

Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов – 2016

Бекетова Т.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты: Татьяна Валентиновна Бекетова;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Contact:
Tatiana Beketova;
TVBEKTVBEK@rambler.ru

Поступила 07.07.16

В начале 2016 г. международной группой экспертов — членов Европейской антиревматической лиги (EULAR), Европейской ассоциации по изучению болезней почек (ERA-EDTA) и Европейского общества изучения васкулитов (EUVAS) были опубликованы новые рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). Эти рекомендации являются важным этапом в развитии концепции АНЦА-СВ и стали результатом систематизированного обобщения современных научных достижений и клинического опыта. Предложенные 15 рекомендаций EULAR/ERA-EDTA освещают широкий круг проблем АНЦА-СВ и должны способствовать совершенствованию диагностики, повышению эффективности терапии и улучшению прогноза этих заболеваний. Целью публикации является общая характеристика основных положений рекомендаций.

Ключевые слова: системный васкулит; антинейтрофильные цитоплазматические антитела; гранулематоз с полиангиитом (Вегенера); микроскопический полиангиит; эозинофильный гранулематоз с полиангиитом; ритуксимаб.

Для ссылки: Бекетова Т.В. Европейские (EULAR/ERA-EDTA) рекомендации по диагностике и лечению АНЦА-ассоциированных системных васкулитов — 2016. Научно-практическая ревматология. 2017;55(1):12-16.

THE 2016 EUROPEAN (EULAR/ERA-EDTA) RECOMMENDATIONS FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF ANCA-ASSOCIATED SYSTEMIC VASCULITIS

Beketova T.V.

In early 2016, the international group of expert members of the European League Against Rheumatism (EULAR), the European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), and the European Vasculitis Society (EUVAS) published new guidelines for the diagnosis and management of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated systemic vasculitis (SV). These guidelines are an important step in the development of the concept of ANCA-SV and have resulted from the systematic generalization of current scientific achievements and clinical experience. Fifteen recommendations proposed by the EULAR/ERA-EDTA highlight a wide range of problems of ANCA-SV and should contribute to the improvement of the diagnosis, efficiency of therapy and prognosis of these diseases. The aim of the publication is to provide the general characteristics of the main provisions of the guidelines.

Key words: systemic vasculitis; antineutrophil cytoplasmic antibodies; granulomatosis with polyangiitis (Wegener's); microscopic polyangiitis; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; rituximab.

For reference: Beketova T.V. The 2016 European (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the diagnosis and management of ANCA-associated systemic vasculitis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2017;55(1):12-16 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2017-12-16>

На протяжении 2015 г. международной группой экспертов — членов Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR), Европейской ассоциации по изучению болезней почек (European Renal Association — European Dialysis and Transplant Association, ERA-EDTA) и Европейского общества изучения васкулитов (European Vasculitis Society, EUVAS) проводилась масштабная работа, в итоге которой были согласованы и в начале 2016 г. опубликованы новые рекомендации по диагностике и лечению системных васкулитов (СВ), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА) [1], к которым относят гранулематоз с полиангиитом (ГПА), микроскопический полиангиит (МПА) и эозинофильный гранулематоз с полиангиитом (ЭГПА).

Эти рекомендации аккумулировали современные научные достижения в области АНЦА-СВ и основаны на данных рандомизированных клинических исследований (РКИ), систематических междисциплинарных литературных обзорах и мнении 21 эксперта из 12 стран (Чехия, Франция, Германия, Ирландия, Италия, Нидерланды, Испания, Швеция, Швейцария, Турция, Великобритания, США). Рабочая группа специалистов в области АНЦА-СВ была междисциплинарной и включала, наряду с ревматологами и нефрологами, терапевта, пульмонолога, отоларинголога, офтальмолога, иммунолога, патоморфолога, представителя среднего медицинского персонала, а также одного пациента. Представленная доказательная база всесторонне обсуждалась, обобщения и формулировки были приняты голосованием участ-

ников рабочей группы. Результатом систематизированного обобщения современных научных достижений и клинического опыта стали 15 рекомендаций EULAR/ERA-EDTA, осветившие широкий круг проблем АНЦА-СВ, основные положения которых нашли отражение в алгоритме лечения АНЦА-СВ (см. рисунок). Целью публикации является общая характеристика основных положений этих рекомендаций.

Рекомендация 1. Ведение больных АНЦА-СВ следует осуществлять при участии экспертных центров (уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

Редкость АНЦА-СВ, мало известных широкому кругу практикующих врачей, сложность диагностики и ведения этих заболеваний, характеризующихся полиорганном поражением, гетерогенностью клинико-иммунологических форм и разнообразием клинических проявлений, на всех этапах требуют привлечения экспертов в области АНЦА-СВ, как ревматологов, так и врачей других специальностей (нефрологов, специалистов отделения гемодиализа, отоларингологов, офтальмологов, кардиологов, гастроэнтерологов, невропатологов, хирургов). При рефрактерном течении АНЦА-СВ предложено направлять пациентов в центры, участвующие в клинических испытаниях инновационных методов лечения.

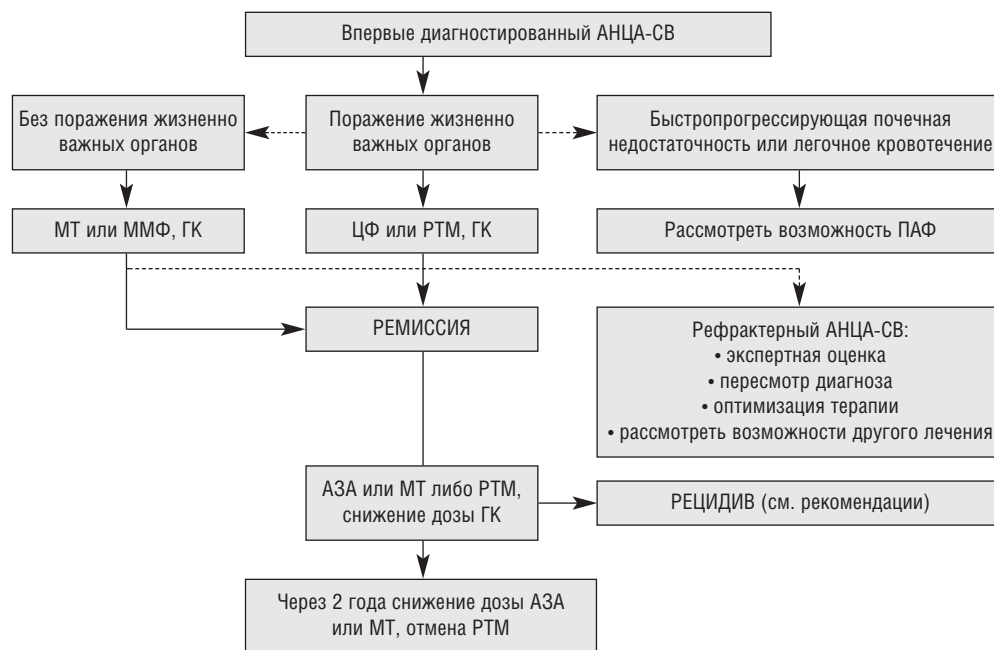
Рекомендация 2. Рекомендована биопсия для подтверждения диагноза АНЦА-СВ, как в дебюте, так и при рецидиве заболевания (уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

«Золотым стандартом» диагностики служит выявление гистологических признаков васкулита: рауси-иммунного (иммунонегативного) гломерулонефрита (ГН), некротизирующего васкулита любой локализации, при этом значение биопсии различных органов неодинаково. Так, диагностическая ценность биопсии почки у больных ге-

нерализованным ГПА достигает 91,5% [2], в то время как биопсия ЛОР-органов может быть малоинформативна [3]. Чувствительность трансбронхиальной биопсии легкого неадекватна при различных нозологических формах АНЦА-СВ: при ГПА она составляет лишь 12%, при ЭГПА — достигает 66,7% [3]. Существенно выше диагностическая ценность открытой биопсии легкого, сложного инвазивного вмешательства. Чрескожную биопсию почки для снижения риска осложнений выполняют под контролем УЗИ. Отмечено, что риск кровотечения после биопсии почки выше у больных, которым проводится ПАФ, пациентов пожилого возраста, при наличии артериальной гипертензии и тяжелой почечной недостаточности [4].

Рекомендация 3. Для индукции ремиссии впервые диагностированного АНЦА-СВ, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов, рекомендовано лечение ГК в сочетании с ЦФ или РТМ (ЦФ: для ГПА и МПА уровень доказательности 1А / сила рекомендации А; для ЭГПА уровень доказательности 3 / сила рекомендации С. РТМ: для ГПА и МПА уровень доказательности 1В / сила рекомендации А; для ЭГПА уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

Эффективность ЦФ и РТМ для индукции ремиссии АНЦА-СВ подтверждена в РКИ [5–9]. Заострено внимание на неблагоприятных реакциях на ЦФ, для профилактики инфекции *Pneumocystis jirovecii* одобрено длительное назначение триметоприма/сульфаметоксазола (800/160 мг через день или 400/80 мг в день). Пр продемонстрировано, что в сравнении с ЦФ эффективность РТМ выше при рецидивирующем АНЦА-СВ. В некоторых случаях РТМ может иметь дополнительные преимущества, например у женщин репродуктивного возраста. Лечение ЦФ или РТМ сочетают с назначением ГК 1 мг/кг в сутки (не более 80 мг в сутки), дозу преднизолона постепенно снижают до 7,5–10 мг после 12 нед лечения.



Алгоритм лечения АНЦА-СВ (пунктирными линиями отмечены альтернативные или дополнительные действия) [1]. МТ — метотрексат, ММФ — микофенолата мофетил, ГК — глюкокортикоиды, ЦФ — циклофосфан, РТМ — ритуксимаб, АЗА — азатиоприн, ПАФ — плазмаферез

Рекомендация 4. Для индукции ремиссии АНЦА-СВ без поражения жизненно важных органов рекомендовано лечение ГК в сочетании с МТ или ММФ (МТ: уровень доказательности 1В / сила рекомендации В; ММФ: уровень доказательности 1В / сила рекомендации С).

Подчеркнуто, что МТ или ММФ не применяют для индукции ремиссии при менингеальном синдроме, ретро-орбитальном поражении, вовлечении сердца, мезентериальных сосудов, легочном кровотечении, первые диагностированном множественном мононеврите.

Предложено назначать МТ (20–25 мг в неделю) при отсутствии признаков поражения почек [10–12] в следующих случаях: при неструктивном поражении носа и придаточных пазух (без нарушения обоняния или появления глухоты); неязвенном поражении кожи; миозите скелетных мышц; узелках в легких без деструкции и кровохаркания; при противопоказаниях или отсутствии возможности применения ЦФ или РТМ.

Рекомендация 5. В случае серьезного рецидива АНЦА-СВ, жизнеугрожающего или с поражением жизненно важных органов, так же, как и в дебюте АНЦА-СВ, рекомендовано лечение ГК в сочетании с ЦФ или РТМ (РТМ: для ГПА и МПА уровень доказательности 1В / сила рекомендации А; для ЭГПА уровень доказательности 4 / сила рекомендации D. ЦФ: для ГПА и МПА уровень доказательности 1А / сила рекомендации А; для ЭГПА уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

Обращено внимание на связь токсичности с кумулятивной дозой ЦФ, которая выше при пероральном приеме [13], в связи с чем РТМ может быть более перспективным, чем ЦФ.

Для лечения нетяжелых рецидивов АНЦА-СВ в большинстве случаев эффективно временное повышение дозы ГК, но в дальнейшем, как правило, наблюдаются повторные рецидивы [14], в связи с этим для поддержания ремиссии рекомендовано усиление или модификация иммуносупрессивного лечения, применение альтернативных методов.

Рекомендация 6. Применение ПАФ следует рассматривать при быстро прогрессирующем ГН с уровнем креатинина крови >500 мкмоль/л (5,7 мг/дл) у больных с дебютом или рецидивом АНЦА-СВ (уровень доказательности 1В / сила рекомендации В). ПАФ также можно рассматривать для лечения тяжелого альвеолярного кровотечения (уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

ПАФ применяют в случаях АНЦА-СВ с тяжелой почечной недостаточностью или легочным кровотечением [15, 16], он потенциально эффективен в случаях сочетания АНЦА и антител к базальной мембране клубочков при назначении на ранней стадии [16].

Рекомендация 7. Для поддержания ремиссии АНЦА-СВ рекомендовано лечение низкими дозами ГК в сочетании с АЗА, РТМ, МТ или ММФ (ГПА и МПА: АЗА – уровень доказательности 1В / сила рекомендации А; РТМ – уровень доказательности 1В / сила рекомендации А; МТ – уровень доказательности 1В / сила рекомендации А; ММФ – уровень доказательности 1В / сила рекомендации А. ЭГПА: АЗА – уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

Ранняя отмена поддерживающей терапии связана с риском рецидива [10]. Для поддерживающей терапии

АНЦА-СВ используют АЗА, РТМ, МТ или ММФ, в связи с худшей переносимостью лефлуномид отнесен к препаратам второго ряда [17].

Дополнительное назначение больным ГПА триметоприма/сульфаметоксазола (800/160 мг дважды в сутки) может способствовать снижению риска рецидива [18], монотерапия триметопримом/сульфаметоксазолом для поддержания ремиссии не рекомендована. У пациентов с поражением верхних дыхательных путей и носительством *Staphylococcus aureus* целесообразно назначение топических антибиотиков (мупицин).

Рекомендация 8. Длительность поддерживающего лечения АНЦА-СВ после индукции стойкой ремиссии должна составлять не менее 24 мес (уровень доказательности 4 / сила рекомендации D).

РКИ, в которых изучалась бы оптимальная продолжительность лечения АНЦА-СВ, отсутствуют. В соответствии с данными когортных долгосрочных наблюдений раннее прекращение терапии сопряжено с повышенным риском рецидива [10, 19]. Поддерживающая терапия ГК ассоциируется со снижением числа рецидивов [20]. Попытки снижения дозы ГК должны предшествовать уменьшению дозы иммуносупрессантов.

Повышение вероятности рецидива отмечено у больных с АНЦА со специфичностью к протеиназе 3 (ПР3-АНЦА), поражением легких [21]. Отмечена тенденция продлевать лечение до 36 мес у больных с ПР3-АНЦА.

Рекомендация 9. При рефрактерном АНЦА-СВ рекомендована замена терапии: ЦФ на РТМ или РТМ на ЦФ. Такие пациенты должны наблюдаться в экспертных центрах, следует рассматривать их участие в клинических испытаниях (уровень доказательности 3 / сила рекомендации С).

Приводится предложенное EULAR определение рефрактерного АНЦА-СВ [22], которое включает: отсутствие улучшения или повышение активности АНЦА-СВ после 4 нед стандартной индукционной терапии, или снижение Бирмингемского индекса активности васкулита (Birmingham Vasculitis Activity Score, BVAS) менее чем на 50% после 6 нед лечения, или персистирующее заболевание с сохранением по крайней мере одного крупного или трех малых признаков активности после 12 нед терапии.

Отмечена необходимость поиска причин формирования рефрактерного течения АНЦА-СВ, включая пересмотр правильности диагноза и истинности рефрактерности, оценку адекватности лечения и использования целевых доз препаратов, уточнение достоверности присутствия активности АНЦА-СВ, исключение повреждений, обусловленных последствиями АНЦА-СВ, исключение связи проявлений с инфекцией, другой коморбидной патологией или злокачественным новообразованием.

РТМ эффективен у больных рефрактерным АНЦА-СВ, ранее получавших ЦФ, особенно в случаях ГН; вместе с тем периорбитальная гранулема хуже отвечает на лечение [23, 24]. При недоступности РТМ предложено под наблюдением экспертного центра заменять внутривенное введение ЦФ на прием ЦФ внутрь [25].

У пациентов с длительной персистенцией низкой активности АНЦА-СВ может быть эффективно применение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) [26], перед началом лечения необходим контроль уровня сывороточных

иммуноглобулинов, поскольку селективный дефицит IgA сопряжен с развитием анафилактических реакций на введение ВВИГ, а гиперглобулинемия может привести к состоянию повышенной вязкости крови.

Рекомендация 10. *Решение об изменении схемы лечения АНЦА-СВ должно опираться на комплексное клиническое обследование, а не на результаты определения АНЦА (уровень доказательности 4 / сила рекомендации D).*

Подчеркивается, что значение АНЦА как предиктора рецидива спорно и окончательно не определено [27], отрицательные результаты тестов на АНЦА не исключают наличие активной фазы заболевания [28]. Определение АНЦА должны выполнять аккредитованные лаборатории.

Необходима регулярная комплексная клиническая оценка состояния пациента, для которой предложено использовать такие высокоинформативные клинические инструменты, как BVAS, индекс повреждения (Vasculitis Damage Index, VDI) [29, 30], степени заболевания (Disease Extent Index) и 5 факторов прогноза (Five Factor Score) [31, 32].

Рекомендация 11. *Рекомендовано обследование больных со стойкой необъяснимой гематурией, ранее получавших лечение ЦФ (уровень доказательности 2B / сила рекомендации B).*

Хорошо известно повреждающее действие ЦФ на слизистую оболочку мочевого пузыря с развитием геморрагического цистита и рака мочевого пузыря. Использование уромитексана (месна) снижает риск геморрагического цистита, но не доказано, что оно предотвращает рак мочевого пузыря, который может развиваться через продолжительное время после окончания лечения ЦФ.

Рекомендация 12. *Так как после лечения РТМ наблюдается снижение уровней иммуноглобулинов в сыворотке крови, рекомендовано контролировать его перед каждым курсом РТМ и у пациентов с рецидивирующей инфекцией (уровень доказательности 3 / сила рекомендации C).*

Снижение уровней иммуноглобулинов связано с повторным введением ЦФ и РТМ, зависит от кумулятивной дозы препаратов, но не во всех случаях осложняется инфекцией [33]. Решение вопроса вакцинации больных АНЦА-СВ зависит от местных рекомендаций.

Рекомендация 13. *Рекомендована периодическая оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных АНЦА-СВ (уровень доказательности 2B / сила рекомендации B).*

Показано, что в течение 5 лет после установления диагноза ГПА и МПА у 14% больных развиваются ССЗ. К не-

зависимым факторам риска ССЗ относят пожилой возраст, диастолическую гипертензию, специфичность АНЦА к ПР3 [34].

Рекомендация 14. *Больным АНЦА-СВ следует давать четкое объяснение природы их заболевания, вариантов лечения, неблагоприятных реакций лечения, а также краткосрочного и долгосрочного прогноза (уровень доказательности 3 / сила рекомендации C).*

Общезвестно, что хорошо информированные пациенты имеют лучшие результаты лечения. Для АНЦА-СВ свойственны рецидивы, важное значение имеет их ранняя диагностика. Осведомленный об особенностях своего заболевания пациент способен лучше распознать первые признаки рецидива.

Рекомендация 15. *В период ремиссии АНЦА-СВ необходим контроль коморбидной патологии (уровень доказательности 4 / сила рекомендации D).*

В настоящее время АНЦА-СВ является контролируемым, но неизлечимым заболеванием и часто имеет отдаленные последствия, требующие продолжительного комплексного лечения.

В заключение эксперты отметили наиболее перспективные направления дальнейших исследований различных аспектов АНЦА-СВ, которые перечислены ниже.

План дальнейших исследований при АНЦА-СВ:

- Диагностические и классификационные критерии АНЦА-СВ.
- Изучение биомаркеров АНЦА-СВ.
- Показания для ПАФ.
- Клинические исследования новых биологических препаратов для лечения рефрактерного АНЦА-СВ.
- Рандомизированные контролируемые исследования при ЭГПА.
- Изучение отдаленного прогноза АНЦА-СВ.

Таким образом, опубликованные в 2016 г. рекомендации EULAR/ERA-EDTA стали важным этапом в развитии концепции АНЦА-СВ и должны способствовать совершенствованию диагностики, повышению эффективности терапии и улучшению прогноза этих заболеваний.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun 23. pii: annrheumdis-2016-209133. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209133
2. Aasrood K, Bostad L, Hammerstrom J, et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16:953-60. doi: 10.1093/ndt/16.5.953
3. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, et al. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J*. 1997;10:2738-43. doi: 10.1183/09031936.97.10122738
4. Corapi KM, Chen JL, Balk EM, et al. Bleeding complications of native kidney biopsy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:62-73. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.02.330
5. 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;150:670-80. doi: 10.7326/0003-4819-150-10-200905190-00004

6. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2187-98. doi: 10.1002/1529-0131(199712)40:12<2187::AID-ART12>3.0.CO;2-H
7. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:955-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200477
8. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-20. doi: 10.1056/NEJMoa0909169
9. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-32. doi: 10.1056/NEJMoa0909905
10. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2461-9. doi: 10.1002/art.21142
11. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1836-40. doi: 10.1002/1529-0131(200008)43:8<1836::AID-ANR20>3.0.CO;2-R
12. Metzler C, Hellmich B, Gause A, et al. Churg Strauss syndrome — successful induction of remission with methotrexate and unexpected high cardiac and pulmonary relapse ratio during maintenance treatment. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(6 Suppl.):S-52-61.
13. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: A data-driven review. *Arthritis Rheum.* 2010;62:9-21. doi: 10.1002/art.25061
14. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheum.* 2015;67:1629-36. doi: 10.1002/art.39104
15. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, et al. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with Small-Vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:1149-53. doi: 10.1053/j.ajkd.2003.08.015
16. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, et al. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int.* 2004;66:1535-40. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00917.x
17. Metzler C, Miehle N, Manger K, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1087-91. doi: 10.1093/rheumatology/kem029
18. Stegeman CA, Tervaert JWC, de Jong PE, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 1996;335:16-20. doi: 10.1056/NEJM199607043350103
19. Springer J, Nutter B, Langford CA, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): impact of maintenance therapy duration. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:82-90. doi: 10.1097/MD.0000000000000020
20. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, et al. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:1166-73. doi: 10.1002/acr.20176
21. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum.* 2008;58:2908-18. doi: 10.1002/art.23800
22. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:605-17. doi: 10.1136/ard.2006.062711
23. Holle JU, Voigt C, Both M, et al. Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:875-82. doi: 10.1093/rheumatology/kes382
24. Pullerits R, Ljevak M, Vikgren J, et al. Off-trial evaluation of the B cell-targeting treatment in the refractory cases of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis: long-term follow-up from a single centre. *Scand J Immunol.* 2012;76:411-20. doi: 10.1111/j.1365-3083.2012.02747.x
25. Seror R, Pagnoux C, Ruyard M, et al. Treatment strategies and outcome of induction-refractory Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis: analysis of 32 patients with first-line induction-refractory disease in the WEGENT trial. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:2125-30. doi: 10.1136/ard.2010.131953
26. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, et al. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD007057. doi: 10.1002/14651858.CD007057.pub3
27. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, et al. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis — a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:100-9. doi: 10.1093/rheumatology/ker280
28. Finkelstein JD, Lee AS, Hummel AM, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med.* 2007;120:643.e9-14. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.08.016
29. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis.* 2009;68:1827-32. doi: 10.1136/ard.2008.101279
30. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum.* 1997;40:371-80. doi: 10.1002/art.1780400222
31. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine.* 2011;90:19-27. doi: 10.1097/MD.0b013e318205a4c6
32. De Groot K, Gross WL, Herlyn K, Reinhold-Keller E. Development and validation of a disease extent index for Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol.* 2001;55(1):31-8.
33. Alberici F, Smith RM, Jones RB, et al. Long-term follow-up of patients who received repeat-dose rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:1153-60. doi: 10.1093/rheumatology/keu452
34. Suppiah R, Judge A, Batra R, et al. A model to predict cardiovascular events in patients with newly diagnosed Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63:588-96. doi: 10.1002/acr.20433