



# Obravnava bolnikov z vaskulitisom, povezanim s protinevtrofilnimi protitelesi (ANCA)

## Management of Patients with ANCA-Associated Vasculitis

Tilen Brečko,<sup>1</sup> Tia Vitezič,<sup>1</sup> Nika Kojc,<sup>2</sup> Željka Večerić-Haler<sup>1,3</sup>

### Izvleček

Vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (*angl.* ANCA-associated vasculitis, AAV, anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) je skupina sistemskih avtoimunskih vaskulitsov majhnih žil, ki vključuje granulomatozo s poliangiitisom (GPA), mikroskopski poliangiitis (MPA) in eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (EGPA). Bolezen se kaže s sistemskim vnetjem, ki prizadene različne organe, najpogosteje ledvice, pljuča in zgornja dihal.

Etiologija AAV vključuje genetske, epigenetske in okoljske dejavnike, med katerimi so pomembni okužbe, izpostavljenost toksinom in nekatera zdravila. Patogeneza bolezni temelji na izgubi tolerance do primarnih antigenov nevtrofilcev (PR3 in MPO), kar vodi v aktivacijo nevtrofilcev, nastanek zunajceličnih pasti (NET) ter poškodbo endotela.

Diagnoza AAV temelji na klinični sliki, seroloških testih (protitelesa ANCA), radioloških preiskavah in biopsiji prizadetih organov. Zdravljenje vključuje indukcijsko terapijo z glukokortikoidi in rituksimabom ali s ciklofosfamidom s ciljem doseči remisijo, sledi pa vzdrževalna terapija za preprečevanje ponovitev. V zadnjem času se vse bolj uveljavljajo biološka zdravila, kot je mepolizumab za EGPA in avakopan za MPA ter GPA, ki zavirajo specifične patogenetske mehanizme teh bolezni.

Napredek v razumevanju AAV in napredek pri razvoju zdravil obeta izboljšano napoved izida in zmanjšanje neželenih učinkov zdravljenja.

### Abstract

ANCA-associated vasculitis (AAV) is a group of systemic autoimmune small-vessel vasculitides, including granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA), and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). The disease manifests as systemic inflammation affecting multiple organs, most commonly the kidneys, lungs, and upper airways.

<sup>1</sup> Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

<sup>2</sup> Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Ljubljana, Slovenija

<sup>3</sup> Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

**Korespondenca / Correspondence:** Željka Večerić-Haler, e: [zeljka.vecerichaler@kclj.si](mailto:zeljka.vecerichaler@kclj.si)

**Ključne besede:** ANCA; glomerulonefritis; drobnožilni vaskulitis; MPO; PR3; granulomatoza s poliangiitisom; mikroskopski poliangiitis

**Keywords:** ANCA; glomerulonephritis; small vessel vasculitis; MPO; PR3; granulomatosis with polyangiitis; microscopic polyangiitis

**Prispelo / Received:** 18. 2. 2025 | **Sprejeto / Accepted:** 26. 8. 2025

**Citirajte kot/Cite as:** Brečko T, Vitezič T, Kojc N, Večerić-Haler Ž. Obravnava bolnikov z vaskulitisom, povezanim s protinevtrofilnimi protitelesi (ANCA). Zdrav Vestn. 2025;94(9–10):233–43. DOI: <https://doi.org/10.6016/ZdravWestn.3617>



Avtorske pravice (c) 2025 Zdravniški Vestnik. To delo je licencirano pod Creative Commons Priznanje avtorstva-Nekomercialno 4.0 mednarodno licenco.

The etiology of AAV involves genetic, epigenetic, and environmental factors, with significant contributors including infections, exposure to toxins and certain medications. The pathogenesis is characterized by a loss of tolerance to primary neutrophil antigens (PR3 and MPO), leading to neutrophil activation, the formation of neutrophil extracellular traps (NETs), and endothelial damage.

The diagnosis of AAV relies on clinical presentation, serological tests (ANCA antibodies), radiological imaging, and biopsy of affected organs. Treatment includes induction therapy with glucocorticoids and either rituximab or cyclophosphamide to achieve remission, followed by maintenance therapy to prevent relapse. Recently, biological therapies, such as mepolizumab for EGPA and avacopan for MPA and GPA, have been increasingly utilized to inhibit specific pathogenetic mechanisms of the disease.

Advancements in the understanding of AAV and the development of new therapies promise improved prognosis and reduced treatment-related adverse effects.

## 1 Uvod

Vaskulitis, povezan s protitelesi ANCA (AAV), je skupina sistemskih avtoimunskih vaskulitsov majhnih žil. Prizadene arteriole, kapilare in venule, lahko pa so vključene tudi male in srednje velike žile. AAV se nanaša na 3 bolezni: granulomatozo s poliangiitisom (GPA, prej Wegenerjeva granulomatoza), mikroskopski poliangiitis (MPA) in eozinofilno granulomatozo s poliangiitisom (EGPA, prej Churg-Straussin sindrom). Za GPA in EGPA je značilno granulomsko vnetje, ki pogosto prizadene dihalne poti, česar pri MPA ni. Pri GPA so med vnetnicami predvsem nevtrofilni granulociti, medtem ko so pri EGPA eozinofilni granulociti. Vsem trem sindromom so skupni klinični simptomi in znaki, ki so posledek nekrotizirajočega vaskulitisa in kapilaritisa malih žil, kot so alveolna krvavitev, mononevritis multipleks in glomerulonefritis (1,2).

ANCA so specifična protitelesa proti citoplazemskim antigenom, ki se nahajajo v primarnih zrnih nevtrofilcev in lizosomih monocitov. Določiti jih je mogoče z indirektno imunofluorescenčno mikroskopijo, kjer se na etanolno fiksiranih nevtrofilnih granulocitih kaže dva glavna vzorca obarvanja: citoplazemska ANCA (c-ANCA) in perinuklearna ANCA (p-ANCA). Specifični imunokemijski testi kažejo, da dajejo tip fluorescenca c-ANCA predvsem protitelesa, usmerjena proti proteinazi 3 (PR3-ANCA), p-ANCA pa protitelesa proti mieloperoksidazi (MPO-ANCA). PR3-ANCA je prevladujoči tip ANCA protiteles pri GPA, manj pogost je pri MPA in redka izjema pri EGPA. Nasprotno pa MPO-ANCA najdemo pri večini bolnikov z MPA, vendar le pri približno 5–10 % bolnikov z GPA. Pri EGPA so ANCA običajno tipa MPO-ANCA in jih je mogoče odkriti pri 30–70 % bolnikov (3).

Incidenca AAV znaša 10 – 20 primerov na milijon prebivalcev na leto, pri čemer se incidenca specifičnih

sindromov razlikuje glede na geografsko umestitev in etnično pripadnost. GPA je pogostejši v severni Evropi, medtem ko je MPA pogostejši v sredozemski Evropi (4).

## 2 Etiologija

Etiologija AAV vključuje genetske, epigenetske in okoljske vplive (2).

### 2.1 Genetski dejavniki

Raziskave so pokazale, da so v razvoj AAV lahko vključeni geni, ki kodirajo proteine imunskega odziva. Pri bolnikih z AAV so našli polimorfizme posameznega nukleotida v genih, kot so geni humanih levkocitnih antigenov (HLA) na kratkem kraku kromosoma 6 in gen PTPN22, ki uravnava aktivnost limfocitov B. Ti geni so povezani tudi z drugimi avtoimunskimi boleznimi, kot so revmatoidni artritis, sladkorna bolezen tipa 1 in sistemski lupus eritematosus (SLE), kar kaže na skupne genetske dejavnike za različne avtoimunske bolezni (5).

V razvoj bolezni bi lahko bili vključeni tudi naslednji geni: CTLA4, ki deluje zaviralno na CD4+ T-limfocite prek vezave na receptorja CD80 in CD86 antigen-predstavitvenih celic, in PRTN3, ki kodira protein PR3, glavni tarčni antigen za ANCA pri GPA. Izražanje PR3 na membranah se med posamezniki razlikuje – visoko izražanje je pogostejše pri bolnikih z GPA in je povezano z večjim tveganjem za ponovitev bolezni. K bolezni prispevajo tudi genetske različice gena SERPINA1, ki kodira  $\alpha$ 1-antitripsin, naravni inhibitor PR3, ter nekateri drugi geni, vključeni v imunski odziv (6-8).

## 2.2 Dejavniki okolja

Okoljski dejavniki, ki lahko sprožijo AAV pri genetsko dovzetnih posameznikih, so še slabo opredeljeni. Epidemiološki podatki kažejo, da je AAV pogostejši pri ljudeh, kronično izpostavljenih toksinom, kot so pesticidi, topila, azbest, ogljikov monoksid, kremen in silicijev dioksid. Najmočnejši dokazi za vzročnost so pri silicijevem dioksidu, ki je povezan s pojavom MPA. Mehanizem bi lahko vključeval kronične provnetne učinke silicijevega dioksida na makrofage in posledični imunski odziv. Levamizol, antiparazitik, ki je zaradi stimulacijskega učinka pogosto primešan kokainu, povzroča AAV s pozitivnimi MPO-ANCA in PR3-ANCA. Glavne klinične najdbe pri njem so kožne spremembe, bolečine v sklepih, prizadetost otorinolaringološkega področja in agranulocitoza (9).

## 2.3 Mikrobiološki dejavniki

Okužbe so pogosto povezane s sprožitvijo in vzdrževanjem AAV. Običajno sprožijo ANCA odziv, ki ni usmerjen proti MPO ali PR3 in izgine po preboleli okužbi.

Molekularna mimikrija je možen mehanizem, s katerim okužbe, kot je npr. okužba ali kolonizacija z bakterijo *Staphylococcus aureus*, prispevajo k patogenezi AAV, zlasti GPA. Dodatni mehanizem, preko katerega lahko okužba s patogenom sproži AAV, je aktivacija sosednjih antigensko nespecifičnih celic (*angl.* bystander activation). Pri tem gre za aktivacijo limfocitov T brez prepoznavne antigena. Med imunskim odzivom na patogen lahko vnetni mediatorji, kot so citokini, preko aktivacije antigensko nespecifičnih celic sprožijo različne avtoimunske bolezni (11).

## 2.4 Z zdravili sproženi vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (AAV)

Vaskulitis ANCA lahko sprožijo zdravila, kot so propiltiouracil, hidralazin in penicilamin, ki aktivirajo limfocite B in spodbujajo nastanek ANCA. Za razliko od tipičnega AAV so ANCA, sprožena z zdravili, usmerjena proti več antigenom hkrati, pri čemer bolezen po prenehanju prejemanja zdravila običajno izzveni. Propiltiouracil pogosto povzroči nastajanje protiteles MPO-ANCA, čeprav le redko pride do klinične slike vaskulitisa, medtem ko sta hidralazin in penicilamin povezana s pojavom nekrotizirajočega glomerulonefritisa. Vaskulitis, povzročen z zdravili, se običajno pojavi 7–21 dni po začetku zdravljenja in je lahko omejen le na kožo, kjer

povzroča podobne spremembe kot pri sistemskem vaskulitisu (12).

## 3 Patofiziologija vaskulitisa, povezanega s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (AAV)

Za razvoj AAV sta ključna dva dejavnika: izguba tolerance na lastne antigene, ki omogoča stalno tvorbo avto-protiteles (ANCA), ter patogeni potencial teh protiteles za poškodbo tkiva. Za AAV je značilna izguba tolerance do primarnih beljakovin nevtrofilcev, PR3 in MPO. PR3, proteaza, ki razgrajuje zunajcelične beljakovine, in MPO, hemperoksidaza, ki katalizira nastanek reaktivnih kisikovih spojin, potrebnih za ubijanje mikrobov (*angl.* reactive oxygen species, ROS), sta običajno zaščitena pred imunskim sistemom in se po degranulaciji hitro nevtralizirata. Aktivacija nevtrofilcev se začne z izpostavitvijo MPO in PR3 na njihovi površini, kar omogoča vezavo ANCA. Vnetni citokini (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-18) sprožijo aktivacijo komplemента in tvorbo fragmenta C5a, ki se veže na receptor C5aR, aktivira nevtrofilce in privabi dodatne celice na mesto vnetja. Aktivirani nevtrofilci tvorijo zunajcelične pasti (*angl.* neutrophil extracellular traps, NET), ki poškodujejo endotel, aktivirajo dendritične celice in povečujejo lokalno tvorbo ANCA (10,13).

Limfociti B in T igrajo pomembno vlogo v patogenezi AAV. Limfociti B tvorijo ANCA in delujejo kot antigen predstavitvene celice, ki aktivirajo avtoaktivne limfocite T. Limfociti T posredno omogočajo tvorbo ANCA in neposredno povzročajo žilne poškodbe. Pri bolnikih z AAV so prav tako ugotovili nepravilnosti v krožcih limfocitih T, vključno z avtoaktivnimi limfociti T, in pomanjkljivo reguliranje regulacijskih limfocitov T (Treg) (14,15).

Interakcija med protitelesi ANCA, ki aktivirajo nevtrofilce in sprožijo degranulacijo, tvorbo ROS in NET, ter komplemantom, ki preko C5a povečuje vnetje in povzroča poškodbo endotela, vodi do pojava nekrotizirajočega vaskulitisa v različnih organih (16).

## 4 Klinična slika

Na vaskulitis majhnih žil posumimo pri bolniku s sistemsko boleznijo, pri kateri ne najdemo okužbe ali malignoma. Za klinično sliko AAV so značilni splošni simptomi, ki vključujejo vročino, izgubo telesne teže, mialgije, artritis, nočno potenje, mrzlico. Področni simptomi so odvisni od prizadetega organa. Kombinacije prizadetosti organov se razlikujejo med posameznimi oblikami bolezni (17).

MPA je najpogostejši AAV majhnih žil. Pri 90 % bolnikov so prizadete ledvice. Običajno se pojavlja med 40. in 60. letom ter pogosteje pri moških (1,12,18). GPA se tipično kaže s prizadetostjo zgornjih dihal, pljuč in ledvic. Simptomi in znaki v področju zgornjih dihal ter otorinolaringološkem področju so prisotni pri več kot 70 % bolnikov, pljučno prizadetost pa ima okoli 90 % bolnikov. Najpogosteje se pojavi v četrtem desetletju življenja in je pogostejši pri moških (19). EGPA je redka bolezen s tremi fazami: z alergijskim rinitisom in astmo, eozinofilno pljučno boleznijo in s sistemskim vaskulitisom majhnih žil z granulomskim vnetjem. Vaskulitična faza se običajno razvije v treh letih po pojavu astme. Bolniki imajo običajno eozinofilijo z več kot 10 % eozinofilcev v krvi. Glavni vzrok obolevnosti in smrtnosti sta koronarni arteritis in miokarditis. Pojavlja se med 15. in 70. letom starosti, pogosteje pa pri moških (20).

#### 4.1 Prizadetost zgornjih in spodnjih dihal

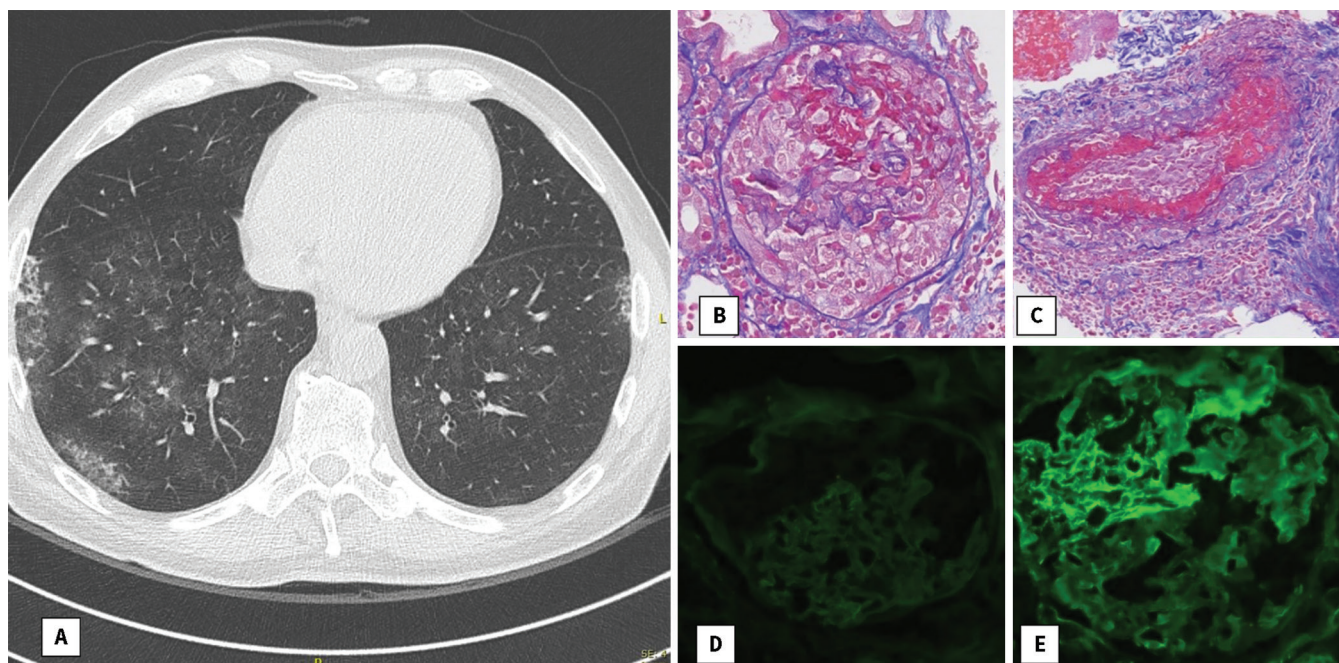
Pri AAV so pogosto prizadeta zgornja in spodnja dihalna, pri čemer se klinična slika razlikuje glede na podtip bolezni. Pljučna prizadetost je prisotna pri 90 % bolnikov

z GPA, vsaj pri 70 % z EGPA in pri 50 % z MPA, pogosto hkrati z glomerulonefritisom. V sklopu prizadetosti pljuč lahko ugotovljamo različne spremembe (Slika 1A), najpogosteje pa intersticijske infiltrate in pljučne vozličke, ki lahko kavitirajo (značilno za GPA). Najresnejša oblika pljučne prizadetosti je masivni hemoragični alveolni kapilaritis, ki se kaže s hemoptizami, kašljem in respiracijsko insuficienco. Pri EGPA je prisotna astma (17).

Prizadetost zgornjih dihal opazimo pri do 90 % bolnikov z GPA, pri 50 % z EGPA in 35 % z MPA. Simptomi in znaki vključujejo kronični sinuzitis, nosne kraste in epistakso. Pri GPA lahko vnetje vodi do perforacije nosnega pretina in deformacije nosu, medtem ko so pri EGPA pogostejši sinuzitis in nosni polipi. Sinuzitis je pogosto prisoten že pred pojavom večorganske bolezni (17).

#### 4.2 Ledvična prizadetost

Prizadetost ledvic pri vaskulitisu ima resne klinične posledice, saj brez pravočasnega in ustreznega zdravljenja vodi do hitrega napredovanja v končno ledvično odpoved (17).



**Slika 1:** Slikovne in patohistološke značilnosti vaskulitisa, povezanega s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (AAV).

(A) CT prsnega koša pri bolniku z AAV. V pljučih so obojestransko vidne obsežne zgostitve mlečnega stekla. (B) Polmesečast in nekrotizirajoč glomerulonefritis. (C) Vaskulitis s fibrinoidno nekrozo in vnetnicami v steni malih arterij v ledvici. (D) Imunsko borni glomerulonefritis: v glomerulnih kapilarah ni značilnih depozitov imunoglobulinov (negativna imunofluorescenca na IgG). (E) V polmeseču so prisotni depoziti fibrina (pozitivna imunofluorescenca na fibrin).

Legenda: AAV – vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev; CT – računalniška tomografija; IgG – imunoglobulin G. Vir: Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta UL in Klinični oddelek za nefrologijo UKC Ljubljana.

Ledvice so prizadete pri približno 90 % bolnikov z MPA, pri 80 % z GPA in pri 45 % z EGPA. Klinična slika vključuje hematurijo, proteinurijo in običajno hitro slabšanje ledvičnega delovanja (17).

Patohistološki pregled ledvične biopsije pokaže nekrotizirajoč in polmesečast glomerulonefritis, pogosto s polmeseci različne starosti. Pogosto je prisotna segmentna in globalna glomeruloskleroza. V arterijah interlobulnega tipa občasno najdemo vaskulitis s fibrinoidno nekrozo in vnetjem. V imunofluorescenčni preiskavi prikažemo le pičle depozite imunoglobulinov in sestavin komplementa, ali pa depozitov sploh ni (Slika 1 B-E). Zaradi odsotnosti imunskih depozitov bolezen imenujemo imunsko borni glomerulonefritis, povezan z ANCA (17).

### 4.3 Prizadetost ostalih organskih sistemov

AAV lahko prizadene številne organske sisteme (17).

Periferna nevropatija je najpogostejša pri EGPA (70 %), sledita GPA (50 %) in MPA (30 %). Nastane zaradi vaskulitisa majhnih arterij, ki oskrbujejo periferne živce in se kaže kot senzorična nevropatija ali mononevritis multipleks (17).

Prizadetost kože se najpogosteje kaže kot purpura na spodnjih udih, lahko pa se pojavijo tudi vozlički, petehije, ekhimoze, razjede in urtikarija. Za vaskulitično urtikarijo je značilno, da traja več kot en dan in lahko preide v purpurne spremembe (17).

Prizadetost prebavil se pojavi pri polovici bolnikov z bolečinami v trebuhu ali s hemohezijo. Nastane zaradi vaskulitisa malih črevesnih arterij, pri EGPA pa zaradi eozinofilne infiltracije črevesja (17).

Prizadetost oči (skleritis, retroorbitalne mase, vaskulitis mrežnice idr.) se razvije pri 20 % bolnikov, pogosteje pri GPA (17).

Prizadetost področja ORL je pogosta še zlasti pri GPA, pri čemer so najpogosteje prizadeta zgornja dihalna in sinusi, možno je deformiranje nosu zaradi poškodbe hrustanca in nastanek stenoze subglotisa. Nekateri bolniki imajo kronični ali ponavljajoči se otitis media, sensorinevralno ali prevodno izgubo sluha (17).

Bolniki z AAV imajo v primerjavi z osebami brez te bolezni tudi 3-krat večje tveganje za srčno-žilne bolezni, 8-krat večje tveganje za cerebrovaskularne dogodke in 6-krat večje tveganje za vensko trombembolijo. Povečano tveganje za srčni-žilne bolezni je prisotno tudi v odsotnosti običajnih dejavnikov tveganja, kot so povišani LDL holesterol, zmanjšani HDL holesterol in kajenje (17).

## 5 Diagnosticiranje in klasifikacija vaskulitisa, povezanega s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (AAV)

Diagnoza AAV temelji na klinični sliki, seroloških testih, radioloških preiskavah in patohistološkem pregledu prizadetega organa. Patohistološke značilnosti AAV so prikazane na Sliki 1. Bolniki z nejasnimi simptomi zgornjih dihal so diagnostični izziv, saj so lahko ANCA negativni, radiološke spremembe pa nespecifične. Biopsije zgornjih dihal pogosto pokažejo nespecifično vnetje, vaskulitis pa je potrjen le v tretjini primerov (21).

Protitelesa ANCA (MPO-ANCA, PR3-ANCA) so ključnega pomena za postavitve diagnoze in razvrščanje GPA, MPA in EGPA ter uporabna za spremljanje bolezni, čeprav zdravljenje ne sme temeljiti izključno na ravni ANCA. Radiološke preiskave, vključno z rentgenskim slikanjem prsnega koša in računalniško tomografijo (CT), so ključnega pomena za odkrivanje pljučnih sprememb, retroorbitalnih mas, sprememb v sinusih ali mastoidih. HRCT prsnega koša je posebej koristen za prepoznavanje intersticijske pljučne prizadetosti. Kljub specifičnosti testov ANCA je biopsija pogosto nujna za dokončno postavitve diagnoze. Ledvična biopsija pomaga potrditi diagnozo, oceniti aktivnost bolezni in razlikovati med aktivnim vnetjem ter kronično poškodbo, kar je pomembno za napoved izida (17).

Za pomoč pri diagnosticiranju, zdravljenju in opredelitvi izida bolezni so nam v klinični praksi v pomoč diagnostična in klasifikacijska merila. Klasifikacijska merila AAV iz leta 2022, ki jih je razvila Evropska zveza združenj za revmatologijo (EULAR) v sodelovanju z Ameriško šolo za revmatologijo (ACR), vključujejo klinične značilnosti, laboratorijske teste (serologijo ANCA), histopatološke izvide in sodobne slikovne preiskave. Merila dodeljujejo točke za specifične klinične znake, prisotnost PR3-ANCA ali MPO-ANCA ter značilne histološke in radiološke spremembe. Razvrstitev AAV glede na merila ACR/EULAR iz leta 2022 je prikazana v Tabeli 1 (17).

## 6 Zdravljenje

V članku povzemamo najnovejše smernice KDIGO 2024 (25) za zdravljenje AAV. Terapija AAV vključuje indukcijsko zdravljenje, da se doseže remisija, in vzdrževalno zdravljenje, pri čemer se pristopi med GPA, MPA in EGPA nekoliko razlikujejo. Glukokortikoidi ostajajo temelj zdravljenja pri vseh oblikah AAV, vendar se vse bolj uvajajo sodobni pristopi za zmanjšanje njihove toksičnosti.

**Tabela 1:** Merila za vaskulitis, povezan s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (AAV) 2022 ACR/EULAR 2022, prirejena iz izvornih publikacij, ki so predpogoj za razvrstitev diagnoze vaskulitisa majhnih in srednjih žil in za izključitev stanj, ki posnemajo vaskulitis (22-24).

	GPA		MPA		EGPA	
Klinična slika	Nos: kraste, izcedek, razjede, kongestija, perforacija.	+3	Nos: kraste, izcedek, razjede, kongestija, perforacija.	-3	Astma	+3
	Hrustanec: uho, nos, stridor, prizadetost hrustanca bronhov, sedlast nos.	+2			Nosni polipi	+3
	Izguba sluha	+1			Mononevritis multipleks	+1
Laboratorijske preiskave, slikovne in serološke preiskave	Pozitivni cANCA ali PR3	+5	Pozitivni pANCA ali MPO	+6	Krvni eozinofilci $\geq 1 \times 10^9/L$	+5
	Slikanje prsnega koša: noduli, mase, kavitacije.	+2	Slikanje prsnega koša: fibroza / intersticijska pljučna bolezen.	+3	Ekstravaskularno eozinofilno vnetje pri biopsiji	+2
	Granulom v biopsiji	+2	Imunsko borni GN na biopsiji	+3	Pozitivni cANCA ali PR3	-3
	Slikanje sinusov: izliv, konsolidacija.	+1	Pozitivni cANCA ali PR3	-1	Hematurija	-1
	Imunsko borni GN na biopsiji	+1	Krvni eozinofilci $\geq 1 \times 10^9/L$	-4		
	Pozitivni pANCA ali MPO	-1				
	Krvni eozinofilci $\geq 1 \times 10^9/L$	-4				
Točkovanje	Seštevek vsebuje 10 vrednosti $\geq 5 = \text{GPA}$		Seštevek vsebuje 10 vrednosti $\geq 5 = \text{MPA}$		Seštevek vsebuje 7 vrednosti $\geq 6 = \text{EGPA}$	

Legenda: cANCA – citoplazmatsko antinevtrofilno citoplazmatsko protitelo; pANCA – perinuklearna ANCA; PR3 – proteinaza-3; MPO – mieloperoksidaza; GN – glomerulonefritis.

Algoritem zdravljenja AAV, povzet po KDIGO 2024, je prikazan na Sliki 2.

## 6.1 Indukcijsko zdravljenje granulomatoze s poliangiitizmom (GPA) in mikroskopskega poliangiitisa (MPA)

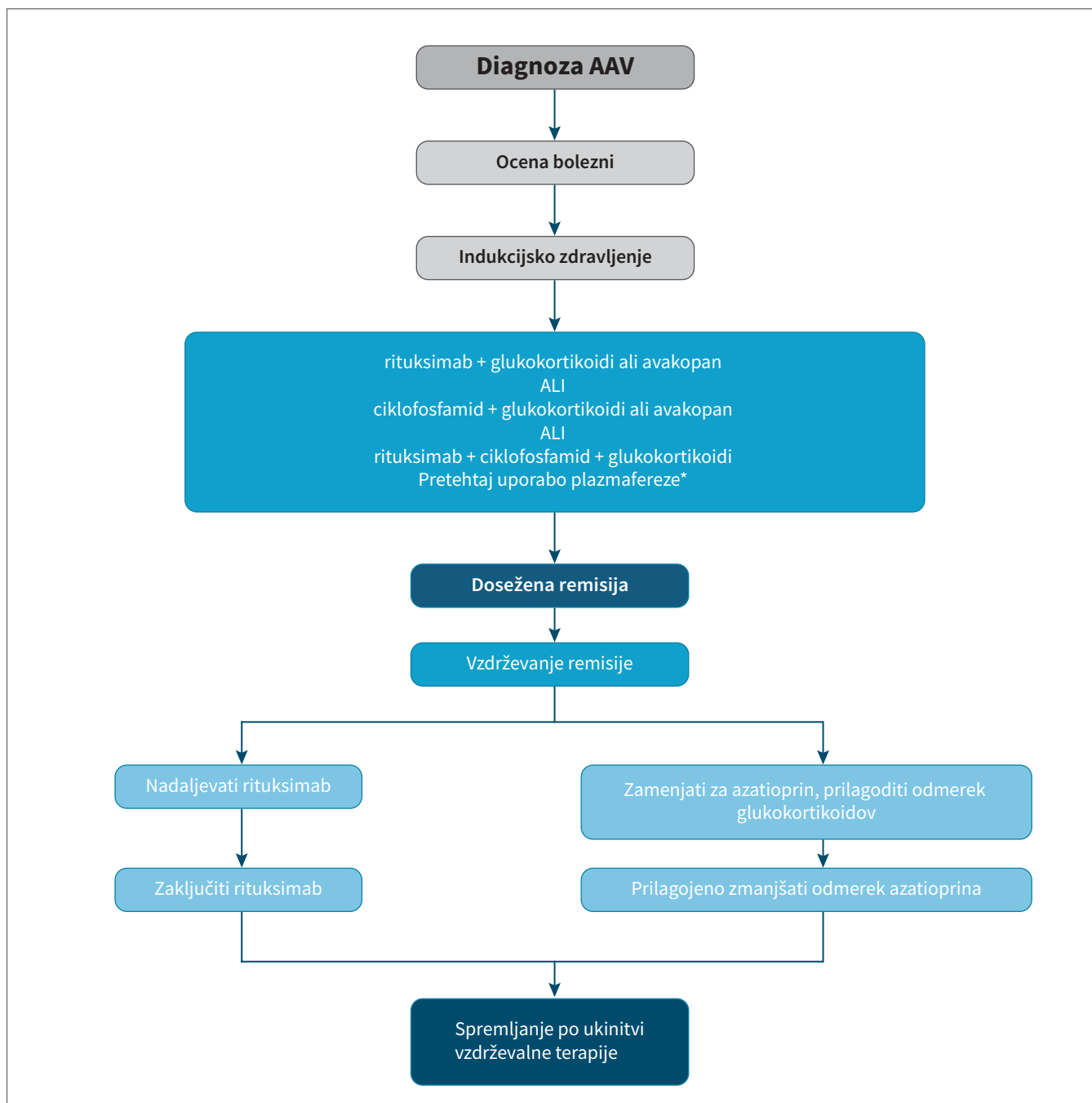
Zdravljenje GPA in MPA z ogrožajočo organsko okvaro temelji na kombinaciji glukokortikoidov in rituksimaba ali ciklofosfamida. Rituksimab je prednostna izbira zaradi manjše toksičnosti in nižje stopnje ponovitve, medtem ko je ciklofosfamid povezan z večjim tveganjem za nevtropenijo, s toksičnimi učinki za mehur, z neplodnostjo in malignomi (26-29). Če se uporablja ciklofosfamid, je zaradi manjšega kumulativnega odmerka intravenski vnos prednostna oblika pred peroralnim jemanjem (30). Rituksimab predstavlja tveganje za reaktivacijo HBV, hipogamaglobulinemijo, pogostejše okužbe

in slabši odziv na cepljenja, zaradi česar je potrebno spremljanje ravni IgG. Pri serumskem kreatininu nad 300  $\mu\text{mol/L}$  se priporoča uporaba ciklofosfamida (25,31).

V hujših primerih, kot so alveolarne krvavitve ali hitro napredujoči glomerulonefritis, se zdravljenje običajno začne z metilprednizolonom intravensko (500–1000 mg/dan, 1–3 dni), nato pa sledi peroralno jemanje prednizolona (1 mg/kg/dan z zmanjšanjem do 5 mg/dan v 4–5 mesecih). Plazmafereza (7 postopkov v 14 dneh) je priporočljiva pri bolnikih s protitelesi proti GBM ali s serumskim kreatininom nad 300  $\mu\text{mol/L}$ , čeprav povečuje tveganje za okužbe (25,32-35).

Zdravljenje blažje oblike GPA in MPA brez ogrožajoče organske okvare lahko vključuje metotreksat ali mikofenolat mofetil kot alternativo rituksimabu, čeprav je tveganje za ponovitve bolezni večje (25).

Avakopan (C5a receptorski antagonist) je alternativa glukokortikoidom, zlasti pri bolnikih s povečanim



**Slika 2:** Algoritem zdravljenja vaskulitisa, povezanega s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (AAV). Povzeto po Floege J et al., 2024 (25).

\* glej besedilo za podrobnosti

tveganjem za kortikosteroidno toksičnost. Kombinira se z rituksimabom ali ciklofosfamidom, odmerjanje glukokortikoidov pa se po začetku zdravljenja z avakopanom hitro zmanjšuje in opusti po 4 tednih. Dolgoročna varnost avakopana še ni raziskana (36). Odmerki in čas zdravljenja so predstavljeni v [Tabeli 2](#).

Neodzivnost na osnovno zdravljenje lahko zahteva

kombinacijo ciklofosfamida in rituksimaba, dodatek avakopana, plazmaferezo, imunoglobuline intravensko (0,4 g/kg/dan za 5 dni) ali povišanje odmerka glukokortikoidov. V primeru neodzivnosti je treba razmisliti tudi o alternativni diagnozi ali sekundarnem vaskulitisu, povezanem z malignomi, okužbami ali drogami, kot je kokain (25,31,32).

**Tabela 2:** Odmerki za indukcijsko zdravljenje granulomatoze s poliangiitizmom (GPA) in mikroskopskega poliangiitisa (MPA). Povzeto po Floege J, et al., 2024 (25).

Prilaganje odmerka prednizolona v mg/dan glede na telesno težo; glede na PEXIVAS (33)				Ciklofosfamid peroralno	Ciklofosfamid intravensko	Rituksimab	Rituksimab in i.v. ciklofosfamid	Mikofenolat mofetil	Avakopan				
Teden	< 50kg	50–75kg	> 75kg										
1	50	60	75	2 mg/kg/dan 3 mesece, do maksimalno 6 mesecev	15 mg/kg ob tednih 0,2,4,7,10,13 (16,19,21,24 po potrebi)	375 mg/m <sup>2</sup> /teden x 4 tedne	Rituksimab 375 mg/m <sup>2</sup> /teden x 4 tedne, z i.v. ciklofosfamidom 15 mg/kg ob tednu 0 in 2	2000 mg/dan, v primeru slabega odgovora lahko 3000 mg/dan	30 mg dvakrat dnevno v kombinaciji z rituksimabom ali ciklofosfamidom				
2	25	30	40										
3–4	20	25	30										
5–6	15	20	25										
7–8	12	15	20										
9–10	10	12,5	15	Znižan odmerek na starost: - 60 let, 1,5 mg/kg/dan - 70 let, 1mg/kg/dan	Znižan odmerek na starost: - 60 let, 12,5 mg/kg - 70 let, 10mg/kg	ALI	ALI	rituksimab 1 g ob tednu 0 in 2, z i.v. ciklofosfamidom 500 mg/2 tedna x 6					
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	Odkvisno od posameznega bolnika								Pri oGF < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> znižano za 0,5 mg/kg/dan	Pri oGF < 30 ml/min/1,73m <sup>2</sup> znižano za 2,5mg/kg			

Legenda: PEXIVAS – Plazmafereza in glukokortikoidi za zdravljenje vaskulitisa ANCA; oGF – ocenjena glomerulna filtracija.

## 6.2 Vzdrževalno zdravljenje granulomatoze s poliangiitizmom (GPA) in mikroskopskega poliangiitisa (MPA)

Po doseženi remisiji je pri bolnikih z AAV potrebno dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje, ki traja od 18 mesecev do 4 let. Ob prenehanju terapije je ključnega pomena ocena tveganja za ponovitev bolezni, upoštevajoč tip AAV, status ANCA, klinično sliko, zgodovino ponovitev in koncentracijo serumskega kreatinina.

Rituksimab je prva izbira za vzdrževalno zdravljenje. Pri nizkih serumskih IgG (< 300 mg/dl) se priporoča prehod na azatioprin v kombinaciji z nizkimi odmerki glukokortikoidov. Alternativno se lahko uporabljata metotreksat ali mikofenolat mofetil, prav tako v kombinaciji z nizkimi odmerki glukokortikoidov. Metotreksat ni priporočljiv pri ocenjeni glomerulni filtraciji (oGF) < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (25,31,37). Odmerki in čas zdravljenja so predstavljeni v Tabeli 3.

Profilaksa: Pri uporabi ciklofosfamida, rituksimaba in visokih odmerkov glukokortikoidov je priporočljivo

profilaktično zdravljenje s trimetoprim/sulfametoksazolom za zmanjšanje tveganja bakterijskih okužb (38).

Spremljanje: Bolnike z AAV je treba redno spremljati zaradi možnih srčno-žilnih zapletov, sladkorne bolezni, povišanih lipidov, krvnega tlaka in drugih možnih zapletov zdravljenja.

Cepjenja: Zaradi oslabiljenega imunskega odziva ob zdravljenju z rituksimabom se načrtovana cepjenja priporočajo izvesti vsaj 4 tedne pred naslednjim odmerkom zdravila.

## 6.3 Indukcijsko in vzdrževalno zdravljenje eozinofilne granulomatoze s poliangiitizmom (EGPA)

Začetno zdravljenje EGPA je prilagojeno intenzivnosti bolezni, ki jo ocenjujemo s 5-stopenjskim točkovnikom (*angl.* five-factor score, FFS). Težji potek in slabši izid napovedujejo: poslabšanje ledvičnega delovanja, proteinurija, kardiomiopatija, prizadetost prebavil ali centralnega živčnega sistema (vsak element pomeni 1

**Tabela 3:** Odmerki za vzdrževalno zdravljenje granulomatoze s poliangiitisom (GPA) in mikroskopskega poliangiitisa (MPA). Povzeto po Floege J et al., 2024 (25).

Rituksimab	Azatioprin	Mikofenolat mofetil
1. 500 mg x 2 ob remisiji in 500 mg ob mesecu 6,12,18 (shema MAINRITSAM (39)) 2. 1000 mg infuzija ob remisiji in ob mesecu 4,8,12,16 (shema RITAZAREM (37))	1,5–2 mg/kg/dan ob remisiji, do 1 leto po diagnozi, nato zmanjšati za 25 mg vsake 3 mesece  Za 4 leta, začetek s 1,5–2 mg/kg/dan za 18–24 mesecev, nato zmanjšati na 1 mg/kg/dan do 4 let po diagnozi, ukinjanje z znižanjem za 25 mg vsake 3 mesece. Glukokortikoidi na začetku 5–7,5 mg/dan za 2 leti, nato zmanjšanje za 1 mg vsaka 2 meseca.	2000 mg/dan ob remisiji za 2 leti

Legenda: MAINRITSAM – vzdrževanje remisije z Rituksimabom pri sistemskem ANCA vaskulitisu; RITAZAREM – Rituksimab proti azatioprinu kot terapija za vzdrževanje remisije pri ANCA vaskulitisu oz. pri ponovitvi bolezni.

točko). Pri težji obliki EGPA je FFS  $\geq 1$  (40,41).

Pri EGPA s FFS  $\geq 1$  ali s hudo organsko prizadetostjo se priporoča kombinacija glukokortikoidov in ciklofosfamida (prednost ima intravenski vnos zaradi manjše toksičnosti). Običajno se uporabi 6 pulzov ciklofosfamida ali 12, če se remisija ne doseže (42). Alternativa je kombinacija glukokortikoidov in rituksimaba, čeprav podatkov o njeni učinkovitosti ni dovolj (43). Pri EGPA s FFS = 0 in brez življenjsko ogrožajoče prizadetosti osnovo zdravljenja predstavljajo glukokortikoidi, vendar je zaradi pogostih ponovitev bolezni večkrat potrebno vključiti imunosupresivna zdravila, kot so azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil ali rituksimab. Še posebej pri ponavljajočih se zagonih in pri EGPA, ki se slabo odziva na klasično zdravljenje, se vse pogosteje uporablja mepolizumab (anti IL-5 monoklonsko protitelo) tako za začetno kot za vzdrževalno zdravljenje. Mepolizumab se daje subkutano 300 mg vsake 4 tedne v kombinaciji z glukokortikoidi. Odobren je bil tudi za uporabo pri izraziti eozinofilni astmi v odmerku 100 mg na 4 tedne (31,44–46).

Vzdrževalno zdravljenje običajno traja 18–24 mesecev in vključuje glukokortikoide v kombinaciji z metotreksatom, azatioprinom, rituksimabom ali mepolizumabom, v odvisnosti od resnosti bolezni. Pri lažji obliki bolezni (FFS = 0) pogosto zadostuje mepolizumab ali glukokortikoidi z mepolizumabom (44,45,47).

#### 6.4 Novi pristopi k zdravljenju vaskulitisa, povezanega s protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev (AAV)

Trenutno potekajo številne raziskave, ki ocenjujejo učinkovitost novih zdravil, ki ciljajo specifične

mehanizme patogeneze AAV. Obinutuzumab, anti-CD20 monoklonsko protitelo tipa 2, ima v primerjavi z rituksimabom večji citotoksični učinek. Belimumab, receptorski antagonist za citokin BAFF/BLYS, vpliva na delovanje limfocitov B (48), medtem ko abatacept, CTLA4 protitelo, modulira kostimulatorski signal, potreben za aktivacijo limfocitov T. Vilobelimumab, anti-C5a monoklonsko protitelo, zavira komplementno kaskado podobno kot avakopan (49). Za EGPA so v razvoju številni IL-5 modulirajoči pripravki, kot so benralizumab, reslizumab in dupilumab (44,45,47,50).

## 7 Zaključek

AAV je sistemska bolezen, ki brez pravočasne postavitve diagnoze in ustreznega zdravljenja vodi v visoko smrtnost. Diagnoza temelji na klinični sliki, seroloških testih (MPO-ANCA, PR3-ANCA), histopatoloških izvidih in slikovnih preiskavah, pri čemer biopsija prizadetih organov, kot so ledvice ali pljuča, ostaja še vedno ključnega pomena za potrditev diagnoze. Zdravljenje vključuje indukcijsko terapijo z glukokortikoidi in rituksimabom ali s ciklofosfamidom, čemur sledi dolgotrajno vzdrževalno zdravljenje z imunomodulatorji, kot so rituksimab, azatioprin ali metotreksat. Pri blažjih oblikah bolezni in EGPA se vse pogosteje uporabljajo biološka zdravila, kot je mepolizumab. Napredek pri razumevanju patogeneze in razvoj novih zdravil omogočajo bolj ciljno zdravljenje z manj neželenimi učinki in izboljšanimi izidi obravnave.

#### Izjava o navzkrižju interesov

Avtorji nimamo navzkrižja interesov.

## Literatura

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum.* 1994;37(2):187-92. DOI: [10.1002/art.1780370206](https://doi.org/10.1002/art.1780370206) PMID: 8129773
- Flint J, Morgan MD, Savage CO. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2010;36(3):463-77. DOI: [10.1016/j.rdc.2010.05.006](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.05.006) PMID: 20688244
- Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med.* 2003;115(4):284-90. DOI: [10.1016/S0002-9343\(03\)00359-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00359-0) PMID: 12967693
- Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, Garcia-Porrua C, Bentham G, Scott DG. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(2):170-2. DOI: [10.1136/ard.60.2.170](https://doi.org/10.1136/ard.60.2.170) PMID: 11156552
- Willcocks LC, Lyons PA, Rees AJ, Smith KG. The contribution of genetic variation and infection to the pathogenesis of ANCA-associated systemic vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):202. DOI: [10.1186/ar2928](https://doi.org/10.1186/ar2928) PMID: 20236493
- Bluestone JA. Is CTLA-4 a master switch for peripheral T cell tolerance? *J Immunol.* 1997;158(5):1989-93. DOI: [10.4049/jimmunol.158.5.1989](https://doi.org/10.4049/jimmunol.158.5.1989) PMID: 9036940
- Gencik M, Meller S, Borgmann S, Fricke H. Proteinase 3 gene polymorphisms and Wegener's granulomatosis. *Kidney Int.* 2000;58(6):2473-7. DOI: [10.1046/j.1523-1755.2000.00430.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00430.x) PMID: 11115080
- Morris H, Morgan MD, Wood AM, Smith SW, Ekeowa UI, Herrmann K, et al. ANCA-associated vasculitis is linked to carriage of the Z allele of  $\alpha_1$  antitrypsin and its polymers. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1851-6. DOI: [10.1136/ard.2011.153569](https://doi.org/10.1136/ard.2011.153569) PMID: 21821620
- Hogan SL, Cooper GS, Savitz DA, Nylander-French LA, Parks CG, Chin H, et al. Association of silica exposure with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody small-vessel vasculitis: a population-based, case-control study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(2):290-9. DOI: [10.2215/CJN.03501006](https://doi.org/10.2215/CJN.03501006) PMID: 17699427
- Capizzi SA, Specks U. Does infection play a role in the pathogenesis of pulmonary vasculitis? *Semin Respir Infect.* 2003;18(1):17-22. DOI: [10.1053/srin.2003.50002](https://doi.org/10.1053/srin.2003.50002) PMID: 12652450
- Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *N Engl J Med.* 1999;341(27):2068-74. DOI: [10.1056/NEJM199912303412707](https://doi.org/10.1056/NEJM199912303412707) PMID: 10615080
- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med.* 1997;337(21):1512-23. DOI: [10.1056/NEJM199711203372106](https://doi.org/10.1056/NEJM199711203372106) PMID: 9366584
- Massicotte-Azarniouch D, Herrera CA, Jennette JC, Falk RJ, Free ME. Mechanisms of vascular damage in ANCA vasculitis. *Semin Immunopathol.* 2022;44(3):325-45. DOI: [10.1007/s00281-022-00920-0](https://doi.org/10.1007/s00281-022-00920-0) PMID: 35254509
- Odendahl M, Mei H, Hoyer BF, Jacobi AM, Hansen A, Muehlinghaus G, et al. Generation of migratory antigen-specific plasma blasts and mobilization of resident plasma cells in a secondary immune response. *Blood.* 2005;105(4):1614-21. DOI: [10.1182/blood-2004-07-2507](https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2507) PMID: 15507523
- Popa ER, Stegeman CA, Bos NA, Kallenberg CG, Tervaert JW. Differential B- and T-cell activation in Wegener's granulomatosis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(5 Pt 1):885-94. DOI: [10.1016/S0091-6749\(99\)70434-3](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(99)70434-3) PMID: 10329824
- Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990;87(11):4115-9. DOI: [10.1073/pnas.87.11.4115](https://doi.org/10.1073/pnas.87.11.4115) PMID: 2161522
- Kitching AR, Anders HJ, Basu N, Brouwer E, Gordon J, Jayne DR, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):71. DOI: [10.1038/s41572-020-0204-y](https://doi.org/10.1038/s41572-020-0204-y) PMID: 32855422
- Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet.* 1997;349(9051):553-8. DOI: [10.1016/S0140-6736\(97\)80118-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)80118-3) PMID: 9048802
- Duna GF, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1995;21(4):949-86. DOI: [10.1016/S0889-857X\(21\)00480-4](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(21)00480-4) PMID: 8592744
- Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis nodosa Group. *Br J Rheumatol.* 1996;35(10):958-64. DOI: [10.1093/rheumatology/35.10.958](https://doi.org/10.1093/rheumatology/35.10.958) PMID: 8883433
- Kronbichler A, Bajema IM, Bruchfeld A, Mastroianni Kirsztajn G, Stone JH. Diagnosis and management of ANCA-associated vasculitis. *Lancet.* 2024;403(10427):683-98. DOI: [10.1016/S0140-6736\(23\)01736-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01736-1) PMID: 38368016
- Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):309-14. DOI: [10.1136/annrheumdis-2021-221794](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221794) PMID: 35110334
- Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol.* 2022;74(3):400-6. DOI: [10.1002/art.41983](https://doi.org/10.1002/art.41983) PMID: 35106973
- Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al.; DCVAS Study Group. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(3):315-320. DOI: [10.1136/annrheumdis-2021-221795](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221795) PMID: 35110333
- Floege J, Jayne DR, Sanders JS, Tesar V, Rovin BH. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-. *Kidney Int.* 2024;105(3):S71-116. DOI: [10.1016/j.kint.2023.10.008](https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.008) PMID: 38388147
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al.; RAVE-ITN Research Group. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363(3):221-32. DOI: [10.1056/NEJMoa0909905](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909905) PMID: 20647199
- Faurschou M, Mellemkjaer L, Voss A, Keller KK, Hansen IT, Baslund B. Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(8):1345-50. DOI: [10.1093/rheumatology/keu372](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu372) PMID: 25234661
- Shang W, Ning Y, Xu X, Li M, Guo S, Han M, et al. Incidence of Cancer in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One.* 2015;10(5). DOI: [10.1371/journal.pone.0126016](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126016) PMID: 25973882
- van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, Wolterbeek R, Bruijn JA, Jayne DR, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1064-9. DOI: [10.1136/annrheumdis-2016-209925](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209925) PMID: 27899372
- de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al.; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(10):670-80. DOI: [10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004](https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004) PMID: 19451574

31. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(1):30-47. DOI: [10.1136/ard-2022-223764](https://doi.org/10.1136/ard-2022-223764) PMID: [36927642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36927642/)
32. Ross C, Makhzoum JP, Pagnoux C. Updates in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol.* 2022;9(3):153-66. DOI: [10.5152/eujrheum.2022.20248](https://doi.org/10.5152/eujrheum.2022.20248) PMID: [35156630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35156630/)
33. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, et al.; PEXIVAS Investigators. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14(1):73. DOI: [10.1186/1745-6215-14-73](https://doi.org/10.1186/1745-6215-14-73) PMID: [23497590](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23497590/)
34. Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A, Zand L, Sethi S, Borah BJ, et al. Efficacy of Rituximab and Plasma Exchange in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis with Severe Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(11):2688-704. DOI: [10.1681/ASN.2019111197](https://doi.org/10.1681/ASN.2019111197) PMID: [32826324](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32826324/)
35. 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(4):1535-40. DOI: [10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x) PMID: [15458448](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15458448/)
36. Jayne DR, 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023386) PMID: [33596356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596356/)
37. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Al-jayyousi R, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *co-investigators R. Ann Rheum Dis.* 2023;82(7):937-44. DOI: [10.1136/ard-2022-223559](https://doi.org/10.1136/ard-2022-223559) PMID: [36958796](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36958796/)
38. Odler B, Riedl R, Gauckler P, Shin JI, Leierer J, Merkel PA, et al.; RAVE-ITN Research Group. Risk factors for serious infections in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(5):681-7. DOI: [10.1136/ard-2022-223401](https://doi.org/10.1136/ard-2022-223401) PMID: [36702528](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36702528/)
39. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al.; French Vasculitis Study Group. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis.* 2018;77(8):1143-9. DOI: [10.1136/annrheumdis-2017-212878](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-212878) PMID: [29695500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29695500/)
40. Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, Cohen P, Jarrousse B, Lortholary O, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore).* 1996;75(1):17-28. DOI: [10.1097/00005792-199601000-00003](https://doi.org/10.1097/00005792-199601000-00003) PMID: [8569467](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8569467/)
41. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Toumelin PL; French Vasculitis Study Group (FVSG). The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):19-27. DOI: [10.1097/MD.0b013e318205a4c6](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e318205a4c6) PMID: [21200183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21200183/)
42. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Mouthon L, Le Guern V, et al.; French Vasculitis Study Group. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum.* 2007;57(4):686-93. DOI: [10.1002/art.22679](https://doi.org/10.1002/art.22679) PMID: [17471546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17471546/)
43. Terrier B, Pugnet G, de Moreuil C, Bonnotte B, Benhamou Y, Diot E, et al. Rituximab versus Conventional Therapeutic Strategy for Remission Induction in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Double-blind, Randomized, Controlled Trial. In: *ACR Convergence 2021. Late-Breaking Abstracts (L16 - L21).* 9th November 2021; Washington: American College of Cardiology; 2021 [cited 2025 Jan 12]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/rituximab-versus-conventional-therapeutic-strategy-for-remission-induction-in-eosinophilic-granulomatosis-with-polyangiitis-a-double-blind-randomized-controlled-trial/>.
44. Chalkia A, Jayne D. ANCA-associated vasculitis-treatment standard. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39(6):944-55. DOI: [10.1093/ndt/gfad237](https://doi.org/10.1093/ndt/gfad237) PMID: [37947275](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37947275/)
45. Watanabe R, Hashimoto M. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Latest Findings and Updated Treatment Recommendations. *J Clin Med.* 2023;12(18):5996. DOI: [10.3390/jcm12185996](https://doi.org/10.3390/jcm12185996) PMID: [37762936](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37762936/)
46. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al.; EGPA Mepolizumab Study Team. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376(20):1921-32. DOI: [10.1056/NEJMoa1702079](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1702079) PMID: [28514601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28514601/)
47. Emmi G, Bettiol A, Gelain E, Bajema IM, Berti A, Burns S, et al. Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(6):378-93. DOI: [10.1038/s41584-023-00958-w](https://doi.org/10.1038/s41584-023-00958-w) PMID: [37161084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37161084/)
48. McClure ME, Gopaluni S, Wason J, Henderson RB, Van Maurik A, Savage CC, et al.; on behalf the COMBIVAS investigators. A randomised study of rituximab and belimumab sequential therapy in PR3 ANCA-associated vasculitis (COMBIVAS): design of the study protocol. *Trials.* 2023;24(1):180. DOI: [10.1186/s13063-023-07218-y](https://doi.org/10.1186/s13063-023-07218-y) PMID: [36906660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36906660/)
49. Merkel P, Hellmich B, Pfaff A, Müller C, Startseva E, Jayne DA. A Randomized, Double-Blind, Phase II Study of Glucocorticoid Replacement by Vilobelimab, an Anti-C5a Monoclonal Antibody, in ANCA-Associated Vasculitis. In: *ACR Convergence 2022. Abstracts: Vasculitis – ANCA-Associated.* 12th November 2022; Washington: American College of Cardiology; 2022 [cited 2025 Jan 12]. Available from: <https://acrabstracts.org/abstract/a-randomized-double-blind-phase-ii-study-of-glucocorticoid-replacement-by-vilobelimab-an-anti-c5a-monoclonal-antibody-in-anca-associated-vasculitis/>.
50. Sciascia S, Ponticelli C, Roccatello D. Pathogenesis-based new perspectives of management of ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev.* 2022;21(3). DOI: [10.1016/j.autrev.2021.103030](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.103030) PMID: [34971805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34971805/)