



Prikaz bolesnika s ANCA-vaskulitisom liječenih terapijskom izmjenom plazme u Općoj bolnici Zadar u Republici Hrvatskoj

Patients with ANCA vasculitis treated with therapeutic plasma exchange in General Hospital Zadar, Croatia

Dragan Klarić¹ , Matija Horaček², Marta Klarić³, Borna Cvečić

¹ Odjel za dijalizu, Služba za interne bolesti, Opća bolnica Zadar, Zadar

² Zavod za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

³ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

Deskriptori

VASKULITIS POVEZAN S ANTINEUTROFILNIM CITOPLAZMATSKIM PROTUTIJELIMA – komplikacije, liječenje; IZMJENA PLAZME; GLOMERULONEFITIS – komplikacije; BUBREG- patologija; GLUKOKORTIKOIDI – terapijska uporaba; CIKLOFOSFAMID – terapijska uporaba; RITUKSIMAB – terapijska uporaba; ISHOD LIJEČENJA

Descriptors

ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY-ASSOCIATED VASCULITIS – complications, therapy; PLASMA EXCHANGE; GLOMERULONEPHRITIS – complications; KIDNEY – pathology; GLUCOCORTICOIDS – therapeutic use; CYCLOPHOSPHAMIDE – therapeutic use; RITUXIMAB – therapeutic use; TREATMENT OUTCOME

SAŽETAK. *Uvod:* Terapijska izmjena plazme (TPE, prema engl. *therapeutic plasma exchange*) ili plazmafereza je dugo primjenjivana terapija u liječenju po život opasnih stanja bolesnika s vaskulitisom povezanim s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA, prema engl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*; AAV, prema engl. *ANCA-associated vasculitis*). *Materijali i metode:* U ovom prikazu osam bolesnika s AAV-om, od kojih je šest liječenih s TPE-om, opisan ćemo njihove kliničke i histopatološke karakteristike te ishode njihova liječenja. *Rezultati:* Različite studije došle su do varijabilnih zaključaka o koristi plazmafereze u liječenju opisanih stanja. Na primjer, studija PEXIVAS nije dokazala da primjena plazmafereze s ciljem brzog smanjenja titra ANCA ima povoljniji učinak u odnosu na oralne glukokortikoide. S druge strane, rezultati studije MEPEX pokazali su da je plazmafereza značajno smanjila rizik od progresije u zatajenje bubrega, iako na malom uzorku. U našem uzorku, šest od osam pacijenata podvrgnuto je plazmaferezi, a uz to je njih petero primalo ciklofosfamid, a troje kombinaciju ciklofosfamida i rituksimaba. Petero bolesnika završilo je na dijalizi, dvoje kasnije i na transplantaciji bubrega, a dvoje je doživjelo smrtni ishod. Iako na malom uzorku, nismo primijetili da je plazmafereza, uz dodatno nadomjesno i farmakološko liječenje, imala povoljniji ishod u odnosu na pacijente kod kojih nije primijenjena. *Zaključak:* Plazmafereza je i dalje jedna od glavnih opcija liječenja, što je u skladu sa smjernicama ASFA iz 2021. godine i smjernicama KDIGO iz 2021. godine prema kojima imunosupresivno indukcijsko liječenje i plazmaferezu treba započeti što je prije moguće (u roku od 24 sata) od postavljanja dijagnoze brzonapredujućeg glomerulonefritisa (GN), pogotovo sa zahvaćenošću plućne bazalne membrane i s alveolarnim krvarenjem.

SUMMARY. *Introduction:* Therapeutic plasma exchange (TPE), also known as plasmapheresis, has long been used as a therapy in treating life-threatening conditions in patients with vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA-associated vasculitis). *Materials and methods:* In this review, we will describe clinical and histopathological characteristics, as well as the outcomes of treatment, of eight patients with ANCA-associated vasculitis, six of whom were treated with TPE. *Results:* Various studies have come to variable conclusions regarding the benefit of plasmapheresis in treating these conditions. For example, the PEXIVAS study did not prove that the use of plasmapheresis with the aim of rapidly reducing ANCA titers had a favorable effect compared to oral glucocorticoids. On the other hand, the results of the MEPEX study showed that plasmapheresis significantly reduced the risk of progression to kidney failure, although in a small sample. In our sample, six out of eight patients underwent plasmapheresis, with five of them also receiving cyclophosphamide, and three receiving a combination of cyclophosphamide + rituximab. Five patients ended up on dialysis, two later underwent kidney transplantation, and two experienced fatal outcomes. Although in a small sample, we did not observe that plasmapheresis, along with additional supportive and pharmacological treatment, resulted in a favorable outcome compared to patients who did not receive it. *Conclusion:* Plasmapheresis remains one of the main treatment options, in line with the ASFA guidelines from 2021 and KDIGO guidelines from 2021, which recommend initiating immunosuppressive induction treatment and plasmapheresis as soon as possible, within 24 hours of diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis (GN), especially with alveolar involvement.

Terapijska izmjena plazme (TPE, prema engl. *therapeutic plasma exchange*) ili plazmafereza jest ekstrakorporalni terapijski postupak koji odvaja plazmu od ostalih komponenti krvi – plazma se odstranjuje i nadomješta supstitucijskom otopinom. TPE je dodatna

✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. Dragan Klarić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-1484-877X>,
Odjel za dijalizu, Služba za interne bolesti, Opća bolnica Zadar,
Bože Peričića 5, 23000 Zadar, e-pošta: dragon.klarić@gmail.com

Primljeno 13. ožujka 2024., prihvaćeno 17. travnja 2024.

indukcijska terapija imunosupresiji za teško oštećenje bubrega kod brzonapredujućeg glomerulonefritisa (GN), pogotovo sa zahvaćenošću plućne bazalne membrane s alveolarnim krvarenjem radi uklanjanja cirkulirajućih imunoloških kompleksa u sklopu vaskulitisa povezanih s antineutrofilnim citoplazmatskim protutijelima (ANCA, prema engl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*; AAV, prema engl. *ANCA-associated vasculitis*).¹ Ovi bolesnici imaju visoki rizik od smrti ili završnog stadija kronične bubrežne bolesti (ESRD, prema engl. *end stage renal disease*) bez obzira na imunosupresivnu terapiju. Osnovni lječidbeni princip TPE-a jest odstranjenje destruktivnih auto-protutijela. Drugi su mogući učinci uklanjanje upalnih medijatora i modulacija sekrecije citokina. Kako bi plazmafereza bila učinkovita potrebna je visoka koncentracija makromolekula u cirkulaciji koje uzrokuju bolest.²

Zahvaćenost bubrega u AAV-u česta je (64% – 85%) i povezana s visokim morbiditetom i mortalitetom. Smanjena bubrežna funkcija i plućno krvarenje prediktori su ranije smrti i ESRD-a, a kašnjenje u dijagnozi i terapiji te korištenje tretmana koji imaju spor početak djelovanja te nepotpuni ili toksični učinak pridonose lošim ishodima.³ Kod ovih bolesnika TPE ima veći učinak u indukcijskom liječenju.⁴ Upotreba plazmafereze temelji se na pretpostavci da se njome uklanjaju protutijela i razni medijatori upale pa je stoga TPE prva linija liječenja i treba ju započeti što prije te provoditi postupak svakodnevno uz praćenje serumске koncentracije protutijela ANCA, idealno dok ne nestanu iz seruma. Radi navedenoga, smjernice KDIGO iz 2021. godine preporučuju da glukokortikoide i plazmaferezu treba započeti što je prije moguće (u roku od 24 sata) i da visoke doze glukokortikoida i plazmafereze treba započeti prije povratka protutijela ANCA kada se sumnja na bolest.^{1,4,5} Frekvencija izmjene plazme je svaki drugi dan kroz dva tjedna. Izmjena se provodi otopinom 5-postotnih albumina 1 – 1,5 volumena plazme. U slučaju alveolarnog krvarenja plazmafereza se provodi svaki dan do prestanka krvarenja. ANCA su negativna u 10 – 20% AAV-a.⁶ Dijagnoza ANCA-negativnog vaskulitisa temelji se na kliničkoj slici i histološkim promjenama. Negativni serološki ANCA-testovi ne isključuju bolest i to ne znači da pri sumnji na istu nije potrebno napraviti biopsiju bubrega, budući da prisutnost bolesti može dovesti do brzoga kliničkog pogoršanja – zatajenja bubrega i smrtnog ishoda. Patohistološki nalaz i prognoza ANCA-negativnog pozitivnog AAV-a slični su.^{1–3}

Materijali i metode

Analizirali smo osam bolesnika s dijagnozom AAV-a koji su hospitalizirani i liječeni u našem centru između 2011. i 2020. godine. Iz povijesti bolesti priku-

TABLE 1. – TABLE 1. KLINIČKI PODATCI / CLINICAL DATA

Pacijent Patient	Spol Sex	Dob Age	eGFR u vrijeme biopsije (ml/min/1,73m ²) eGFR at biopsy (ml/min/1,73m ²)	eGFR na kraju praćenja (ml/min/1,73m ²) eGFR at the end of follow-up (ml/min/1,73m ²)	Preživljavanje od postavljanja dijagnoze do Survival time from biopsy to			TX	HD	TPE	Th. rituksimab ili ciklofosfamid Th. rituximab or cyclophosphamide	Tip ANCA-e ANCA type	Plućno krvarenje Hemoptysis	Anti-GBM
					smrti death	remisije remission	uključenja na dijalizu / dialysis							
1	Ž / F	54	56,2	40	/	24 mj. / m.	/	NE	NE	DA	DA c/r	ANCA-MPO	NE	
2	Ž / F	68	12	7,1	/	/	odmah / immediately	DA	DA	DA	DA c	ANCA- negativan AAV	NE	
3	Ž / F	53	9	6,2	/	/	odmah / immediately	NE	DA	DA	DA c/r	ANCA-MPO	NE	
4	Ž / F	69	8	4	26 dana 26 days	/	odmah / immediately	NE	DA	DA	DA c	ANCA-MPO	DA	
5	M	73	28,9	61,2	/	Da / Yes	/	NE	NE	DA	DA c	ANCA-MPO	DA	Neg (-)
6	Ž / F	70	8	6	/	/	7 dana / days	DA	DA	DA	DA c	ANCA-MPO	DA	Neg (-)
7	M	73	39,1	54	/	57 mj. / m.	/	NE	NE	NE	DA c/r	ANCA-MPO	DA	
8	Ž / F	65	27,3	9,4	50 mj.	25 mj. / m.	25 mj.	NE	DA	NE	DA c	ANCA-MPO	DA	

TX – transplantacija bubrega / kidney transplantation; HD – hemodijaliza / hemodialysis; c – ciklofosfamid / cyclophosphamide; r – rituksimab / rituximab

TABLICA 2. – TABLE 2. PATOHISTOLOŠKI PODATCI / HISTOPATHOLOGY DATA

Pacijent Patient	Spol Sex	Dob Age	Ukupno glomerula Total glomeruli	Uredni glomeruli Sustained glomeruli	Potpuno vezivno promijenjeni glomeruli Globally sclerosed glomeruli	Segmentalne skleroze /fibrozni polumjeseci Segmental sclerosis /fibrous crescents	(Fibro)celularni polumjeseci s nekrozama ili bez njih (Fibro)cellular crescents with or without necrosis	Tip ANCA glomerulonefritisa ANCA glomerulonephritis type	IFTA %	Brixov skor rizika Brix risk score
1	Ž / F	54	64	8	5	2	49	s polumjesecima / crescentic	10	srednji / moderate
2	Ž / F	68	12	1	6	0	1	sklerozirajući / sclerosing	40	visoki / high
3	Ž / F	53	13	0	4	2	7	s polumjesecima / crescentic	30	visoki / high
4	Ž / F	69	66	58	1	0	7	fokalni / focal	0	srednji / moderate
5	M	73	19	7	2	0	10	s polumjesecima / crescentic	10	niski / low
6	Ž / F	70	19	8	0	0	11	s polumjesecima / crescentic	10	srednji / moderate
7	M	73	26	7	3	4	12	miješani / mixed	15	niski / low
8	Ž / F	65	30	2	12	7	7	miješani / mixed	10	srednji / moderate

pili smo sljedeće podatke u trenutku postavljanja dijagnoze: spol, dob, zahvaćenost dišnog sustava u vidu plućnog krvarenja, početni testovi bubrežne funkcije, liječenje TPE-om i hemodijalizom, transplantacija, vrsta primijenjene imunosupresivne terapije, preživljenje, tip AAV-a te patohistološki podaci o bolesti. Prikupljeni klinički, laboratorijski i patohistološki podaci prikazani su u [tablicama 1 i 2](#). Statistički izračuni (srednje vrijednosti, medijani) učinjeni su u programu *Microsoft Office Excel*.

Rezultati

Period praćenja trajao je od trenutka biopsije i postavljanja dijagnoze do 1. svibnja 2023., dakle prosječno 87,5 mjeseci (42 – 146 mjeseci). Uključeno je šest (75%) žena i dva (25%) muškarca. Medijan životne dobi bolesnika u trenutku biopsije iznosio je 68,5 godina (raspon 53 – 73 godina). Svi bolesnici klinički su se prezentirali brzonapredujućim nefritisom s proteinurijom nefrotskog ranga, od čega njih petoro (62,5%) i hemoptizom. Medijan procijenjene glomerularne filtracije (eGFR, prema engl. *estimated glomerular filtration rate*) iznosio je 19,7 ml/min/1,73m². Naknadno je kod sedam bolesnika utvrđeno je da se radi o AAV-u sa specifičnošću za mijeloperoksidazu (ANCA MPO, prema engl. *ANCA directed against myeloperoxidase*) dok je kod jednog bolesnika utvrđen ANCA-negativan AAV.

Uključenim bolesnicima učinjena je biopsija bubrega. Prosječan broj glomerula po biopsiji iznosio je 31,1 (raspon 12 – 66), od čega je u prosjeku 4,1 (19%) bio potpuno vezivno promijenjen. U prosječno 13 glomerula (41,2%) nalazili su se celularni i/ili fibrocelularni polumjeseci s ili bez nekroza, a u prosječno 1,9 glomerula (7,2%) fibrozni polumjeseci i/ili segmentalne skleroze. Prosječno 11,4 glomerula (27,7%) bilo je uredne morfologije. Intersticijska fibroza i tubularna atrofija (IFTA) prosječno su zahvaćale 15,6% parenhima kore bubrega. Prema promjenama na glomerulima, razvrstali smo dijagnosticirane AAV GN u iduće četiri kategorije prema klasifikaciji koju su predložili Berden i suradnici.⁷ Fokalni AAV GN bio je samo jedan (12,5%), s polumjesecima ih je bilo četiri (50%), miješanih dva (25%), a sklerozirajućih jedan (12,5%). Prema Brixovom bodovanju rizika za razvoj zatajenja bubrega⁸, koji uključuje eGFR u vrijeme biopsije bubrega, postotak urednih glomerula te postotak IFTA-e, u našem uzorku dva (25%) su bolesnika visokog rizika, četiri (50%) srednjeg, a još dva (25%) niskog rizika.

Liječenje TPE-om provedeno je u šest bolesnika neposredno po postavljanju dijagnoze (učinjeno je pet do sedam izmjena plazme u rasponu 5 – 14 dana). Liječenje hemodijalizom započeto je u pet bolesnika, od čega je četiri uključeno u prvih tjedan dana od postavljanja dijagnoze, a jedan nakon 25 mjeseci. Uz

ostalo potporno liječenje, svih osmero bolesnika liječeno je pulsevima ciklofosfamida koji je u tri bolesnika naknadno zamijenjen rituksimabom. Uspješna transplantacija bubrega provedena je u dva bolesnika. Troje bolesnika je imalo trajnu remisiju. Od komplikacija povezanih s osnovnom bolešću preminula su dva bolesnika (jedan 26 dana nakon postavljanja dijagnoze, a drugi 50 mjeseci kasnije). Jedna bolesnica, u parcijalnoj remisiji, imala je povrat bolesti sedam godina nakon inicijalne te je rebiopirana, a u terapiju joj je nakon patohistološke potvrde povrata bolesti uveden rituksimab, nakon čega je ušla u remisiju. Iako uzorak nije dovoljno velik za donošenje statistički značajnih zaključaka, u ovom uzorku nije uočena razlika u ishodima između pacijenata koji su podvrgnuti plazmaferezi i onih koji nisu.

Rasprava

Različite studije došle su do varijabilnih zaključaka o koristi plazmafereze u liječenju opisanih stanja. Prednost u primjeni plazmafereze daje studija MEPEX, koje je randomizirala 137 pacijenata s AAV-om (52% MPO-ANCA i 43% PR3-ANCA) i serumskim kreatininom >5,8 mg/dl. Učinjeno je sedam izmjena plazme i/ili tri intravenozna pulsa metilprednizolona u dozi od 1 g kao terapija indukcije za remisiju. Izmjena plazme značajno je smanjila rizik od progresije zatajenja bubrega nakon 12 mjeseci (za 20%), ali to nije utjecalo na preživljenje bolesnika. Ovoj studiji za zamjerku se uzima mali broj ispitanika.⁹ U našem, iako premalom uzorku, nismo primijetili da je plazmafereza, uz dodatno nadomjesno i farmakološko liječenje, utjecala na povoljniji ishod u odnosu na pacijente u kojih nije primijenjena.

Nadalje, studija PEXIVAS provela je ispitivanje bolesnika s AAV-om i oštećenjem bubrega s eGFR <50 ml/min/1,73m² i/ili zahvaćenošću pluća s difuznim alveolarnim krvarenjem. Nije dokazala značajno povoljan učinak plazmafereze u smislu brzog smanjenja titra ANCA-e.⁹ Osim toga, u studiji PEXIVAS učinak TPE pridodane imunosupresivnoj terapiji na klinički važne ishode kao što su smrt i ESRD, u usporedbi sa samom imunosupresivnom terapijom u bolesnika s teškim AAV-om, bio je neizvjestan. Učestalost smrti ili ESRD-a nije bila niža pri kombiniranoj terapiji.^{3,5} Nadalje, smanjena doza oralnih glukokortikoida nije bila inferiornija u odnosu na standardne doze s obzirom na rizik od smrti ili ESRD-a i rezultirala je manjim rizikom od ozbiljnih infekcija u prvoj godini liječenja.³

Van Daalen i suradnici su na temelju navedenih studija proveli međunarodnu validacijsku studiju na novoprikupljenim podacima te dodatno analizirali nalaze ove validacijske studije u metaanalizi koja je uključivala rezultate prethodno provedenih validacijskih studija.¹⁰ Podaci o bolesnicima s histopatološkom dija-

gnozom ANCA GN-a prikupljeni su iz deset međunarodnih suradničkih ustanova, a prikupljeni bioptički materijal analiziran je u Sveučilišnom medicinskom centru u Leidenu. Određen je histopatološki tip ANCA GN-a, razina rizika i uspoređene vrijednosti eGFR-a u vrijeme biopsije i na kraju praćenja. Rezultati su pokazali da bolesnici sa sklerozirajućim ANCA GN-om imaju nepovoljan ishod, dok je kod bolesnika s ANCA GN-om s polumjesecima ishod povoljan. Nije nađena statistički značajna razlika između miješanog tipa i onoga s polumjesecima. Unatoč tomu što nije bilo razlike prema patohistološkoj slici, i dalje postoje morfološke razlike na temelju kojih su dva navedena tipa specificirana. Također, nađena je značajna razlika u eGFR-u – bolesnicima s ANCA GN-om s polumjesecima eGFR je u vrijeme biopsije bio znatno niži, a s vremenom se vratio na vrijednosti prije pojave ANCA GN-a, slično kao kod miješanog tipa. Prema Brixovoj procjeni rizika, tijekom trogodišnjeg praćenja bubrežna funkcija je ostala očuvana kod 100% bolesnika s niskim rizikom, 96% sa srednjim i 77% s visokim, što je, u usporedbi s osnovnim istraživanjem, puno povoljnije. Našim bolesnicima određeni su histološki tip bolesti i Brixov skor za procjenu rizika, međutim, zbog malog uzorka ne možemo sa sigurnošću usporediti karakteristike s rezultatima ove studije. Štoviše, čak su oba smrtna slučaja u našem uzorku inicijalno bila označena kao srednji rizik prema Brixu.

Na temelju ovih rezultata, *American Society for Apheresis* (ASFA) ažurirala je svoje smjernice iz 2019. godine gdje je TPE za brzonapredujućeg GN u AAV-u promijenjen iz kategorije I u prvoj liniji u kategoriju II u drugoj liniji liječenja.^{1,11} Osim toga, smjernice KDIGO iz 2021. godine preporučuju da se terapija glukokortikoidima i plazmafereza započne što je prije moguće (u roku od 24 sata od postavljanja dijagnoze) i da visoke doze glukokortikoida i plazmaferezu treba započeti prije povratka protutijela ANCA kada se sumnja na bolest.^{1,4,5} Smjernice EULAR iz 2022. godine za indukciju remisije kod životno ugrožavajućih AAV-a preporučuju kombinaciju visokih doza glukokortikoida s rituksimabom ili ciklofosamidom. Plazmafereza se može razmotriti u pacijenata s brzonapredujućim glomerulonefritisom, a azatioprin i metotreksat moguće su alternative biološkoj terapiji za održavanje remisije kod AAV-a.¹² Brza i precizna patohistološka dijagnoza omogućuje pravovremeno i adekvatno liječenje, a posebno je bitna kod ANCA-negativnih AAV-a.

POKRATE

AAV – vaskulitis povezan s ANCA (prema engl. *ANCA-associated vasculitis*)

ANCA – antineutrofilna citoplazmatska protutijela (prema engl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)

- ASFA – American Society for Apheresis
 eGFR – procijenjena glomerularna filtracija (prema engl. *estimated glomerular filtration rate*)
 ESRD – završni stadij kronične bubrežne bolesti (prema engl. *end stage renal disease*)
 GN – glomerulonefritis
 IFTA – intersticijska fibroza i tubularna atrofija
 MPO – mijeloperoksidaza
 TPE – terapijska izmjena plazme (prema engl. *therapeutic plasma exchange*)

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: DK, MH, MK

PRIKUPljanJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: DK, BC

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: DK

KRITIČKA REVIZIJA: DK, MH, MK

LITERATURA

1. Fukuoka K, Kishimoto M, Kawakami T, Komagata Y, Kaname S. Plasmapheresis for systemic vasculitis. *Ther Apher Dial.* 2022;26(3):493-506.
2. Feehally JFJ, Tonelli M, Johnson RJ. Plasma Exchange. *Comprehensive Clin Nephrol.* 6. izd. London: Elsevier; 2019, str. 1132-40.
3. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S i sur. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-31.
4. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes Glomerular Diseases Work G.* KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100(4S):S1-S276.
5. McAdoo SP, Pusey CD. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(7):1162-72.
6. Colvin RB CA, Cornell LD. *Diagnostic Pathology: Kidney Diseases.* 4. izd. London: Elsevier; 2023, str. 1176.
7. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K i sur. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(10):1628-36.
8. Brix SR, Noriega M, Tennstedt P, Vettorazzi E, Busch M, Nitschke M i sur. Development and validation of a renal risk score in ANCA-associated glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2018;94(6):1177-88.
9. De Vriese AS, Fervenza FC. PEXIVAS: The End of Plasma-pheresis for ANCA-Associated Vasculitis? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(2):307-9.
10. van Daalen EE, Wester Trejo MAC, Goceroglu A, Ferrario F, Joh K, Noel LH i sur. Developments in the Histopathological Classification of ANCA-Associated Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(8):1103-11.
11. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA i sur. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher.* 2023;38(2):77-278.
12. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid M i sur. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;83:30-47.