



KDIGO 2024 临床实践指南
用于治疗抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关血管炎

kidney
INTERNATIONAL



KDIGO 2024 抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 管理的临床实践指南-相关血管炎

S73	表、图和补充材料S75	KDIGO执行委员会
S76	参考按键	
S77	CKD命名	
S78	转换系数	
S79	缩略语和首字母缩写词	S80
	通知	
S81	前言	
S82	工作组成员	S83 摘要
S84	建议说明和做法要点摘要	S90 抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA)-相关血管炎
	S105 指南制定方法	
S111	传记和披露信息	S114 致谢
S115	参考文献	

本文作为肾脏病：改善全球预后组织 (KDIGO) 申办的补充文件的一部分发表。本增补中表达的意见或观点是作者的意见或观点，并不一定反映国际肾脏病学会或 Elsevier 的意见或建议。作者在补充材料中提到的产品的剂量、适应症和使用方法可能反映了他们的临床经验，或者可能来自专业文献或其他临床来源。由于体外和体内系统之间以及实验室动物模型和人类临床数据之间的差异，体外和动物数据不一定与临床结果相关。

含量

表格

- S105 表1.结局分层
S106 表2.PICOD格式 S108 的临床问题和系统综述主题 表3.证据确定性分级
S108 表4.证据确定性分级等级系统
S109 表5.分级建议 S109 的 KDIGO 术语和描述 表6.建议力度的决定因素

图

- S84 图1.疑似肾血管炎的活检策略
S91 图2.AAV S92中疾病活动度、缓解、复发和难治性疾病的定义 图3.急进性肾小球肾炎的诊断策略
S92 图4.AAV累及器官的频率
S93 图5.AAV相关肾小球肾炎的组织病理学分类S85 图6.AAV的实用治疗方案
S86 图7.选择利妥昔单抗和环磷酰胺诱导治疗 AAV 时应考虑的因素
S86 图8.AAV S87环磷酰胺给药途径的考虑 图9.AAV的泼尼松龙逐渐减量方案
S87 图10.AAV的免疫抑制药物给药
S99 图11.AAV S88的血浆置换剂量和频率 图12.增加 AAV 复发风险的因素
S88 图13.使用利妥昔单抗或硫唑嘌呤进行 AAV 维持治疗的注意事项S89 图14.AAV维持治疗的免疫抑制剂量和持续时间
S107 图15.检索率和研究流程图

补充材料

补充文件 (PDF)

附录A.检索策略

表S1.系统性综述主题的检索策略

附录B.与医学研究所 (IOM) 指南制定标准的一致性

表S2.指南制定检查表——制定值得信赖的临床实践指南的 IOM 标准

表S3.改编的系统综述报告标准检查表——系统综述的 IOM 标准

附录C.数据补充-指南文本中引用的结果总结 (SoF) 表

表S4.ANCA相关血管炎和轻度至中度 CKD 患者, 利妥昔单抗 vs 环磷酰胺

表S5.复发性 ANCA 相关血管炎和轻度至中度 CKD 患者, 利妥昔单抗治疗后给予硫唑嘌呤 vs 环磷酰胺治疗后给予硫唑嘌呤

表S6.系统性 ANCA 相关血管炎患者, 环磷酰胺冲击联合硫唑嘌呤 vs 环磷酰胺连续联合硫唑嘌呤

表S7.ANCA相关血管炎患者, 吗替麦考酚酯 vs 环磷酰胺表S8. ANCA相关血管炎患者, 甲氨蝶呤 vs 环磷酰胺

表S9.全身性 ANCA 相关血管炎患者, 环磷酰胺冲击治疗 vs 环磷酰胺连续治疗

表S10.ANCA相关血管炎和重度肾病患者, 减量口服糖皮质激素与标准剂量口服糖皮质激素

表S11.ANCA相关血管炎和重度肾病患者, avacopan vs安慰剂

- 表S12.ANCA相关血管炎和重度肾病患者, avacopan低剂量vs. avacopan高剂量
- 表S13.ANCA相关血管炎和重度肾病患者, 血浆置换作为辅助治疗与对照 (常规治疗)
- 表S14.ANCA相关血管炎患者, 维持治疗: 硫唑嘌呤 vs 维持治疗: 环磷酰胺
- 表S15.ANCA相关血管炎患者, 维持治疗: 吗替麦考酚酯 vs 维持治疗: 硫唑嘌呤
- 表S16.ANCA相关血管炎患者, 维持治疗: 硫唑嘌呤 vs 维持治疗: 甲氨蝶呤
- 表S17.ANCA相关血管炎患者, 维持治疗: 扩展硫唑嘌呤 vs 维持治疗: 标准硫唑嘌呤
- 表S18.ANCA相关血管炎患者, 维持治疗: 定制利妥昔单抗治疗 vs 维持治疗: 固定方案利妥昔单抗治疗
- 表S19.ANCA相关血管炎和复发性疾病患者, 维持治疗: 利妥昔单抗 vs 维持治疗: 硫唑嘌呤
- 表S20.ANCA相关血管炎和复发性疾病患者, 维持治疗: 利妥昔单抗 vs 维持治疗: 安慰剂
- 表S21.ANCA相关血管炎患者, 维持治疗: 抗生素 (甲氧苄啶/磺胺甲恶唑) vs 维持治疗: 安慰剂
- 附录D.数据补充-作为证据审查的一部分制定的其他 SoF 表S22. ANCA相关血管炎患者, 静脉注射免疫球蛋白 vs 安慰剂表S23. ANCA相关血管炎患者, 血浆置换与免疫吸附表S24. ANCA相关血管炎患者, 依那西普 vs 安慰剂
- 表S25.ANCA相关血管炎患者, 淋巴细胞分离术 vs 标准治疗-静脉用甲基泼尼松、糖皮质激素和环磷酰胺
- 表S26.ANCA相关血管炎患者, 维持治疗: 来氟米特vs.维持治疗: 甲氨蝶呤
- 表S27.接受血浆置换辅助治疗或常规治疗的 ANCA 相关血管炎患者, 维持治疗: 环孢素 vs 维持治疗: 环磷酰胺
- 表S28.ANCA相关血管炎患者, 维持治疗: 抢先治疗复发vs.维持治疗: 标准治疗
- 表S29.ANCA相关血管炎患者, 维持治疗: 甲氨蝶呤 vs 维持治疗: 环磷酰胺
- 表S30.ANCA相关血管炎患者, 维持治疗: 贝利尤单抗 + 硫唑嘌呤 vs 维持治疗: 安慰剂 + 硫唑嘌呤
- 表S31.ANCA相关血管炎患者, 维持治疗: 利妥昔单抗 vs 维持治疗: 安慰剂
- 表S32.ANCA相关血管炎患者, 维持治疗: 咪唑立宾 vs 维持治疗: 安慰剂

KDIGO 执行委员会

Garabed Eknoyan,MD
Norbert Lameire,MD,PhD
Founding KDIGO联合主席

Wolfgang C. Winkelmayer,MD,MPH,ScD
Immediate Past联合主席

Michel Jadoul,MD
KDIGO联合主席

organ E. Grams,MD,PhD,MHS KDIGO联
合主席

M

Gloria E. Ashuntantang,MD
Sunita Bavanandan,MBBS
Irene de Lourdes Noronha,MD,PhD
Michelle R. Denburg,MD,MSCE
Jennifer E. Flythe,MD,MPH Masafumi
Fukagawa,MD,PhD Joachim H.
Ix,MD,MAS
Meg J. Jardine,MBBS,PhD
Markus Ketteler,MD,FERA

Michelle M. O'Shaughnessy,MB,BCh,BAO,MS,MD Patrick
Rossignol,MD,PhD
Paul E. Stevens,MB,FRCP Rita
S. Suri,MD,MSc
悉尼C.W.Tang,MD,PhD,FRCP,FACP,FHKCP,FHKAM
Irma Tchokhanelidze, 医学博士
Marcello A. Tonelli,MD,SM,MSc,FRCP Wolfgang C.
Winkelmayer,MD,MPH,ScD

M

KDIGO 工作人员

John Davis, 首席执行官Danielle

Green, 执行总监

Melissa Thompson, 首席运营官Michael

Cheung, 首席科学家Amy Earley, 指南开

发总监Jennifer King, 医学写作总监Tanya

Green, 事件总监

Coral Cyzewski, 事件协调员Kathleen

Conn, 沟通总监

参考按键

评定指南建议的术语和描述

在每个建议中，建议强度表示为1级或2级，支持性证据的确定性表示为a、B、C或D。

等级	影响		
	患者	临床医生	政策
水平1 “我们推荐”	在您的情况下，大多数人都希望采取推荐的行动方案，只有一小部分人不愿意。	大多数患者应接受推荐的疗程。	该建议可被评估为制定政策或绩效指标的候选人。
水平2 “我们建议”	在您的情况下，大多数人希望采取推荐的行动方案，但许多人不希望。	不同的选择将适用于不同的患者。每位患者都需要帮助才能做出符合其价值观和偏好的管理决策。	在确定政策之前，该建议可能需要利益相关者进行实质性辩论和参与。
证据的等级确定性		含义	
A	高	我们确信真实效应接近效应估计值。	
B	中度	真实效应可能接近效应的估计值，但可能存在实质性差异。	
C	低	真实效应可能与效应估计值存在显著差异。	
D	极低	效应的估计值非常不确定，通常与真实效应相差甚远。	

KDIGO 使用的当前慢性肾病 (CKD) 命名

CKD 定义为肾脏结构或功能异常，存在 > 3 个月，提示健康。CKD 定义为基于 Cause、gFR 分类 (G1-G5) 和 A 蛋白尿分类 (A1-A3)，简称为 CGA。

				持续性白蛋白尿类别 描述和范围		
				A1	A2	A3
KDIGO: 根据 GFR 和白蛋白尿分类的 CKD 预后				正常至轻度	中度 增加	重度增加 增加
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR 类别 (ml/min/1.73 m ²) 描述和范围	G1	正常或高	≥90			
	G2	轻度降低	60-89			
	G3a	轻度至中度降 低	45-59			
	G3b	中度至重度降低	30-44			
	G4	重度减少	15-29			
	G5	肾衰竭	<15			

绿色：低风险（如果没有其他肾病标志物，没有CKD）；黄色：中度风险增加；橙色：高风险；红色：极高风险。GFR，肾小球滤过率。

常规单位与 SI 单位的换算系数

	常规单位	转换因子	SI 单位
白蛋白	g/dl	10	g/l
肌酐	mg/dl	88.4	mmol/l
肌酐清除率	ml/min	0.01667	ml/s
环孢霉素	ng/ml	0.832	nmol/l
麦考酚酸	mg/ml	3.12	mmol/l
PCR	mg/g	0.113	mg/mmol

PCR, 蛋白质-肌酐比值; SI, 国际单位制。注: 常用单位转换因子%SI单位。

白蛋白尿和蛋白尿类别的关系

测量	类别		
	正常至轻度增加 (A1)	中度增加 (A2)	重度增加 (A3)
AER(mg/d)	< 30	30–300	> 300
PER(mg/d)	< 150	150–500	> 500
美国风湿病学会 (mg/mmol)	< 3	3–30	> 30
(mg/g)	< 30	30–300	> 300
PCR (mg/mmol)	< 15	15–50	> 50
(mg/g)	< 150	150–500	> 500
蛋白试纸条	阴性至痕量	跟踪至	或更高

ACR, 白蛋白-肌酐比值; AER, 白蛋白排泄率; PCR, 蛋白质-肌酐比值; PER, 蛋白质排泄率。

类别内测量方法之间的关系并不确切。例如, AER和ACR之间以及PER和PCR之间的关系是基于平均肌酐排泄率约为1.0 g/日或10 mmol/d的假设。出于语用原因, 对转换进行了四舍五入。(对于从mg/g肌酐到mg/mmol肌酐的精确转换, 乘以0.113。)肌酐排泄量随年龄、性别、人种和饮食而变化; 因此, 这些类别之间的关系仅为近似值。尿液试纸条结果和其他测量之间的关系取决于尿液浓度。

缩略语和首字母缩略词

AAV 抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎
 急性肾损伤 急性肾损伤
 抗中性粒细胞胞浆抗体 抗中性粒细胞
 胞质抗体CI 置信区间
 eGFR 估计肾小球滤过率
 EGPA 嗜酸性肉芽肿伴多血管炎ERT 证据评
 审团队
 肾小球基底膜 肾小球基底膜GFR 肾
 小球滤过率
 GPA 肉芽肿性多血管炎
 乙型肝炎病毒 乙型肝炎病毒
 丙型肝炎病毒 丙型肝炎病毒
 IgG 免疫球蛋白 G
 i

.v. 静脉内
 KDIGO 肾病：改善全球预后MMF 吗替麦考酚酯
 MPA 麦考酚酸
 髓过氧化物酶 髓过氧化物酶
 NCGN 坏死性和新月体性肾小球肾炎，或 比值比
 PR3 蛋白酶3
 随机对照试验 随机对照试验
 RR 相对危险度
 血清肌酐 血清肌酐
 TMP-SMX 复方磺胺甲恶唑

通知

第 I 部分：临床实践指南的使用

本临床实践指南文件基于2022年7月进行的文献检索，并于2023年4月更新。其旨在帮助决策。其目的不是定义标准治疗，不应解释为处方专有的管理疗程。当临床医生考虑个体患者的需求、可用资源和机构或实践类型特有的局限性时，实践中的变化将不可避免且适当地发生。使用这些建议的医疗保健专业人员应决定如何将其应用于自己的临床实践。

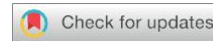
第二部分：披露

肾病：改善全球预后组织 (KDIGO) 应尽一切努力避免因工作组成员的外部关系或个人、专业或商业利益而可能引起的任何实际或合理感知的利益冲突。所有工作组成员必须填写、签署并提交一份披露和证明表，显示所有可能被视为或实际利益冲突的此类关系。本文件每年更新一次，并对信息进行相应调整。所有报告的信息均完整发表在本文档结尾处的工作组成员“披露”部分，并在 KDIGO 存档。

版权所有2023，肾脏病：改善全球预后 (KDIGO)。Elsevier Inc.代表国际肾脏病学会出版。这是 CC BY-NC-ND 许可下的开放获取文章 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)。经国家版权法许可，可制作单独副本供个人使用。对于希望复印用于非专业教育用途的教育机构，可提供特别费率。未经 KDIGO 明确书面许可，不得以任何形式或任何方式（电子或机械方式）复制、修改或传播本出版物的任何部分，包括复印、记录或任何信息存储和检索系统。有关如何寻求重印、复制或翻译许可的详细信息，以及有关 KDIGO 许可政策的更多信息，请联系Melissa Thompson（Melissacer的首席运营官）。thompson@kdigo.org。

KDIGO、*Kidney International*、出版商、作者、投稿者或编辑均不对因使用或操作本文材料中包含的任何方法、产品、说明或想法而导致的任何直接、间接、偶然、特殊、惩戒性或后果性损害（包括但不限于损失的财产）或任何人身伤害和/或财产损害以及任何责任理论承担任何责任，无论是合同责任、严格责任还是侵权（包括产品责任、疏忽或其他）。

前言



Kidney International(2024)105(Suppl 3S),S71–S116;<https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.008>

版权所有©2023, 肾脏病: 改善全球预后 (KDIGO)。Elsevier Inc.代表国际肾脏病学会出版。这是 CC BY-NC-ND 许可下的开放获取文章 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)。

肾脏病: 改善全球预后组织 (KDIGO) 的使命是“通过促进协调、协作和整合制定和实施临床实践指南的倡议, 改善全球肾脏病患者的护理和预后。”自2003年成立以来, KDIGO就发表了许多不同主题的综合指南, 包括2012年的《肾小球肾炎临床实践指南》和2021年的《肾小球疾病临床实践指南》。后一指南根据截至2020年6月的可用证据总结了11种疾病的建议。仅2年后的当前更新反映了该领域科学发现的前所未有的速度, 并以ANCA相关血管炎的诊断、治疗和肾脏受累监测相关指南为中心。

KDIGO 努力保持最高的卓越标准, 并为临床医生提供最相关的、基于证据的指导, 包括最新的进展以及广泛接受的临床标准。因此, 本 ANCA 相关血管炎指南更新结合了分级建议和实践要点。分级建议是基于对证据的系统性综述, 并根据建议的强度 (1级, “我们建议”或2级, “我们建议”) 和证据的确定性 (a, “高”; B, “中度”; C, “低”; 或D, “极低”) 进行分级。实践要点是代表工作组专家判断的未分级、基于共识的声明。这些实践要点是在没有系统综述时发布的。一些实践要点旨在帮助读者实施分级建议, 我们通常以图形格式提供分级建议。读者应将实践要点视为

专

家指南或“良好实践声明”, 并按照其意见使用, 以告知患者的治疗。

我们再次感谢Jürgen Floege,MD和Brad H. Rovin,MD领导这一重要倡议, 我们非常感谢工作组成员David Jayne,MD、Jan-Stephan Sanders,MD,PhD和Vladimír Tesar,MD,PhD的持续奉献。这些志愿者中的每一位都为现行 ANCA 相关血管炎指南提供了大量的时间和专业知识。布朗大学公共卫生学院独立证据审查小组 (ERT) 由Ethan Balk(MD, MPH)和Craig Gordon(MD, MS)领导, 更新了证据审查, 告知了指南的最新版本。

为了确保指南制定过程中的透明度和严格的公众审查, 根据KDIGO政策, 指南草案更新于2023年5月公开征求意见。我们非常感谢科学界的反馈。所有工作组成员已修订并批准了正式发布的更新。

总之, 我们很高兴介绍 ANCA 相关血管炎管理的最新临床实践指南, 反映全世界 ANCA 相关血管炎患者护理的最新和最新全球证据。我们对科学进步的步伐感到兴奋, 我们特别感谢工作组共同主席、工作组成员和对这一非常重要的 KDIGO 活动的其他贡献者。

Morgan E. Grams,MD,PhD,MHS
Michel Jadoul,MD
KDIGO联合主席

工作组成员

工作组共同主席

Jürgen Floege,MD
University Hospital,RWTH Aachen
Aachen,Germany

Brad H. Rovin,MD,FACP,FASN
美国俄亥俄州哥伦布市俄亥俄州立大学医学院

工作组

David R.W.Jayne,MD,FMedSci
University of Cambridge
Cambridge,英国

Vladimír Tesar,MD,PhD,FERA,FASN Charles
University
布拉格, 捷克共和国

Jan-Stephan F. Sanders,MD,PhD
University of Groningen
Groningen,荷兰

方法主席

Marcello A. Tonelli,MD,SM,MSc,FRCPC
University of Calgary
加拿大阿尔伯塔省卡尔加里

证据审查小组

美国罗德岛州普罗维登斯布朗大学公共卫生学院健康证据综合中心

Ethan M. Balk,MD,MPH, 项目总监, 证据审查小组总监

Craig E. Gordon,MD,MS, 塔夫茨大学医学院医学副教授, 塔夫茨医学中心肾病科; 项目总监助理, 证据审查小组
副总监

Gaelen P. Adam, MLIS, MPH, 信息专员和研究助理

摘要

The Kidney Disease:Improving Global Outcomes(KDIGO)2024 Clinical Practice Guideline for The Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody(ANCA)–Associated Vasculitis represents a focused update of The ANCA Associated Vasculitis chapter from The KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for The Management of Glomerular Diseases.旨在协助护理ANCA相关血管炎患者的临床医生。该更新考虑了自2022年2月以来发表的随机对照试验的证据。与2021年一样，本章遵循相同的模板，提供与诊断、预后、治疗和特殊情况相关的指导。基于证据，该更新主要集中于ANCA相关血管炎治疗相关指南。本指南的制定遵循证据审查和评价的明确过程。治疗方法和指南建议基于相关研究的系统评价，证据确定性和建议强度的评估遵循“建议评估、开发和评价分级”（GRADE）方法。讨论了证据的局限性，并介绍了未来研究的领域。

关键词：ANCA；抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎；循证；肾小球疾病；肾小球肾炎；指南；KDIGO；肾病综合征；系统综述

引用

在引用本文件时，应使用以下格式：肾病：改善全球结局 (KDIGO)ANCA 血管炎工作组。KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody(ANCA) –Associated Vasculitis.*Kidney Int.*2024;105(3S) :S71–S116.

二。建议说明和做法要点摘要

9.1 诊断

实践要点9.1.1: 在临床表现符合小血管炎且髓过氧化物酶 (MPO) 或蛋白酶 3(PR3)-ANCA 血清学阳性的情况下, 等待进行或报告肾活检不应延迟开始免疫抑制治疗, 尤其是在快速恶化的患者中 (图1)。

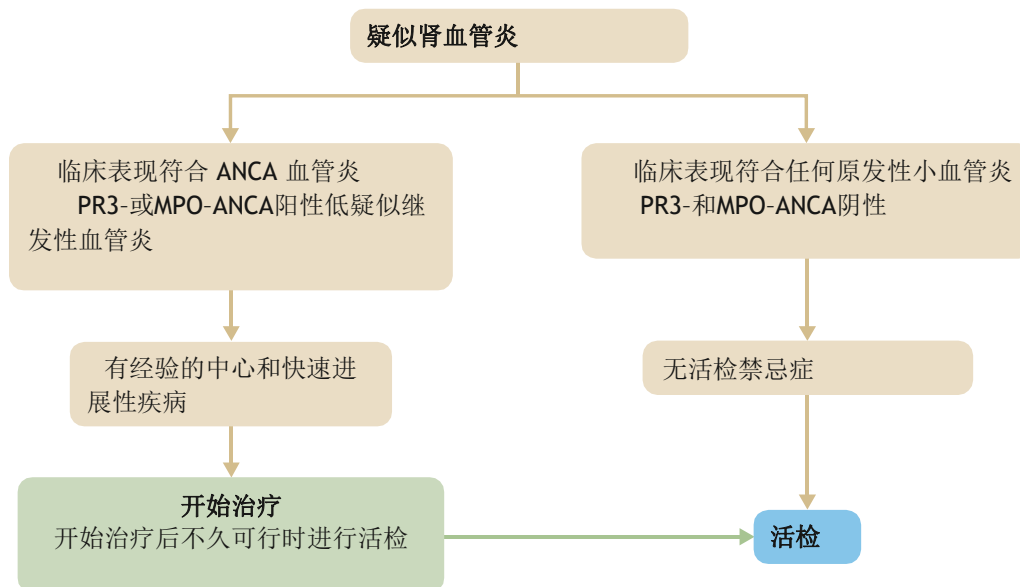


图1疑似肾血管炎的活检策略。ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; MPO, 髓过氧化物酶; PR3, 蛋白酶3。

实践要点9.1.2: ANCA相关血管炎 (AAV) 患者应在具有 AAV 治疗经验的中心接受治疗。

9.2 预后

9.2.1 生存期

[无建议或实践要点]

9.2.2 肾脏预后和缓解

[无建议或实践要点]

9.2.3 复发

实践要点9.2.3.1: ANCA阳性持续存在、ANCA水平升高或 ANCA 从阴性变为阳性可预测未来疾病复发, 在做出治疗决策时应予以考虑。

9.3 治疗

9.3.1 诱导

建议9.3.1.1：我们建议使用糖皮质激素联合利妥昔单抗或环磷酰胺作为新发 AAV 的初始治疗 (1B)。

实践要点9.3.1.1：累及肾脏的 AAV 的实际治疗方案见图6。

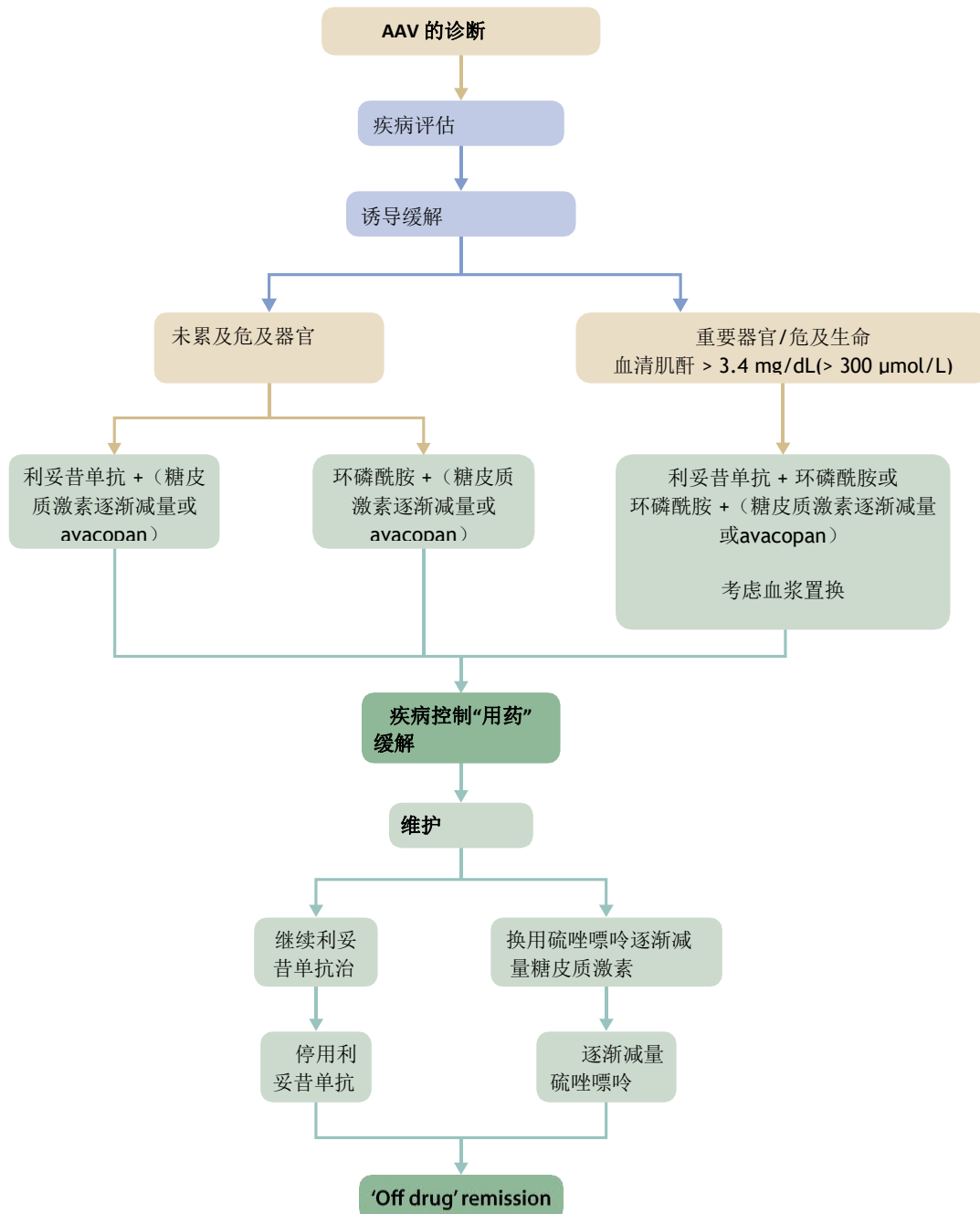


图6|AAV的实际治疗方案。AAV，ANCA相关血管炎；ANCA，抗中性粒细胞胞浆抗体。

实践要点9.3.1.2: 在肾小球滤过率 (GFR) 显著降低或快速下降的患者中 (血清肌酐 [SCr] > 4 mg/dL[> 354 μmol/L]), 支持利妥昔单抗和糖皮质激素的数据有限。环磷酰胺和糖皮质激素以及利妥昔单抗联合治疗

在这种情况下可以考虑使用环磷酰胺。

实践要点9.3.1.3: 在图7中给出了选择利妥昔单抗和环磷酰胺进行诱导治疗的考虑因素。

首选利妥昔单抗	首选环磷酰胺
<ul style="list-style-type: none"> • 儿童和青少年 • 绝经前女性和男性担心其生育能力 • 年老体弱者 • 糖皮质激素减量尤其重要 • 疾病复发 • PR3-ANCA疾病 	<ul style="list-style-type: none"> • 难以获得利妥昔单抗 • 重度GN(SCr > 4 mg/dL[354 μmol/L]), 可考虑环磷酰胺与利妥昔单抗2次静脉冲击联合治疗

图7选择利妥昔单抗和环磷酰胺诱导治疗 AAV 时需要考虑的因素。AAV, ANCA相关血管炎; ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; GN, 肾小球肾炎; PR3, 蛋白酶3; SCr, 血清肌酐。

实践要点9.3.1.4: 在图8中给出了选择环磷酰胺给药途径的考虑。

静脉用环磷酰胺	口服环磷酰胺
<ul style="list-style-type: none"> • 已接受中等累积剂量环磷酰胺的患者 • 白细胞计数较低的患者 • 随时可进入输液中心 • 依从性可能是一个问题 	<ul style="list-style-type: none"> • 成本是一个重要因素 • 难以进入输液中心 • 依从性不是问题

图8|环磷酰胺治疗 AAV 给药途径的考虑。AAV, ANCA相关血管炎。ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体。

实践要点9.3.1.5: 对于仍在接受透析且无任何肾外疾病表现的患者, 考虑在3个月后停止免疫抑制治疗。

实践要点9.3.1.6: 图9给出了口服糖皮质激素逐渐减量的建议。

PEXIVAS 试验中的“皮质类固醇减量”			
周	< 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
23-52	5	5	5
>52	研究者的当地实践		

图 9 AAV 的泼尼松龙逐渐减量方案 AAV, ANCA 相关血管炎; ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; PEXIVAS, 血浆置换和糖皮质激素治疗 ANCA 相关血管炎。

实践要点9.3.1.7: Avacopan 可用作糖皮质激素的替代药物。糖皮质激素毒性风险增加的患者可能从 avacopan 中获益最大。GFR 较低的患者可能从 GFR 恢复较快中获益。

实践要点9.3.1.8: 免疫抑制给药的建议见图10。

口服环磷酰胺	静脉用环磷酰胺	利妥昔单抗	利妥昔单抗和i.v.环磷酰胺	MMF	乙酰氨基
2 mg/kg/d, 持续3个月, 持续进行活性治疗, 最长持续6个月	15 mg/kg, 第0、2、4、7、10、13周 (16, 19, 21, 24 if 适用)	375 mg/m ² /周×4周或第0周和第2周时为 1 g	利妥昔单抗 375 mg/m ² /周×4周, 在第0周和第2周静脉注射环磷酰胺 15 mg/kg OR 第0周和第2周给予利妥昔单抗 1 g, 同时静脉给予环磷酰胺 500 mg/2 周×6	2000 mg/ (分次给药), 可增加糖皮质激素, 联合利妥昔单抗治疗效果不佳时可增至 3000 mg/日 或 反应	30 mg 每日两次 作为替代方案 联合利妥昔单抗 环磷酰胺诱导
年龄减少: •60岁, 1.5 mg/kg/d •70岁, 1.0 mg/kg/天 mg/kg减少0.5 mg/kg/ 减少2.5 mg/天	年龄减少: •60岁12.5 mg/kg •70岁, 10 GFR < 30 mL/时 GFR < 30				

图 10 AAV 的免疫抑制药物剂量。AAV, ANCA 相关血管炎; ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; GFR, 肾小球滤过率; i.v., 静脉内; MMF, 吗替麦考酚酯。

实践要点9.3.1.9: 对于SCr > 3.4 mg/dL(> 300 mmol/l) 的患者、需要透析或 SCr 快速升高的患者以及弥漫性肺泡出血患者, 考虑血浆置换 低氧血症。

实践要点9.3.1.10: 为 ANCA 相关血管炎和抗肾小球基底膜 (GBM) 重叠综合征患者增加血浆置换。

9.3.2 维持治疗

建议9.3.2.1: 我们建议在诱导缓解后使用利妥昔单抗或硫唑嘌呤和低剂量糖皮质激素进行维持治疗 (1C)。

实践要点9.3.2.1: 在利妥昔单抗诱导治疗后, 应给予大多数患者维持免疫抑制治疗。

实践要点9.3.2.2: 缓解治疗的最佳持续时间为诱导缓解后18个月至4年。

实践要点9.3.2.3: 当考虑停止维持治疗时, 应考虑复发风险, 并告知患者如果症状复发, 应立即注意 (图12)。

基线因素	诊断后因素	治疗因素
<ul style="list-style-type: none"> 肉芽肿性多血管炎的诊断 PR3-ANCA亚组 血清肌酐升高 更广泛的疾病 耳鼻喉疾病 	<ul style="list-style-type: none"> 复发史 诱导结束时 ANCA 阳性 ANCA 升高 	<ul style="list-style-type: none"> 环磷酰胺暴露量降低 免疫抑制戒断 停用糖皮质激素

图12增加 AAV 复发风险的因素。AAV, ANCA相关血管炎; ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; PR3, 蛋白酶3。

实践要点9.3.2.4: 对于硫唑嘌呤不耐受的患者, 考虑将吗替麦考酚酯 (MMF) 或甲氨蝶呤作为硫唑嘌呤的替代药物用于维持治疗。甲氨蝶呤不应用于患者

GFR < 60 mL/min/1.73 m²。

实践要点9.3.2.5: 列出了选择利妥昔单抗或硫唑嘌呤进行维持治疗的考虑见图13。

首选利妥昔单抗	首选硫唑嘌呤
<ul style="list-style-type: none"> 疾病复发 PR3-ANCA疾病 年老体弱者 糖皮质激素减量尤其重要 硫唑嘌呤过敏 	<ul style="list-style-type: none"> 低基线IgG < 300 mg/dL 利妥昔单抗的可用性有限

图13|使用利妥昔单抗或硫唑嘌呤进行 AAV 维持治疗的注意事项。AAV, ANCA相关血管炎; ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; IgG, 免疫球蛋白; PR3, 蛋白酶3。

实践要点9.3.2.6：维持治疗的给药和持续时间建议见图14。

利妥昔单抗	硫唑嘌呤	MMF
计划给药方案： 1. 完全缓解时500 mg×2，500 mg，第6、12和18个月（MAINRITSAN方案），或 2. 诱导后输注 1000 mg 的缓解，以及首次输注后第4、8、12和16个月（RITAZAREM*方案）	完全缓解时1.5-2 mg/kg/d，直至诊断后1年，然后每3个月减少 25 mg	完全缓解时 2000 mg/日（分次给药），持续2年
	完全缓解时延长硫唑嘌呤至诊断后4年；从1.5-2 mg/kg/d开始，持续18-24个月，然后减量至1 mg/kg/d，直至诊断后4年，然后每3个月逐渐减量25 mg。 糖皮质激素也应以5-7.5 mg/日持续治疗2年，然后每2个月缓慢减量 1 mg	

图 14 AAV 维持治疗的免疫抑制剂量和持续时间。MAINRITSAN，在系统性 ANCA 相关血管炎中使用利妥昔单抗维持缓解；MMF，吗替麦考酚酯；RITAZAREM，利妥昔单抗与硫唑嘌呤作为抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎 (AAV) 缓解的维持治疗。*RITAZAREM治疗复发性 AAV。

9.3.3 疾病复发

实践要点9.3.3.1：复发疾病（危及生命或器官）的患者应重新诱导治疗（建议9.3.1.1）。），最好用利妥昔单抗。

9.4 特殊情况

9.4.1 难治性疾病

实践要点9.4.1.1：难治性疾病可通过增加糖皮质激素（静脉注射或口服）、加用利妥昔单抗（如果既往使用过环磷酰胺诱导治疗）进行治疗，反之亦然。可考虑血浆置换。

实践要点9.4.1.2：在弥漫性肺泡出血伴低氧血症的情况下，除糖皮质激素联合环磷酰胺或利妥昔单抗外，还可考虑血浆置换。

9.4.2 移植

实践要点9.4.2.1：延迟移植，直至患者达到6个月的完全临床缓解[‡]。ANCA的存在不应延迟移植。

抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) -相关血管炎

9.1 诊断

小血管炎包括一组以小血管（即小动脉、毛细血管和小静脉）坏死性炎症和血管壁中很少或没有免疫复合物沉积（少免）为特征的疾病。偶尔也可累及中或大血管。寡免疫性小血管炎包括肉芽肿性多血管炎 (GPA)、显微镜下多血管炎 (MPA) 和嗜酸性肉芽肿性多血管炎 (EGPA)。¹与这些疾病相关的肾脏病变是寡免疫性局灶节段性坏死性和新月体性肾小球肾炎 (NCGN)。活动性寡免疫性小血管炎通常与循环抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关，GPA、MPA 和 EGPA 在 2012 年原发性系统性血管炎的 Chapel Hill 定义中被归为术语“ANCA 相关血管炎”(AAV)¹。NCGN 可能伴或不伴肾外疾病表现。

系统性血管炎患者可能表现为累及一个或多个器官系统的肾外表现，伴或不伴肾脏受累。常累及的系统有上、下呼吸道、皮肤、眼和神经系统。肺出血影响 10% 的 AAV 患者，并与风险增加相关

的

死亡。²治疗肾外血管炎的需要可能会影响肾血管炎的治疗选择。

与 NCGN 相关的临床表现包括镜下血尿伴异形红细胞和红细胞管型，蛋白尿通常为中度（1-3 g/日）。寡免疫 NCGN 通常与肾小球滤过率 (GFR) 在数天或数周内迅速下降相关。当组织学上难以发现活动性血管炎性病变时，也描述了缓慢进展的病程，当 GFR 仍正常时，诊断出一些肾血管炎患者，尤其是存在肾外疾病的患者。

急性肾损伤 (AKI) 可与肺泡出血同时出现，通常被称为“肺-肾综合征”。尽管几种疾病可表现为肺-肾综合征，但同时发生的肺和肾损伤应引起对血管炎的关注。在这种情况下，血清学检测和解释具有重要的诊断意义。抗肾小球基底膜 (GBM) 抗体检测结果呈阳性表明存在抗 GBM 疾病（以前称为 Goodpasture 综合征），需要在不等待阳性诊断活检的情况下进行紧急血浆置换（图 1），而髓过氧化物酶 (MPO) 或蛋白酶 3 (PR3)-ANCA 检测结果呈阳性支持 AAV 的诊断。部分患者为阳性

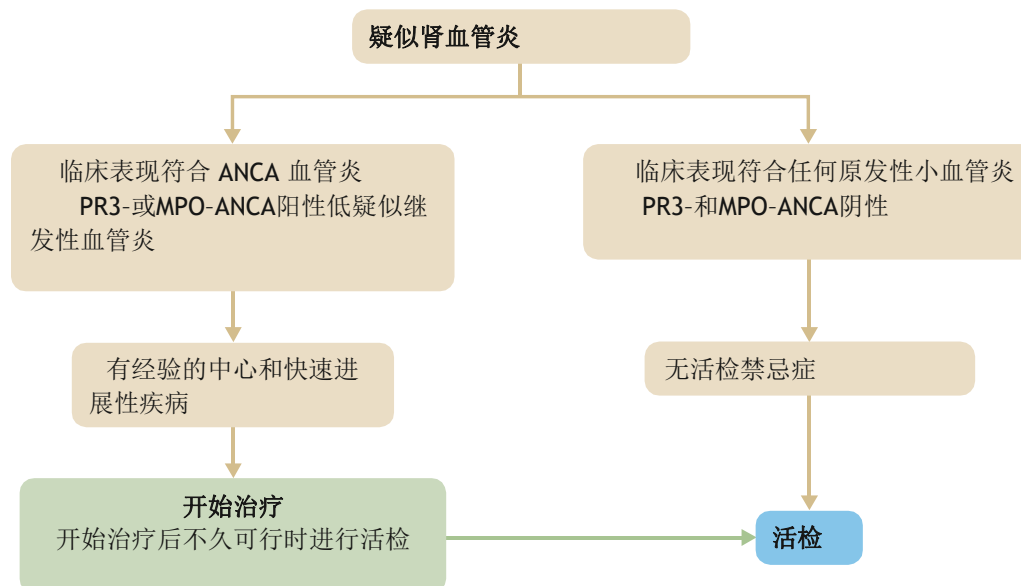


图1 疑似肾血管炎的活检策略。ANCA，抗中性粒细胞胞浆抗体；MPO，髓过氧化物酶；PR3，蛋白酶3。

ANCA 和抗 GBM 抗体。AAV 的诊断依赖于临床结果以及影像学检查和实验室检查结果（如 C 反应蛋白水平、全血细胞计数、肾脏参数和尿沉渣分析）。

约90%的小血管炎或 NCGN 患者有 ANCA，主要针对中性粒细胞颗粒蛋白 MPO 或 PR3，但 ANCA 阴性并不能排除该诊断。³2017年修订的 GPA 和 MPA 中 ANCA 检测国际共识指出，高质量的抗原特异性免疫测定是 MPO 和 PR3-ANCA 的首选筛查方法。⁴

实践要点9.1.1: 在临床表现符合小血管炎的情况下，结合髓过氧化物酶 (MPO) 或蛋白酶 3 (PR3) 阳性-ANCA 血清学，等待进行或报告肾活检不应延迟开始免疫抑制治疗，特别是在快速恶化的患者中（图1）。

在 AAV 中，肾活检对于初次诊断和疾病复发均很重要。这也与肾移植后疾病复发有关（图2和3）。活检仍然是金标准，在 GPA 中，肾活检的诊断率可高达 91.5%。⁵肾活检通过评估肾小球、肾小管间质和血管组织病理学提供预后信息。⁶因此，对于疑似活动性肾脏受累的患者，应始终考虑肾活检，但在 MPO-或 PR3-ANCA 血清学阳性且临床表现与小血管炎相符且疑似继发性血管炎的情况下，可能无需立即进行活检，且不应延迟开始治疗。

本指南中的治疗建议来自 AAV 和/或 NCGN 患者的研究。约10%出现MPA、GPA或 NCGN 体征和症状的患者为持续性 ANCA-

阴性。这些患者的治疗与 ANCA 阳性患者相似，但尚无研究专门关注 ANCA 阴性患者的治疗。当考虑 ANCA 阴性的患者时，需要注意的一点是一些非血管炎性疾病可能与小血管血管炎非常相似。这些包括全身性风湿性疾病，如系统性红斑狼疮、感染和恶性肿瘤（图4）。

实践要点9.1.2: 患有 ANCA 相关血管炎 (AAV) 的患者应在具有 AAV 治疗经验的中心接受治疗。

具有 AAV 管理经验的中心配备了足够的快速诊断和管理设施。对于诊断，应进行充分的血清学和组织学检查。应提供所有治疗方式，包括利妥昔单抗和血浆置换。该中心应具有这些治疗方式及其并发症的经验。最后，中心应能够进入重症监护室和急性血液透析机构。

9.2 预后

9.2.1 生存期

已描述了影响 AAV 缓解（无疾病活动度或伯明翰血管炎活动度评分 [BVAS] $\leq 1/40$ ；图2）、复发以及肾脏和总生存期的因素。⁸⁻¹⁰与生存期相关的重要因素为年龄和诊断时肾功能和/或肾脏受累。在没有免疫抑制治疗的情况下，AAV 与不良结局相关。因此，免疫抑制治疗对于改善活动性系统性 AAV 个体患者的生存期至关重要，包括符合以下条件的老年人（> 75岁）免疫抑制治疗与生存期改善相关。¹¹

ANCA 相关血管炎的**疾病活动度**代表可归因于任何器官系统活动性疾病的体征或症状。

缓解定义为无血管炎和 GN 表现 (BVAS = 0)。对于GN，定义为肾小球滤过率稳定或改善。虽然血尿和蛋白尿在活动性疾病时存在，并可完全消退，但其持续存在并不一定意味着活动性疾病。

复发定义为部分或完全缓解后疾病活动度增加。血尿复发或血尿伴蛋白尿增加可能提示肾脏复发。复发可分为重度或轻度，重度复发定义为危及生命或危及器官。严重复发的例子包括弥漫性肺泡出血、声门下狭窄、GN或威胁视力的血管炎。

难治性疾病定义为在接受强度与初始免疫抑制治疗相同的治疗时，肾脏和/或血管炎全身表现持续存在或出现。

图2|AAV疾病活动、缓解、复发和难治性疾病的定义。AAV，ANCA相关血管炎；ANCA，抗中性粒细胞胞浆抗体；BVAS，伯明翰血管炎活动度评分；GN，肾小球肾炎。

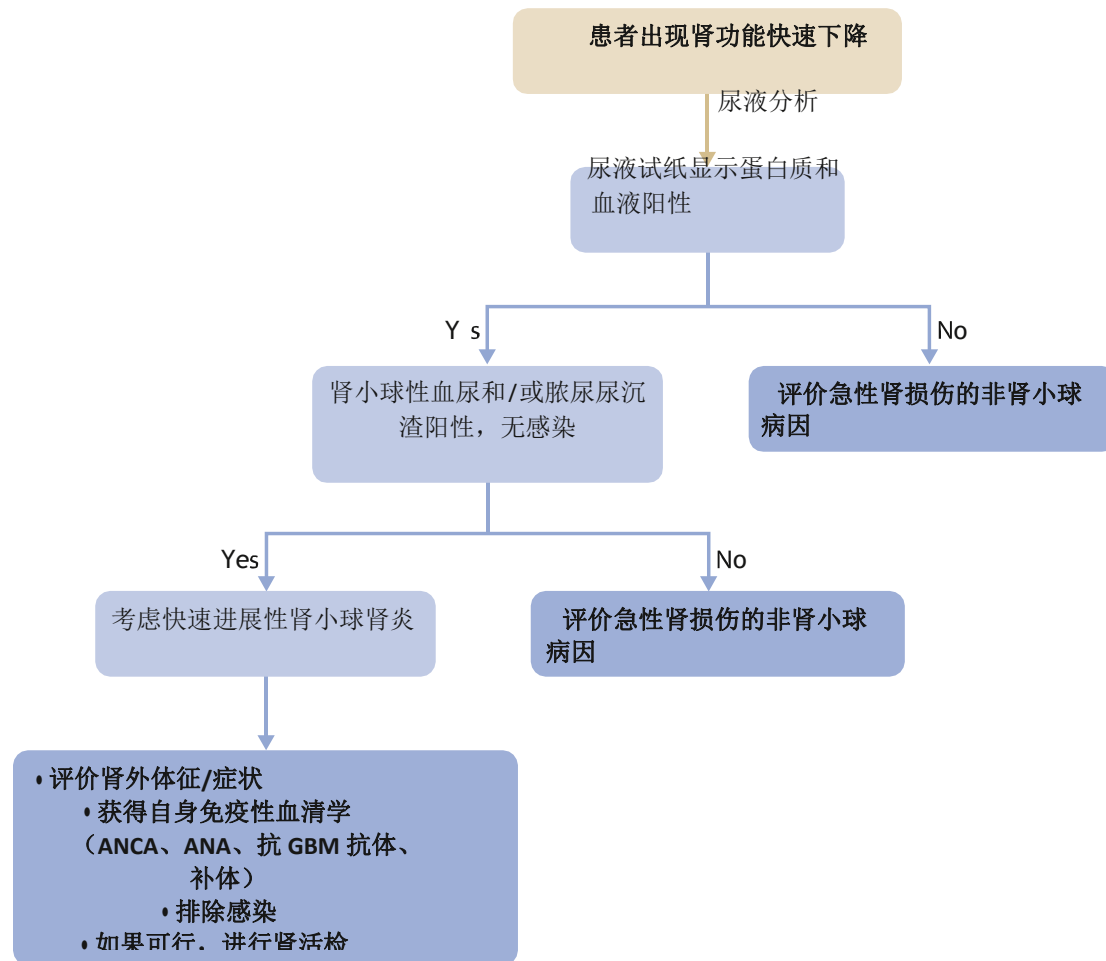


图3快速进展性肾小球肾炎的诊断策略。ANA，抗核抗体；ANCA，抗中性粒细胞胞浆抗体；GBM，肾小球基底膜。

9.2.2 肾脏预后和缓解

肾脏组织学可预测肾衰竭的长期风险；已经开发了基于肾脏组织学的预后评分（例如，Berden *et al.*⁶和Brix *et al.*¹²；图5⁶）。组织病理学分类的验证研究Berden *et al.*, > 50%的局灶性正常肾小球为

与

有利结局相关，而 > 50%的硬化肾小球与不良结局相关。¹³此外，在Brix *et al.*制定的肾脏风险评分中，较高比例的正常肾小球 (> 25%) 与有利肾脏结局相关。¹²然而，关于新月体类 (> 50%细胞新月体) 和混合类，报告了结果差异。

器官系统	显微镜下多血管炎 (MPA)(%)	肉芽肿性多血管炎 (GPA)(%)	嗜酸性肉芽肿伴多血管炎 (EGPA) (%)
皮肤	40	40	60
肾	90	80	45
肺	50	90	70
耳、鼻、喉 ³⁵		90	50
肌肉骨骼	60	60	50
神经系统	30	50	70
胃肠道	50	50	50

图 4 AAV 累及器官的频率。转载自The New England Journal of Medicine, Jennette JC, Falk RJ. 小血管炎, 第337卷, 第1512–1523页。⁷版权所有1997年马萨诸塞州医学会。经马萨诸塞州医学会许可转载。AAV, ANCA相关血管炎; ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体。

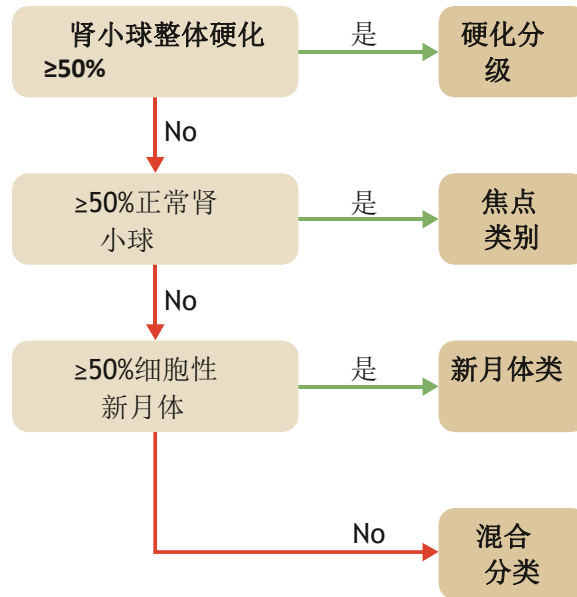


图 5 ANCA 相关肾小球肾炎的组织病理学分类。应按以下顺序对肾小球病变进行活检评分：肾小球整体硬化、正常肾小球和存在细胞性新月体的肾小球。未根据主要肾小球表型归类的活检将被纳入混合类别。⁶ANCA，抗中性粒细胞胞质抗体。

重要的是，在晚期肾损伤的情况下可以观察到肾脏恢复，不应根据不良组织学结果暂停诱导治疗。

存在持续性血尿和蛋白尿（见于50%的患者）时，难以评估肾血管炎的缓解。血清肌酐 (SCr) 水平稳定或降低可作为指导；控制肾外疾病和炎症标志物（例如，C反应蛋白）正常化也有帮助，但不能排除正在进行的肾脏活动。此外，应考虑与 AAV 无关的其他 AKI 原因；因此，在就诊时和随访期间，如果治疗反应不佳，应考虑肾活检（图1）。

在无血尿的情况下，不太可能具有组织学活性。持续性蛋白尿可以反映之前炎症引起的疾病活动或慢性实质损伤。这种慢性损害导致不良的长期肾脏预后。持续性血尿的意义尚不清楚。在一项回顾性研究中，没有发现持续血尿患者与无持续血尿患者的肾衰竭发生率存在差异，但更多血尿患者经历肾病复发。¹⁴更重要的是，初次缓解后血尿复发可能提示肾脏复发。

9.2.3 复发

实践要点9.2.3.1：ANCA阳性持续存在、ANCA水平升高或 ANCA 从阴性变为阳性可预测未来疾病复发，在做出治疗决策时应予以考虑。

PR3-和 MPO-AAV 的特征为复发。PR3-ANCA阳性患者的复发率高于 MPO-ANCA 阳性患者。¹⁵诱导治疗后达到 ANCA 阴性可降低复发风险。^{16,17}ANCA升高和 ANCA 持续存在仅可适度预测未来的疾病复发。¹⁸ANCA状态从阴性变为阳性与较高的复发率相关，应考虑更频繁的临床评估。然而，关于 AAV 的复发表型，ANCA测量不应指导个体患者的治疗决策。

9.3 治疗

AAV 的治疗通常分为初始阶段，通常称为“诱导”，之后是“维持”阶段。

9.3.1 诱导

建议9.3.1.1：我们建议使用糖皮质激素联合利妥昔单抗或环磷酰胺作为新发 AAV 的初始治疗 (1B)。

新发 AAV 患者的最佳证据可用。在重度肾病患者 (SCr > 4 mg/dL[> 354 mmol/l]) 中，利妥昔单抗诱导治疗的数据有限可用。

关键信息

平衡危害。环磷酰胺联合糖皮质激素已被用作诱导治疗

几项随机对照试验 (RCT) 中的治疗。在2项 RCT 中, 利妥昔单抗单药治疗或联合2次环磷酰胺脉冲治疗与环磷酰胺同样有效, 感染性并发症发生率相似 (补充表S4¹⁹⁻²²)。然而, 利妥昔单抗治疗 ANCA 相关血管炎 (RAVE) 试验的事后分析发现, 利妥昔单抗治疗 PR3-ANCA 亚组在6个月时的缓解率更优, 根据年龄、性别和基线时新发与复发疾病调整的分析中比值比 (OR) 为2.11 (95%置信区间 [CI]: 1.04–4.30)。²³在 PR3-AAV 和复发疾病患者中, 利妥昔单抗组在6个月和12个月时达到缓解的患者更多, 6个月时的 OR 为3.57(95%CI: 1.43-8.93), 12个月时的 OR 为4.32(95%CI: 1.53-12.15)。²³在 MPO-AAV 患者中未观察到治疗药物与缓解之间的相关性 (RAVE试验; 补充表S5^{20,22})。

关于环磷酰胺给药途径, 口服和静脉 (i.v.) 给予环磷酰胺产生了相似的结局。与口服环磷酰胺所需的剂量相比, 使用静脉用环磷酰胺时环磷酰胺总剂量减少。在 ANCA 相关血管炎病缓解诱导治疗的脉冲与连续环磷酰胺 (CYCLOPS) 研究中, 这导致白细胞减少症的发生率较低 (补充表S6^{22,24})。然而, 在长期随访期间, 更多患者倾向于在接受i.v.环磷酰胺后复发。

在非危及生命的疾病患者中, 排除快速进展性肾病患者, 吗替麦考酚酯 (MMF) 可能是 MPO-ANCA 亚组环磷酰胺的替代药物。对于 PR3-和 MPO-ANCA 患者, MMF 的缓解率与环磷酰胺相似 (补充表S7²⁵⁻²⁸), 但在麦考酚酯与环磷酰胺治疗 ANCA 血管炎的临床试验 (MYCYC) 中, PR3-ANCA患者的复发风险显著增加²⁷。

甲氨蝶呤联合糖皮质激素已用于治疗不伴肾脏疾病的 AAV, 但与环磷酰胺相比, 其复发率更高且后期损害累积率更高 (补充表S8^{22,29,30})。

糖皮质激素是不良事件的主要促发因素。静脉注射甲泼尼龙 (剂量为1-3 g) 广泛用于更严重的表现, 但尚未在 RCT 中进行试验。在大多数 RCT 中, 已使用以1.0 mg/kg/d开始的口服泼尼松龙或泼尼松, 在无直接 RCT 支持的情况下再次使用。不同研究中糖皮质激素的减量率不同, 一些研究旨在第5个月时停药, 而另一些则持续5-

10 mg/日, 6个月后。³¹血浆置换和糖皮质激素治疗 ANCA 相关

血管炎 (PEXIVAS) 试验表明, 对于 GFR < 50 mL/min/1.73 m²的患者, 降幅更快与“标准”糖皮质激素一样有效, 但更安全-

逐渐减量方案。³²低剂量糖皮质激素血管炎诱导研究 (LoVAS) 比较了减量与高剂量糖皮质激素联合利妥昔单抗对缓解的影响

AV 诱导。³³重度肾小球肾炎 (估计肾小球滤过率 [eGFR] <15 mL/min/1.73 m²) 和肺泡出血 (氧气>2 L/min) 患者

排除。患者随机接受降低剂量泼尼松龙 (0.5 mg/kg/d) 或高剂量泼尼松龙 (1 mg/kg/d) 加4剂利妥昔单抗 375 mg/m²/周。减少剂量的糖皮质激素 (0.5 mg/kg/d) 在达到缓解方面具有非劣效性, 发生的感染不太严重。由于纳入的人群为日本人, 以 MPO-ANCA 血管炎为主, 该方案在其他人群中的更广泛适用性仍有待确定。在 RAVE 试验中, 利妥昔单抗组的糖皮质激素暴露量较低, 观察性研究支持使用利妥昔单抗时早期去除糖皮质激素。

补体靶向治疗可能是减少糖皮质激素暴露的另一种策略。一项在 ANCA 相关性血管炎 (ADVOCATE) 患者中开展的 CCX168(avacopan)III 期临床试验表明, 口服 C5a 受体拮抗剂 avacopan 是 AAV 糖皮质激素治疗的有效替代药物, 有可能改善肾脏结局。³⁴在该 RCT 中, avacopan以 30 mg 每日两次给药。终末器官更严重的患者临床表现, 如eGFR < 15 mL/min/1.73 m²和本试验排除了需要机械通气的肺泡出血。avacopan组和泼尼松龙组分别有72.3%和70.1%的患者在第26周观察到缓解, 达到非劣效性。在 ADVOCATE 试验的事后分析中, 与泼尼松龙相比, avacopan导致白蛋白尿更早减少和肾功能改善, 尤其是在患者中 eGFR < 20 mL/min/1.73 m²。³⁵

证据的确定性。证据的总体确定性为中等。比较利妥昔单抗与环磷酰胺的 RCT 报告了缓解和复发的重要结局, 由于严重不精密度, 这些结局的证据确定性被评定为中度 (补充表S4¹⁹⁻²²)。纳入了关键结局全因死亡率; 但是, 2项试验中未报告肾衰竭病例。只有 RAVE 试验对参与者和工作人员均设盲, 小组认为这是可用的最佳证据。对6个月时缓解的影响、复发率和严重不良事件分级为证据确定性中等。在第二篇论文中, 报告了 ANCA 亚组的缓解; 由于不精密度, 将其分级为证据确定性较低 (仅1

研究)。肾脏结局无差异, 排除了SCr > 4 mg/dL(> 354

mmol/l) 的受试者。最后, 随访时间较短, 为18个月。比较连续口服与静脉冲击环磷酰胺的研究未设盲 (参与者和研究人员; 补充表S9^{22,36-38})。总体而言, 由于研究的局限性, 重要终点缓解和白细胞减少的证据确定性分级为中度。由于事件非常少 (复发、全因死亡率) 导致严重不精密度, 其他结局的证据确定性较低。工作组

A

认为 CYCLOPS 研究是关于该主题的最佳可用研究，因为在两个治疗组中均添加了硫唑嘌呤；因此，对其进行了单独评价（补充表S6^{22,24}）。由于不精密度，所有关键结局的证据确定性均较低，因为仅有1项研究。

比较 MMF 与环磷酰胺的 RCT 中许多关键和重要结局（全因死亡率、肾衰竭、恶性肿瘤、严重不良事件）的事件很少，因此证据的确定性较低（补充表S7²⁵⁻²⁸）。但是，对于感染和复发的结局，由于一些研究的研究局限性（结局评估者设盲不明确），证据的确定性被评定为中度。MYCYC²⁷和Tuin *et al.*²⁸研究设有一个独立的盲态判定委员会，评估主要终点6个月时的缓解，但其他研究存在设盲问题，因此，该结果证据的确定性被评为中等。

2项比较标准和减量糖皮质激素的 RCT 均未设盲。仅1项 RCT(LoVAS) 研究了较低的糖皮质激素起始剂量。另一项 RCT(PEXIVAS) 以相同剂量开始糖皮质激素治疗，但在减量组中更快地逐渐减量。持续缓解证据的确定性分级为中度；对于其他终点，包括不良事件和严重感染，证据的确定性分级为低，主要是由于汇总估计值不精确（补充表S10^{32, 33}）。

2项安慰剂对照 RCT 研究了 avacopan 治疗 AAV；其中一项 RCT(ADVOCATE) 没有严重的方法学问题，但另一项 RCT（C5aR抑制剂的临床 ANCA 血管炎安全性和疗效研究 [CLASSIC]）的脱落率较高，并改变了其先验主要结局。持续缓解和重度不良事件证据的确定性分级为中度，但感染和因不良事件停药的证据分级为低（补充表S11^{34,39}）。CLASSIC研究包括2个剂量，但在本项 II 期研究中，随机化患者人数较少，因此，不同剂量证据的确定性非常低（补充表S12³⁹）。在 ADVOCATE 研究中，排除 eGFR < 15 mL/min/1.73 m² 的患者。

价值和偏好。该工作组对实现疾病缓解具有相对较高的价值，这是大多数评价研究的主要结局。然而，延长免疫抑制治疗应与最少的不良事件相关。在关注生育能力的患者亚组和复发患者中，可首选利妥昔单抗。

静脉脉冲与口服连续环磷酰胺的结果相似。然而，环磷酰胺静脉给药的累积剂量较低。如 CYCLOPS 研究报告，接受静脉冲击环磷酰胺治疗的患者复发风险可能增加。

患

者不喜欢糖皮质激素，糖皮质激素是不良事件的主要原因。使用利妥昔单抗或利妥昔单抗联合环磷酰胺可能与糖皮质激素需求降低相关，在糖皮质激素毒性风险较高的患者中尤其可取。^{20,40}在 AAV 患者中，与泼尼松相比，使用 avacopan 抑制 C5a 受体是糖皮质激素治疗的潜在替代方案，除有效控制疾病外，还可改善患者的生活质量。³⁴

资源使用和成本。利妥昔单抗通常比环磷酰胺更昂贵，但环磷酰胺的次要成本（输注和监测）和利妥昔单抗仿制药成本的降低可能使总成本相似。与环磷酰胺相比，利妥昔单抗的易用性、更简单的监测、糖皮质激素节约和早期毒性降低是影响成本和资源使用的其他因素。

关于 i.v. 与口服环磷酰胺，与口服环磷酰胺相比，i.v. 可减少环磷酰胺的总剂量。然而，口服环磷酰胺的价格较低。在接受以下治疗的患者中

i.v. 或口服环磷酰胺，频繁监测治疗毒性，尤其是白细胞减少症非常重要。

关于 avacopan，高成本、有限的可用性和缺乏长期的安全性数据是目前其更广泛应用的障碍。

实施考虑。治疗方案的选择取决于患者的合并症、年龄和偏好以及当地的可用性和成本。

依据

环磷酰胺联合糖皮质激素已在多项 RCT 中作为诱导治疗应用。在2项 RCT 中，利妥昔单抗在诱导缓解方面与环磷酰胺同样有效。^{19,20}利妥昔单抗与环磷酰胺相比，在1-6个月时的复发率可能差异很小或没有差异（相对风险 [RR]: 0.63; 95%CI: 0.35-1.14）。利妥昔单抗和环磷酰胺的严重不良事件（包括感染）发生率相似。然而，利妥昔单抗和环磷酰胺之间长期合并症的风险，如恶性肿瘤、乙型肝炎病毒 (HBV) 和丙型肝炎病毒 (HCV) 再激活以及继发性免疫缺陷不同，可能影响选择。^{41,42}在 RAVE 研究中，与环磷酰胺-硫唑嘌呤组相比，利妥昔单抗组疾病复发患者在6个月和12个月时更常获得缓解。^{23,43}根据 ANCA 状态进行的数据分析显示，接受利妥昔单抗治疗的 PR3-AAV 患者在6个月时的缓解率显著高于接受环磷酰胺-硫唑嘌呤治疗的患者。²³

在解释 RAVE 试验时，一个重要的考虑因素是它排除了重度肾病患者 (SCr

> 4 mg/dL [> 354 μmol/l])。一项近期单中心回顾性研究发现，利妥昔单抗与环磷酰胺在6个月时的缓解诱导作用相当。⁴⁴然而，没有关于利妥昔单抗诱导缓解的疗效的前瞻性数据。

利妥昔单抗可用于治疗重度肾病。相反，在 ANCA 相关血管炎中比较利妥昔单抗与环磷酰胺 (RITUXVAS) 的研究纳入了此类患者，结果显示利妥昔单抗联合2次环磷酰胺冲击和糖皮质激素与环磷酰胺在缓解诱导和不良事件数量方面相当。¹⁹

关于环磷酰胺的给药途径，4项 RCT 比较了静脉冲击与连续口服环磷酰胺的诱导治疗。^{22,24,36-38} 静脉给予环磷酰胺和口服环磷酰胺的缓解率相似，但在静脉给予环磷酰胺的患者中观察到的白细胞减少症较少。在 CYCLOPS 研究中，环磷酰胺静脉冲击治疗报告了更高的复发率。²⁴ 这一发现反映了静脉给药方案中观察到的环磷酰胺暴露减少了50%；较短疗程的口服环磷酰胺治疗方案也与更高的复发风险相关。

在非重度疾病患者中，将 MMF 和甲氨蝶呤与环磷酰胺进行了比较。关于 MMF 与环磷酰胺，未发现显著差异，但环磷酰胺往往显示出更好的疗效和更少的复发。^{22,25-28} 与环磷酰胺相比，甲氨蝶呤的复发率更高 (RR:1.50;95%CI:1.03-2.17)。^{22,29,30,45} 对其他关键和重要结局尚不清楚，因为未报告或很少发生。

糖皮质激素是诱导治疗的一部分。在 PEXIVAS 研究中，所有患者在第一周接受口服泼尼松/泼尼松龙1 mg/kg/d，随后采用快速或缓慢减量方案。这导致前6个月内口服糖皮质激素暴露量的差异约为50%。较低剂量方案的疗效非劣效且更安全，因此，首选该方案。^{32,46} PEXIVAS试验中的所有患者均接受了初始剂量的i.v.

甲

泼尼松1-3 g；最佳剂量尚未确定。需要注意的一点是，PEXIVAS研究中的大多数患者接受了环磷酰胺治疗。

Avacopan 是糖皮质激素的替代品，可与利妥昔单抗或环磷酰胺联合诱导缓解。然而，财务考虑和缺乏长期数据限制了适用性。可能获益最大的患者亚组是糖皮质激素毒性风险增加的患者，包括感染风险高、既存糖尿病、精神疾病和骨质疏松症。肾功能较低 (eGFR < 20 mL/min/1.73 m²) 的患者也可能获益，表现为恢复加快。在这些患者中观察到了肾功能。³⁵ 由于这些患者的感染风险增加，因此应根据肾损害和年龄减少环磷酰胺剂量。

建议在环磷酰胺疗程期间或利妥昔单抗诱导后6个月内使用低剂量复方磺胺甲恶唑 (TMP-SMX) 或其他药物预防肺孢子虫肺炎。对于接受利妥昔单抗重复输注的患者、结构性肺病患者以及需要持续免疫抑制或糖皮质激素治疗的患者，可考虑长期使用。

在一项回顾性研究中，利妥昔单抗给药前的免疫球蛋白 G(IgG) 水平与利妥昔单抗给药后的低丙球蛋白血症相关。⁴⁷ 因此，对于接受利妥昔单抗治疗的患者，应在基线时和每6个月测量一次 IgG 水平。利妥昔单抗。基线时水平低 (定义为IgG < 3 g/L) 可预测继发性免疫缺陷的风险更高。利妥昔单抗。⁴⁷

实践要点9.3.1.1：累及肾脏的 AAV 的实际治疗方案见图6。

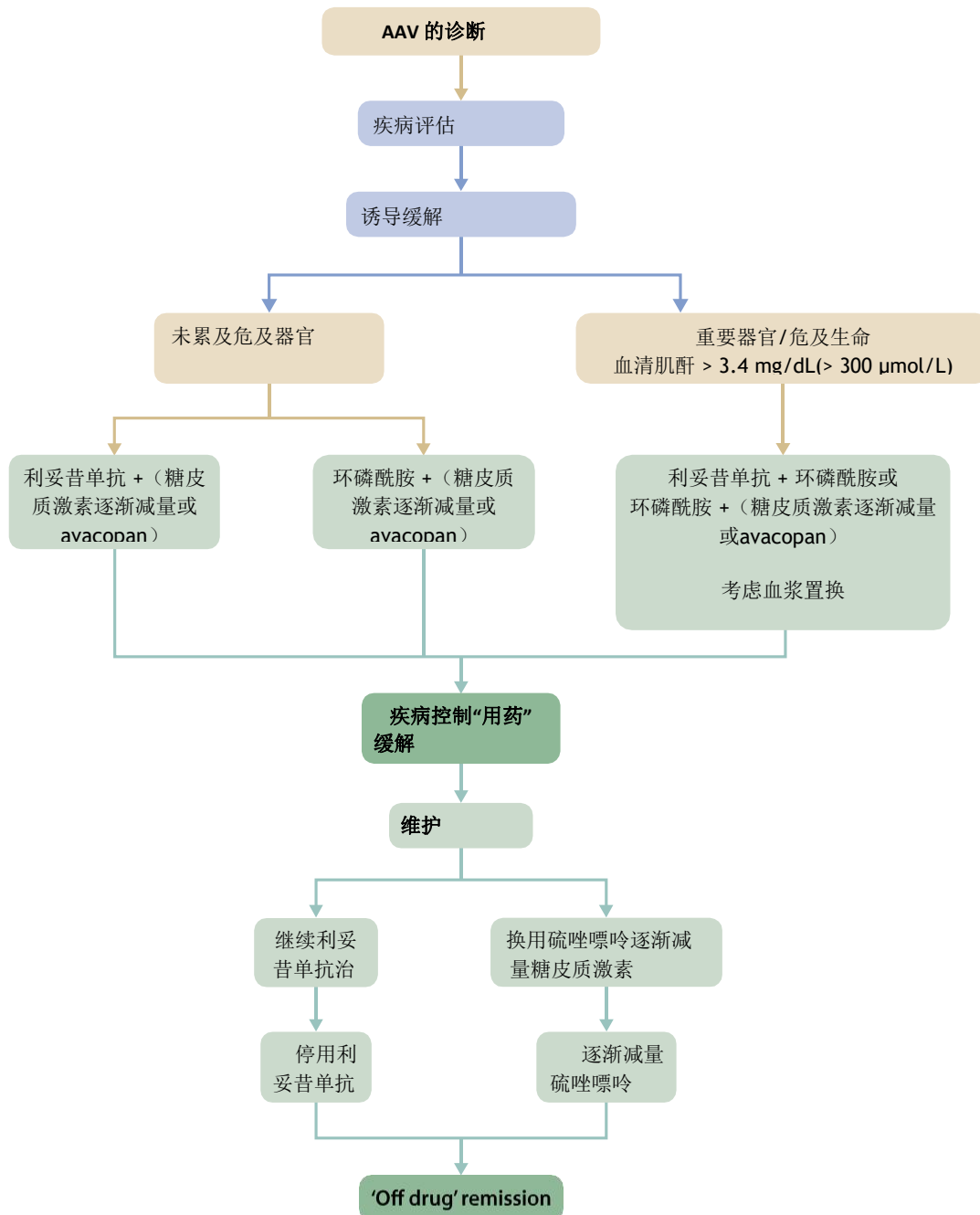


图6|AAV的实际治疗方案。AAV，ANCA相关血管炎；ANCA，抗中性粒细胞胞浆抗体。

实践要点9.3.1.2：肾小球滤过率显著降低或快速下降的患者

(GFR) (血清肌酐 [SCr] > 4 mg/dL [> 354 μmol/l])，支持利妥昔单抗和葡萄糖可可

类皮质激素。在这种情况下，可考虑使用环磷酰胺和糖皮质激素以及利妥昔单抗和环磷酰胺联合治疗。

没有患者的SCr > 4 mg/dL (> 354 μmol/l) 纳入 RAVE 试验，因此，在重度肾病患者中，利妥昔单抗联合糖皮质激素诱导治疗的数据有限，且

环

磷酰胺仍是诱导缓解的首选药物。在严重的肾脏疾病中，利妥昔单抗每周4次输注和环磷酰胺2次静脉冲击联合糖皮质激素可能是静脉注射环磷酰胺3-6个月的替代方案。在 RITUXVAS 试验中，该方案产生的缓解率和不良事件发生率与环磷酰胺相似。¹⁹

实践要点9.3.1.3：在图7中给出了选择利妥昔单抗和环磷酰胺进行诱导治疗的考虑因素。

首选利妥昔单抗	首选环磷酰胺
<ul style="list-style-type: none"> • 儿童和青少年 • 绝经前女性和男性担心其生育能力 • 年老体弱者 • 糖皮质激素减量尤其重要 • 疾病复发 • PR3-ANCA疾病 	<ul style="list-style-type: none"> • 难以获得利妥昔单抗 • 重度GN(SCr > 4 mg/dL[354 μmol/L]), 可考虑环磷酰胺与利妥昔单抗2次静脉冲击联合治疗

图7选择利妥昔单抗和环磷酰胺诱导治疗 AAV 时需要考虑的因素。AAV, ANCA相关血管炎; ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; GN, 肾小球肾炎; PR3, 蛋白酶3; SCr, 血清肌酐。

静脉用环磷酰胺	口服环磷酰胺
<ul style="list-style-type: none"> • 已接受中等累积剂量环磷酰胺的患者 • 白细胞计数较低的患者 • 随时可进入输液中心 • 依从性可能是一个问题 	<ul style="list-style-type: none"> • 成本是一个重要因素 • 难以进入输液中心 • 依从性不是问题

图8|环磷酰胺治疗 AAV 给药途径的考虑。AAV, ANCA相关血管炎。ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体。

实践要点9.3.1.4: 在图8中给出了选择环磷酰胺给药途径的考虑。

受益于avacopan。GFR较低的患者可能从 GFR 恢复较快中获益。

实践要点9.3.1.5: 对于继续接受透析且无任何肾外疾病表现的患者, 考虑在3个月后停止免疫抑制治疗。

实践要点9.3.1.6: 关于口服糖皮质激素逐渐减量的建议见图9。

快速逐渐减量的口服糖皮质激素优于缓慢逐渐减量的口服糖皮质激素, 因为两种方法在诱导持续缓解方面可能几乎没有差异。

环磷酰胺诱导后, 应在6个月内将口服泼尼松龙的剂量降低至 5 mg/日。利妥昔单抗诱导后, 泼尼松龙可在6个月内停药。

首次口服泼尼松龙的剂量为 1 mg/kg/d 周, 然后遵循程序化减少 (图9)。静脉注射甲泼尼龙最初被广泛使用对于表现更严重的患者, 剂量为共1-3g。这种方法不是循证的, 是可能导致糖皮质激素毒性。

实践要点9.3.1.7: Avacopan可用作糖皮质激素的替代品。糖皮质激素毒性风险增加的患者可能接受最

周	PEXIVAS 试验中的“皮质类固醇减量”		
	<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
23-52	5	5	5
>52	研究者的当地实践		

图9|AAV的泼尼松龙逐渐减量方案。

AAV, ANCA相关血管炎; ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; PEXIVAS, 血浆置换和糖皮质激素治疗 ANCA 相关血管炎。

口服环磷酰胺	静脉用环磷酰胺	利妥昔单抗	利妥昔单抗和i.v.环磷酰胺	MMF	乙酰氨基
2 mg/kg/d, 持续3个月, 持续进行活性治疗, 最长持续6个月	15 mg/kg, 第0、2、4、7、10、13周 (16, 19, 21, 24 if 西表)	375 mg/m ² /周×4周或第0周和第2周时为1 g	利妥昔单抗 375 mg/m ² /周×4周, 在第0周和第2周静脉注射环磷酰胺 15 mg/kg OR 第0周和第2周给予利妥昔单抗1 g, 同时静脉给予环磷酰胺 500 mg/2 周×6	2000 mg/ (分次给药), 可增加糖皮质激素, 联合利妥昔单抗治疗效果不佳时可增至 3000 mg/日或反应	30 mg 每日两次作为替代方案, 联合利妥昔单抗治疗时可增至 3000 mg/日环磷酰胺诱导
年龄减少: •60岁, 1.5 mg/kg/d •70岁, 1.0 mg/kg/天 mg/kg减少0.5 mg/kg/ 减少2.5 mg/天 西表	年龄减少: •60岁12.5 mg/kg •70岁, 10 GFR < 30 mL/时 GFR < 30 西表				

图 10 AAV 的免疫抑制药物剂量。AAV, ANCA相关血管炎; ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; GFR, 肾小球滤过率; i.v., 静脉内; MMF, 吗替麦考酚酯。

实践要点9.3.1.8: 免疫抑制给药的建议见图10。

实践要点9.3.1.9: 对于SCr > 3.4 mg/dL(> 300 mmol/l) 的患者、需要透析或SCr快速升高的患者以及伴有低氧血症的弥漫性肺泡出血。

甲泼尼龙与血浆置换治疗肾血管炎 (MEPEX) 试验显示, 重度肾病患者的肾脏结局改善 (SCr > 5.7 mg/dL[> 500 mmol/l]), 接受血浆 ex- 变化。⁴⁸此外, 一项考察添加血浆置换的荟萃分析显示, 诊断后3个月和12个月时肾衰竭的发生率降低 (补充表S13^{19、22、32、48-54})。然而, PEXIVAS试验未能证明血浆置换

在中位随访2.9年期间, 对于GFR < 50 mL/min/1.73 m²或肺泡出血的 AAV 患者, 延迟了至肾衰竭或死亡的时间。

³²一项荟萃分析证实了肾脏减少血浆置换12个月时的失败风险, 但伴随严重感染风险增加。⁵⁵12个月时肾衰竭的相对风险降低为 SCr < 5.7 mg/dL (500

mmol/l) 和基线时 SCr 水平为 \$5.7 mg/dL(500 mmol/l) 或透析的受试者。在 SCr 为3.4 mg/dL(300 mmol/l) 的患者中, 12个月时肾衰竭的绝对风险降低4.6%(95%CI: 1.2%-6.8%)

和5.7 mg/dL(500 mmol/l), SCr超过5.7 mg/dL(500 mmol/l) 的患者绝对风险降低6%。⁵⁵

因此, 对于 SCr 超过3.4 mg/dL(300 mmol/l) 的患者, 或早期死亡率高的肺泡出血和低氧血症患者, 应考虑血浆置换。

实践要点9.3.1.10: 为 ANCA 相关血管炎和抗肾小球基底膜 (GBM) 重叠综合征患者增加血浆置换。

在一项单中心研究中, 5%的 ANCA 阳性患者抗 GBM 抗体也呈阳性, 32%的抗 GBM 阳性患者可检测到 ANCA。⁵⁶因此, ANCA和抗 GBM 抗体的双重阳性很常见。这些患者的行为更像抗 GBM 疾病患者, 而不是 AAV 患者, 支持开始血浆置换 (图11)。但与单纯抗 GBM 病患者不同, 这些患者有复发倾向, 应接受维持治疗。

ANCA 血管炎伴重度肾病	血管炎伴弥漫性肺出血	与抗 GBM 抗体相关的血管炎
7次治疗, 最长14天, 60 mL/kg容量替代, 白蛋白替代	每日一次, 直至出血停止, 用新鲜冷冻血浆替换白蛋白	每日一次, 持续14天或直至检测不到抗 GBM 抗体

图 11 AAV 的血浆置换剂量和频率。如果患者有出血风险, 应使用新鲜冷冻血浆进行容量替代。AAV, ANCA相关血管炎; ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; GBM, 肾小球基底膜。

9.3.2 维持治疗

建议9.3.2.1: 我们建议在诱导缓解后使用利妥昔单抗或硫唑嘌呤和低剂量糖皮质激素进行维持治疗 (IC)。

该建议对预防复发具有较高的价值，对免疫抑制药物相关不良事件的价值相对较低。

关键信息

平衡危害。 迄今为止，大多数维持治疗研究是在环磷酰胺 + 糖皮质激素诱导缓解后进行的。随着时间的推移，维持区域不断发展，并且已经对几种免疫抑制药物进行了评价。硫唑嘌呤，在

发现环磷酰胺诱导3个月

在预防复发方面与环磷酰胺延长治疗12个月同样有效，且白细胞减少症较少（[补充表S14 22,57](#)）。与硫唑嘌呤相比，MMF维持治疗在预防复发方面的效果较差，并且没有优越的感染特征（[补充表S15 22, 58](#)）。相比之下，发现甲氨蝶呤和硫唑嘌呤在预防复发方面同样有效，且毒性和长期结局相似（[补充表S16 22,59](#)）。总体而言，在过去几年中，硫唑嘌呤是用于维持 AAV 缓解的标准免疫抑制药物。

对硫唑嘌呤维持治疗的持续时间进行了检查。与治疗12个月后逐渐减少硫唑嘌呤维持治疗相比，治疗4年后逐渐减少硫唑嘌呤维持治疗降低了复发率和肾衰竭的发生率。^{30,60}长期硫唑嘌呤维持治疗的获益在 PR3-或 MPO-ANCA 患者之间，或在12个月后保持 ANCA 阳性的患者与变为 ANCA 阴性的患者之间没有差异。在这些研究中，治疗组之间的全因死亡率、感染或严重不良事件没有差异，但证据的确定性非常低（[补充表S17 22,30,60](#)）。

发现利妥昔单抗可有效诱导 AAV 缓解后，将其作为维持药物进行检测。在环磷酰胺诱导后的新发疾病中，与硫唑嘌呤相比，利妥昔单抗维持治疗降低了重大而非轻微复发（在系统性 ANCA 相关血管炎中使用利妥昔单抗维持缓解 [MAINRITSAN]；[补充表S18 22,61](#)）。然而，在利妥昔单抗诱导复发性 AAV 后，与硫唑嘌呤相比，利妥昔单抗维持治疗降低了重大和轻微疾病复发（利妥昔单抗与硫唑嘌呤作为抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎 [RITAZAREM] 缓解的维持治疗）。⁶²未发现硫唑嘌呤和利妥昔单抗之间的感染率存在差异（[补充表S19 22,62,63](#)）。

作为维持治疗药物，利妥昔单抗可以固定给药方案或在 CD19B 细胞和/或 ANCA 再次出现时给药。尽管2种方案预防复发的效果相同，但基于 B 细胞复发的给药需要较少的利妥昔单抗输注。不良事件无差异

（ MAINRITSAN2 ； [补充表 S18 22,61](#) ）。在 MAINRITSAN3 中，维持治疗18个月后，患者随机继续

接受利妥昔单抗一年两次或安慰剂治疗。与安慰剂相比，利妥昔单抗维持治疗减少了复发次数 (RR: 0.16; 95%CI: 0.04-0.66)，但由于研究样本量较小，感染和其他结局的证据不精确（[补充表S20 61](#)）。

与安慰剂相比，在维持治疗中添加 TMP-SMX(160/800 mg) 在1年或2年缓解方面可能几乎没有差异（[补充表S21 22, 64, 65](#)）。

证据的确定性。 由于利妥昔单抗作为维持治疗的证据确定性较低（其 RCT 少于硫唑嘌呤），证据的总体确定性被评定为较低。除硫唑嘌呤治疗持续时间外，所有比较均纳入了患者数量相对较少且随访时间有限的单项研究数据，导致 CI 较宽和严重不精密度，尤其是全因死亡率和肾衰竭的关键结局。在比较硫唑嘌呤与环磷酰胺（[补充表S14 22,57](#)）、甲氨蝶呤（[补充表S16 22,59](#)）、和MMF（[补充表S15 22, 58](#)），以及比较标准硫唑嘌呤治疗扩展的 RCT（[补充表S17 22, 30, 60](#)）。证据的确定性因不精密度而降级，因为每项比较仅有1项研究。然而，MMF与硫唑嘌呤的比较显示感染证据的确定性较低，因为 CI 非常宽，表明效应的确定性较低。由于严重不精密度，继续利妥昔单抗治疗超过18个月的证据确定性分级为非常低。

目前，利妥昔单抗和糖皮质激素诱导治疗后维持治疗的可用证据有限。比较利妥昔单抗与硫唑嘌呤治疗重大复发的 RCT 的证据确定性较低，因为缺乏对结局评估者的设盲和严重不精密度，因为2项 RCT 检查了该比较（[补充表S18 22,61](#)和[S19 22,60, 63](#)）。RCT认为

比较了基于再次出现 CD19 B 细胞和 ANCA 水平的定制利妥昔单抗治疗，显示重大复发和不良事件（包括全因死亡、感染和恶性肿瘤）的证据确定性较低（[补充表S18 22,61](#)）。确定

由于非常严重的不精密度（仅来自1项研究），证据从该 RCT 降级，结局显示 CI 非常宽，表明治疗效果的确定性较低。一项研究提供的关于以下比较的确定性证据非常低

由于与研究样本量较小相关的高水平不精密度，利妥昔单抗维持治疗与安慰剂相比在大多数结局方面具有优势；然而，该研究被分级为复发的确定性证据较低，其疗效较强且具有统计学意义（补充表S20⁶¹）。

关于维持治疗期间继续使用糖皮质激素的数据也有限。在大多数 RCT 中，糖皮质激素在诱导窗内或诱导窗后不久停药。然而，在 ANCA 相关血管炎缓解期延长治疗的随机对照试验 (REMAIN) 试验中，低剂量糖皮质激素与硫唑嘌呤维持治疗联用。³⁰在观察性研究和 RCT 的荟萃分析中，AAV 患者接受更长疗程的糖皮质激素治疗后复发减少。⁶⁶

价值和偏好。该工作组在预防疾病复发（与发病率相关）方面具有相对较高的价值，并建议在诱导缓解后给予所有患者维持治疗。然而，延长免疫抑制治疗应与最少不良事件相关，复发风险可能影响维持治疗的开始、药物选择和持续时间。

已经确定了几种 AAV 复发风险因素，包括既往复发史和具有 PR3-ANCA 而不是 MPO-ANCA。^{15,67}在 RAVE 研究中，患者在利妥昔单抗诱导治疗后未接受维持治疗，在利妥昔单抗组和环磷酰胺-硫唑嘌呤组均观察到高复发率，但在6个月前停用了糖皮质激素。²³目前的做法以及专家意见各不相同，即在使用利妥昔单抗诱导缓解后，MPO-AAV 患者是否可以避免维持治疗。关于维持治疗方案中糖皮质激素的使用和持续时间，意见也各不相同。在 REMAIN 试验中，研究了有肾血管炎病史的患者，未观察到 ANCA 血清型的复发风险差异。如果不使用维持治疗，则应将此类患者视为复发风险较高，并进行相应监测。³⁰在无肾外疾病表现的伴肾衰竭的 MPO-AAV 患者亚组中，复发风险较低，因此免疫抑制导致的不良感染事件风险可能超过预防复发的获益。⁶⁸因此，在接受透析治疗且无肾外疾病表现的 MPO-ANCA 患者中，尽管进行了全面审查（包括胸部计算机断层扫描 [CT]），维持治疗的风险可能大于获益。此外，当 MPO-ANCA 疾病和肾功能异常患者亚组达到临床完全缓解时，这些患者可能不需要维持免疫抑制，而是通过常规 ANCA 血清学密切监测。

总之，有效预防复发的最佳证据可用于利妥昔单抗维持治疗或长期治疗

硫

唑嘌呤联合低剂量糖皮质激素。然而，利妥昔单抗可能优于硫唑嘌呤。在 MAINRITSAN 研究中，比较了利妥昔单抗和硫唑嘌呤治疗患者的健康相关生活质量。利妥昔单抗组的健康评估问卷 (HAQ) 评分从基线至24个月的平均改善显著优于硫唑嘌呤组。⁶⁹

因此，该工作组倾向于使用利妥昔单抗进行维持治疗，尤其是对于已知复发疾病、PR3-AAV 和硫唑嘌呤过敏以及利妥昔单抗诱导治疗 (RITAZAREM) 后的患者。但是，应谨慎使用，因为利妥昔单抗维持治疗的长期效应数据很少。尽管在 RCT 中，利妥昔单抗治疗后未观察到 IgG 显著下降，但长期观察性数据表明，该人群中继发性免疫缺陷的风险增加。

资源使用和成本。利妥昔单抗相对昂贵，在全球范围内不可用；然而，生物类似药将可能在全球范围内获得该药物。此外，预防复发可通过频繁的医院就诊降低住院和诱导治疗的成本。使用利妥昔单抗也允许停用糖皮质激素。

实施考虑。即使在接受肾脏替代治疗的患者中，肾外 AAV 也可能复发，应通过维持治疗巩固缓解。在肾衰竭、抗 MPO 阳性和无肾外症状的患者中，可能无需长期维持治疗。在这种情况下，应在个体水平评估维持治疗的需要（和持续时间）。

依据

该工作组建议所有 AAV 患者在环磷酰胺或利妥昔单抗诱导缓解后给予维持治疗。该维持治疗的目的是预防诱导缓解后的疾病复发。缓解定义为无血管炎表现。为了对不存在活动性疾病临床特征的情况进行评分，可以使用经验证的评分系统，如 BVAS。⁷⁰在随访期间，应对所有患者结合炎性标志物和肾功能进行结构化临床评估。

在1项 RCT 中，环磷酰胺诱导后利妥昔单抗维持治疗在预防复发方面优于硫唑嘌呤。它很可能减少重大复发；未报告不良事件的差异 (MAINRITSAN)。⁶¹与安慰剂相比，诱导缓解后延长利妥昔单抗维持治疗超过18个月与较低的复发率相关。⁷¹研究显示，环磷酰胺诱导缓解后，硫唑嘌呤维持治疗长达18个月与

继续环磷酰胺（环磷酰胺与硫唑嘌呤用于血管炎的早期缓解期 [CYCAZAREM]）治疗1年，然后转换为硫唑嘌呤。⁵⁷MMF未显示比硫唑嘌呤更有效。⁵⁸

维持治疗最短持续时间的证据较弱；维持时间越长，复发率越低，但可能与不良事件越多相关。硫唑嘌呤延长治疗（REMAIN试验；在诱导缓解后细胞质抗中性粒细胞胞浆抗体仍为阳性的新诊断蛋白酶3抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎患者中比较延长与标准硫唑嘌呤维持治疗：一项随机临床试验 [AZA-ANCA]）限制了4年与2年后的复发率。^{30,60}

由于维持治疗的目的是预防复发，因此在选择免疫抑制剂和维持治疗持续时间时应考虑复发风险。

报告的复发风险因素为 PR3-ANCA 与 MPO-ANCA，以及心血管或肺部受累。^{15,67}也有报告称，在诱导缓解后，ANCA持续阳性。^{30,72}在 ANCA 仍为阳性的 PR3-AAV 患者中比较硫唑嘌呤延长4年与硫唑嘌呤延长2年的 RCT 显示无显著差异（4年时，标准vs.延长24%的复发率），但效力不足。⁶⁰

与其他指导原则的比较。考虑到其他指南，欧洲风湿病学联盟 (EULAR) 也倾向于使用利妥昔单抗而不是硫唑嘌呤和糖皮质激素来维持缓解。³¹EULAR指南建议在诱导后至少维持治疗24-48个月。该小组建议在诱导缓解后间隔18个月至4年，根据个体的复发风险和用于维持的药物进行调整。此外，在利妥昔单抗诱导缓解后的 MPO-AAV 中，如果可以对患者进行密切监测，有时可以避免维持治疗。然而，这一点是

基

于专家意见；几乎没有可用证据，即使在专家之间也未达成共识。

实践要点9.3.2.1：在利妥昔单抗诱导治疗后，应给予大多数患者维持免疫抑制治疗。

基于观察性报告和 RITAZAREM 研究未发表的数据，该工作组倾向于利妥昔单抗维持治疗。RITAZAREM 研究还表明，利妥昔单抗诱导复发性 AAV 后，与硫唑嘌呤维持治疗 (RITA-ZAREM) 相比，利妥昔单抗维持治疗降低了重大和轻微疾病复发。⁶²然而，硫唑嘌呤联合糖皮质激素可视为一种替代方案。

在 RAVE 研究中，AAV 诱导缓解后未进行维持治疗。与 PR3-AAV 相比，MPO-AAV 的复发率较低。这一发现使一些专家认为，复发风险较低的利妥昔单抗诱导治疗后临床完全缓解的 MPO-AAV 患者可能不需要维持治疗，而是可以通过常规 ANCA 血清学和家庭尿液检查进行密切监测。然而，KDIGO工作组未就无维持治疗达成共识。

实践要点9.3.2.2：缓解治疗的最佳持续时间为诱导缓解后18个月至4年。

实践要点9.3.2.3：当考虑停止维持治疗时，应考虑复发风险，并告知患者如果症状复发，应立即注意（图12）。

实践要点9.3.2.4：对于硫唑嘌呤不耐受的患者，考虑将吗替麦考酚酯 (MMF) 或甲氨蝶呤作为硫唑嘌呤的替代药物用于维持治疗。甲氨蝶呤不应用于 GFR 患者 < 60 mL/min/1.73 m²。

基线因素	诊断后因素	治疗因素
<ul style="list-style-type: none"> 肉芽肿性多血管炎的诊断 PR3-ANCA亚组 血清肌酐升高 更广泛的疾病 耳鼻喉疾病 	<ul style="list-style-type: none"> 复发史 诱导结束时 ANCA 阳性 ANCA 升高 	<ul style="list-style-type: none"> 环磷酰胺暴露较低 免疫抑制戒断 停用糖皮质激素

图12增加 AAV 复发风险的因素。AAV，ANCA相关血管炎；ANCA，抗中性粒细胞胞浆抗体；PR3，蛋白酶3。

首选利妥昔单抗	首选硫唑嘌呤
<ul style="list-style-type: none"> • 疾病复发 • PR3-ANCA疾病 • 年老体弱者 • 糖皮质激素减量尤其重要 • 硫唑嘌呤过敏 	<ul style="list-style-type: none"> • 低基线IgG < 300 mg/dL • 利妥昔单抗的可用性有限

图13|使用利妥昔单抗或硫唑嘌呤进行 AAV 维持治疗的注意事项。AAV, ANCA相关血管炎; ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; IgG, 免疫球蛋白; PR3, 蛋白酶3。

实践要点9.3.2.5: 选择利妥昔单抗或硫唑嘌呤进行维持治疗的考虑因素见图13。

实践要点9.3.2.6: 维持治疗的给药和持续时间建议见图14。

9.3.3 疾病复发

实践要点9.3.3.1: 复发疾病（危及生命或器官）的患者应重新诱导治疗（建议9.3.1.1.），最好用利妥昔单抗。

复发对免疫抑制有反应，缓解率与初次表现相似，重度复发应通过重新引入诱导治疗进行治疗。在决定是否再次使用环磷酰胺时，

应

考虑已给予的环磷酰胺累积剂量。累积剂量超过 36 g 与恶性肿瘤的发生相关。⁷³在 RAVE 试验的 *事后*分析中，与环磷酰胺相比，接受利妥昔单抗治疗的复发患者的缓解率更高，尤其是 PR3-AAV 患者。²³因此，利妥昔单抗是复发 AAV 的首选药物。RITAZAREM 试验在187例复发性 GPA/MPA 患者中研究了利妥昔单抗诱导的作用——那里

缓解率高，4个月时 > 90%。⁷⁴

在非重度复发患者中，应增加免疫抑制，同时避免使用环磷酰胺。除了 MMF 在 RCT 中与糖皮质激素联合用于复发患者的诱导治疗外，没有强有力的证据支持其他治疗方案。^{27,28}然而，如果非重度复发患者接受 MMF 治疗，

利妥昔单抗	硫唑嘌呤	MMF
计划给药方案： 1. 完全缓解时500 mg×2，500 mg，第6、12和18个月（MAINRITSAN方案），或 2. 诱导后输注 1000 mg 的缓解，以及首次输注后第4、8、12和16个月（RITAZAREM*方案）	完全缓解时1.5-2 mg/kg/d，直至诊断后1年，然后每3个月减少 25 mg	完全缓解时 2000 mg/日（分次给药），持续2年
	完全缓解时延长硫唑嘌呤至诊断后4年；从1.5-2 mg/kg/d开始，持续18-24个月，然后减量至1 mg/kg/d，直至诊断后4年，然后每3个月逐渐减量25 mg。糖皮质激素也应以5-7.5 mg/日持续治疗2年，然后每2个月缓慢减量 1 mg	

图 14 AAV 维持治疗的免疫抑制剂量和持续时间。MAINRITSAN, 在系统性 ANCA 相关血管炎中使用利妥昔单抗维持缓解; MMF, 吗替麦考酚酯; RITAZAREM, 利妥昔单抗与硫唑嘌呤作为抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎 (AAV) 缓解的维持治疗。*RITAZAREM治疗复发性 AAV。

未来复发率增加，糖皮质激素暴露量也相应增加；因此，在现行指南中，利妥昔单抗是首选药物。

9.4 特殊情况

9.4.1 难治性疾病

实践要点9.4.1.1：难治性疾病可通过增加糖皮质激素（静脉注射或口服）、加用利妥昔单抗（如果既往使用过环磷酰胺诱导治疗）进行治疗，反之亦然。可考虑血浆置换。

难治性疾病的原因包括药物不耐受、不依从、治疗并发合并症、血管炎的继发驱动因素（如恶性肿瘤、药物或感染）以及真正的治疗失败。肾衰竭进展可以反映慢性损害，不一定意味着活动性疾病；可以考虑肾活检评估正在进行的肾病活动。一些小系列研究表明利妥昔单抗在耐药性 ANCA 相关血管炎中发挥作用。

实践要点9.4.1.2：在弥漫性肺泡出血伴低氧血症的情况下，除糖皮质激素联合环磷酰胺或利妥昔单抗外，还可考虑血浆置换。

在无低氧血症的情况下，弥漫性肺泡出血预后良性，随着肺外疾病得到控制而有反应。肺泡出血伴低氧血症具

有较高的早期死亡风险，除糖皮质激素联合环磷酰胺或利妥昔单抗外，还应考虑血浆置换。重症监护室的患者，如接受辅助通气的患者，感染和死亡的风险特别高。应避免白细胞减少，尽量减少糖皮质激素的使用。在这种情况下，可以考虑血浆置换和高剂量静脉注射免疫球蛋白。

9.4.2 移植

实践要点9.4.2.1：延迟移植，直至患者达到6个月的完全临床缓解[†]。ANCA的持续存在不应延迟移植。

肾移植后 AAV 可复发。已在几项回顾性研究中评估了 AAV 中的疾病复发频率，约为每患者年0.02-0.03。^{75,76} 该复发率不受移植前缓解持续时间或 ANCA 状态的影响。⁷⁵

研究建议

- 需要 RCT 来纳入患者报告的结果，评估长期结果，确定利妥昔单抗在重度 AAV 中的使用，并评估不同种族人群中的治疗
- 识别疾病复发早期标志物的生物标志物研究、指导治疗选择的标志物（包括血浆置换）、预测利妥昔单抗最佳剂量和给药间隔的标志物以及缓解的替代标志物

指南制定方法

目的

这是对2021年发布的 *KDIGO 肾小球疾病管理临床实践指南* 中 ANCA 相关血管炎章节的更新。⁷⁷根据最近发表的现场数据，决定需要更新指南。

本项目的目的是更新 ANCA 相关血管炎管理的循证临床实践指南。指导原则制定方法如下所述。

工艺概述

本指南遵循指南制定的国际最佳实践（附录B：补充表S2和S3）。⁷⁸本指南是根据 AGREE II 报告检查表制定和报告的。⁷⁹

为制定 ANCA 相关血管炎管理的 KDIGO 2024 临床实践指南而执行的程序包括：

- 任命工作组成员和 ERT
- 指导原则更新的定义范围
- 实施文献检索策略以更新指南的证据基础
- 根据预定的入选标准选择研究
- 对更新文献进行数据提取和批判性评价
- 更新证据综合和荟萃分析，以纳入新发现的研究
- 更新每个结局证据的确切性
- 最终确定指南建议和支持依据
- 根据证据的确切性和其他考虑因素，对建议的强度进行分级
- 2023年5月对指导原则草案进行公开审评
- 根据外部综述反馈修订指南并更新文献检索
- 最终定稿并发布指南

工作组和 ERT 的委任。 KDIGO 共同主席任命了工作组共同主席，然后由其组成工作组，包括成人肾病学、流行病学和公共卫生方面的内容专家。工作组负责编写建议和实践要点以及基本原理，并对每项建议的强度进行分级。

对于2024年的更新，布朗大学公共卫生学院健康证据综合中心签约更新系统证据综述，并提供指南制定方法的专业知识。Brown ERT由领导 ERT 的高级医生-方法学家组成

KDIGO 2012 肾小球肾炎临床实践指南，成人肾病学家和图书管理员-方法学家，均具有证据综合和指南制定方面的专业知识，包括 KDIGO 指南。Cochrane Kidney and Transplant 签约进行系统证据综述，并提供2021年指南制定方法方面的专业知识。

确定范围和主题并制定关键临床问题。 由于资源和实践改变的可能性，指南更新中纳入的关于干预措施有效性和安全性的临床问题仅限于 RCT。指南更新中未纳入关注非随机研究的指南主题和临床问题（补充表S1）。指南工作组在 ERT 的协助下确定了指南的总体范围。先前的 KDIGO 指南提供了主题和关键临床问题的初步列表。⁷⁷本指南的大多数临床问题是基于 RCT，以避免设计偏倚。临床问题遵循人群、干预、对照药物、结局和研究设计 (PICOD) 格式（在工作组投票后汇编了关键和重要结局列表 [表1]）。临床问题映射到现有的 Cochrane 肾脏和移植系统综述。对这些系统综述进行了相应更新。对于未映射到任何 Cochrane 肾脏和移植系统综述的临床问题，进行了重新系统综述。对先前的指南进行了审查，以确保将识别出的所有研究纳入证据审查中。⁷⁷ PICOD 问题的详细信息以及相关的 Cochrane 肾脏和移植系统综述见表2。⁸⁰

所有证据审查均按照 Cochrane 手册⁸¹进行，指南制定遵循 GRADE 标准（建议、评估、开发和评价分级）⁸²。

表1|结局层级

层次结构	结果
关键结果	全因死亡 <ul style="list-style-type: none"> • 肾衰竭 • ● GFR 损失50% • 感染 • 糖皮质激素相关不良事件 • 恶性肿瘤重要结局
局	缓解/复发 <ul style="list-style-type: none"> • 每年 GFR 损失（最少3年随访）

GFR，肾小球滤过率。

工作组使用改编的 Delphi 过程（1-9李克特量表）对关键和重要结果进行了表决。关键结局评定为7-9分，重要结局评定为9-6分。

表2|PICOD格式的临床问题和系统综述主题

PICOD 标准	抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA)-相关血管炎 (AAV)
临床问题	在 AAV 成人中, 与不治疗、安慰剂或其他免疫抑制治疗相比, 何种免疫抑制剂可改善临床疗效结局并减少不良反应?
人群	AAV成人
干预	免疫抑制治疗
对照药物	无治疗、安慰剂或其他免疫抑制治疗结局
研究设计	随机对照试验
Cochrane 系统综述 SoF 表	Walters 等人成人肾血管炎的干预 (综述)。Cochrane系统综述数据库。2020:1; CD003232.22

补充表S4–S32

PICOD, 人群、干预、对照药物、结局、研究设计; RCT, 随机对照试验; SoF, 结果总结。

文献检索和文献选择。对于 ANCA 相关血管炎管理的 KDIGO 2024 临床实践指南, 在 MEDLINE (通过 PubMed)、Embase 和 Cochrane 对照试验中心注册库中进行了更新文献检索。检索仅限于自2020年01月01日以来录入数据库的记录。这样做是为了提供与之前检索的6个月重叠。检索于2022年07月07日进行, 并于2023年04月25日进一步更新。这些检索更新包括 ANCA 和狼疮肾炎 (LN; 与 ANCA 章节同时更新) 的术语。

由 ERT 的2名成员筛选检索得到的标题和摘要, 他们独立评估检索到的摘要和全文 (如有必要), 以确定哪些研究符合入选标准。通过与 ERT 第三名成员讨论解决了关于入选的分歧。

对于 KDIGO 2021 指南, 共筛选了25,925篇引文。其中, 479项 RCT 和102项观察性研究被纳入所有疾病的证据审查 (图15)。对于2024年更新, 共筛选了1556篇引文 (针对 ANCA 和LN)。从中, 我们发现了9篇关于 ANCA 的新的合格文献, 涉及6项新的RCT。

数据提取。根据 ANCA 相关血管炎管理的 KDIGO 2024 临床实践指南, 由 Brown ERT 的1名成员进行数据提取, 并由 ERT 的另外2名成员确认。Brown ERT 将数据提取到 Cochrane ERT 设计的表格中。Cochrane ERT 设计了数据提取表, 以采集关于研究设计、研究参与者特征、干预和对照药物特征以及关键和重要结局的数据。ERT成员之间的任何提取差异均通过讨论解决。如果无法达成共识, 则纳入第三名审查员。

研究的批判性评价。大多数审查为干预性审查, 包括 RCT。对于这些审查, 使用 Cochrane 偏倚风险工具根据以下项目评估各项研究的局限性⁸³:

- 是否有足够的序列生成 (选择偏倚)?

- 分配是否充分隐藏 (选择偏倚)?
- 研究期间是否充分预防了对分配的干预措施的了解 (检测偏倚)?
 - 参与者和人员 (操作偏倚)
 - 结局评估者 (检测偏倚)
- 结局数据不完整是否得到充分解决 (失访偏倚)?
- 研究报告是否未提示选择性结局报告 (报告偏倚)?
- 研究是否明显不存在可能使其面临偏倚风险的其他问题?

所有批判性评价均由 ERT 的2名成员独立进行, 通过咨询第三名综述作者解决了关于偏倚判定风险的分歧。

证据综合和荟萃分析。治疗效果指标。二分结局 (全因死亡、肾衰竭、GFR降低 \geq 50%、感染、恶性肿瘤、缓解/复发) 结果表示为 RR 及95%CI。当使用连续测量量表评估治疗效果时, 如 GFR 年下降, 使用平均差异 (MD) 及95%CI。

数据综合。使用 Mantel-Haenszel 随机效应模型 (二分结局) 和逆方差随机效应模型 (连续结局) 汇总数据。选择随机效应模型的原因是其可在已知和未知异质性存在的情况下提供效应的保守估计。⁸¹

异质性评估。通过目视检查标准化平均效应量和风险比的森林图以及 I^2 检验评估异质性。 $I^2 < 0.1$ 表示统计学异质性, I^2 为之后测量了由于超出偶然的异质性导致的治疗效应时间的总体变化比例。⁸¹我们使用了 Higgins 等人⁸⁴定义的解释惯例。

发表偏倚评估。我们通过纳入未发表的研究 (例如, 通过检索在线试验登记研究) 尽可能减少发表偏倚。为了评估发表偏倚, 我们使用了以下漏斗图: 当可用的研究数量 (即, > 10 项研究)。⁸¹其他考虑漏斗图不对称的原因。

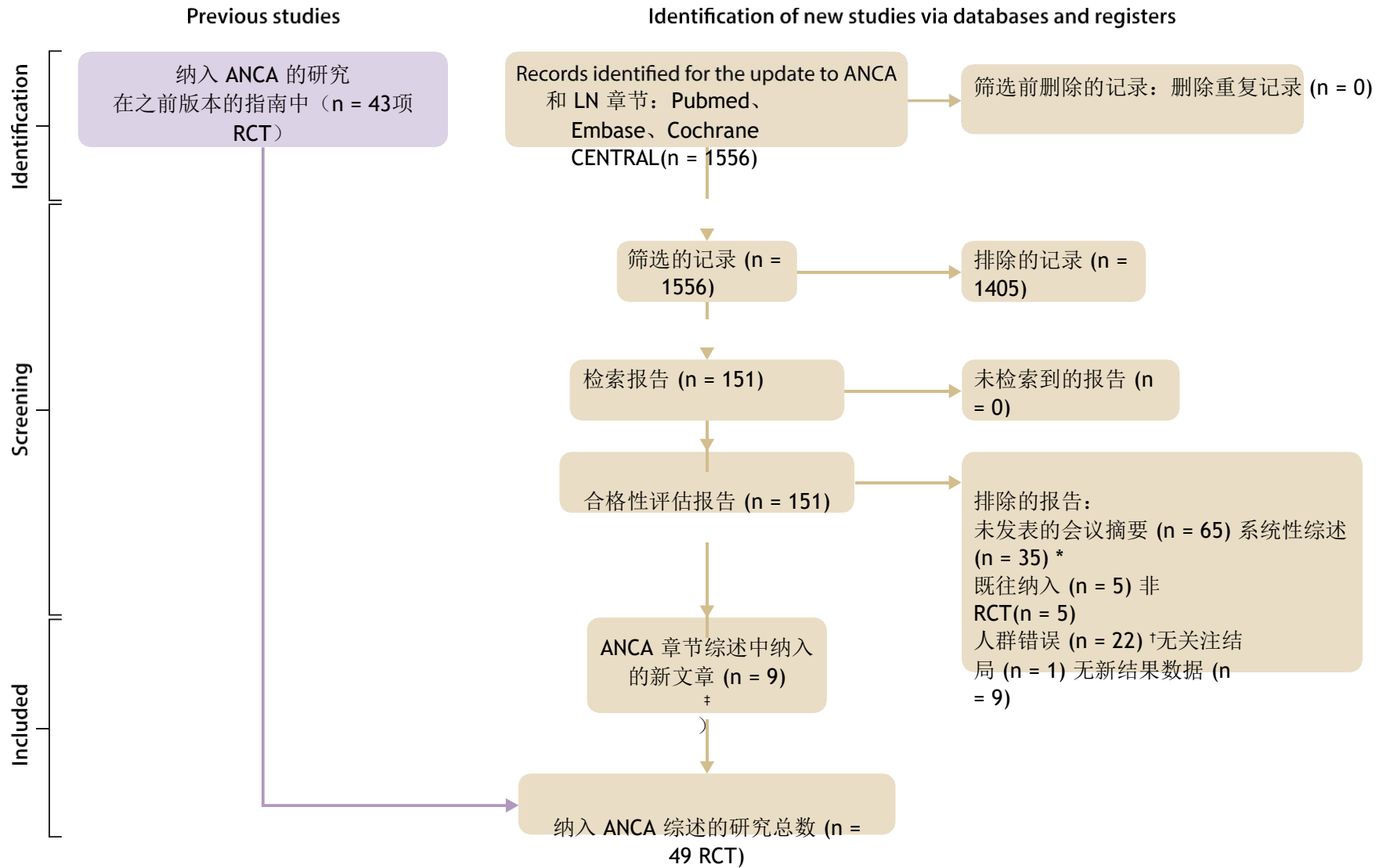


图15|检索率和研究流程图。ANCA, 抗中性粒细胞胞浆抗体; CENTRAL, Cochrane对照试验中心注册库; LN, 狼疮肾炎; RCT, 随机对照试验。*在现有系统综述的参考文献列表中未发现其他合格研究。†LN受试者研究。‡6项RCT, 9条记录。

表3|证据确定性分级

证据等级确定性	含义
A 高	我们确信真实效应接近效应估计值。
B 中度	真实效应可能接近效应的估计值，但可能存在实质性差异。
C 低	真实效应可能与效应估计值存在显著差异。
D 极低	效应的估计值非常不确定，通常与真实效应相差甚远。

亚组分析和异质性研究。进行了亚组分析，以探索研究之间是否存在可能系统性影响在关键和重要结局中观察到的差异的临床差异。然而，亚组分析是假设形成的，而不是假设检验，应谨慎解释。考虑了以下亚组：基线肾功能（GFR、蛋白尿、存在白蛋白尿、存在肉眼血尿）、疾病的组织病理学分类、原发性与继发性疾病、性别以及成人与儿童。亚组差异检验使用 I² 统计量和 P 值

0.10（注意这是一项较弱的检验）。⁸¹

敏感性分析。考虑以下敏感性分析：

- 排除未发表的研究后重复分析
- 重复分析，考虑偏倚风险，按照规定
- 重复分析，排除任何非常长或大型的研究，以确定它们在结果中的主导地位
- 使用以下过滤器重复分析，排除研究：发表语言、资金来源（行业vs.其他）和研究开展国家。对于2024年指南更新，仅考虑进行敏感性分析以评估潜在离群值研究的影响。然而，现有数据不足以确定这些因素对以下效应量的影响：

关键和重要结果。

表4证据确定性分级的等级系统

研究设计	证据的确定性	步骤2-较低级	步骤3-提高观察性证据等级
随机对照试验	高	研究局限性： -1, serious , 严重 -2, 非常严重	结合强度 1, 效应量大（例如， <0.5或>2） 2, 效应量非常大（例如， <0.2或>5）
	中度	不一致性： -1, serious , 严重 -2, 非常严重	剂量-反应梯度的证据
观察性研究	低	间接性： -1, serious , 严重 -2, 非常严重	所有合理的混杂因素都会降低已证实的效应
	极低	不精密度： -1, serious , 严重 -2, 非常严重 发表偏倚： -1, serious , 严重 -2, 非常严重	

RCT, 随机对照试验; GRADE, 建议分级、评估、开发和评价。

对证据的确定性和指南建议的强度进行分级。研究间每个结局证据的确定性分级。使用 GRADE 方法评估与每个关键和重要结局相关的证据的总体确定性^{82,85}，该方法评估每个结局的证据确定性。对于基于 RCT 数据的结局，证据确定性的初始等级被认为较高。对于观察性研究，证据的初始确定性较低。如果存在以下情况，证据的确定性会降低：研究局限性；研究间结果的重要不一致；结果的间接性，包括人群、干预和试验中测量的结局的不确定性及其对关注的临床问题的适用性；证据审查结果的不精确性；以及对发表偏倚的担忧。对于不精密度，数据以最佳信息大小、任一组的低事件发生率、表明明显获益和伤害的CI（关注结局降低25%和增加25%）和稀疏数据（仅1项研究）为基准，这些数据均表明对结果精确度的担忧。⁸⁵结局证据确定性的最终等级可能为高、中、低或极低（表3）。对于观察性研究和其他研究类型，根据具体标准，证据的确定性可能从低确定性评级升级。证据确定性评级方法的更多详情请参见表4。

表5|KDIGO术语和分级建议描述

等级	影响		
	患者	临床医生	政策
水平1 “我们推荐”	在您的情况下，大多数人都希望采取推荐的行动方案，只有一小部分人不愿意。	大多数患者应接受推荐的疗程。	该建议可被评估为制定政策或绩效指标的候选人。
水平2 “我们建议”	在您的情况下，大多数人希望采取推荐的行动方案，但许多人不希望。	不同的选择将适用于不同的患者。每位患者都需要帮助才能做出符合其价值观和偏好的管理决策。	在确定政策之前，该建议可能需要利益相关者进行实质性辩论和参与。

结果总结 (SoF) 表。 制定了 SoF 表格，以纳入人群、干预和对照药物的描述。此外，SoF表还将数据综合结果作为相对和绝对效应估计值。每个关键和重要结局的证据确定性分级也在 SoF 表中提供。对于2024年更新，SoF表是手动更新或创建的。SoF表格见数据补充：[附录 C 和附录 D \(https://kdigo.org/指南/gd/\)](https://kdigo.org/指南/gd/)。

制定建议。 对于 ANCA 相关血管炎管理的 KDIGO 2024 临床实践指南，对现有建议进行了审查和修订（如必要），并由工作组和联合主席起草了新的建议。在多步骤过程中，通过电子邮件和电话会议修订了建议。Brown ERT 参与了这些讨论，以确保与证据基础的一致性，并提供额外的反馈。

最终草案送交外部公众审查，审查者提供不限成员名额的答复。根据外部利益攸关方的反馈意见，工作组对草案作了进一步修订。所有工作组成员均提供了指南声明和文本的初稿和最终草案的反馈，并批准了指南的最终版本。ERT 还提供了支持建议的证据确定性的描述性总结。

对建议的力度进行分级。 建议强度分级为1级，“我们建议”或2级，“我们建议”（表5）。建议的力度取决于所有关键和重要结局的获益和损害平衡、证据总体确定性分级、患者价值观和偏好、资源使用和成本以及实施考虑（表6）。

平衡危害。 工作组和 ERT 根据基础证据审查中所有关键和重要结局的预期获益和损害确定预期的净健康获益。

证据的总体确定性。 证据的总体确定性是基于所有关键和重要结局的证据确定性，同时考虑每个结局对关注人群的相对重要性。对证据的总体确定性进行分级（A、B、C或D-表3）。

患者价值观和偏好。 工作组未涉及患者或护理人员。工作组根据其管理 AAV 患者的经验以及对现有最佳科学文献的理解，对患者的价值观和偏好做出判断。对患者优先级和偏好进行了正式的定性证据综合，但可用于指导原则建议制定的证据有限（附录D）。

表6. 建议力度的决定因素

因素	备注
获益和危害的平衡预期和非预期效应之间的差异越大，越有可能提供强烈建议。梯度越窄，越有可能需要弱建议。	
证据的确定性	证据的确定性越高，越有可能需要强有力的建议。但是，也有例外情况，证据的确定性较低或非常低，需要强烈推荐。
值和首选项	价值观和偏好的变异性越大，或者价值观和偏好的不确定性越大，就越有可能提出弱建议。在可能的情况下，从文献中获得数值和偏好，或者在未识别出可靠证据的情况下，通过工作组的判断进行评估。
资源使用和成本	干预的成本越高——即消耗的资源越多——越不可能需要强烈建议。

资源和其他费用。 医疗保健和非医疗保健再来源，包括治疗管理途径中的所有输入，⁸⁶在分级推荐强度时考虑。考虑了以下资源：直接医疗费用；非医疗资源，如交通和社会服务；非正式护理人员资源（例如，家庭和护理人员的时间）；以及生产力的变化。未对任何指南主题进行经济学评价，包括成本效益分析。

实践要点

除了分级建议，KDIGO指南现在还包括“实践要点”，以帮助临床医生更好地评估和实施专家工作组的指导。实践要点是关于护理特定方面的共识声明，它们补充了发现更多证据的建议。它们是在临床问题没有系统综述支持的情况下发布的，通常是为了帮助读者实施分级推荐的指南。实践要点代表指南工作组的专家判断，但也可能基于有限的证据。例如，提供了关于监测、检测频率、慢性肾病分期的剂量调整和以下药物使用的实践要点

特

定亚组人群中的治疗。实践要点有时被格式化为表格、图形或算法，以便于在临床实践中使用。

指南建议的格式

每个指南建议均提供了建议强度（1级或2级）和证据确定性（A、B、C、D）的评估。再注册声明之后是关键信息（获益和损害的平衡、证据的确定性、价值和偏好、资源使用和成本、实施的考虑）和依据。每个建议都与相关 SoF 表格相关联。基本原理可能支持实践点。

指南制定过程的局限性

证据审查优先考虑 RCT 作为主要证据来源。在制定这些指南时，未对患者进行范围练习、定性文献检索有限或检查患者经验和优先级的正式定性证据综合。如上所述，虽然在制定建议时考虑了所涉资源问题，但没有对所有专题进行正式的经济评估。

传记和披露信息



Jürgen Floege, MD (工作组联合主席) 是德国亚琛大学肾脏学和免疫学系的高级教授。

Floege 教授是国际肾脏病学会 (ISN)、欧洲肾脏协会的前任理事会议员

会 (ERA-EDTA) 和肾病: 改善全球预后 (KDIGO)。他是 ERA-EDTA 的杰出研究员和2018年 ERA-EDTA 肾脏学杰出临床贡献奖的获得者, 曾任德国肾脏病学会主席, 以及日本、波兰、葡萄牙、塞尔维亚和斯洛伐克肾脏病学会的荣誉成员。他与 Richard Johnson、Marcello Tonelli 和 John Feehally 教授一起编辑了畅销教科书 *综合临床肾病学*。他是 *Kidney International* 的副主编, *Clinical Kidney Journal* 的主编, 也是 *Journal of the American Society of Nephrology (JASN)*、*Journal of Nephrology* 和其他期刊编委。2017年之前, 他一直担任 *肾脏病学透析移植 (NDT)* 的副主编。

他的研究方向包括肾病进展, 尤其是肾脏疾病、免疫介导的肾病 (尤其是 IgA 肾病) 以及慢性肾病-矿物质和骨骼疾病 (CKD-MBD) 和尿毒症患者的心血管疾病。

他的科学工作包括约700篇原创论文, 综述和社论, 以及40个书籍章节。

JF 报告 收到阿斯利康、拜耳、Calliditas、Chinook、葛兰素史克、诺华、Omeros、Otsuka、Stadapharm 和 Traverre 的咨询费和/或演讲者酬金; 并在诺和诺德和 Visterra 的数据安全监查委员会任职。



Brad H. Rovin, MD, FACP, FASN (工作组联席主席) 是 Lee

A. Hebert, 美国俄亥俄州哥伦布市俄亥俄州立大学 Wexner 医学中心肾脏学教授。他是俄亥俄州立大学临床中心的肾脏学部门主任和医学主任

研究管理。Rovin 博士对自身免疫性肾小球疾病进行转化研究, 并将这些研究应用于临床试验开发和设计

研

究者发起和行业申办的新型治疗药物试验。

BHR 报告 收到 Alexion, AstraZeneca 的咨询费-Zeneca、Aurinia、Bristol Myers Squibb、Exagen、Genentech、GlaxoSmithKline、Kezar Life Sciences、Kyverna、Novartis 和 Otsuka; 以及 Biogen* 的资助/研究支持。

*支付给机构的款项。



David R.W. Jayne, MD, FMedSci 是英国剑桥大学临床自身免疫教授, 英国剑桥 Addenbrooke 医院血管炎和狼疮服务部主任。他在英国剑桥大学和伦敦大学、剑桥大学和伦敦大学以及

士顿哈佛医学院。Jayne 博士是英国伦敦帝国理工学院和剑桥大学的研究员, 并被任命为英国伦敦圣乔治医院肾脏学高级讲师。他是欧洲血管炎学会的联合创始人和现任主席, 他的研究重点是 ANCA 血管炎, 在过去的25年里领导了一系列国际随机对照试验。他的研究组对新型免疫抑制剂和生物制剂治疗血管炎和狼疮的疾病试验进行了首次研究。他发表了超过400篇同行评审论文, 并为许多指南声明做出了贡献。剑桥的临床服务机构护理超过2000例复杂多系统自身免疫患者, 并从全英国和其他地区接受三级转诊。

DRWJ 报告 从阿斯利康、葛兰素史克、诺华、武田和 Vifor 获得咨询费; 从葛兰素史克*、罗氏* 和 Vifor* 获得资助/研究支持; 从大冢和 Vifor 获得讲座、演示文稿、演讲局、手稿撰写或教育活动的资金; 在 Chinook 和葛兰素史克的数据安全监测委员会或咨询委员会任职; 获得 Aurinia 领导层或执行机构角色的资金; 以及从 Aurinia 获得股票或股票期权。

*支付给机构的款项。



Jan-Stephan F. Sanders, MD, PhD 是荷兰格罗宁根大学医学中心 (UMCG) 的肾脏学副教授和肾脏学部门负责人。Sanders 博士于2002年在格罗宁根大学获得 MD 学位。他在

Hammersmith Hospital, Imperial College London, UK. 此后, Sanders 博士在荷兰 Leeuwarden 医学中心和格罗宁根大学医学中心 (UMCG) 接受了内科和肾病学培训。他将此与 PhD 轨迹相结合, 并于 2009 年完成了其论文“ANCA 相关血管炎的疾病活动”。自 2010 年 9 月以来, 他一直是 UMCG 肾病学科的工作人员, 专注于肾移植和 ANCA 血管炎。自 2019 年 10 月起, 他担任 UMCG 肾脏和胰腺移植项目的项目负责人。他的主要研究方向是 ANCA 血管炎和肾移植。他获得了荷兰肾脏协会和荷兰健康研究与发展组织的研究资助。

J-SFS 声明无利益冲突。



Vladimír

Tesar, MD, PhD, FERA, FASN 是捷克共和国布拉格查尔斯大学医学院和综合大学医院肾内科的负责人。他是 ISN 执行委员会的前成员, ERA-免疫肾脏学工作组的前主席

EDTA, 以及 ERA-EDTA 委员会的前成员。他是美国肾脏病学会临床杂志、肾脏病学透析移植和肾脏病学杂志的编委, 也是肾脏和血压研究的前主编。他的主要兴趣是肾小球疾病、肾脏遗传性疾病和慢性肾病 (CKD) 的心血管并发症。他参与了许多肾小球疾病的遗传学和生物标志物研究, 并参与了许多随机对照 (包括研究者发起的) 临床试验的指导委员会。他在国际期刊上合著了 500 多篇论文, 大多致力于肾小球疾病。

VT 报告获得了领导或行业角色的资金在 Calliditas、Novartis、Omeros、Otsuka 和 Travele。

KDIGO 主席



Michel Jadoul, MD 于 1983 年在 Université Catholique de Louvain (UCLouvain), Brussels, Belgium 获得 MD 学位。Jadoul 博士在 Charles van Ypersele de Strihou 教授的指导下接受了内科和肾病学的培训。他曾在临床大学肾脏内科担任主席。

versitaires Saint-Luc (2003-2023), 目前是 UCLouvain 的全职临床教授。Dr. Jadoul 的临床活动重点关注血液透析和 CKD 患者的随访, 其主要研究方向包括 b2-血

液透析患者的微球蛋白淀粉样变性、丙型肝炎和其他并发症 (例如跌倒、骨折、猝死), 以及肾移植后的心血管并发症和各种原因引起的肾病 (例如药物诱导)。

Jadoul 博士合著了 350 多篇科学论文, 其中大多数发表在主要肾脏病学期刊上。他目前担任肾脏病学透析移植的副主编, 也是透析结局和实践模式研究 (DOPPS) 的国家合作研究者 (2001-至今)。2008 年, 他获得了美国国家肾脏基金会 (NKF) 的国际杰出奖章。他之前是欧洲肾脏协会理事会的成员 (2013-2016)。目前, Dr. Jadoul 是肾脏疾病: 改善全球预后 (KDIGO) 联合主席。

MJ 报告从安斯泰来、AstraZeneca*、拜耳*、勃林格殷格翰*、Cardiorenal*、CSL Vifor*、Fresenius Medical Care Asia Pacific*、葛兰素史克*、Mundipharma* 和 Vertex* 获得咨询费; 从安进和阿斯利康* 获得资助/研究支持; 从阿斯利康*、拜耳* 和勃林格殷格翰* 获得演讲者酬金; 从安斯泰来* 和 Stada-Euro-仿制药* 获得专家证词的费用; 从阿斯利康* 获得差旅费支持。*

**支付给机构的款项。*



Morgan E. Grams, MD, PhD, MHS 是纽约大学精准医学部门的联合主任, 该部门是一个多学科研究单位, 旨在提供证据, 以告知提供高质量、公平的患者护理, 以迅速应对医疗保健指南、分娩、安全性的变化,

和监管。Grams 博士是纽约大学的执业肾病学家、药学博士培训的流行病学家以及医学和人口健康的 Susan 和 Morris Mark 教授, 是慢性肾病预后联盟 (CKD-PC) 的共同主要研究者, 该联盟由全球超过 3000 万参与者、100 个队列和 250 名研究者组成。在这个角色中, Grams 博士和 CKD-PC 团队专注于开发、测试和实施分析策略, 使用尽可能多的世界肾脏测量和结果数据回答有临床意义的问题。她还领导努力整合与肾病相关的多模式组学数据。她是美国肾脏病学会/美国心脏协会肾脏委员会颁发的 2018 年青年研究者奖的获得者, 是 45 岁以下研究者的最高奖项, 她是美国临床研究学会的成员。她在哥伦比亚大学医学院就读, 并在约翰霍普金斯大学完成了肾病学奖学金。她也是 KDIGO 的联合主席。

MG 声明无利益冲突。

方法主席



Marcello A. Tonelli, MD, SM, MSc, FRCPC 是卡尔加里大学的肾病学专家、教授和临床科学家，他是副主席（健康研究）。

Tonelli 博士的研究重点是改善 CKD 和其他非传染性疾病患者的护理。他是

C

加拿大预防保健工作组，加拿大肾脏病学会前任主席，国际肾脏病学会当选主席。他是加拿大卫生研究所理事会成员，也是世界卫生组织慢性肾病预防和控制合作评级中心主任。

自2015年以来，Tonelli博士每年都被 Thomson-Reuters Web of Science 评为高被引研究者，被全球所有重新搜索者引用后排名前0.1%。

MAT 报告因提供专家证词而收到付款来自 Gilead Sciences（与指导原则主题无关）。

证据评审团队

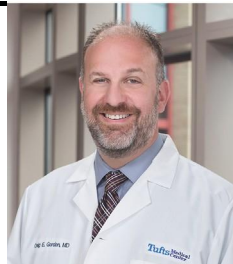


Ethan M. Balk, MD, MPH 是美国罗德岛州普罗维登斯布朗大学公共卫生学院卫生综合中心副主任兼卫生服务、政策和实践教授。他是 ERT 的项目负责人，并与许多

共同改善全球预后 (KDIGO) 指南，并在改善全球预后质量倡议 (KDOQI) 指南之前。作为本指南的项目负责人，他在指南制定过程中提供方法学专业知识方面发挥了关键作用，并协助收集、评价、分级和综合证据以及修订最终证据报告。医生 Balk 还为工作组成员提供关于主题修订、关键问题形成、数据提取、研究评估、证据分级和建议制定的方法指导和培训。他的主要研究方向是循证医学、系统综述、临床实践指南开发和批判性文献评价。

EMB 声明无利益冲突。

肾



Craig E. Gordon, MD, MS 是美国马萨诸塞州波士顿塔夫茨大学医学中心的医学助理教授。Gordon 博士毕业于纽约大学医学院，并在塔夫茨大学生物医学研究生院获得临床护理研究硕士学位。

例。Gordon 博士之前担任助理项目

移植候选人评估和管理的2020年 KDIGO 临床实践指南的 ERT 主任和 ERT 副主任，2018年和 CKD 中 HCV 的2022年 KDIGO 临床实践指南的助理项目主任。

Gordon 博士在指南制定过程中为工作组提供了方法学专业知识，协助收集、评估、分级和综合指南，并在主题修订、关键问题制定、数据提取、研究评估、证据分级和建议制定等领域为工作组成员提供指导。他的主要研究和临床兴趣是治疗CKD、多囊肾和血栓性微血管病患者的HCV，以及与其他肾病领域相关的循证医学和系统综述。

CEG 报告收到 Alexion 的咨询费；服务在 Alexion 的演讲局；并从 Alexion 获得旅行和/或住宿资金。



Gaelen P. Adam, MLIS, MPH 自2013年起在美国罗德岛普罗维登斯布朗大学健康证据综合中心 (CESH) 担任图书管理员、编辑和研究助理。在这些角色中，她参与了 CESH 承担的项目的所有步骤，并开发了-

对证据综合研究中使用的方法和工具有了深入的了解。作为布朗循证实践中心 (EPC) 的研究助理和项目经理，她在广泛的临床和公共卫生主题上为超过20种证据综合产品（系统综述、技术评估和其他类似产品）的生产做出了贡献。作为布朗大学公共卫生学院卫生服务政策和实践的博士生，她利用检索策略设计方面的丰富经验进行研究，研究方法包括文本挖掘、机器学习和文本建模技术，以改善系统性综述的检索和筛选研究过程。

GPA 声明无利益冲突。

致谢

KDIGO 联合主席 Morgan Grams 和 Michel Jadoul 以及前任联合主席 Wolfgang Winkelmayr 在本指南制定过程中进行了宝贵的监督，因此特别感谢他们。我们特别感谢 Ethan Balk、Craig Gordon 和 Gaelen Adam 对现有证据的严格评估做出的重大贡献。我们也感谢 Debbie Maizels 对本指南中所呈现的艺术品的重要贡献。

以下人员在准则草案的公众审查过程中提供了反馈意见：

Octavio Alvarez、Andrea Angioi、Swati Arora、Mariano Arriola、Suheir Assady、Rommel Bataclan、Dipankar Bhowmik、Yeremade Juste Bonzi、Rolando Claire-Del Granado、Emilie Cornec-Le Gall、Regina Djerassi、Ashraf El-Meanawy、Magdy Elsharkawy、Ahmed Mohamud Farah、Moustapha Faye、Fernando Ferverza、Lori Fisher、Duvuru Geetha、Stephanie Gerald、Hai An Ha Phan、Bernhard

H

ellmich、Lesley Inker、Michel Jadanta、Chandra Mauli Jha、Kenar Jhaveri、Nada Kanaan、Said Khamis、Arif Khwaja、Andreas Kronbichler、Manjunath Kulkarni、Edgar Lerma、Mark Little、Partha Pratim Mandal、Sergio Mezzano、Safak Mirioglu、Mariko Miyazaki、Sara Monti、Adriano Montinaro、Romenzo Montinaro、Chetan Mukhtyar、Lavinia Negrea、Wolfgang Neuhofer、Erich Odeh、Prapa Pattapornpisut、Adriana Penalba、Nuria S. Perez Romck、Dimitrios Petras、Evangeline Pillebout、Jeetendra Rathod、Shams Ur Rehman、Anna Salmela、Ratna、Meeo nakshi Ulbornpit、Josmer、Merez Wilaria、Sama、Schnera Y.K.Onno Teng、Carlos Tironi、Aris Tsalouchos、Brian Tumminello、Talia Weinstein 和 Saliha Yildirm。

参与公众审查并不一定意味着上述个人或其所代表的组织或机构认可本报告的内容。

参考文献

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, 等人2012年修订的国际教堂山血管炎病共识会议命名法。 *Arthritis Rheum*.2013;65:1–11.
- Mohammad AJ, Mortensen KH, Babar J 等人肺部受累抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关血管炎: ANCA 亚型的影响。 *J Rheumatol*.2017;44:1458–1467.
- Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, 等人抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 的检测: 一项多中心欧洲血管炎研究组 (EUVAS) 评估间接免疫荧光法 (IIF) 与抗原特异性免疫测定法的价值。 *Ann Rheum Dis*.2017;76:647–653.
- Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y 等人立场文件: 修订了2017年肉芽肿性多血管炎和显微镜下多血管炎 ANCA 检测国际共识。 *Nat Rev Rheumatol*.2017;13:683–692.
- Aasarod K, Bostad L, Hammerstrom J 等。94例韦格纳肉芽肿患者的肾组织病理学和临床病程。 *Nephrol Dial Transplant*.2001;16:953–960.
- Berden AE, Ferrario F, Hagen EC 等。ANCA相关肾小球肾炎的组织病理学分类。 *J Am Soc Nephrol*.2010;21:1628–1636.
- Jennette JC, Falk RJ. 小血管炎。 *N Engl J Med*.1997;337:1512–1523.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K 等人 ANCA 相关血管炎患者的长期生存。 *Ann Rheum Dis*.2011;70:488–494.
- Heijl C, Mohammad AJ, Westman K 等人基于瑞典人群的 ANCA 相关血管炎患者队列的长期患者生存情况。 *RMD 开放*.2017;3:e000435.
- Mukhtyar C, Flossmann O, Hellmich B 等人
- Weiner M, Goh SM, Mohammad AJ 等人 *Clin J Am Soc Nephrol*.2015;10:1128–1135.
- Brix SR, Noriega M, Tennstedt P 等人 ANCA 相关肾小球肾炎肾脏风险评分的开发和验证。 *Kidney Int*.2018;94:1177–1188.
- Berden AE, Wester Trejo MAC, Bajema IM. 系统性血管炎研究-肾脏病理学的作用。 *Best Pract Res Clin Rheumatol*.2018;32:83–93.
- Vandenbussche C, Bitton L, Bataille P, 等人的预后价值。 *Am J Nephrol*.2019;49:479–486.
- Walsh M, Flossmann O, Berden A 等人抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎复发的风险因素。 *Arthritis Rheum*.2012;64:542–548.
- McClure ME, Wason J, Gopaluni S 等人, 利妥昔单抗治疗 ANCA 相关血管炎后 PR3-ANCA 状态的评价。 *J Clin Rheumatol*.2019;25:217–223.
- Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, et al. 通过评估 ANCA 滴度对治疗的反应来预测 PR3-ANCA 相关血管炎的复发。 *Rheumatology (Oxford)*.2006;45:724–729.
- Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD 等人缓解期间 ANCA 测量值预测 ANCA 相关血管炎复发——一项荟萃分析。 *Rheumatology (Oxford)*.2012;51:100–109.
- Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. 利妥昔单抗与环磷酰胺治疗 ANCA 相关肾血管炎的比较。 *N Engl J Med*.2010;363:211–220.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R 等人利妥昔单抗与环磷酰胺治疗 ANCA 相关血管炎。 *N Engl J Med*.2010;363:221–232.
- Walters G, Willis NS, Craig JC. 成人肾血管炎的干预措施。 *Cochrane Database Syst Rev*.2015;9:CD003232.
- Walters GD, Willis NS, Cooper TE 等人成人肾血管炎的干预措施。 *Cochrane Database Syst Rev*.2020;1:CD003232.
- Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM 等人临床结局基于 ANCA 类型的抗中性粒细胞胞浆抗体 (ANCA) 相关血管炎的治疗。 *Ann Rheum Dis*.2016;75:1166–1169.
- de Groot K, Harper L, Jayne DR 等人脉冲与每日口服环磷酰胺诱导抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎缓解的比较: 一项随机试验。 *Ann Intern Med*.2009;150:670–680.
- Han F, Liu G, Zhang X 等人吗替麦考酚酯联合皮质类固醇诱导治疗显微镜下多血管炎的效果。 *Am J Nephrol*.2011;33:185–192.
- Hu W, Liu C, Xie H, 等人吗替麦考酚酯与环磷酰胺用于诱导中度肾脏受累的 ANCA 血管炎缓解。 *Nephrol Dial Transplant*.2008;23:1307–1312.
- Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, et al. 吗替麦考酚酯与环磷酰胺用于 ANCA 相关血管炎的缓解诱导: 一项随机、非劣效性试验。 *Ann Rheum Dis*.2019;78:399–405.
- Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI 等人吗替麦考酚酯与环磷酰胺用于诱导抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎非危及生命复发患者的缓解: 随机、对照试验。 *Clin J Am Soc Nephrol*.2019;14:1021–1028.
- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, 等人在早期系统性抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎中比较环磷酰胺与甲氨蝶呤诱导缓解的随机试验。 *类风湿性关节炎*.2005;52:2461–2469.
- Karras A, Pagnoux C, Haubitz M 等人 ANCA 相关血管炎缓解期长期治疗的随机对照试验。 *Ann Rheum Dis*.2017;76:1662–1668.
- Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH 等人 EULAR 关于 ANCA 相关血管炎管理的建议: 2022年更新。 *Ann Rheum Dis*.2024;83:30–47.
- Walsh M, Merkel PA, Peh CA 等人血浆置换和糖皮质激素在重度 ANCA 相关血管炎中的应用。 *N Engl J Med*.2020;382:622–631.
- Furuta S, Nakagomi D, Kobayashi Y 等。低剂量与高剂量糖皮质激素联合利妥昔单抗对 ANCA 相关血管炎缓解诱导的影响: 一项随机临床试验。 *JAMA*.2021;325:2178–2187.
- Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ 等人 Avacopan 用于治疗 ANCA 相关血管炎。 *N Engl J Med*.2021;384:599–609.
- Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW 等人 ADVOCATE 试验中 ANCA 相关血管炎和低 eGFR 患者的肾功能恢复。 *Kidney Int Rep*.2023;8:860–870.
- Adu D, Pall A, Luqmani RA, 等人比较冲击与连续泼尼松龙和环磷酰胺治疗系统性血管炎的对照试验。 *QJM*.1997;90:401–409.
- Guillevin L, Cordier JF, Lhote F 等人一项比较类固醇和环磷酰胺冲击与类固醇和口服环磷酰胺治疗泛发性韦格纳肉芽肿的前瞻性、多中心、随机类风湿性关节炎。1997;40:2187–2198.
- Haubitz M, Schellong S, Gobel U 等人环磷酰胺静脉冲击给药与每日口服治疗在抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎和肾脏受累患者中的比较: 一项前瞻性、随机研究。 *类风湿性关节炎*.1998;41:1835–1844.
- Merkel PA, Niles J, Jimenez R 等人抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎患者接受 avacopan (一种口服 C5a 受体抑制剂) 辅助治疗。 *ACR 开放性风湿病学*.2020;2:662–671.
- Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM 等人用于抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎的新型无糖皮质激素 *Rheumatology (Oxford)*.2019;58:260–268.
- McClure M, Gopaluni S, Jayne D 等人 B 细胞治疗 ANCA 相关血管炎: 当前和新出现的治疗选择。 *Nat Rev Rheumatol*.2018;14:580–591.
- van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A 等人利妥昔单抗对 ANCA 相关血管炎患者恶性肿瘤风险的影响。 *Ann Rheum Dis*.2017;76:1064–1069.

43. Specks U, Merkel PA, Sco P 等人缓解诱导治疗方案治疗 ANCA 相关血管炎的疗效。 *N Engl J Med*.2013;369:417–427.
44. Casal Moura M, Irazabal MV, Eirin A 等人利妥昔单抗和血浆交换治疗抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎伴重度肾病的疗效。 *J Am Soc Nephrol*.2020;31:2688–2704.
45. Maritati F, Alberici F, Oliva E 等人甲氨蝶呤与环磷酰胺用于 ANCA 相关血管炎的缓解维持：一项随机试验。 *PLoS One*. 2017;12:e0185880.
46. 美国国家医学图书馆。血浆置换和糖皮质激素治疗抗中性粒细胞胞质抗体 (ANCA) 相关血管炎 (PEXIVAS)。 访问日期：2023年05月05日。 <https://clinicaltrials.gov/研究/NCT00987389>
47. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, 等人利妥昔单抗相关低丙球蛋白血症：多系统自身免疫性疾病患者的发生率、预测因素和结局。 *J Autoimmun*.2015;57:60–65.
48. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N 等人血浆置换或高剂量甲泼尼龙辅助治疗重度肾血管炎的随机试验。 *J Am Soc Nephrol*.2007;18:2180–2188.
49. Cole E, Cattran D, Magil A 等人血浆置换作为添加疗法治疗特发性新月体性肾小球肾炎的前瞻性随机试验。加拿大单采成分研究组。 *Am J Kidney Dis*.1992;20:261–269.
50. Glockner WM, Sieberth HG, Wichmann HE 等人血浆置换和免疫抑制治疗急性肾小球肾炎：一项对照、多中心研究。 *临床肾病*.1988;29:1–8.
51. Mauri JM, Gonzalez MT, Poveda R. Therapeutic plasma exchange in the treatment of rapidly progressive glomerulonephritis. *血浆 Ther Transfus Technol*. 1985;6:587–591.
52. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, 等人无抗 GBM 抗体的局灶性坏死性肾小球肾炎的血浆置换。 *肾间质*. 1991;40:757–763.
53. Ric G, Chalopin JM, Zech P, et al. 通过免疫抑制和血浆交换治疗特发性急性肾小球肾炎。 *Proc Eur Dial Transplant Assoc*.1981;18:493–502.
54. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. 血浆置换用于诱导和环孢素 A 用于维持韦格纳肉芽肿缓解。一项临床随机对照试验。 *肾病透析移植*. 2011;26:206–213.
55. Walsh M, Collister D, Zeng L 等人血浆置换对 ANCA 相关血管炎患者的影响：更新的系统综述和荟萃分析。 *BMJ*. 2022;376:e064604.
56. Levy JB, Hammad T, Coulthart A 等人同时携带 ANCA 和抗 GBM 抗体的患者的临床特征和结局。 *肾间质*. 2004;66:1535–1540.
57. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K 等人抗中性粒细胞胞质自身抗体相关血管炎维持治疗的随机试验。
58. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A 等人吗替麦考酚酯 vs 硫唑嘌呤用于抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎的缓解维持：一项随机对照试验。 *JAMA*.2010;304:2381–2388.
59. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA 等人硫唑嘌呤或甲氨蝶呤维持治疗 ANCA 相关血管炎。 *N Engl J Med*.2008;359:2790–2803.
60. Sanders JS, de Jooe AA, DeSevaux RG 等人在诱导缓解后仍为胞浆抗中性粒细胞胞质抗体阳性的新诊断蛋白酶-3 肾病透析移植。 2016;31:1453–1459.
61. Charles P, Terrier B, Perrodeau E 等人个体化与固定方案利妥昔单抗方案维持 ANCA 相关血管炎缓解的比较：一项多中心、随机对照、III 期试验 (MAINRITSAN2) 的结果。 *Ann Rheum Dis*.2018;77:1143–1149.
62. Smith RM, Jones RB, Specks U 等人利妥昔单抗与硫唑嘌呤在 ANCA 相关性血管炎和复发性疾病患者中维持缓解的比较：一项国际随机对照试验。 *Ann Rheum Dis*.2023;82:937–944.
63. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A 等人利妥昔单抗与硫唑嘌呤用于 ANCA 相关血管炎维持治疗的比较。 *N Engl J Med*.2014;371:1771–1780.
64. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE 等人甲氧苄啶-磺胺甲恶唑 (复方新诺明) 用于预防韦格纳肉芽肿复发。荷兰复方新诺明韦格纳研究组。 *N Engl J Med*.1996;335:16–20.
65. Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, 等人复方新诺明和预防 PR3-ANCA 阳性血管炎肺部受累复发。 *Eur J Med Res*.2009;14(suppl 4) :265–267.
66. Walsh M, Merkel PA, Mahr A 等人糖皮质激素治疗持续时间对抗中性粒细胞胞质抗体相关血管炎复发率的影响：一项荟萃分析。 *Arthritis Care Res (Hoboken)* .2010;62:1166–1173.
67. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H 等人抗中性粒细胞胞浆抗体相关小血管炎中治疗耐药和复发的预测因素：两个独立队列的比较。 *Arthritis Rheum*.2008;58:2908–2918.
68. Romeu M, Couchoud C, Delarozziere JC 等人长期透析的 ANCA 相关血管炎患者的生存期：2002年至2011年法国 REIN 登记研究的数据。 *QJM*. 2014;107:545–555.
69. Pugnet G, Pagnoux C, Terrier B 等人利妥昔单抗与硫唑嘌呤用于 ANCA 相关血管炎维持治疗的比较：对总体残疾和健康相关生活质量的影响。 *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34:S54–S59.
70. Mukhtyar C, Lee R, Brown D 等人 Birmingham 血管炎活动度评分 (第3版) 的修改和验证。 *Ann Rheum Dis*.2009;68:1827–1832.
71. Charles P, Perrodeau E, Samson M 等人长期使用利妥昔单抗维持抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎的缓解：一项随机试验。 *Ann Intern Med*. 2020;173:179–187.
72. Slot MC, Tervaert JW, Boomsma MM 等。改用硫唑嘌呤治疗时，典型抗中性粒细胞胞质抗体 (C-ANCA) 滴度呈阳性，与蛋白酶3相关血管炎复发相关。 *关节炎大费*. 2004;51:269–273.
73. Faurschou M, Sorensen JJ, Mellemejaer L 等人韦格纳肉芽肿中的恶性肿瘤：293例患者的一个队列中的发生率与环磷酰胺治疗的关系。 *J Rheumatol*.2008;35:100–105.
74. Smith RM, Jones RB, Specks U 等人利妥昔单抗作为 ANCA 相关血管炎复发后诱导缓解的治疗。 *Ann Rheum Dis*.2020;79:1243–1249.
75. Geetha D, Eirin A, True K 等人肾移植治疗抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎：多中心经验。 *移植*2011;91:1370–1375.
76. Goceroglu A, Rahmattulla C, Berden AE 等荷兰血管炎移植 (DUTRAVAS) 研究：抗中性粒细胞胞浆抗体相关性肾小球肾炎患者肾移植的结局。 *移植*2016;100:916–924.
77. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Workgroup. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int*.2021;100(4S) :S1–S276.
78. 医学研究所 (IOM)。制定值得信赖的临床实践指南的标准委员会。摘自：Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, et al, eds. *我们可以信任的临床实践指南*。Washington, DC: National Academies Press; 2011.
79. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP 等人 AGREE II：推进指南在医疗保健领域的开发、报告和评价。 *J Clin Epidemiol*.2010;63:1308–1311.
80. Tunnicliffe DJ, Palmer SC, Henderson L 等人免疫抑制治疗增殖性狼疮肾炎。 *Cochrane Database Syst Rev*.2018;6:CD002922.
81. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, eds. *Cochrane 干预系统评价手册*。Wiley; 2019.
82. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ 等人 GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*.2011;64:380–382.
83. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC 等人用于评估随机试验中偏倚风险的 Cochrane 协作网工具。 *BMJ*.2011;343:d5928.
84. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ 等人测量荟萃分析中的不一致性。 *BMJ*.2003;327:557–560.
85. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R 等人 GRADE 指南6。对证据质量-不精确度进行评级。 *J Clin Epidemiol*.2011;64:1283–1293.
86. Brunetti M, Shemilt I, Pregno S 等人 GRADE 指南：10。考虑资源利用和评定经济证据的质量。 *J Clin Epidemiol*.2013;66:140–150.