4:** Sèries de casos (o estudis de cohort o casos-controls d'escassa qualitat).
- **Classe 5:** Opinions d'experts .

Graus de Recomanació recollits en el document

Evidència A. Recomanació forta. Es basa en estudis consistents de la **Classe 1**. La qualitat de l'evidència disponible és la més alta disponible. S'espera que la recomanació es segueixi i pot servir de base per a un indicador de qualitat.

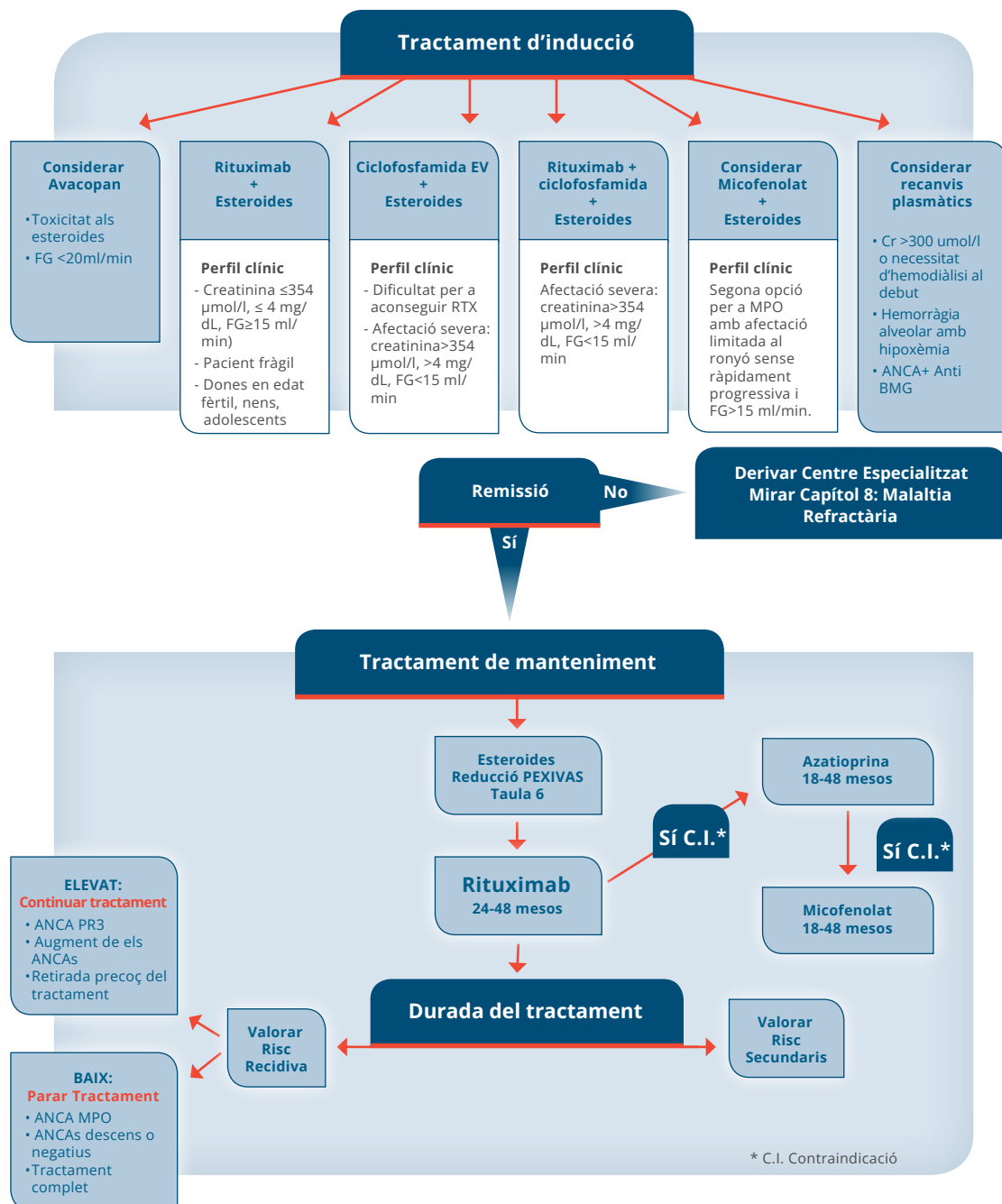
Evidència B. Recomanació menys forta. Es basa en **estudis consistents de la classe 2** o extrapolacions d'estudis de classe 1. La qualitat de l'evidència disponible és alta o moderada, el que fa que juntament amb altres consideracions s'aconsella seguir la recomanació. S'espera que se segueixi per la majoria dels clínics.

Evidència C. Recomanació feble. Es basa en **estudis de la classe 3 o 4 o extrapolacions d'estudis de classe 2**. Es suggereix seguir la recomanació.

Evidència D. Opinió. La qualitat de l'evidència disponible és baixa o molt baixa (**classe 5**). Es tracta d'una recomanació basada en l'opinió d'experts.

En el cas de les recomanacions no avalades clarament per cap dels nivells d'evidència anteriors, els autors de la guia han optat per fer recomanacions de consens sense graduar (**SG**).

10.2 Algorisme de tractament



BIBLIOGRAFÍA

BLOCS 1 - 2.1

- 1 Geetha D., Jefferson JA. ANCA-Associated vasculitis: core curriculum. American Journal of Kidney Diseases. 2020. doi:10.1053/j.ajkd.2019.04.03
- 2 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Arthritis Rheum. 2013;65(1):1-11
- 3 Scott DG, Watts RA.. Epidemiology and clinical features of systemic vasculitis. Clin Exp Nephrol 2013; 17: 607-610
- 4 Draibe J, Rodó X, Fulladosa X, Martínez-Valenzuela L, Díaz-Encarnación M, Santos L, Marco H, Quintana L, Rodríguez E, Barros X, García R, Balios A, Cruzado JM, Torras J and GLOMCAAT. Seasonal variations in the onset of positive and negative renal ANCA-associated vasculitis in Spain. 2018 Aug; 11(4): 468-473. doi: 10.1093/ckj/sfx127
- 5 Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Oct 16;12(10): 1680-1691. doi: 10.2215/CJN.02500317
- 6 Tesar V, Hruskova Z. Complement Inhibition in ANCA-Associated Vasculitis. Front Immunol. 2022;13:888816. doi: 10.3389/fimmu.2022.888816.
- 7 Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, et al. 2022 American College of rheumatology/european alliance of associations for rheumatology classification criteria formicroscopic polyangiitis. Ann Rheum Dis 2022;81:321-6.
- 8 Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. Chest. 2009; 136:1101-1111.
- 9 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(6):1166-1169

BLOCS 2.2 - 2.2.1

- 1 Jennette J, Falk R, Bacon P, et al. 2012 Revisión de la nomenclatura de vasculitis de la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill. Arthritis Rheum. 2012;65(1):1-11. doi: 10.1002/art.37715
- 2 Craven A, Robson J, Ponte C, et al. Estudio avalado por ACR/EULAR para desarrollar Criterios de Diagnóstico y Clasificación de Vasculitis (DCVAS). Clin Exp Nephrol. 2013;17(5):619-21. doi: 10.1007/s10157-013-0854-0
- 3 Criterios de Diagnóstico y Clasificación en Vasculitis. Disponible en: <https://research.ndorms.ox.ac.uk/public/dcvas/dcvas-sites> . Consultado: 20.02.2022.
- 4 Robson J, Grayson P, Ponte C, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology criterios de clasificación para la granulomatosis con poliangitis. Ann Rheum Dis. 2022;81(3):315-20. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795
- 5 Suppiah R, Robson J, Grayson P, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology criterios de clasificación para la poliangeítis microscópica. Ann Rheum Dis. 2022;81(3):321-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221796
- 6 Grayson P, Ponte C, Suppiah R, et al. 2022 Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología/Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología para la granulomatosis eosinofílica con poliangitis. Ann Rheum Dis. 2022;81(3):309-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221794

BLOCS 2.3 - 2.4

- 1 KDIGO guidelines glomerular diseases 2021.
- 2 Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, et al. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. Kidney Int. 2018;94:1177-1188.
- 3 Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2010;21:1628- 1636).

- 4 Kronbichler A, Jayne DRW. ANCA Renal Risk Score: is prediction of end-stage renal disease at baseline possible? *Kidney Int.* 2018 Dec;94(6):1045-1047. doi: 10.1016/j.kint.2018.10.001. PMID: 30466561.
- 5 Villacorta J, Diaz-Crespo F, Guerrero C, Acevedo M, Cavero T, Fernandez-Juarez G. Long-term validation of the renal risk score for vasculitis in a Southern European population. *Clin Kidney J.* 2020 Jun 29;14(1):220-225. doi: 10.1093/ckj/sfaa073. PMID: 33564422; PMCID: PMC7857782.)
- 6 Mejía-Vilet JM, Martín-Nares E, Cano-Verduzco ML, Pérez-Arias AA, Sedano-Montoya MA, Hinojosa-Azaola A. Validation of a renal risk score in a cohort of ANCA-associated vasculitis patients with severe kidney damage. *Clin Rheumatol.* 2020 Jun;39(6):1935-1943. doi: 10.1007/s10067-020-04936-5. Epub 2020 Jan 22. Erratum in: *Clin Rheumatol.* 2020 May;39(5):1711. PMID: 31970548),
- 7 Berden AE, Wester Trejo MAC, Bajema IM. Investigations in systemic vasculitis - the role of renal pathology. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32:83-93)
- 8 Helena Marco; J Draibe; J Villacorta; LF Quintana; N Martin; R Garcia-Osuna; C Cabre; MA Martín-Gómez; A Balius; A Saurina; M Picazo; I Gich-Saladich; M Navarro-Díaz; M Praga; T Cavero; J Ballarín; MM Díaz-Encarnación. Determinants of renal and patient outcomes in a Spanish cohort of patients with ANCA-associated vasculitis and renal involvement. *Clin Rheumatol.* 37 - 4, pp. 1065 - 1074. 01/04/2018.
- 9 Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87:671-8)
- 10 Mukhtyar C, et al (2000). Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009 Dec;68(12):1827-32)
- 11 Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, Adu D. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis and Rheumatism* 1997, 40 (2): 371-80)

BLOCS 3 - 3.6

- 1 KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2021; 100, S1-S276.
- 2 Walsh M, Flossmann O, Berden A, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol.* 2012;64:542-548.
- 3 McClure ME, Wason J, Gopaluni S, et al. Evaluation of PR3-ANCA status after rituximab for ANCA-associated vasculitis. *J Clin Rheumatol.* 2019;25:217-223.
- 4 Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, et al. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45:724-729.
- 5 Rodríguez E, Latzke B, Sierra M et al. Anti-myeloperoxidase and proteinase 3 antibodies por nephritis flare prediction in anti-neitrophil cytoplasmic antibpdy-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* (2021)1-8
- 6 Tomasson G, Grayson PC, Mahr A et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis— a meta-analysis. *Rheumatology* 2012; 51: 100-109

BLOCS 4 - 4.6

- 1 Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-220.
- 2 Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-232.
- 3 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;75:1166-1169.
- 4 de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:670-680.

- 5 Han F, Liu G, Zhang X, et al. Effects of mycophenolate mofetil combined with corticosteroids for induction therapy of microscopic polyangiitis. *Am J Nephrol.* 2011;33:185-192.
- 6 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.
- 7 Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in nonlifethreatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14:1021-1028
- 8 Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:1583-1594.
- 9 McClure M, Gopaluni S, Jayne D, et al. B cell therapy in ANCA-associated vasculitis: current and emerging treatment options. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14:580-591.
- 10 S.P. McAdoo, N. Medjeral-Thomas, S. Gopaluni, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33:899
- 11 K. Gulati, H. Edwards, M. Prendecki, et al. Combination treatment with rituximab, low-dose cyclophosphamide and plasma exchange for severe antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Kidney Int.* 2021;100(6):1316-1324
- 12 KDIGO glomerulonephritis 2021

BLOCS 4.7 - 4.8

- 1 Zeng L, Walsh M, Guyatt G H, Siemieniuk R A C, Collister D, Booth M et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline *BMJ* 2022; 376 :e064597 doi: 10.1136/bmj-2021-064597.
- 2 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276. doi: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
- 3 Chanouzas D., McGregor J. A. G., Nightingale P., et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated vasculitis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrology.* 2019;20(1):p. 58. doi: 10.1186/s12882-019-1226-0.
- 4 Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, Hawley CM, Khalidi N, Floßmann O, Wald R, Girard LP, Levin A, Gregorini G, Harper L, Clark WF, Pagnoux C, Specks U, Smyth L, Tesar V, Ito-Ihara T, de Zoysa JR, Szczeklik W, Flores-Suárez LF, Carette S, Guillevin L, Pusey CD, Casian AL, Brezina B, Mazzetti A, McAlear CA, Broadhurst E, Reidlinger D, Mehta S, Ives N, Jayne DRW; PEXIVAS Investigators. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-631. doi: 10.1056/NEJMoa1803537
- 5 Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386.
- 6 Gabilan C, Pfirmann P, Ribes D, Rigotherier C, Chauveau D, Casemayou A, Huart A, Schanstra J, Colombat M, Faguer S, Belliere J. Avacopan as First-Line Treatment in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Steroid-Sparing Option. *Kidney Int Rep.* 2022;7(5):1115-1118. doi: 10.1016/j.ekir.2022.01.1065
- 7 Tesar V, Hruskova Z. Complement Inhibition in ANCA-Associated Vasculitis. *Front Immunol.* 2022;13:888816. doi: 10.3389/fimmu.2022.888816.
- 8 Manenti L, Urban ML, Maritati F, Galetti M, Vaglio A. Complement Blockade in ANCA-Associated Vasculitis: An Index Case, Current Concepts and Future Perspectives. *Intern Emerg Med.* 2017; 12(6):727-731. doi: 10.1007/s11739-017- 1636-6 29.
- 9 Ribes D, Belliere J, Piedrafita A, Faguer S. Glucocorticoid-Free Induction Regimen in Severe ANCA-Associated Vasculitis Using a Combination of Rituximab and Eculizumab. *Rheumatol (Oxford).* 2019; 58(12):2335-2337. doi: 10.1093/rheumatology/kez190

BLOCS 5 - 5.6

- 1 Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, Luqmani RA, Mahr A, Merkel PA, Mills J, Mooney J, Segelmark M, Tesar V, Westman K, Vaglio A, Yalcındag N, Jayne DR, Mukhtyar C. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-94.
- 2 Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-20.
- 3 Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-32
- 4 Walters GD, Willis NS, Cooper TE, et al. Interventions for renal vasculitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1:CD003232.
- 5 Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4S):S1-S276.
- 6 Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-80
- 7 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.
- 8 Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, de Groot K, Puechal X, Tervaert JW, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1662-8.
- 9 Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2381-8.
- 10 Vasculitis David R.W. Jayne, M.D., Peter A. Merkel, M.D., M.P.H., Thomas J. Schall, Ph.D., and Pirow Bekker, M.D, Ph.D., for the ADVOCATE Study Group*. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated . *N Engl J Med* 384;7 February 18, 2021
- 11 Ma TT, Liu YR, Chen M, Zhao MH: Late restoration of renal function in patients with severe ANCA-associated glomerulo- nephritis who were dialysis-dependent at presentation. *Clin Rheumatol* 37: 2143-2150, 2018
- 12 Lee T, Gasim A, Derebail VK, et al. Predictors of treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis with severe kidney failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(5):905-913.
- 13 MA, Hassan B, Jacques S, Game D, Salisbury E, Courtney AE, Brown C, Salama AD, Harper L: Renal transplantation in systemic vasculitis: When is it safe? *Nephrol Dial Transplant* 24: 3219-3225, 2009

BLOCS 6 - 7

- 1 Coates PT, Devuyst O, Wong G, Okusa M, Oliver J, York N, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. 2021;100(4).
- 2 Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR / ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. 2016;1583-94.
- 3 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;75:1166-1169.
- 4 Smith RM, Jones RB, Specks U, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:1243-1249.
- 5 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.
- 6 Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for the induction of remission in nonlifethreatening relapses of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: randomized, controlled trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14: 1021-1028.

- 7 Faurischou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol.* 2008;35:100-105.
- 8 Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology / Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis. 2021;73(8):1088-105.

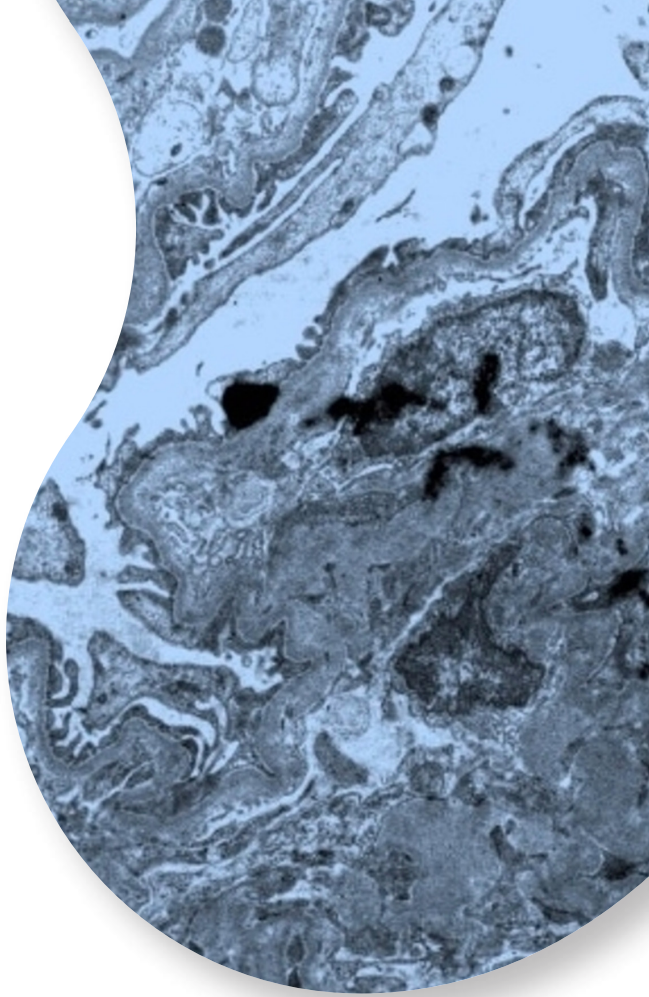
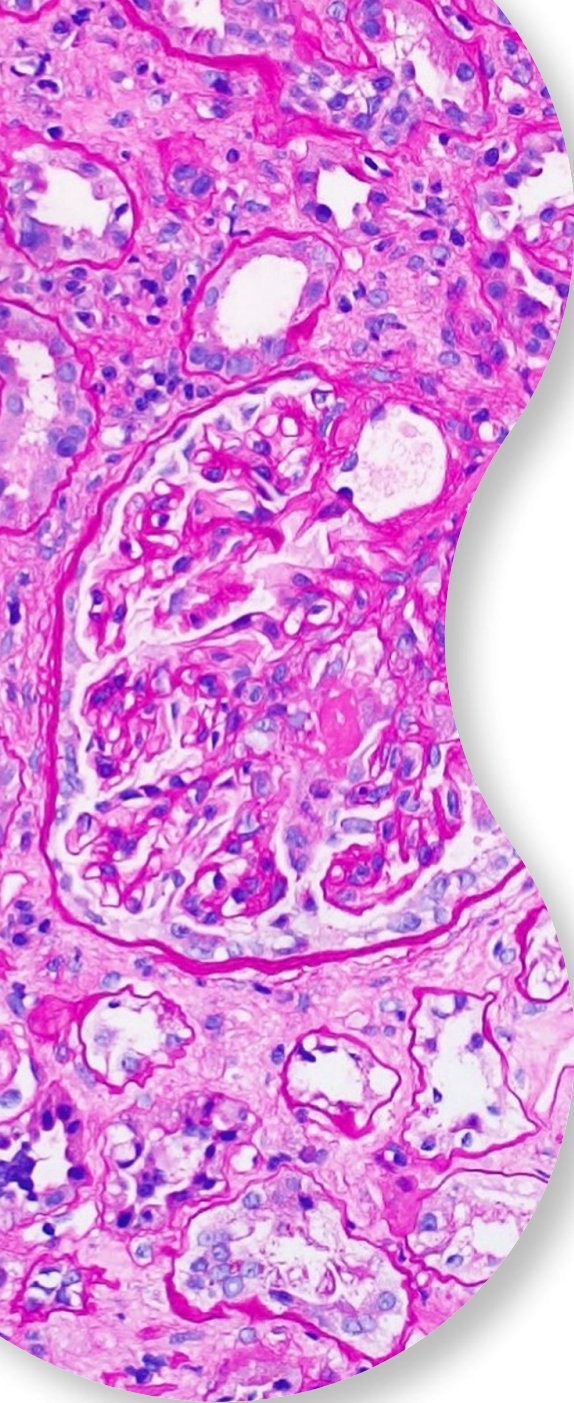
BLOC 8

- 1 Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR / ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. 2016;1583-94.
- 2 Coates PT, Devuyst O, Wong G, Okusa M, Oliver J, York N, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. 2021;100(4).
- 3 Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology / Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis. 2021;73(8):1088-105.
- 4 van Leeuwen JR, Bredewold OW, van Dam LS, Werkman SL, Jonker JT, Geelhoed M, Langeveld APM, Rimmelts HHF, van den Broecke MM, Ray A, Rabelink TJ, Teng YKO. Compassionate Use of Avacopan in Difficult-to-Treat Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2021 Dec 8;7(3):624-628. doi: 10.1016/j.ekir.2021.11.036. PMID: 35257076; PMCID: PMC8897689.
- 5 Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000 Jul;93(7):433-9. doi: 10.1093/qjmed/93.7.433. PMID: 10874052.
- 6 Novikov P, Moiseev S, Bulanov N, Shchegoleva E. Bortezomib in refractory ANCA-associated vasculitis: a new option? *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):e9. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207947. Epub 2015 Jul 21. PMID: 26199397.
- 7 Huizenga N, Zonozi R, Rosenthal J, Laliberte K, Niles JL, Cortazar FB. Treatment of Aggressive Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Eculizumab. *Kidney Int Rep.* 2019 Dec 4;5(4):542-545. doi: 10.1016/j.ekir.2019.11.021. PMID: 32274460; PMCID: PMC7136349.

BLOC 9

- 1 BRIX S, Tesar V. Rituximab in the Frail and Elderly with Severe ANCA-Associated GN. *CJASN* 17: 1546-1548, 2022.
- 2 Waki D, Nishimura K, Tokumasu H, Kadoba K, Mukoyama H, Saito R, Murabe H, Yokota T. Initial high-dose corticosteroids and renal impairment are risk factors for early severe infections in elderly patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore).* Feb;99(8), 2020.
- 3 Jefferson J.A. Treating Elderly Patients with ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*10: 1110-1113, 2015.
- 4 Hoganson DD, From AM, Michet CJ. ANCA vasculitis in the elderly. *J Clin Rheumatol.* Apr;14(2):78-81, 2008.
- 5 Weiner M, Goh SM, Mohammad AJ, Hruskova Z, Tanna A, Bruchfeld A, Selga D, Chocova Z, Westman K, Eriksson P, Pusey CD, Tesar V, Salama AD, Segelmark M. Outcome and treatment of elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* Jul 7;10(7):1128-35, 2015.
- 6 Sada K, Ohashi K, Asano Y, Hayashi K, Morishita M, Watanane H, Makino H. Treatment-related damage in elderly-onset ANCA-associated vasculitis: safety outcome analysis of two nationwide prospective cohort studies. *Arthritis Research & Therapy* 22:236. 2020.
- 7 McGovern D. et al. Long-term outcomes in elderly patients with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2020; 59: 1078-1083.
- 8 Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada KE, Yamamura M, Fujii T, Dobashi H, Amano K, Ito S, Homma S, Kumagai S, et al. Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within

- six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Mod Rheumatol.* 2017;27(4):646-51.
- 9 Thietart S. Evaluation of Rituximab for induction and maintenance therapy in patients 75 years and older with ANCA-associated vasculitis. *JAMA network.* 2022 Jul; 5 (7).
 - 10 Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, Hellmich B, Holle JU, Laudien M, Little MA, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9): 1583-94.
 11. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, Tanna A, Mansfield N, Galliford J, Griffith M, Levy J, Cairns TD, Jayne D, Salama AD, Pusey CD: Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 34: 63-73, 201
 12. Rovin, Adler SG, Barratt J, Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 100: 753-779, 2021.



GlomCAT