

Κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των ANCA σχετιζόμενων Αγγειϊτίδων με νεφρική προσβολή

Συγγραφείς:

Ξαγάς Ευστάθιος, Λιονάκη Σοφία

Νεφρολογική Μονάδα, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο "Αττικόν", Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

Εισαγωγή

Οι αγγειΐτιδες μικρών αγγείων περιλαμβάνουν μια ομάδα παθήσεων αυτοάνοσης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζονται από νεκρωτική φλεγμονή των μικρών αγγείων (αρτηριόλια, τριχοειδή και φλεβίδια) και μικρή ή καθόλου εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο τοίχωμα των αγγείων (ανοσοπενικές). Οι ανοσοπενικές αγγειΐτιδες των μικρών αγγείων περιλαμβάνουν την συστηματική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειΐτιδα (granulomatosis with polyangiitis, GPA), τη μικροσκοπική πολυαγγειΐτιδα (microscopic polyangiitis, MPO) και την ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειΐτιδα (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, eGPA). Τυπικά, η ενεργός ανοσοπενική αγγειΐτιδα των μικρών αγγείων σχετίζεται με κυκλοφορούντα αντισώματα έναντι στοιχείων του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) σε ποσοστό 90% (1) των ασθενών και για το λόγο αυτό, η GPA, η MPA και η eGPA ονομάζονται αγγειΐτιδες σχετιζόμενες με ANCA (ANCA-associated vasculitis, AAV) (2).

Διάγνωση

Πότε υποπτευόμαστε τη διάγνωση

Υποψιαζόμαστε την GPA ή την MPA σε ασθενείς που παρουσιάζονται με ή χωρίς συστηματικά συμπτώματα (πυρετό, απώλεια βάρους, κακουχία και αρθραλγίες) μαζί με κλινικές ενδείξεις σπειραματονεφρίτιδας (αιματουρία σπειραματικής προέλευσης, πρωτεϊνουρία, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας), προσβολή ανώτερης ή κατώτερης αναπνευστικής οδού ή πολλαπλή μονονευροπάθεια. Η υποψία ενισχύεται σημαντικά εάν υπάρχει εργαστηριακή ανίχνευση ANCA στον ορό του ασθενούς. Μερικοί ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν εκδηλώσεις που περιορίζονται σε ένα μόνο όργανο, όπως οι νεφροί ή η ανώτερη αναπνευστική οδός και στη συνέχεια η νόσος μπορεί να προσβάλλει κι άλλα όργανα, ενώ σε ένα υποσύνολο ασθενών η νόσος θα περιοριστεί σε ένα μόνο όργανο (πχ. αγγειΐτιδα περιορισμένη στους νεφρούς).

Επιβεβαίωση της διάγνωσης

Η διάγνωση της GPA και της MPA στηρίζεται στο συνδυασμό χαρακτηριστικών κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών ευρημάτων. Η εύρεση θετικού τίτλου ANCA υποστηρίζει ισχυρά, αλλά δεν επιβεβαιώνει τη διάγνωση καθώς υπάρχουν οροαρνητικές ανοσοπενικές αγγειΐτιδες (3), όπως επίσης και ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Η βιοψία του προσβεβλημένου ιστού ή οργάνου (νεφρός, δέρμα, πνεύμονας) παραμένει η ενδεικνυόμενη μέθοδος για να τεθεί η οριστική διάγνωση.

Θεραπεία

Η σημασία της πρώιμης παρέμβασης

Σε κλινική εικόνα συμβατή με αγγειίτιδα μικρών αγγείων, που συνδυάζεται με θετικά ANCA έναντι της μυελοϋπεροξειδάσης (MPO) ή της πρωτεΐνάζης 3 (PR3), η αναμονή της διενέργειας βιοψίας ή του πορίσματος αυτής δεν πρέπει να καθυστερεί την έναρξη θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που επιδεινώνονται ταχέως, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε μη αναστρέψιμες χρόνιες βλάβες.

Ποιους ασθενείς θεραπεύουμε;

Οι ασθενείς με ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες πρέπει να αντιμετωπίζονται σε ειδικά κέντρα με εμπειρία στη διαχείρισή τους. Ανοσοκατασταλτική θεραπεία συνιστάται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με ενεργό GPA ή MPA. Παρακάτω παρουσιάζεται η θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με νεφρική προσβολή.

Θεραπευτικά σχήματα

Η θεραπεία της GPA και της MPA περιλαμβάνει ανοσοκαταστολή και αποτελείται από δύο μέρη: μια αρχική φάση που στοχεύει στην επαγωγή της ύφεσης (induction) δηλαδή την καταστολή της φλεγμονής και μια επόμενη που αποσκοπεί στη διατήρησης της ύφεσης (maintenance) δηλαδή την πρόληψη των υποτροπών.

Ως **ύφεση** ορίζεται ως η απουσία ενεργού νόσου (δηλαδή, η απουσία κλινικών εκδηλώσεων που αποδίδονται στη συνεχιζόμενη ενεργή αγγειίτιδα). Πλήρης ύφεση δε σημαίνει ότι όλες οι παράμετροι έχουν επιστρέψει στην αρχική τιμή, καθώς ενδέχεται να υπάρχει κάποιου βαθμού μη αναστρέψιμη βλάβη, που προκλήθηκε κατά την περίοδο της ενεργού φλεγμονής. Στην περίπτωση της νεφρικής προσβολής η ύφεση περιλαμβάνει σταθεροποίηση ή βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας με απεξάρτηση από ενδεχόμενη αιμοκάθαρση, εξάλειψη της πειραματικής αιματοουρίας και όλων των εξωνεφρικών εκδηλώσεων.

Αρχική θεραπεία

- **Γλυκοκορτικοειδή** : 3 συνεχείς ημερήσιες ώσεις μεθυλ-πρεδνιζολόνης 500-1000mg, ακολούθως πρεδνιζολόνη από στόματος 1 mg/kg για 1 μήνα με σταδιακή μείωση στα 5 mg/d στους 6 μήνες (Πίνακας 1).

ΚΑΙ

- **Κυκλοφωσφαμίδη (CYC)** 15 mg/kg iv τις εβδομάδες 0, 2, 4, 7, 10, 13 (και 16, 19, 21, 24 αν κριθεί απαραίτητο) (4)

Ή

- **Rituximab (RTX)** 375 mg/m² εβδομαδιαίως (4 δόσεις) ή 1 g/15 ημέρες (2 δόσεις) (5)

Ή

- **Συνδυασμός RTX + CYC** μπορεί να χορηγηθεί σε σοβαρή νεφρική προσβολή, (ιδίως αν PR3 +). Στην περίπτωση αυτή χορηγείται μειωμένη δοσολογία CYC:
 - **CYC 2 δόσεις των 15 mg/kg** (εβδομάδες 0 και 2), όταν χορηγείται **RTX 375 mg/m² x 4 δόσεις** (6)
 - **CYC 500 mg** κάθε 2 εβδομάδες (συνολικά 6 δόσεις), όταν χορηγείται **RTX 1g x 2 δόσεις**

Πίνακας 1: Προτεινόμενο σχήμα tapering κορτικοειδών σε ασθενή με πρωτοεμφανιζόμενη ή υποτροπιάζουσα GPA ή MPA. Μετά την εβδομάδα 22 η θεραπεία εξατομικεύεται με βάση τον ασθενή και το κέντρο.(7)

Εβδομάδα	Βάρος ασθενούς		
	<50 kg	50 - 75 kg	>75 kg
1	50	60	75
2	25	30	40
3 - 4	20	25	30
5 - 6	15	20	25
7 - 8	12.5	15	20
9 - 10	10	12.5	15
11 - 12	7.5	10	12.5
13 - 14	6	7.5	10
15 - 16	5	5	7.5
17 - 18	5	5	7.5
19 - 20	5	5	5
21 - 22	5	5	5

- Τα σχήματα με **RTX** προτιμώνται σε εφήβους ή νεαρούς ενήλικες (για τη διατήρηση γονιμότητας), PR3 θετικούς ασθενείς, ηλικιωμένους ασθενείς και ιστορικό νόσου με πολλαπλές υποτροπές (ιδίως αν PR3 +) (8,9)
- Η χορήγηση **CYC** προτιμάται σε περιπτώσεις με σοβαρή προσβολή ζωτικών οργάνων όπως π.χ σε σοβαρή νεφρική προσβολή (ιδίως αν Cr > 3.9 mg/dl) καθώς τα δεδομένα για τη χρήση του RTX στους ασθενείς αυτούς είναι περιορισμένα (5)

Προσθήκη πλασμαφαίρεσης:

- Σε σοβαρή **πνευμονική αιμορραγία με υποξυγοναιμία** → καθημερινές συνεδρίες έως την αποδρομή της αιμορραγίας
- Σε συνύπαρξη **ANCA και anti-GBM** αντισωμάτων (σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης)→ καθημερινές συνεδρίες για 14 ημέρες ή μέχρι να μην ανιχνεύονται τα anti-GBM αντισώματα (10)
- Σε **σοβαρή νεφρική προσβολή** (ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα - ΤΕΣΝ) ή Cr > 5.7 mg/dl και ολιγουρία → 6-7 συνεδρίες σε 14 ημέρες (60ml/kg) (11)

Αν ο ασθενής αιμορραγεί ή βρίσκεται σε κίνδυνο αιμορραγίας, η αντικατάσταση του όγκου πρέπει να γίνεται με FFP.

Θεραπεία συντήρησης

Rituximab

Αν έχει προηγηθεί αρχική θεραπεία με CYC, τότε 4 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση CYC → χορήγηση RTX 500 mg τις ημέρες 0, 15 και τους μήνες 6, 12, 18 (12)

Αν έχει προηγηθεί αρχική θεραπεία με RTX, τότε 4 μήνες μετά την 1η δόση RTX → χορήγηση RTX 1000 mg τους μήνες 4, 8, 12, 16 (13)

Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή PR3-ANCA νόσο, ενδεχόμενη παράταση της θεραπείας συντήρησης με RTX για άλλους 18 μήνες (14)

Ή

Αζαθειοπρίνη

1.5-2 mg/kg/day σταθερή για τουλάχιστον ένα χρόνο από τη διάγνωση και ακολούθως μείωση 25mg κάθε 3 μήνες. Η θεραπεία με αζαθειοπρίνη μπορεί να επεκταθεί έως και 4 χρόνια μετά τη διάγνωση (1,5-2mg/kg/d για 18-24 μήνες, μετά μείωση της δόσης στο 1mg/kg/d μέχρι τα 4 χρόνια μετά την διάγνωση και κατόπιν μείωση 25mg κάθε 3 μήνες) (15)

Γλυκοκορτικοειδή

5-7,5 mg/d για 2 χρόνια και κατόπιν μείωση 1mg κάθε 2 μήνες

Υποτροπιάζουσα νόσος:

Ως **υποτροπή** ορίζεται η επανεμφάνιση σημείων ή συμπτωμάτων ενεργού αγγειίτιδας σε οποιοδήποτε σύστημα οργάνων μετά την επίτευξη ύφεσης, απουσία άλλης αιτίας. Η επιμονή θετικών ANCA στον ορό, η αύξησή τους ή η θετικοποίηση τους αποτελούν έμμεσες ενδείξεις πιθανής ή μελλοντικής υποτροπής και δεν πρέπει να αποτελούν κριτήριο για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, χωρίς αντίστοιχα κλινικά ευρήματα.

Η θεραπεία της υποτροπιάζουσας νόσου περιλαμβάνει την επαναχορήγηση επαγωγικής θεραπείας, κατά προτίμηση με RTX, ενώ πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση CYC ειδικά αν η αθροιστική δόση ξεπερνά τα 36 g, λόγω υψηλού κινδύνου ανάπτυξης κακοήθειας στο μέλλον. (5,13,16)

Ανθεκτική νόσος:

Η νόσος ορίζεται ανθεκτική αν παρά τη λήψη της ενδεδειγμένης θεραπείας για ικανό χρονικό διάστημα (6 μήνες ή 3 μήνες σε ασθενή εξαρτημένο από αιμοκάθαρση):

- Το ίζημα ούρων παραμένει ενεργό και η νεφρική λειτουργία προοδευτικά μειώνεται.
- Επιμονή ή νέα εμφάνιση εξωνεφρικών εκδηλώσεων.

Στην περίπτωση αυτή και εφόσον επαναξιολογηθεί η νόσος (ενδεχομένως με νέα βιοψία νεφρού), συνιστάται η χορήγηση θεραπείας με RTX αν η αρχική θεραπεία περιλάμβανε CYC ή το αντίστροφο, ή/και αύξηση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών. Είναι προφανές ότι η πρόγνωση της ανθεκτικής νόσου είναι χειρότερη έναντι αυτής των ασθενών που ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία.

Σε ασθενείς που μετά από 3-4 μήνες ενδεδειγμένης θεραπείας παραμένουν εξαρτώμενοι από αιμοκάθαρση και δεν έχουν εξωνεφρικές αγγειοιδικές εκδηλώσεις συνιστάται η διακοπή της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (17).

Γενικές οδηγίες

Στους ασθενείς που θα λάβουν θεραπεία με **γλυκοκορτικοειδή απαιτείται:**

- Προφύλαξη για οστεοπόρωση με ασβέστιο και βιταμίνη D
- Γαστροπροστασία
- Στενή παρακολούθηση της γλυκόζης του ορού

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με **κυκλοφωσφαμίδη:**

- Προτιμούμε το ενδοφλέβιο σχήμα το οποίο έχει την ίδια αποτελεσματικότητα και σημαντικά μικρότερη συνολική δόση
- Μείωση σε 500 mg/m² BSA σε eGFR < 30 ml/min/1.73 m²
- Σε ασθενείς > 60 ετών, χορήγηση 12.5 mg/kg
- Σε ασθενείς > 70 ετών, χορήγηση 10 mg/kg
- Προφύλαξη για *Pneumocystis jirovecii* με κοτριμοξαζόλη 480 mg 3 φορές/εβδομάδα.
- Η δόση της κυκλοφωσφαμίδης πρέπει να προσαρμόζεται ώστε WBC>3000 σε διάστημα 10-14 μέρες μετά τη χορήγησή της
- Σε ασθενείς αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να γίνεται συζήτηση για κατάψυξη ωαρίων/σπέρματος ή γοναδοπροστασία (leuprolide)

Στους ασθενείς που θα λάβουν θεραπεία με **rituximab:**

- Ορολογικός έλεγχος για HBV καθώς το Rituximab δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς HbsAg ή anti-HBc θετικούς χωρίς συν-χορήγηση της σχετικής θεραπείας λόγω του κινδύνου επανενεργοποίησης του ιού και δυνητικά θανατηφόρας ηπατίτιδας.
- Προφύλαξη για λοίμωξη από *Pneumocystis jirovecii* με κοτριμοξαζόλη 480 mg 3 φορές/εβδομάδα για 6 μήνες τουλάχιστον

Νεότερες θεραπείες

- Το Anacorap, ένας εκλεκτικός αναστολέας του κλάσματος C5a του συμπληρώματος, που χορηγείται από του στόματος σε συνδυασμό με την κλασική θεραπεία και επιτρέπει ταχύτερη μείωση της δόσης των γλυκοκορτικοειδών και πρώιμη διακοπή τους. Η προσθήκη του παράγοντα αυτού, συσχετίζεται με μεγάλη μείωση της αθροιστικής δόσης των γλυκοκορτικοειδών, μικρότερη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών, ταχύτερη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας και υψηλότερη πιθανότητα παρατεταμένης ύφεσης στο τέλος του πρώτου έτους, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν ελάμβαναν το φάρμακο αυτό (18).

Μεταμόσχευση

Οι ασθενείς με ANCA σχετιζόμενη αγγειίτιδα μπορούν να είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση εφόσον παρέλθει διάστημα ≥ 6 μήνες σε πλήρη ύφεση. Η μακροχρόνια έκβαση των ασθενών αυτών δε διαφέρει από αυτή άλλων ασθενών με άλλα αίτια ΧΝΝΤΣ (19). Τυχόν παραμονή θετικού τίτλου ANCA δεν αποτελεί αντένδειξη για την μεταμόσχευση.

Πρόγνωση

Η GPA και η MPA σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι ασθενείς που δε λαμβάνουν θεραπεία έχουν ποσοστό θνητότητας 90% εντός δύο ετών. Η μακροχρόνια επιβίωση σε ασθενείς με GPA και MPA έχει βελτιωθεί δραματικά μετά τις προσθήκες CYC και RTX στο θεραπευτικό σχήμα. Ωστόσο, οι ασθενείς με GPA και MPA εξακολουθούν να έχουν έως και 2,7 φορές υψηλότερο ποσοστό θνητότητας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Οι κύριες αιτίες θανάτου σε ασθενείς με ANCA σχετιζόμενη αγγειίτιδα είναι επιπλοκές από την ανοσοκατασταλτική θεραπεία (κυρίως λοιμώξεις, κακοήθειες), επιπλοκές από την υποκείμενη νόσο (π.χ. νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονική ανεπάρκεια) και καρδιαγγειακή νόσο (20).

Βιβλιογραφία

1. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Moosig F, Paassen P van, Baslund B, et al. Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): a multicentre European Vasculitis Study Group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017 Apr 1;76(4):647–53.
2. 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 & Rheumatism*. 2013;65(1):1–11.
3. Ronsin C, Georges M, Chapelet-Debout A, Augusto JF, Audard V, Lebourg L, et al. ANCA-Negative Pauci-immune Necrotizing Glomerulonephritis: A Case Series and a New Clinical Classification. *American Journal of Kidney Diseases*. 2022 Jan 1;79(1):56-68.e1.
4. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse Versus Daily Oral Cyclophosphamide for Induction of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody—Associated Vasculitis. *Ann Intern Med*. 2009 May 19;150(10):670–80.
5. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2010 Jul 15;363(3):221–32.
6. Jones RB, Cohen Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2010 Jul 15;363(3):211–20.
7. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2020 Feb 13;382(7):622–31.
8. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016 Jun 1;75(6):1166–9.
9. Thietart S, Karras A, Augusto JF, Philipponnet C, Carron PL, Delbrel X, et al. Evaluation of Rituximab for Induction and Maintenance Therapy in Patients 75 Years and Older With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody—Associated Vasculitis. *JAMA Network Open*. 2022 Jul 8;5(7):e2220925.
10. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney International*. 2004 Oct 1;66(4):1535–40.

11. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized Trial of Plasma Exchange or High-Dosage Methylprednisolone as Adjunctive Therapy for Severe Renal Vasculitis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007 Jul;18(7):2180.
12. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2014 Nov 6;371(19):1771–80.
13. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020 Sep 1;79(9):1243–9.
14. Charles P, Perrodeau É, Samson M, Bonnotte B, Néel A, Agard C, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody–Associated Vasculitis. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 4;173(3):179–87.
15. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K de, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017 Oct 1;76(10):1662–8.
16. Faurischou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, Loft AGR, Thomsen BS, Tvede N, et al. Malignancies in Wegener’s granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *The Journal of Rheumatology*. 2008 Jan 1;35(1):100–5.
17. Romeu M, Couchoud C, Delarozière JC, Burtey S, Chiche L, Harlé JR, et al. Survival of patients with ANCA-associated vasculitis on chronic dialysis: data from the French REIN registry from 2002 to 2011. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2014 Jul 1;107(7):545–55.
18. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *New England Journal of Medicine*. 2021 Feb 18;384(7):599–609.
19. Hruskova Z, Stel VS, Jayne D, Aasarød K, Meester JD, Ekstrand A, et al. Characteristics and Outcomes of Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener) and Microscopic Polyangiitis Requiring Renal Replacement Therapy: Results From the European Renal Association–European Dialysis and Transplant Association Registry. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015 Oct 1;66(4):613–20.
20. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017 Sep 1;76(9):1566–74.