

## **Antineutrofil cytoplasmisk antistof-associeret vaskulitis (AAV):**

### **Klinisk retningslinje for udredning og behandling.**

**Dansk Reumatologisk Selskab, 2015.**

#### **INDHOLDSFORTEGNELSE**

<b>1. INCIDENS OG SYGDOMSMANIFESTATIONER</b>	<b>s.2</b>
<b>2. PROGNOSE: MORTALITET OG KOMORBIDITET</b>	<b>s.4</b>
<b>3. DIAGNOSE OG DIFFERENTIALDIAGNOSER</b>	<b>s.5</b>
<b>4. BEHANDLING</b>	<b>s.5</b>
<b>5. FORLØB VED MISTANKE OM AAV</b>	<b>s.8</b>
<b>6. MONITORERING AF PATIENTER MED AAV</b>	<b>s.9</b>
<b>7. FORFATTERE OG DATO FOR SENESTE REVISION AF RETNINGSLINJE</b>	<b>s.9</b>
<b>8. REFERENCER</b>	<b>s.10</b>

## 1. INCIDENS OG SYGDOMSMANIFESTATIONER

Antineutrofil cytoplasmisk antistof (ANCA)-associerede vaskulitis (AAV) omfatter sygdommene granulomatose med polyangiitis (GPA; tidligere benævnt Wegeners granulomatose), mikroskopisk polyangiitis (MPA) og eosinofil granulomatose med polyangiitis (EGPA; tidligere benævnt Churg-Strauss syndrom). Fælles for disse lidelser er en hyppig forekomst af systemisk vaskulitis, pauciimmun fokal nekrotiserende glomerulonephritis og cirkulerende auto-antistoffer rettet mod neutrofile granula-proteiner (1). Sygdommenes patogenese er uafklaret. En række karakteristiske sygdomsmanifestationer ved AAV er opsummeret i Tabel 1.

<b>TABEL 1. KARAKTERISTISKE SYGDOMSMANIFESTATIONER VED AAV</b>		
Alment	Feber, anoreksi, vægttab, træthed	
Øre-næse-hals	Øre	Serøs otitis media, konduktivt høretab, sensorineuralt høretab
	Næse og bihuler	Rhinitis, slimhindeulcerationer, sinusitis, septum-perforation, saddelnæse-deformitet
	Hals	Subglottisk stenose
	Mund	Slimhindeulcerationer, gingivitis (strawberry gums)
Øjne	Scleritis, episcleritis, uveitis, conjunctivitis, dacrocystitis, orbital pseudotumor	
Lunger	Infiltrater, kaviterende noduli, alveolær hæmorrhagi, endobronchial stenose, pleuritis.	
Hjerte	Perikarditis, myokarditis, koronar vaskulitis, arrythmi	
Nervesystem	Pachymeningitis, kranienervpåvirkning, hypofyse-insufficiens, mononeuritis multiplex, polyneuropati	
Nyrer	Pauciimmun nekrotiserende glomerulonephritis	
Bevægeapparat	Artralgi, arthritis	
Hud	Palpabel purpura, subkutane noduli, splinthæmorrhagier, iskæmiske ulcera, akrale nekroser	
Mavetarmkanal	Hæmorrhagi, infarkt, perforation	

### ***1.1. GPA***

GPA forekommer i nordeuropæiske populationer med en årlig incidens på 8-11/million/år (2;3). Histologisk er sygdommen karakteriseret ved granulomatøs inflammation og systemisk nekrotiserende vaskulitis i små og mellemstore kar. Almindelige manifestationer af lidelsen omfatter inflammatoriske forandringer i øvre og nedre luftveje samt glomerulonephritis, men sygdommen kan involvere alle organ-systemer (4). Cirka 90% af GPA patienter er ANCA-positive. De antineutrofile antistoffer udviser hos flertallet reaktivitet mod proteinase-3 (PR3-ANCA), mens antistofferne hos et mindretal er rettet mod myeloperoxidase (MPO-ANCA) (5).

### ***1.2. MPA***

MPA er sjældnere end GPA i Nordeuropa, hvor incidensen for sygdommen antages at være 2-6/million/år (3;6). Sygdommens parakliniske karakteristika omfatter systemisk nekrotiserende småkarsvaskulitis og MPO-ANCA positivitet. MPA kan give anledning til en lang række organpåvirkninger, herunder pulmonal kapillaritis. Glomerulonephritis optræder hos langt de fleste patienter (7;8).

### ***1.3. EGPA***

EGPA er en sjælden sygdom med en incidens på 0.5-3/million/år i Nordeuropa (6;9). Lidelsen er associeret til asthma bronchiale, som optræder forud for udviklingen af EGPA hos mere end 90%, og histologisk er EGPA karakteriseret ved eosinofili, granulomatøs inflammation i luftvejene og systemisk nekrotiserende vaskulitis i små og mellemstore kar. Cirka halvdelen af patienter med EGPA er ANCA-positive. MPO-ANCA forekommer med betydeligt større hyppighed end PR3-ANCA. Klinisk kan sygdommen blandt andet give anledning til lungeinfiltrater, nasal polypose, sinusitis, perifer neuropati, kardiomyopati og glomerulonephritis (10).

## **2. PROGNOSE: MORTALITET OG KOMORBIDITET**

### ***2.1. Mortalitet***

Mortaliteten blandt GPA/MPA patienter er højere end mortaliteten blandt køns- og alders-matchede personer i baggrundsbefolkningen. Infektioner udgør den største trussel mod overlevelsen (11). Mortaliteten blandt EGPA patienter som gruppe synes at være på niveau med mortaliteten i den generelle befolkning (12). EGPA patienter med svær organpåvirkning, herunder hjerteinvolvering, har dog øget mortalitet (10;12;13).

### ***2.2. Komorbiditet***

Patienter med AAV har en betydelig risiko for komorbiditet betinget af sygdoms- og/eller behandlings-induceret organskade. De nekrotiserende inflammatoriske processer kan inducere permanent skade på de afficerede organer (4;12;14;15). Incidensen af non-melanom hudcancer er øget i flere årtier efter sygdomsdebut blandt MPA/GPA patienter, hvilket antages at være en konsekvens af den immunosuppressive terapi (16-18). Cyclophosphamid har carcinogene effekter, og behandling med høje kumulerede doser af stoffet øger risikoen for sent optrædende tilfælde af myeloid leukæmi og blærecancer (4;18-21). Steroid-associeret komorbiditet, herunder katarakt, osteoporose og frakturer, forekommer med betydelig hyppighed (4;12;15;22;23). Af uafklarede årsager har patienter med GPA og MPA en øget risiko for dyb venetrombose, lungeemboli og manifestationer af iskæmisk hjertesygdom sammenlignet med risikoen i baggrundsbefolkningen, og incidensen er øget såvel tidligt som sent i sygdomsforløbet (24-29). Patienter med AAV oplever reduceret helbredsrelateret livskvalitet, både i faser med sygdomsaktivitet og efter opnåelse af remission (30-37).

### **3. DIAGNOSE OG DIFFERENTIALDIAGNOSER**

#### ***3.1 Diagnose***

Muligheden for AAV skal overvejes hos en patient med svær inflammatorisk sygdom involverende et eller flere organsystemer. Udredningsprogrammet afhænger til dels af sygdomsmanifestationerne i det enkelte tilfælde men bør altid omfatte undersøgelser for involvering af luftvejene og screening for glomerulonephritis. Diagnosen tilstræbes understøttet gennem vævsbiopsier, idet det dog ikke altid er praktisk muligt at opnå egnet materiale til histologiske analyser. I tilfælde uden karakteristiske histologiske fund må diagnosen stilles på kliniske og billeddiagnostiske præmisser. Påvisning af PR3-ANCA eller MPO-ANCA understøtter diagnosen, ligesom den kliniske mistanke kan understøttes af parakliniske undersøgelsesresultater, herunder for eksempel af EMG med påvisning af forandringer tydende på mononeuritis multiplex.

#### ***3.2. Differentialdiagnoser***

Differentialdiagnoserne til AAV omfatter blandt andet visse maligne hæmatologiske sygdomme, infektion, andre primære vaskulitter og sekundær vaskulitis (vaskulitis udløst af andre inflammatoriske reumatologiske lidelser, cancer-sygdomme, infektioner, medikamina, kokain-misbrug m.v.).

### **4. BEHANDLING**

#### ***4.1. Remissionsinducerende behandling ved GPA/MPA med organ- eller livstruende sygdomsmanifestationer***

Patienter med høj sygdomsaktivitet behandles typisk efter cyclophosphamid/prednisolon-baserede regimer. Cyclophosphamid gives peroralt eller intravenøst (34;38). Intravenøs behandling resulterer sædvanligvis i lavere kumulerede cyclophosphamid-doser end peroral behandling uden at dette

medfører lavere remissions-rater, men relaps-risikoen er højere (39). Prednisolon administreres initialt i dosering 1 mg/kg/dag. Der stiles mod aftrapning til  $\leq 5$  mg prednisolon/dag efter 6 måneder. Ved svær nyrepåvirkning og/eller livstruende lungemanifestationer kan supplerende plasmaferese-behandling overvejes, idet der dog ikke foreligger entydig dokumentation for effekten af denne behandlingsmodalitet (40;41).

Induktionsbehandling med rituximab i kombination med kortikosteroider synes at udgøre et ligeværdigt alternativ til cyclophosphamid-baseret førstelinje-behandling. Denne vurdering baserer sig indtil videre på relativt få randomiserede studier (42-45).

Efter opnåelse af remission indledes recidivforebyggende behandling. Dette kan typisk finde sted efter 3-6 måneders induktionsterapi (34;46). Senest efter 6 måneder bør man ved utilstrækkeligt behandlingsrespons overveje induktions-behandling med rituximab.

#### ***4.2. Remissionsinducerende behandling ved limiterede former for GPA/MPA uden organ- eller livstruende sygdomsmanifestationer***

Hos patienter med limiteret/tidlig systemisk sygdom kan overvejes induktionsterapi med t. methotrexate og t. prednisolon (47). Methotrexate-baseret induktionsbehandling er dog associeret til mindre stabil sygdomskontrol end cyclophosphamid-baseret førstelinje-terapi (48).

#### ***4.3 Recidivforebyggende behandling ved GPA/MPA***

Cirka halvdelen af GPA/MPA patienter oplever et eller flere tilbagefald af vaskulitis-aktivitet indenfor de første 5 år efter sygdomsdebut (5;49), og man tilstræber derfor at opretholde et recidivforebyggende immunosuppressivt regime i flere år efter opnåelse af primær remission. Den optimale varighed af den relaps-forebyggende immunosuppressiv terapi ved GPA/MPA er

uafklaret. Øre/næse/hals-involvering, GPA diagnose og PR3-ANCA positivitet er risikofaktorer for tilbagevendende sygdom (5;39;49).

T. azathioprin eller t. methotrexate kan anvendes som relaps-forebyggende behandling ved GPA/MPA, og medikamentene er lige effektive (50). T. mycophenolat mofetil kan også anvendes, men relaps-raten under mycophenolat mofetil-behandling synes dog at være højere end relaps-raten under behandling med t. azathioprin (51). Et randomiseret klinisk studie har vist, at vedligeholdelses-terapi med gentagne rituximab-infusioner repræsenterer en effektiv relaps-forebyggende behandling ved GPA/MPA (52).

#### ***4.4. Behandling af sygdomsrelaps ved GPA/MPA***

I RAVE studiet var rituximab mere effektivt end cyclophosphamid til behandling af patienter med relaps (43). Behandlingsstrategien ved sygdomstilbagefald afhænger dog af sygehistorien i det enkelte tilfælde, herunder typen og varigheden af tidligere behandling, samt af sværhedsgraden af det diagnosticerede relaps.

#### ***4.5. Behandling af EGPA***

EGPA patienter med organ- eller livstruende vaskulitis-manifestationer behandles med cyclophosphamid i kombination med kortikosteroider efter samme principper som ved GPA/MPA (se ovenfor) (12;53). Patienter uden organ- eller livstruende vaskulitis-aktivitet behandles med kortikosteroider, og hvis dette ikke medfører effektiv sygdomskontrol indenfor tre måneder tillægges et steroid-besparende DMARD (12;54).

#### ***4.6. Adjuverende behandling: Pneumocyste-profylakse***

Pneumocyste-profylakse med t. sulfamethoxazol-trimetoprim bør overvejes i perioder med intensiv immundæmpende terapi.

#### ***4.7. Adjuverende behandling: Hjerte og kredsløb***

I lyset af den øgede kardiovaskulær risiko ved AAV bør screening for traditionelle kardiovaskulære risikofaktorer indgå i den løbende kliniske håndtering af patienter med disse sygdomme. Trombose-profylakse anbefales til immobiliserede patienter.

#### ***4.8. Adjuverende behandling: Osteoporose***

Screening for osteoporose og behandling med kalk, d-vitamin og bisfosfonat gennemføres efter almindeligt gældende principper.

#### ***4.9. Adjuverende behandling: Vaccinationer***

Influenza-vaccination anbefales.

#### ***4.10. Screening for behandlings-induceret cancer***

Screening for cyclophosphamid-induceret blæretoxicitet gennemføres med urinstix hver 3-6 måned. Ved persisterende hæmaturi, som ikke kan relateres til vaskulitis-aktivitet, henvises til urologisk udredning. Regelmæssig hudlægevurdering for non-melanom hudcancer anbefales ligeledes.

### **5. FORLØB VED MISTANKE OM AAV**

Ved mistanke om AAV henvises patienten til vurdering i højt specialiseret regi. Det er vigtigt at henvise, så snart mistanken om AAV er rejst, da sygdommene kan progrediere hurtigt. Udredning

for og behandling af AAV forudsætter sædvanligvis et multidisciplinært samarbejde mellem forskellige højt specialiserede medicinske og kirurgiske afdelinger (55).

## **6. MONITORERING AF PATIENTER MED AAV**

Patienter med aktiv sygdom vurderes hver 2-4 uge. Ved aggressivt sygdomsbillede foregår behandlingen i den indledende fase under indlæggelse. Patienter med inaktiv sygdom vurderes klinisk og paraklinisk hver 3-6 måned.

## **7. FORFATTERE OG DATO FOR SENESTE REVISION AF RETNINGSLINJE**

Ovennævnte retningslinjer er udarbejdet af overlæge John Bonde Knudsen, Reumatologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, overlæge, ph.d. Ib Tønder Hansen, Reumatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital og overlæge, ph.d. Mikkel Faurschou, Klinik for Lupus og Vaskulitis, Videncenter for Reumatologi og Rygsygdomme, Rigshospitalet.

Kontakt til forfattergruppen: Mikkel Faurschou, Klinik for Lupus og Vaskulitis, Videncenter for Reumatologi og Rygsygdomme, Rigshospitalet, afsnit 4242, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø.

Telefon: (+45) 35 45 06 42, e-mail: [mikkel.fauschou@rh.regionh.dk](mailto:mikkel.fauschou@rh.regionh.dk).

Seneste revision af retningslinjen: 7. november 2015.

## **8. REFERENCER**

- (1) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1):1-11.
- (2) Koldingsnes W, Nossent H. Epidemiology of Wegener's granulomatosis in northern Norway. *Arthritis Rheum* 2000; 43(11):2481-7.
- (3) Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DG, Macgregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(5):926-31.
- (4) Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116(6):488-98.
- (5) Booth AD, Almond MK, Burns A, Ellis P, Gaskin G, Neild GH et al. Outcome of ANCA-associated renal vasculitis: a 5-year retrospective study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(4):776-84.
- (6) Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(12):1156-7.
- (7) Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999; 42(3):421-30.
- (8) Villiger PM, Guillevin L. Microscopic polyangiitis: Clinical presentation. *Autoimmun Rev* 2010; 9(12):812-9.
- (9) Mohammad AJ, Jacobsson LT, Westman KW, Sturfelt G, Segelmark M. Incidence and survival rates in Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, Churg-Strauss syndrome and polyarteritis nodosa. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(12):1560-5.
- (10) Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and

- long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013; 65(1):270-81.
- (11) Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(3):488-94.
  - (12) Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(6):1011-7.
  - (13) 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.
  - (14) Samson M, Puechal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* 2013; 43:60-9.
  - (15) Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(1):177-84.
  - (16) Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(5):842-52.
  - (17) Knight A, Askling J, Ekblom A. Cancer incidence in a population-based cohort of patients with Wegener's granulomatosis. *Int J Cancer* 2002; 100(1):82-5.
  - (18) Faurischou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, Loft AG, Thomsen BS, Tvede N et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35(1):100-5.

- (19) Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996; 124(5):477-84.
- (20) Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekblom A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(10):1307-11.
- (21) Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C, Dhote R, Guillevin L. Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum* 2011; 63(5):1435-45.
- (22) Boomsma MM, Stegeman CA, Kramer AB, Karsijns M, Piers DA, Tervaert JW. Prevalence of reduced bone mineral density in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis and the role of immunosuppressive therapy: a cross-sectional study. *Osteoporos Int* 2002; 13(1):74-82.
- (23) Faurischou M, Baslund B, Obel N. Pronounced Risk of Fractures among Elderly Men Affected by Granulomatosis with Polyangiitis. *J Rheumatol* 2015; 42(9):1667-71.
- (24) Merkel PA, Lo GH, Holbrook JT, Tibbs AK, Allen NB, Davis JC, Jr. et al. Brief communication: high incidence of venous thrombotic events among patients with Wegener granulomatosis: the Wegener's Clinical Occurrence of Thrombosis (WeCLOT) Study. *Ann Intern Med* 2005; 142(8):620-6.
- (25) Weidner S, Hafezi-Rachti S, Rupprecht HD. Thromboembolic events as a complication of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2006; 55(1):146-9.
- (26) Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis--incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(4):530-4.
- (27) Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, Teixeira L, Guilpain P, Guillevin L. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and

- microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(4):564-7.
- (28) Faurschou M, Mellekjaer L, Sorensen IJ, Svalgaard TB, Dreyer L, Baslund B. Increased morbidity from ischemic heart disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(4):1187-92.
- (29) Faurschou M, Obel N, Baslund B. High risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis but not of stroke in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(12):1910-4.
- (30) Hoffman GS, Drucker Y, Cotch MF, Locker GA, Easley K, Kwok K. Wegener's granulomatosis: patient-reported effects of disease on health, function, and income. *Arthritis Rheum* 1998; 41(12):2257-62.
- (31) Boomsma MM, Bijl M, Stegeman CA, Kallenberg CG, Hoffman GS, Tervaert JW. Patients' perceptions of the effects of systemic lupus erythematosus on health, function, income, and interpersonal relationships: a comparison with Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2002; 47(2):196-201.
- (32) Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, Gutfleisch J, Peter HH, Raspe HH et al. Effect of Wegener's granulomatosis on work disability, need for medical care, and quality of life in patients younger than 40 years at diagnosis. *Arthritis Rheum* 2002; 47(3):320-5.
- (33) Koutantji M, Harrold E, Lane SE, Pearce S, Watts RA, Scott DG. Investigation of quality of life, mood, pain, disability, and disease status in primary systemic vasculitis. *Arthritis Rheum* 2003; 49(6):826-37.
- (34) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003; 349(1):36-44.
- (35) Srouji IA, Andrews P, Edwards C, Lund VJ. General and rhinosinusitis-related quality of life in patients with Wegener's granulomatosis. *Laryngoscope* 2006; 116(9):1621-5.

- (36) Carpenter DM, Thorpe CT, Lewis M, Devellis RF, Hogan SL. Health-related quality of life for patients with vasculitis and their spouses. *Arthritis Rheum* 2009; 61(2):259-65.
- (37) Faurischou M, Sigaard L, Bjorner JB, Baslund B. Impaired health-related quality of life in patients treated for Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol* 2010; 37(10):2081-5.
- (38) de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150(10):670-80.
- (39) Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6):955-60.
- (40) Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(4):566-74.
- (41) Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Hoglund P, Pusey C et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 2013; 84(2):397-402.
- (42) 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(3):211-20.
- (43) 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(3):221-32.
- (44) Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2013; 369(5):417-27.
- (45) Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(6):1178-82.

- (46) Walsh M, Faurschou M, Berden A, Flossmann O, Bajema I, Hoglund P et al. Long-term follow-up of cyclophosphamide compared with azathioprine for initial maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(9):1571-6.
- (47) de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8):2461-9.
- (48) Faurschou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Hoglund P et al. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10):3472-7.
- (49) Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Hoglund P, Stegeman C et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64(2):542-8.
- (50) Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008; 359(26):2790-803.
- (51) 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(21):2381-8.
- (52) 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(19):1771-80.
- (53) Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Mouthon L, Le G, V et al. 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.

- (54) Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arene JP, Lauque D et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum* 2008; 58(2):586-94.
- (55) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(3):310-7.