

# **UTREDNING, BEHANDLING OG OPPFØLGING AV ANCA ASSOSIERTE VASKULITTER**

---

AV  
WENCHE KOLDINGSNES  
OVERLEGE DR. MED

REVMATOLOGISK SEKSJON  
NEVRO-, HUD OG REVMATOLOGISK AVDELING  
UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD NORGE HF

Februar 2018

## Innhold

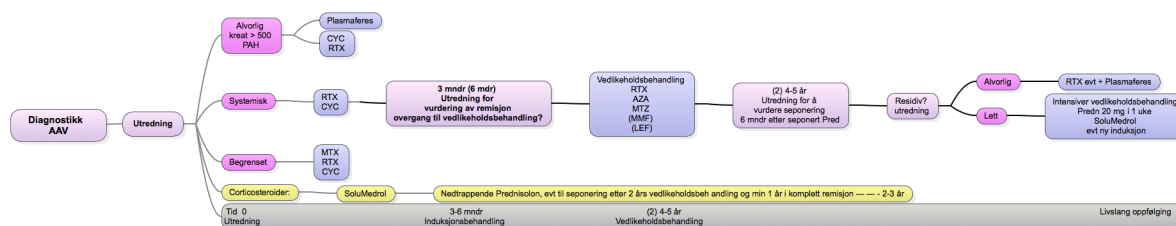
<b>Innhold</b> .....	<b>2</b>
<b>FLYTSKJEMA FOR BEHANDLING AV AAV</b> .....	<b>5</b>
<b>KLINIKK / DEFINISJONER:</b> .....	<b>5</b>
VASKULITT .....	5
GRANULOMATOSE MED POLYANGIITT (GPA):.....	8
EOSINOFIL GRANULOMATOSE MED POLYANGIITT (EGPA).....	10
MIKROSKOPISK POLYANGIITT (MPA) .....	11
<b>UTREDNING</b> .....	<b>12</b>
<b>VURDERING AV SYKDOMSAKTIVITET OG ORGANSKADE</b> .....	<b>15</b>
<b>BVAS:</b> .....	<b>15</b>
"NEW/WORSE" .....	15
"NONE" .....	15
"PERSISTENT DISEASE" .....	15
RESISTENT SYKDOM .....	16
RESIDIV .....	17
ALVORLIG RESIDIV .....	17
LETT RESIDIV .....	17
<b>VDI - ORGANSKADE</b> .....	<b>18</b>
<b>BEHANDLING - GENERELT</b> .....	<b>19</b>
<b>PLASMAFERESE (PE)</b> .....	<b>19</b>
<b>CORTICOSTEROIDER</b> .....	<b>19</b>
<b>INDUKSJON, alternativ 1: RITUXIMAB (RTX)</b> .....	<b>22</b>
BLOD-/URINPRØVER ETTER OPPSTART RTX.....	23
SPESIELLE KOMPLIKASJONER VED RTX.....	23
<b>INDUKSJON, alternativ 2: CYCLOFOSFAMID (CYC)</b> .....	<b>25</b>
DOSEENDRING av CYC relatert til alder / nyrefunksjon .....	26
BLOD-/URINPRØVER ETTER OPPSTART CYC .....	27
<b>INDUKSJON alternativ 3: METHOTREKSAT (MTX)</b> .....	<b>28</b>
BLOD- OG URINPRØVER ETTER OPPSTART MTX,.....	28
<b>INDUKSJON alternativ 4: MYCOFENOLATMOFETIL (MMF)</b> .....	<b>28</b>
<b>BEHANDLING AV RESISTENT SYKDOM</b> .....	<b>29</b>

<b>TILLEGGSBEHANDLING / PROFYLAKSE .....</b>	<b>30</b>
INFEKSJONSPROFYLAKSE .....	30
KVALMEPROFYLAKSE ved CYC .....	30
PROFYLAKSE mot HEMMORHAGISK CYSTITT ved CYC .....	30
ULCUSPROFYLAKSE .....	31
SOPP-PROFYLAKSE.....	31
OSTEOPORSE PROFYLAKSE.....	31
PROFYLAKSE mot INFERTILITET ved CYC.....	31
LOKALBEHANDLING av NESE ved GPA,.....	31
<b>VEDLIKEHOLDSBEHANDLING / OPPFØLGING.....</b>	<b>32</b>
<b>GENERELT .....</b>	<b>32</b>
VARIGHET AV VEDLIKEHOLDSBEHANDLING .....	32
<b>PREDNISOLON.....</b>	<b>33</b>
<b>RITUXIMAB vedlikehold.....</b>	<b>33</b>
<b>METOTREKSAT vedlikehold .....</b>	<b>33</b>
<b>AZATHIOPRIN vedlikehold.....</b>	<b>34</b>
<b>MYCOFENOLATMOFETIL vedlikehold .....</b>	<b>34</b>
TRIMETOPRIM-SULFA (TMS).....	34
<b>OPPFØLGENDE KONTROLLER.....</b>	<b>35</b>
KLINISK STATUS hos spesialist .....	35
LABORATORIEPRØVER.....	35
REGISTRERING AV BIVIRKNINGER OG KOMPLIKASJONER .....	36
LIVSKVALITET/MESTRING .....	36
<b>RESIDIV - BEHANDLING .....</b>	<b>37</b>
<b>ALVORLIG RESIDIV .....</b>	<b>37</b>
<b>LETT RESIDIV .....</b>	<b>38</b>
<b>NYERE/ANNEN BEHANDLING VED AAV .....</b>	<b>39</b>
EGPA .....	39
GPA .....	39
GPA og MPA: KOMPLEMENTHEMMING: C5a reseptor blokker, Avacopan.....	39
<b>ALTERNATIVE REGIMER VED BEHANDLINGSRESISTENS .....</b>	<b>40</b>
<b>REFERANSER.....</b>	<b>41</b>

## **FORKORTELSER**

ANA	Antinuclear antibody
ANCA	Antineutrofil cytoplasma antistoff
AAV	ANCA assosierte vaskulitter
AZA	Azathioprin
BSR	British Society for Rheumatology
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
C3, C4	Complement factor 3 og 4
CHCC	Chapel Hill Concensus Conference
CYC	Cyclofosamid
ECMO	Ekstrakorporal membran oksygenering
eGFR	estimated glomerular filtration rate
EGPA	Eosinofil Granulomatose med Polyangiitt
EUVAS	European Vasculitis Society
GBM	Glomerular basemant membrane
GnRH	Gonadotropin-releasing hormone
GPA	Granulomatose med polyangiitt
HRCT	High resolution computed tomography
MMF	Mycofenolatmofetil
MPA	Mikroskopisk polyangiitt
MPO	Myeloperoxidase
MR	Magnetic resonance
MTX	Methotreksat
PR3	Proteinase 3
RAVE	Rituximab for ANCA-associated vasculitis
RITUXVAS	Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis
RTX	Rituximab
SLE	Systemisk Lupus Erythematosus
TB	Tuberkulose
TMS	Trimethoprim-sulfamethoxazol
UNN	Universitetssykehuset Nord Norge
VDI	Vasculitis Damage Index

## FLYTSKJEMA FOR BEHANDLING AV AAV



Se også: BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis

<sup>1</sup> [http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/suppl/2014/04/11/ket445.DC1/ket445-Full\\_Guidelines.pdf](http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/suppl/2014/04/11/ket445.DC1/ket445-Full_Guidelines.pdf)

Og fra 2016: EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis <sup>2</sup>

<http://ard.bmj.com/content/early/2016/06/23/annrheumdis-2016-209133?paper>

Pas med systemiske vaskulitter krever livslang oppfølging av klinkere med erfaring i behandling av vaskulitter. Pasientene skal følges i det nasjonale kvalitetsregister [NorVas](#).

### KLINIKK / DEFINISJONER:

Definisjoner her er gitt i følge Chapel Hill Consensus Definition 2012 <sup>3</sup>:

### VASKULITT

#### Definisjon

Inflammasjon i vegg av blodkar.

#### SMÅKARSVASKULITT, (AAV tilhører gruppen småkarsvaskulitter)

#### Definisjon

Vaskulitt som i hovedsak affiserer små intraparenchymale arterier, arterioler, kapillærer og venuler. Mellomstore arterier og vener kan også affiseres

#### AAV:

#### Definisjon

Nekrotiserende vaskulitt, med få eller ingen immunedslag, som hovedsakelig affiserer små kar (dvs kapillærer, venuler, arterioler og små arterier) assosiert med MPO-ANCA eller PR3-ANCA. Ikke alle pasienter har ANCA (ANCA negative).

**OBS: de fleste studier er gjort på GPA og MPA, slik at utsagn under ikke nødvendigvis gjelder for EGPA**

## **Mortalitet**

2-puklet dødskurve, <sup>4</sup>

- økt dødelighet første år pga aktiv sykdom og infeksjon
- Igjen økt mortalitet etter ca 8 år pga hjerte-kar sykdom, infeksjon og malignitet.

Standardisert mortalitetsratio (SMR) er i løpet av siste 10-15 år redusert fra ca 4 til 2,6

Prediktorer for redusert overlevelse: <sup>5-7</sup>

- Høy alder
- Initial hjerteaffeksjon
- Initial alvorlig nyreaffeksjon
- Gastro-intestinal affeksjon
- Etablert organskade ved behandlingsstart

## **Morbiditet**

Morbiditeten er betydelig både pga sykdomsrelatert skade og medikamentskade <sup>8</sup>

Lang tid med høydose corticosteroider (Prednisolon > 20mg daglig) gir mye skade <sup>6,9</sup>

Corticosteroider utover 6 mndr øker også infeksjonsrisiko <sup>10</sup>

**Residiv** øker organskade <sup>11</sup>

Faktorer som påvirker residivfrekvens: <sup>11-16</sup>

- GPA har mer residiv enn andre AAV
- PR3 ANCA positive pasienter har mer residiv
- Negativ ANCA ved overgang til vedlikeholdsbehandling, gir mindre residiv <sup>17</sup>
- Stigning i ANCA titer er dårlig markør for residiv,
  - ANCA stigning har best prediktiv verdi hos pasienter som debuterer med alvorlig nyreaffeksjon eller lungeblødning og som behandles med rituximab <sup>18</sup>
  - Ved stigning i ANCA bør man dog være obs på mulig residiv, med oppfølging deretter
- Initial hjerteaffeksjon gir økt risiko for residiv
- Kreatinin > 200 µmol/L ved debut gir færre residiv (jo mer redusert nyrefunksjon ved debut, jo færre residiv)
- For lav intensitet i induksjonsbehandling
  - Jo mindre cyclofosamid, jo mer residiv, vist for GPA – MPA.
  - Jo kortere tid på Prednisolonbehandling, jo mer residiv, også bekreftet i ny metaanalyse av studier etter introduksjon av rituximab (abstract 896 ACR 2017)

- Tidligere studie som viste at kortere tid på **høydose** prednisolon (pred > 20 mg/dgl) ga mer residiv, synes ikke å bli bekreftet i ny, foreløpig upublisert studie fra Nord Norge.
- Kortere tid med vedlikeholdsbehandling gir mer residiv <sup>19</sup> (Azathioprin + Prednisolon i 2 år vs 4 år)
- Reduksjon av vedlikeholdsbehandling
  - økende residiv ses ved nedtrappende immunsuppresjon

## GRANULOMATOSE MED POLYANGIITT (GPA):

### Definisjon

Nekrotiserende granulomatøs inflammasjon som vanligvis affiserer øvre og nedre luftveier, og nekrotiserende vaskulitt som affiserer hovedsaklig små til middels store kar (dvs kapillærer, venuler, arterioler, arterier og vener). Nekrotiserende glomerulonefritt er vanlig.

### Kliniske karakteristika

Sykdommen karakteriseres av vaskulitt og granulomdannelse.

Klinisk finnes både begrenset, i hovedsak granulomatøs form, og systemisk form.

Debutalder: gjennomsnitt 50 år, men variasjon fra barn til > 80 år

Organaffeksjon: <sup>11,16</sup>

øvre luftveier og nyrer	80%
lunge	60-75%
hud / øye / nervesystem	35% (for hvert organsystem)
Hjerte	10-20%,
Mage-tarm kanal	5-10%

### Begrenset form

kan arte seg forskjellig, med kun affeksjon av et enkelt organ (som subglottisk stenose eller retrobulbær granulom med proptose, enkelt granulom i for eksempel nyre eller lunge), eller begrenset til affeksjon av øvre luftveier, uten at pasienten er systemisk syk.

- Ca 50% av pasientene med begrenset GPA er ANCA negative.
- Ved begrenset GPA ses mye residiv og lokal skadeutvikling <sup>20</sup>.

### Systemisk form

Ved systemisk form ses allmennsymptomer, ofte hudvaskulitt, episkleritt, lungeaffeksjon, evt med alveolitt og lungeblødning, og nyreaffeksjon med raskt progredierende nyresvikt.

- Husk, ved GPA kan alle organer affiseres.

### Residiv

GPA har høyest residivfrekvens av de systemiske vaskulitter, ofte kommer residivet innen 2 år, men man kan se residiv etter 10 år i remisjon.

Risikofaktorer for residiv <sup>11,13,16,21,22</sup>

- Generelt har PR3 ANCA positive pasienter mer residiv enn MPO ANCA positive, eller ANCA negative pasienter. Men innen GPA gruppen er denne forskjellen ikke tydelig <sup>23</sup>
- Initial hjerteaffeksjon
- Granulomatøs sykdom versus systemisk vaskulittisk GPA



- Høy alder
- Lav intensitet i induksjonsbehandling
  - Jo mindre cyclofosamid, jo mer residiv
  - Jo kortere tid på Prednisolon, jo mer residiv
- Bærere av gule stafylokokker i nese har mer residiv i øvre luftveier

Færre residiv ses ved:

- Behandling med TMS – gjelder residiv i øvre luftveier <sup>24,25</sup>.
- Jo mer alvorlig nyreaffeksjon, jo mindre residiv <sup>12</sup>

## EOSINOFIL GRANULOMATOSE MED POLYANGIITT (EGPA)

### Definisjon

Eosinofil-rik og nekrotiserende granulomatøs inflammasjon som ofte affiserer luftveier, og nekrotiserende vaskulitt som oftest affiserer små til mellomstore kar, og er assosiert med astma og eosinofili. ANCA er oftere positiv når det foreligger glomerulonefritt.

### Kliniske karakteristika <sup>26-28</sup>

Debutalder ca 50 år, kjønnsfordeling lik.

30-40% er ANCA positiv, oftest MPO-ANCA. ANCA positive pasienter har mer residiv enn ANCA negative.

Eosinofili i blod: Gjennomsnitt  $7,6 \times 10^9/L$ , men verdier  $> 30$  ses.

### Organaffeksjon:

Lunger	91%
Perifere nerver	55%
Nese-bihuler	48% (ofte nesepolypper)
Hud:	40%
Hjerte	27%
Mage-tarm kanal	23%
Nyre	22%

### Spesielle trekk:

- lungeinfiltrater er mer flyktige enn ved GPA og MPA
- mononevritis multiplex er vanlig og krever rask behandling for å unngå langvarig nevropatisk smerter og pareser som komplikasjon
- Hjertereffeksjon bidrar til økt mortalitet i akutt stadiet

## MIKROSKOPISK POLYANGIITT (MPA)

### Definisjon

Nekrotiserende vaskulitt, med få eller ingen immunedslag, som hovedsakelig affiserer små kar (dvs kapillærer, venuler, eller arterioler). Nekrotiserende arteritt som affiserer små og mellomstore arterier kan være tilstede. Nekrotiserende glomerulonefritt er svært vanlig. Pulmonal kapillaritt ses ofte. Granulomatøs betennelse er ikke tilstede.

### Kliniske karakteristika <sup>29-32</sup>

Pasienten er i snitt 10 år eldre enn GPA, gjennomsnittsalder ved debut er 60 år.

Organaffeksjon: (noe varierende tall i ulike studier)

Nyre	79 -100 %
Hud	20-60 %
Perifere nerver	9-58 %
Mage-tarm kanal	18-31 %
Lunge	25-60 %, ofte alvorlig med alveolitt som gir lungeblødning
ENT	36-37 %

MPA har høyere mortalitet enn GPA og EGPA

- Høy alder og alvorlig nyreaffeksjon bidrar til økt mortalitet
- Rask reduksjon av prednisolon bidrar til økt residivfrekvens <sup>33</sup>

## UTREDNING.

### Grundig ANAMNESE og FULL KLINISK UNDERSØKELSE er nødvendig <sup>34</sup>

Bruk BVAS (Birmingham Vasculitis Activity score) for å spørre om aktuelle symptomer

<http://www.vasculitis.org/>

Husk også å lytte etter stenoseulyder, palpere perifere pulser, se etter hudvaskulitt i ankelregion.

### LABORATORIEUNDERSØKELSER - MÅL:

- Stille rett diagnose, utelukke andre diagnoser, først og fremst infeksjon,
- kartlegge utbredelse / organaffeksjonen ved AAV
  
- Diagnostiske overveielser:
  - vaskulitt er en differensialdiagnose i utredning av systemsykdom, multiorgansykdom og ved feber av ukjent årsak
  - aktuelle andre differensialdiagnoser:
    - infeksjon
    - malignitet
    - andre systemsykdommer, inkl. Catastrophic antifosfolipidsyndrom
    - atrialt myxom
    - kolesterol-emboli
    - medikamentreaksjon

### BLODPRØVER

**Tas for å avklare grad av inflammasjon og organaffeksjon. Med tanke på differensialdiagnoser tas også: immunologiske tester og infeksjonsprøver.**

- Hb, lkc, trc, eos og maskinell differensialtelling
- SR, CRP
- urin stix, urin mikroskopi og kvantitering av evt. proteinuri, Albumin –kreatinin ratio.
- kreatinin, urinstoff, eGFR
- ALAT, ALP, albumin, glucose, - Na, K, Ca (bl.a. mtp SoluMedrol)
- ANCA (PR3- og MPO-ANCA), anti-GBM, kryoglobuliner,
- ANA, C3, C4, antifosfolipidantistoff
- IgG, IgA, IgM, immunelektroforese
- Antistoff mot Parvovirus, Hepatitt B og C, TB-quantiferon, evt HIV test
- Lipidstatus



## **RADIOLOGISKE UNDERSØKELSER**

- CT thorax (uten kontrast)
- CT bihuler
- MR orbita ved øyeffeksjon
- Nærmere undersøkelse av annen aktuell organaffeksjon ved CT, MR , evt PET eller angiografi

## **ANDRE ORGANUNDERSØKELSER**

- Obligatorisk:
  - Revmatologisk vurdering
  - EKG
  - Ekkokardiografi ved EGPA (evt MR cor)
    - Ekkokardiografi ellers ved symptomer og/eller forhøyet troponin
  - ØNH-status
  - Beintetthetsmåling (pga planlagt langvarig steroidbehandling)
- Ved symptomer eller funn som antyder organaffeksjon:
  - Øye-status
  - Lungefunksjonstester /bronchoskopi
  - Vurdering av nefrolog
  - EMG, nevrografi
  - Evt andre organundersøkelser

## **VEVSUNDERSØKELSE**

- Biopsi fra minst ett affisert organ:
  - nese / bihuler
  - nyre
  - lunge
  - muskel
  - perifer nerve
  - evt annet affisert organ

## **BAKTERIOLOGISK UNDERSØKELSE**

- Bact.us. nese
- urin bact. us.
- ved hoste: ekspectorat bact us, vurder TB dyrkning
- Ved feber: blodkulturer

## VURDERING AV SYKDOMSAKTIVITET OG ORGANSKADE

### Bruk:

- **BVAS** (Birmingham Vasculitis Activity Score 2003)
- **VDI** (Vasculitis Damage Index)

**BVAS** og **VDI** er validerte sykdomsskår, se The European Vasculitis Society, EUVAS, sin hjemmeside, <http://www.vasculitis.org/>

klikk på "Disease scoring" hvor det finnes nærmere beskrivelse av BVAS og VDI.

Online kalkulator for BVAS, finnes her: <http://golem.ndorms.ox.ac.uk/calculators/bvas.html>

### BVAS:

Skår kun symptomer og funn som skyldes aktiv vaskulitt. **BVAS** er ikke et symptomskår over alt pasienten angir, men et skår av det som lege mener skyldes aktiv pågående vaskulitt (BVAS gir max 63 poeng)

Ekskluder andre årsaker:

- Infeksjoner, hypertensjon, allergi, etc
- Varig skade av tidligere aktiv vaskulitt eller av behandling, skal skåres i VDI ikke i BVAS

### "NEW/WORSE"

- Brukes dersom det finnes behandlingsindikasjon for minst en av de avkryssede tilstander
- Første gangs skåring, ved debut:
  - skår alt som skyldes vaskulitt som "new/worse" selv om det har vart i > 3 mdr

### "NONE"

avkryssing innebærer en eller flere av følgende:

- ingen patologi i organsystemet
- symptomer/funn har vart i > 3 mndr (skåres i VDI).
  - Men, dersom du mener at symptomet/funnet må behandles, skal det skåres i BVAS.
- Et symptom/funn som har vært tilstede i løpet av de siste 3 mndr, men som ikke er tilstede ved undersøkelsen, skåres "none"

### "PERSISTENT DISEASE"

gir max 33 poeng i BVAS, og krever avkryssing nederst til høyre i papirskjema eller i separat boks i GTI/NorVas register.

Persisterende sykdom innebærer:

- all patologi som finnes er kronisk og skyldes lavgradig pågående vaskulitt
- og har vært tilstede i de siste 3 mndr,
- og der skal ikke være noen funn eller symptomer som er nye eller forverrede
- Eksempel: pas er i inklusjonsbehandling, men ennå ikke kommet i remisjon

Før endelig BVAS skåring kan det være nødvendig å avvente utvikling/avklaring, f.eks

- Svar på spesialundersøkelser
- utvikling av symptomer,

for eksempel for å kunne skille infeksjon fra aktiv vaskulitt i øvre luftveier.

Lag et notat (kan skrives i tekstfeltet "Annet" i GTI/NorVas skjema), og korreger skåring ved neste kontroll.

## REMISJON

Det finnes ingen konsensus internasjonalt for definisjon av remisjon, men de fleste angir:

- **komplett remisjon:**
  - **BVAS = 0 og Prednisolon  $\leq$  7,5 mg<sup>35</sup>,**
    - denne definisjonen anbefaleseller (BSR guidelines)
  - On drug remission:
    - Prednisolone < 10mg & BVAS  $\leq$  1 for  $\geq$  6 months.
  - Drug-free remission
    - $\geq$  6 months off all treatment<sup>1</sup>eller (RAVE study)
  - BVAS = 0 and no Prednisolone for 4 weeks<sup>36</sup>
- **vedvarende ("sustained") remisjon:**
  - **BVAS = 0 i  $\geq$  6 mndr**
- **partiell remisjon:**
  - **Bedring i BVAS med minst 50%, men BVAS > 0**

## RESISTENT SYKDOM

- 1 Ingen bedring eller forverring i løpet av første 4 uker.
  - eller
- 2 Manglende respons, dvs  $\leq$  50% reduksjon i BVAS etter 4-6 uker og/eller manglende på bedring i minst én major affeksjon (◆ i BVAS) i løpet av 4-6 uker
  - eller
- 3 Kronisk persisterende sykdom med min 1 major affeksjon (◆ i BVAS) eller 3 minor affeksjon etter 8 ukers behandling<sup>37</sup>
  - eller



#### 4 Forverring eller ny manifestasjon ved pågående behandling med Predn $\geq$ 20 mg/dag

Ved resistent sykdom, vurder alltid følgende spørsmål:

- Er den primære diagnose rett?
- Er behandlingen optimal, dvs: Har man nådd måldoser i behandlingen?
- Skyldes det aktuelle en aktiv sykdom eller kan det være skadeutvikling?
- Kan det aktuelle skyldes infeksjon, annen komorbiditet eller malignitet ?

### RESIDIV

**Vurderes kun etter at pas er kommet i remisjon.**

Vanligvis kreves

- Allensymptomer : 2 av følgende (kan mangle med begrenset, lokalisert sykdom)
  - Feber
  - Nattesvette
  - Vekttap
  - Sykdomsfølelse
- Førhøyet CRP

### ALVORLIG RESIDIV

- Ny eller gjentatt sykdomsaktivitet (etter oppnådd i remisjon) i et livsviktig organ, som truer organfunksjon og som krever intensiv behandling
- Andre årsaker til organaffeksjon, spesielt infeksjon skal være utelukket.
- Organmanifestasjon markert med  $\blacklozenge$  i BVAS, betyr "major item" og definerer alvorlig residiv
- Også annen alvorlig manifestasjon som legen bedømmer til å kreve full induksjonsbehandling, vil registreres som alvorlig residiv.
- Eksempler på andre tilstander enn de som er merket  $\blacklozenge$  i BVAS:
  - Klinisk, radiologisk eller bronkoskopisk tegn på lungeblødning eller store granulom m/u kavitet (biopsi kan være nødvendig for uavklarte fortetninger).
  - Truet syn/plutselig synstap, signifikant proptose som ved økende orbita granulom.
  - Signifikant subglottisk eller endobronkial stenose.
  - Ny multifokal lesjon på cerebral MR som gir mistanke om cerebral vaskulitt/meningitt
  - Gastro-intestinal blødning eller perforasjon.

### LETT RESIDIV

- Tegn på residiv eller ny vaskulitt (etter oppnådd remisjon) i ikke-livsviktig organ,
- og som krever forbigående intensivering av behandling.

- Eksempel, forutsatt at det skyldes aktiv vaskulitt:
  - Neseblødning med skorper og smerte,
  - Ny redusert hørsel,
  - Aktivt nasal ulcerasjon eller prolifererende nasal masse v/endoskopi.
  - Orale ulcera
  - Utslett
  - Myalgi, artralgi, artritt (må skilles fra kroniske symptomer f.eks ved fibromyalgi eller artrose)
  - Episkleritt eller skleritt.
  - Lunge symptomer uten eller med minimale radiologiske forandringer (hoste, dyspnoe)

## VDI - ORGANSKADE

Skill mellom aktiv vaskulitt og skade (BVAS versus VDI)

- **BVAS**
  - All skåring gjelder aktiv vaskulitt
- **VDI** skårer "permanent skade" (dersom skåret én gang, vil poenget alltid beholdes)
  - VDI skårer alle "Non-healing scars", som har oppstått etter debut av sykdom
  - Skaden eller symptomet skal ha stått i min. 3 mndr
    - Eksl: hjerteinfarkt, operasjoner og lignende (men skåres etter 3 mndr)
  - Man skårer alle skader som oppstår etter debut av sykdom, ikke bare vaskulitt-relatert skade.
  - Skår forandringer som har vart i 3 mndr selv om de deretter går tilbake (eks: hudulcera)

Eksempel på symptomer som skal skåres i VDI og ikke i BVAS:

- 1) Skorper og tetthet i nese, -  
Hvis det representerer skadet slimhinne, og ikke aktiv vaskulitt
- 2) Nevropatiske symptomer, som representerer nerveskade og ikke ny aktiv vaskulitt  
gir ofte langvarige symptomer, som skyldes den initiale skade

## BEHANDLING - GENERELT

Man skiller mellom induksjonsbehandling for å få pasienten i remisjon (uten tegn på aktiv sykdom) og etterfølgende vedlikeholdsbehandling. Induksjonsbehandlingen er mer intensiv enn vedlikeholdsbehandlingen som skal bevare remisjon og hindre residiv. <sup>38</sup>

	Induksjonsbehandling	Vedlikeholdsbehandling
Mål	Komplett remisjon (BVAS = 0)	Bevare komplett remisjon
Varighet	3-6 mndr	Min 2 år, ny studie tilsier min. 4 år opptil 5 år eller lengre ved GPA og/eller PR3-ANCA pos, spesielt etter residiv.

**Mål for behandling: komplett remisjon (BVAS = 0) innen 3 mndr, og vedvarer i ≥ 6 mndr.**

### PLASMAFERESE (PE)

gis som tillegg til standard induksjonsbehandling til alvorlig syk pasient, definert som

- alvorlig nyreaffeksjon: kreat > 500 µmol/L og/eller
- lungeblødning
  - det mangler dokumentasjon for at PE er nyttig ved lungeblødning, men internasjonal studie (PEXVAS) søker bl.a. å gi svar på det, resultater forventes i 2018 <sup>39</sup>

Plasmaferese gis som 60 ml/kg x 7 over 2 uker <sup>40-42</sup>

### STANDARD INDUKSJONSBEHANDLING

Består av corticosteroider + immunsuppresjon, enten ved cyclofosamid, rituximab eller methotrexat + ulike typer "støttebehandling"

### CORTICOSTEROIDER

**Alle pasienter skal ha corticosteroider., men kortest tid med høy dose.**

- Det er sett økt residivfrekvens ved rask reduksjon av prednisolon <sup>15</sup> Dette er bekreftet i ny meta-analyse som inkluderer RTX-studier: Studieprotokoller som avslutter Prednisolon innen 1 år, har mer residiv enn de som ikke har stoppdato for prednisolon (abstract 896 ACR 2017)
- Langvarig høydose predn. gir økt infeksjonsrisiko (eks predn > 20 mg i > 2,5 mndr). <sup>11</sup>

- Mesteparten av medikamentrelatert skadeutvikling er steroid-relatert (osteoporose, diabetes, vektøkning, hypertensjon, cataract , glaucom, ulcus pepticum –
  - pasient må informeres om dette.
- Tidligere funn i studie fra Nord Norge om at kort tid (< 2,75 mndr) på Prednisolon >20 mg, gir mer residiv, er ikke bekreftet i ny etterfølgende AAV-studie over 15 år i Nord Norge.
- Pga økt fare for skade og komplikasjoner ved høye doser steroider, er det nå internasjonalt et klart mål å redusere tid på høye doser Prednisolon. Dette medfører at vi endrer UNN protokoll for steroidbehandling, også for å nå mål om Prednisolon dose på max 7.5 mg etter 12 uker, se under.

### Nyhet:

Det pågår studier i UK (2 sentra i London) som gir kun 2 ukers behandling med kortikosteroider i induksjonsregimet. Så langt ser det ut til å gi like god remisjon som ved ordinær behandling. Imidlertid er ikke antallet og observasjonstiden så lang at man kan si noe om det endrer risiko for residiv. (Abstract fra ANCA Workshop, Tokyo 2017).

## Behandlingsprotokoll:

Start med **Metylprednisolon** 500-1000 mg i.v. i 3 påfølgende dager  
Fortsett med nedtrappende **Prednisolon** fra 0,5-1 mg /kg/dg .

### Nedtrapping av prednisolon.

Det finnes ulike regimer for nedtrapping av Prednisolon

BSR 2014 : 15 mg etter 12 uker <sup>1</sup>.

EULAR 2007 (conducting studies) ved remisjon/etter 12 uker skal prednisolon dosen være max 7.5 mg <sup>35</sup>

EULAR 2016: 7,5-10 mg etter 12 uker, men i praksis har man først oppnådd dosen etter 19 uker <sup>2</sup>

### Gammel UNN protokoll for Prednisolonbehandling (daglig dose):

Systemisk sykdom Startdose > 30 mg, max 1mg/kg, (max 60 mg):	Begrenset / moderat sykdom Startdose ≤ 30 mg:
<b>reduser hver 2. uke med:</b>	
10 mg - til 30 mg, 5 mg - til 20 mg 2,5 mg - til 10 mg, 1,25 mg - til 0-5 mg v/6 mndr	2,5 mg - til 10 mg 1,25 mg - til 0-5 mg v/6 mndr

## NYE EUVAS STUDIER med høy- og lavdoserte regimer og Ny UNN protokoll

Doser = daglige doser

Uke	Høydose			Lavdose		
	Ny UNN	EUVAS		EUVAS		Ny UNN
		Vektjustert dose (mg/kg) *	Aktuell dose, mg (eks 60kg's person)	Vektjustert dose (mg/kg) *	Aktuell dose, mg (eks 60kg's person)	
0	60	1,0 (max 60mg)	60	0,5	30	30
2	40	0,75	40	0,4	25	25
4	30	0,5	30	0,35	20	20
6	20	0,375	22,5	0,3	17,5	15
8	15	0,25	15	0,25	15	10
10	10		12,5		12,5	7,5
12	7,5		10		10	5
14	5	Reduksjon innen 6 mndr til 5		Reduksjon innen 6 mndr til 5		5
fortsett 5 mg i 2-3,5 år, deretter vurderes langsom seponering av Prednisolon						

\*Avrund dose ned til nærmeste 5 mg ved doser > 20 mg, og ned til 2,5 mg ved doser < 20 mg

## OVERSIKT OVER ULIKE ALTERNATIVER FOR IMMUNSUPPRESJON (studier av GPA/MPA)

VED INDUKSJONS- OG VEDLIKEHOLDSBEHANDLING (detaljert behandlingsopplegg, se under)

Induksjonsbehandling		Vedlikeholdsbehandling		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ved debut er RTX og CYC likeverdige</li> <li>Ved residiv er RTX best</li> </ul> Argumenter for å foretrekke det ene alternativ framfor det andre er oppført		<ul style="list-style-type: none"> <li>RTX er bedre enn AZA</li> <li>MTX og AZA er likeverdige</li> <li>MMF er dårligere enn AZA</li> </ul>		
Alternativ 1	Alternativ 2	Alternativ 1	Alternativ 2a	Alternativ 2b
<b>Rituximab (RTX)</b> Alle residiv Unge kvinner/bevare fertilitet PR3-ANCA positiv Tidligere cancer Annen kontraindikasjon for CYC	<b>Cyclofosamid (CYC)</b> MPA, med alvorlig nyreaffeksjon (?)	<b>Rituximab (RTX)</b> skal ikke kombineres med annet DMARD	<b>Azathioprin (AZA)</b> foretrekkes framfor MTX v/nyreaffeksjon m/kreatinin $\geq 130 \mu\text{mol/L}$	<b>Methotrexat (MTX)</b>
Alternativ 3	Alternativ 4	Alternativ 4		Alternativ 5
<b>Methotrexat (MTX)</b> Mild/begrenset sykdom uten truet organfunksjon	<b>MMF</b> Mild/begrenset sykdom uten truet organfunksjon	<b>Mycofenolatmofetil (MMF)</b> v/kontraindikasjon for AZA og MTX		<b>Leflunomid (LEF)</b>

## INDUKSJON, alternativ 1.

## RITUXIMAB (RTX)

36,43,44

Data fra RAVE-studien <sup>13,36</sup> indikerer at RTX er bedre enn CYC for induksjon av remisjon hos pasienter som er PR3-ANCA positive <sup>45</sup>, og RTX gir mindre residiv hos PR3-positive pasienter. Dose og hyppighet av dosering er ikke endelig avklart for RTX. Ved de randomiserte studier, har man brukt såkalt "lymfomprotokoll" ved induksjon (375 mg/m<sup>2</sup> overflate gitt én gang pr uke i 4 uker). De fleste sentra bruker dog RA-protokoll (1000 mg i.v. x 2, gitt med 2 ukers intervall) som anses likeverdig <sup>46</sup>. En del sentra har prøvd ut lavere doser med, så langt, vellykket resultat (se under "Andre RTX regimer").

- Start med **Metylprednisolon** 500-1000 mg x 1 daglig i 3 dager. (infusjon i løpet av 30 min)
- Fortsett med nedtrappende Prednisolon som beskrevet tidligere.

### Normal PROSEDYRE:

- Rituximab
  - 1000 mg i.v. x 2, gitt med 2 ukers intervall
  - 30-60 min. før infusjon av rituximab gis:
    - 1g paracetamol
    - 10 mg cetirizin p.o.
    - 125 mg methylprednisolon (Solu-Medrol®) i 100 ml NaCl 9 mg/ml i.v. over 15 min.
  - Andre RTX induksjonsregimer
    - 375 mg/m<sup>2</sup> overflate x 1 pr uke i 4 uker (lymfomprotokoll, brukt i randomiserte studier (RAVE og RITUXVAS)
    - 375 mg/m<sup>2</sup> overflate gitt kun en gang, vist å være like god som dosert 4 ganger ved AAV, men ikke ved SLE <sup>47</sup>

### VED TRUET ORGANFUNKSJON:

- Intensivpasienter kan behandles med RTX + Predn alene (uten CYC), :
  - gi 3 SoluMedrol pulser, Plasmaferese, høydose Gammaglobulin og RTX, også i tilfeller med respiratorbehandling /ECMO (ref: David Jayne, Cambridge)
- Vurder å gi tillegg av CYC 15 mg/kg i.v puls hver 2. uke, 2-5 ganger
- DAH (diffuse alveolar hemorrhage) <sup>48</sup>
  - Ny retrospektiv studie gir ikke støtte til PE ved lungeblødning.
  - RTX er bedre enn CYC mht. å indusere remisjon ved DAH; overlevelse: RTX = CYC

## BLOD-/URINPRØVER ETTER OPPSTART RTX

Prøver tas for å oppdage bivirkninger og komplikasjoner til behandling og etter hvert for å oppdage tidlige tegn på residiv.

**OBS: før oppstart**, ta blodprøver som under "Utredning". **Husk spesielt IgG, IGA, IgM.**

- Blodprøver hver 2. uke i 3 mndr
  - Hb, lkc, trc, maskinell diff.
  - CRP
  - Urin stix og mikroskopi
  - Kreatinin, Urin protein, Albumin-kreatinin ratio
  - ALAT, ALP, albumin
- Hver 3. mnd. i 2 år, senere min. hver 6. mnd:
  - Hb, lkc, trc, maskinell diff.
  - CRP
  - Urin stix og mikroskopi
  - Kreatinin, Urin protein, Albumin-kreatinin ratio
  - ALAT, ALP, albumin
  - ANCA (PR3- og MPO-), IgG, IgA, IgM
  - **B-celler**
    - T-/B-/NK- lymfocytter tas før behandling med RTX.
    - Kvantitering av B-celler (CD19/CD20-celler) anbefales
      - etter 3 og 6 mndr,  
evt også videre hver 6. mnd under/etter RTX behandling (det kan være nyttig å vite når B-celler er tilbake)
      - ved infeksjonsproblem (residiverende /langvarig/alvorlig infeksjon)

## SPESIELLE KOMPLIKASJONER VED RTX

**Hypogammaglobulinemi, risiko øker ved:** <sup>49-51</sup>

- Lav IgG ved start av RTX
- Høy kumulativ dose CYC forut for RTX

**Økt infeksjonsrisiko:** <sup>52,53</sup>

Risikofaktorer

- Høy kumulativ dose CYC forut for RTX
- Stort fall i IgG etter første behandlingssyklus.
- Tidligere alvorlig lunge- eller nyreaffeksjon
  - OBS Alvorlige lungeinfeksjoner ses spesielt ved strukturelle lungeforandringer
- Sannsynligvis skal man være spesielt obs ved hypogammaglobulinemi, IgG < 50% av nedre normalgrense

## Tiltak

Tiltak ved hypogammaglobulinemi +/- infeksjon

- Utsett neste RTX i 2-4 uker som en første sjekk om hypogamma er vedvarende,
- Reduser dose til 500 mg dersom 1000mg har vært gitt tidligere,
- vurder seponering.

Tiltak ved hypogammaglobulinemi og infeksjon

- Behandle infeksjon på vanlig måte
- Gi substitusjon med høydose gammaglobulin i.v. (Kiovig®/Octagam®) 0,4 g/kg (25-35 g) hver 3.-4. uke
  - behandlingsmål for IVIG: IgG 8-10 g/L før neste dose
- Overgang til pasientadministrert s.c. infusjon av immunglobulin (Gammanorm® / Hizentra®) x 1-2/uke, når det er klart at det blir langtidsbehandling (dvs. IgG faller raskt når man øker intervall for IVIG).
- (Erfaring fra UNN tilsier at svært få pasienter kan stoppe med immunglobulin-tilskudd, hvorfor noen vil vurdere subcutan infusjon fra starten av).

Dersom infeksjon og/eller IgG < 3g/L, **og** aktiv sykdom :

- Behandle infeksjon
- Fortsett RTX i dose 500 mg og gi substitusjon med høydose gammaglobulin (Kiovig®/Octagam®) 0,4 g/kg (25-35 g) hver 3.-4. uke, med overgang til s.c. infusjon som over, når pasienten er i remisjon.
- Høydose IVIG har en viss immundepende effekt som s.c. infusjon ikke har

## Indikasjon for substitusjonsbehandling med immunglobulin

1. Residiverende infeksjoner tross antibiotika ved hypogammaglobulinemi
2. IgG < 3g/L, selv uten residiverende infeksjon (ingen konsensus på dette)

## Neutropeni: <sup>54</sup>

man kan se neutropeni tidlig, innen 2 uker fra RTX dose, og seint, 2-5 mndr etter gitt RTX (late onset neutropeni)

Tiltak:

- Ingen infeksjon: Se an tilstanden, den går over uten behandling i løpet av 2-3 uker.
- Dersom infeksjon, må denne behandles på vanlig måte

RTX behandling kan gjentas uten at neutropeni nødvendigvis oppstår igjen.



## INDUKSJON, alternativ 2:

## CYCLOFOSFAMID (CYC)

Da CYC ble introdusert som behandling ved GPA, ble det gitt som tablett p.o både i induksjons- og vedlikeholdsbehandling. Langtidsoppfølging viste klart økt forekomst av malignitet, spesielt blærecancer (33 ggr økt risiko) <sup>55</sup>

I forsøk på å gi behandling som ga mindre kumulativ dose med CYC, ble pulsbehandling innført mange steder. Dose og administrasjon av CYC har derfor variert fra senter til senter. <sup>22,56</sup>

Ved daglig tablett-behandling blir den kumulative dose ca 2 ganger det man får ved pulsbehandling. Det er også funnet mer leukopeni og mer infeksjoner ved daglig p.o. CYC. Derimot er det mindre residiv ved p.o. CYC enn i.v. puls på lang sikt. Også dette relateres til høyere kumulativ CYC dose ved daglig tablettbehandling.

### Behandlingsprotokoll:

Start med **Metylprednisolon** 500-1000 mg x 1 daglig i 3 dager. (infusjon i løpet av 30 min)

Fortsett med nedtrappende Prednisolon som beskrevet tidligere.

Ved relativt resistent sykdom kan Prednisolon 50 mg x 3 fordelt over 24 timer vurderes ved påfølgende i.v. CYC-pulser

**1. valg:** I.v. pulsbehandling med CYC , dosering, se under.

**2. valg:** Daglig p.o. CYC , dosering

2 mg/kg (max 200mg/dg) i 3 mndr (dersom ikke remisjon etter 3 mndr, fortsett til remisjon med 2 mg/kg/dg).

Etter 3 mndr/remisjon fortsett evt med redusert dose, 1,5 mg/kg/dg, i 3 mndr.

### 1. valg: CYC i.v puls etter UNN-protokoll:

Puls nr	Uke nr	Puls-intervall	Dose max: 1200mg	Administrasjon
Induksjon Puls 1-8	0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14	2 uker	15 mg/kg (0,6 g/m <sup>2</sup> )	i.v. i løpet av 30 min
Puls 9-12 kan sløyfes dersom pas er i komplet remisjon ved 3 mndr. Gå rett over på vedlikeholdsbehandling				
Fortsatt induksjon /Stabilisering av remisjon Puls 9-12	17, 20, 23, 26	3 uker	15 mg/kg (0,6 g/m <sup>2</sup> )	intravenøst i løpet av 30 min

## Doseringsfrekvens av CYC puls : UNN protokoll versus EUVAS protokoll

UNN protokoll: 8 pulser med 2 ukers intervall.

EUVAS protokoll 3 pulser med 2 ukers intervall, og så pulser med 3 ukers intervall.

Begrunnelsen for flere pulser med 2 ukers intervall er at langtidsoppfølging av EUVAS studier viser økt residiv ved mindre intens immunsuppresjon initialt. Lavere kumulativ CYC dose i induksjon, gir mer residiv, også vist i UNN-studier. <sup>11,22</sup>

### MERKNADER vedr pulsbehandling:

- **Ved alvorlig AAV, vurder å gi pulser hyppigere, evt halv dose ukentlig:**

Gi neste CYC puls etter 10-12 dager, forutsatt Lkc > 4,0 og kurven for Lkc ikke er fallende

- følg derfor utvikling av leukocytter mtp å finne nadir (laveste verdi) før ny dose.
- ikke gi ny dose på fallende kurve for leukocytter når verdien er nær nedre normalgrense (man må være forbi nadir før neste dose gis).

- **CYC peroral puls er et alternativ for pasienter som har problem med å komme til sykehus:**

- Gi samme totaldose i tabletter som ved i.v. puls, men dosen fordeles over 3 påfølgende dager

### DOSEENDRING av CYC relatert til alder / nyrefunksjon

(ref EUVAS studier)

Alder (år)	CYC i.v. puls (mg/kg) (Max 1200mg)		CYC daglig p.o. (mg/kg/dg) (Max 200mg/dg) (avrund ned til nærmeste 25 mg)	
	Kreat ≤ 300(µmol/L) eller eGFR > 30 (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Kreat > 300 eGFR: ≤ 30	Kreat ≤ 300 eGFR > 30	Kreat > 300 eGFR: ≤ 30
< 60	15	12,5	2	1,5
60 – 70	12,5	10,0	1,5	1,25
> 70	10,0	7,5	1,25	1,0

### BEINMARGSHEMNING

- CYC pulsbehandling utsettes til
  - lkc  $\geq 4,0 \times 10^9/L$
  - neutrofile gran.c  $\geq 2,0 \times 10^9/L$
  - trc >140 x 10<sup>9</sup>/L
  - Dersom cytopeni residiverer, reduser CYC pulsdose med 33 %
- Lave nadir verdier, reduser CYC dose:
  - Lkc nadir 1-2 x 10<sup>9</sup>/L eller neutrofil nadir 0,5-1,0 x 10<sup>9</sup>/L -> reduser CYC med 40%
  - Lkc nadir 2-3 x 10<sup>9</sup>/L eller neutrofil nadir 1,0-1,5 x 10<sup>9</sup>/L -> reduser CYC med 20%

## ALVORLIG INFEKSJON

- Utsett CY - puls til infeksjonen er sanert

## BLOD-/URINPRØVER ETTER OPPSTART CYC

Hensikten er kontroll mtp bivirkninger og komplikasjoner til behandling, og på sikt for å oppdage tidlige tegn på residiv

Prøver før hver CYC puls

- Hb, lkc, trc, maskinell diff.
- CRP
- Urin stix og mikroskopi
- Kreatinin, Urin protein, Albumin-kreatin ratio
- ALAT, ALP, albumin
- ved første 3 pulser tas også Hb, lkc, trc etter 7-10 dager for å få kontroll på når nadir (laveste verdi) inntreffer.

Hver 3. mnd i 2 år, senere hver 6. mnd:

- Hb, lkc, trc, maskinell diff.
- CRP, SR
- Urin stix og mikroskopi
- Kreatinin, Urin protein, Albumin-kreatin ratio
- ALAT, ALP, albumin, glucose (evt HbA1c)
- ANCA (PR3- og MPO-), IgG, IgA, IgM,
- **OBS økt risiko for hudcancer og blærecancer etter CYC :**
  - Gi informasjon om beskyttelse mot UV-stråler
  - Ta urin cytologi hver 6. mnd
    - Ved patologi , kontroll urin cytologi
  - Henvis til cystoskopi ved
    - fortsatt patologi i 2 påfølgende urin cytologi,
    - nonglomerulær hematuri (utelukk infeksjon og urolithiasis)

### INDUKSJON alternativ 3:

### METHOTREKSAT (MTX)

MTX kan vurderes ved begrenset affeksjon, uten truende organaffeksjon <sup>57,58</sup>.

Men langtidsoppfølging viser at residivfrekvens er høyere enn ved induksjon med CYC, og totalt sett fikk de MTX-behandlede pasienter mer immunsuppresjon.

→ MTX synes derfor ikke å være det optimale induksjonsregime

#### PROSEDYRE:

- Vurder start med **Metylprednisolon** 500-1000 mg x 1 daglig i 3 dager. (infusjon i løpet av 30 min).
- Fortsett med nedtrappende **Prednisolon** som beskrevet tidligere.
- **Methotreksat** p.o eller s.c.
  - MTX s.c. er å foretrekke, for bedre og mer stabil blodverdi
  - 0,3 mg/kg/uke (20-25 mg), trappes opp over max. 4 uker
    - Husk kontroll av leverprøver
    - Informer om alveolitt som mulig komplikasjon
- Folsyre 1mg dgl

#### BLOD- OG URINPRØVER ETTER OPPSTART MTX,

- som ved RTX, men uten B-celler

### INDUKSJON alternativ 4:

### MYCOFENOLATMOFETIL (MMF)

Foreløpige resultater fra studie som sammenligner CYC med MMF som induksjonsbehandling ved ikke-livstruende residiv ved AAV, foreligger ([Rheumatology 2017;56;suppl 3:iii16:abstract SY6\\_5](#), ved ANCA Workshop Tokyo 2017) og viser at MMF er dårligere mht å inducere remisjon, jo høyere BVAS er. Det var ikke-signifikant mer residiv i MMF gruppen en i CYC gruppen.

MMF kan kun anbefales som induksjonsbehandling ved mindre alvorlig sykdom og hvor bedre alternativer ikke kan brukes.

## BEHANDLING AV RESISTENT SYKDOM

Resistent sykdom defineres som: ingen bedring, eller forverring, i løpet av første 3 mndr. av induksjon, eller som forverring eller ny manifestasjon ved pågående behandling med Predn  $\geq$  20 mg/dag.

Pas med resistent sykdom bør behandles på Universitetssykehus.

- **Metylprednisolon** 1g i.v. dgl i 3 dager, eller prednisolon 1 mg/kg i 1 uke
  - +
    - **Dersom det brukes CYC puls:**
      - Skift til Rituximab (anbefalt fra BSR)
      - Alternativt kan man intensivere CYC behandling (obs beinmargspåvirkning)
        - gi høyere dose CYC puls, eller puls etter 10-12 dager eller
        - CYC p.o. 2 mg/kg (obs gir høy kumulativ dose)
    - **Dersom det brukes RTX**
      - Vurder å gi 2-5 pulser CYC i tillegg
    - **Dersom det brukes MTX**
      - Skift til RTX
    - **IVIG som tillegg** vurderes, spesielt ved lave immunglobuliner

## TILLEGGSBEHANDLING / PROFYLAKSE

### INFEKSJONSPROFYLAKSE

- **Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMS) (160+800 mg x 2, = 2 tabl. x 2 )**
  - Full behandlingsdose reduserer residivfrekvens i øvre luftveier ved GPA <sup>24</sup>.
    - TMS seponeres ved MTX behandling pga interaksjoner og økt toksisitet,
    - annen antibiotika kan vurderes.
- **Pneumocystis jiroveci pneumoni**
  - Profylakse hos sterkt immunsupprimert pasient (under behandling med cyclofosamid og /eller rituxmab og 4 uker etter seponering),  
Ett av følgende alternativer:
    - TMS 1 tbl daglig
      - eller i spesielle tilfeller:
        - 2 tbl hver 2. dag ved MTX (ikke på MTX-dag) – i følge BSR
        - 1 tabl hver annen dag ved sterkt redusert nyrefunksjon (konferer nefrolog)
    - Dapsone 100 mg x 1 dgl
    - Pentamidin inhalasjon 300 mg x 1 pr mnd
    - Atovaquone 1500 mg x 1 dgl
- **Vaksiner**
  - Influensa-vaksine årlig
  - Pneumokokk-vaksine tidligst mulig,
    - min 2 uker før RTX,  
om ikke fullvaksinert, utsett videre vaksiner i 4 mndr etter RTX dose
  - Vurder andre vaksiner (drepte vaksiner) for pasienter som reiser mye ut i verden
  - Varicella/Herpes zoster vaksine er levende (svekket) og skal ikke gis til immunsupprimerte.

### KVALMEPROFYLAKSE ved CYC

- Ondansetron (Zofran ®) eller tropisetron (Navoban®)
  - Første dose gis i.v. like før CYC, deretter full døgndose p.o. i 3-5 dager

### PROFYLAKSE mot HEMMORHAGISK CYSTITT ved CYC

- **Mesna**
  - (Urometixan ®) i.v. ved tid 0, 4 og 8 time etter CY puls i.v., hver dose er da 20% av CYC dose.

- Uromitexan p.o. (drikkes i saft, straks ampullen er åpnet, eller tas som tablett):  
2 timer før CYC, og 2 og 6 timer etter CYC. Hver p.o.-dose er 40% av CYC dose.
- **Hydrering**
  - Etter hver i.v. CYC puls gis min. 1000 ml NaCl 0,9 %, el Glucose 5 % i.v. over 2 t.
  - og pas oppfordres til å drikke min 1000 ml ekstra væske
  - Ved hver p.o. puls CYC oppfordres pas til å drikke 1000 ml ekstra væske hver av de 3 dager (+ Mesna som kan gis som tabletter)

## ULCUSPROFYLAKSE

- Ranitidin 150 mg vesp gis i induksjonsfasen
- Evt mer intensivert behandling i form av større dose ranitidin eller protonpumpehemmer

## SOPP-PROFYLAKSE

- ikke rutinemessig.
- Ved symptomer gis nystatin mikstur

## OSTEOPORSE PROFYLAKSE

- Cacium og vit D (Calcigran forte®),
- Evt Bisfosfonat etter vanlige retningslinjer

## PROFYLAKSE mot INFERTILITET ved CYC

- Kvinner: GnRH analoger (Zoladex®, Eligard®) vurderes (brukes lite)
- **Menn: frys ned sæd før behandling med CYC**

## LOKALBEHANDLING av NESE ved GPA,

gjelder pasienter med nese-bihuleaffeksjon som plages med tetthet og skorper

- Saltvannskylning x 1-2 dgl
- I perioder: corticosteroid-nesespray
- Mupirocin 2% salve x 1-2 etter skylning (Bactroban® kan søkes på registreringsfritak)
- Oljespray kan forsøkes ved mye skorper
- Terra-Cotril Polymyxin B® øredråper til bruk også i nesen, er nyttig hos noen pasienter

## VEDLIKEHOLDSBEHANDLING / OPPFØLGING

### GENERELT (basert i hovedsak på studier utført på GPA-MPA)

- Rituximab i monoterapi (evt + Prednisolon) har vist gode resultater, med signifikant færre residiv enn ved AZA <sup>63</sup>.
- Methotreksat (MTX) og azathioprin (AZA) anses som likeverdige, <sup>59</sup>
- Ved alvorlig nyreaffeksjon bør AZA foretrekkes framfor MTX
- Mycofenolatmofetil (MMF) (CellCept®) gir mer residiv enn AZA, <sup>64</sup>, men kan brukes når MTX og AZA er kontraindisert, spesielt ved nyreaffeksjon <sup>65</sup>.
- Leflunomid i dose 20-30 mg daglig er alternativ ved kontraindikasjon for MTX, AZA og MMF, men gir ofte mer bivirkninger <sup>66,67</sup>.

### VARIGHET AV VEDLIKEHOLDSBEHANDLING

Inntil 2017 var konsensus internasjonalt at man burde vurdere seponering av vedlikeholdsbehandling etter 2 år. Dog var mange klinikere enige om at PR3-positive pasienter og MPO-positive GPA-pasienter har økt residivfare og her kunne det være aktuelt med vedlikeholdsbehandling opptil 5 år eller lenger <sup>12,13,45</sup>

En ny studie, "REMAIN" publisert i 2017, viser signifikant færre residiv hos pasienter som fikk 4 års vedlikeholdsbehandling (AZA og predn) versus pasienter som seponerte etter 2 år. Dette gjaldt også for subgrupper GPA og MPA, PR3- og MPO-ANCA <sup>19</sup>.

#### **Konklusjon: Den eneste randomiserte studien på varighet av vedlikeholdsbehandling konkludere med at 4 år er bedre enn 2 år mtp residiv. Dette gjelder både MPA og GPA**

- Man bør starte med å trappe ned/seponere prednisolon, men først etter at pasienten har vært 2-3,5 år i komplett remisjon (her er ingen klar konsensus, 3,5 år i "REMAIN").
- Etter 4 år på vedlikeholdsbehandling kan man starte nedtrapping av øvrig immunsuppresjon, dette gjelder AZA og MTX.
- Residiv-pasienter som er PR3-ANCA positive må vurderes for lengre vedlikeholdsbehandling.
- Det foreligger ikke studier som sier noe om varighet av RTX vedlikehold. Foreløpig angis minimum 2 år, med kontroll av immunglobuliner. Det er erfaring med at PR3-positive pasienter har vært behandlet med RTX i over 5 år.



## PREDNISOLON

- Lavdosert prednisolon (5-7,5mg/dag) som etterhvert seponeres. Se tidligere beskrivelse. Meta-analyser av studier har vist at protokoller med seponering av Prednisolon innen 1 år har mer residiv enn studier som ikke har sluttdato for residiv (<sup>15</sup>, abstract 896 ACR 2017)
- Det pågår imidlertid, studier hvor steroider kun brukes 2 uker under induksjon. Hvordan dette påvirker risiko for residiv, gjenstår å se.

## RITUXIMAB vedlikehold

Det finnes ulike behandlingsprotokoller:

- **RTX 500 mg i.v. hver 6. mnd, - Anbefales**, basert på randomisert studie (MAINRITSAN)
  - ved første dosering i remisjon ble det gitt 2 doser á 500mg med 2 ukers intervall, deretter 500 mg hver 6. mnd.
  - Denne dosering viste signifikant færre residiv enn AZA vedlikehold <sup>63</sup>
- RTX 1000 mg i.v hver 6. mnd
  - har vært den mest vanlige prosedyre, inntil resultat av MAINRITSAN
- RTX 1000 mg i.v. x 2 med 2 ukers intervall gitt én gang årlig
- RTX 1000 mg i.v. hver 4. mnd (*Ritazarem, EUVAS*) <sup>69</sup> studie pågår
- PR3-ANCA positiv som har fått RTX som induksjon:
- RTX doseres når B-celler er tilbake og i det ANCA blir positiv eller stiger  
→ dette kan bety at RTX doseres sjeldnere enn hver 6. mnd
  - Foreløpige resultat av fransk randomisert studie (MAINRITSAN 2) konkludere med at dette ikke er bedre enn fast regime ((*Rheumatology* 2017;56;suppl 3:iii151:abstract P2\_136, ved ANCA Workshop Tokyo 2017)

Dersom pasient i remisjon utvikler hypogammaglobulinemi i en slik grad at det er uaktuelt å fortsette med RTX som vedlikehold, følg pasienten, ikke gi annen DMARD.

## METOTREKSAT vedlikehold

- 0,3 mg/kg ukentlig. (+ Folsyre 1mg daglig unntatt MTX dagen)
- Start med 0,2 mg/kg 1 uke etter siste CYC puls,
- øk til 0,3 mg/kg i løpet av 2-3 uker.
- Noen pas kan trenge litt høyere MXT dose
- For å sikre god absorpsjon, vil i.m. administrasjon være å foretrekke (om mulig for pasient)

### **AZATHIOPRIN vedlikehold**

- 2-2,5 mg /kg/dag <sup>70</sup>
- start 1 uke etter siste CYC puls,
- øk til max dose i løpet av max 3 uker

### **MYCOFENOLATMOFETIL vedlikehold**

- 1g x 2
  - start med 0,5 g x 2, øk til 0,5 g + 1 g i uke nr 2 , deretter fra uke nr 3: 1g x 2
  - Evt øk dosen til 1,5 g x 2

### **TRIMETOPRIM-SULFA (TMS)**

På 1980-tallet kom de første rapporter om TMS (full dose) som behandling ved GPA <sup>71</sup>, og en del pasienter opplever mindre symptomer fra øvre luftveier under behandling med TMS. TMS er vist å gi færre residiv i øvre luftveier <sup>24</sup>, men sammenlignet med MTX i vedlikeholdsbehandling er TMS dårligere <sup>72</sup>.

## OPPFØLGENDE KONTROLLER

### KLINISK STATUS hos spesialist

med evaluering av behandlingseffekt og komplikasjoner

- Min. x 1 pr. mnd i induksjonsfase,
- så hver 3. mnd til stabil og vedvarende remisjon,
- deretter minimum hver 6. mnd.

Følgende undersøkelser anbefales:

- Vanlig organstatus med BT
- BVAS 2003 for å evaluere sykdomsaktivitet,
- VDI for å evaluere organskade
- Registrer interkurrente infeksjoner
- Laboratorieprøver (se under)
- Tilleggsundersøkelser av affiserte organ må vurderes

### UTVIDET STATUS MED SPESIALUNDERSØKELSER AV DE AFFISERTE ORGANER

- **for å avklare behandlingseffekt,**
- **og besvare spørsmålet: fortsatt sykdomsaktivitet eller remisjon ?**
  - 3 mndr etter behandlingsstart
    - i tillegg v/6 mndr dersom ikke full remisjon v/3 mdr
  - etter min. 2 og 4 års vedlikeholdsbehandling for å vurdere status og planlegge reduksjon/seponering av behandling,
    - CT bihuler og CT thorax (uten kontrast) er aktuelt hos de fleste.
    - andre undersøkelser avhengig av organaffeksjon ved debut
    - ellers etter klinisk skjønn

### LABORATORIEPRØVER

tas hos fastlege og ved faste kontroller i oppfølging hos spesialist

følg vanlige retningslinjer for medikamentet

- ukentlig første 6 uker etter oppstart nytt medikament:
  - Hb, lkc, trc, diff, ALAT, ALP, alb, kreat, CRP og urin
- hver 3. mnd i 2 år, deretter hver 6. mnd:
  - Hb, lkc, trc, diff, ALAT, ALP, alb, kreat, CRP, SR, ANCA,
  - Urin stix, micro (urin-protein og albumin-kreatinin ratio ved nyreaffeksjon)
- Tillegg hver 6. mnd
  - Immunglobuliner.
  - Lipidstatus (kan tas årlig, men erfaringsmessig glemmes ofte da).

- Urin cytologi (1 prøve) hos pasienter som har vært behandlet med CYC
  - Dersom patologisk urincytologi i 2 prøver, eller nonglomerulær hematuri → cystoscopi

## REGISTRERING AV BIVIRKNINGER OG KOMPLIKASJONER

- kvalme, hårtap, menstruasjonsforstyrrelser, dyspepsi
- hematuri
- interkurrente infeksjoner, **Husk å spørre etter infeksjoner!**
- ta adekvate mikrobiologiske prøver.
- Registrer evt andre spontant angitte bivirkninger / komplikasjoner.

## LIVSKVALITET/MESTRING

Pas bør følges i NorVas (Norsk Vaskulittregister og Biobank) som er et nasjonalt kvalitetsregister, hvor også livskvalitet registreres.

Pas bør få tilbud om informasjons/mestringskurs (informasjonskurs arrangeres årlig ved UNN)

## RESIDIV - BEHANDLING

- Ved mistanke om residiv, gjør utredning som ved debut for å avklare om det er residiv og hvor alvorlig det er.
- Ikke start behandling kun på endring fra neg. til pos., eller stigning i ANCA, men på klinisk residiv. Ved endring i ANCA gjennomfør tettere kliniske kontroller.
  - Hos RTX-behandlede PR3-positive pasienter, spesielt hvor det har vært nyre- eller alvorlig lungeaffeksjon, kan muligens ANCA titer/målbare B-celler brukes for å bestemme neste dose RTX, men dette gjelder vedlikeholdsbehandling og ikke residiv-behandling.

Det er ikke konsensus på dette, og foreløpige resultater fra første randomiserte studie (MAINRITSAN 2) tilsier at man ikke skal gjøre det.
- Det er spesielt viktig å skille residiv fra infeksjon og malignitet
- For residiv kreves vanligvis
  - allmensymptomer: 2 av følgende(kan mangle ved begrenset/lokalisert sykdom)
    - Feber
    - Nattesvette
    - Vekttap
    - Sykdomsfølelse
  - Førhøyet CRP
- Gjennomfør nødvendige undersøkelser for å avklare utbredelse og alvorlighet av residiv
- **Det skal ikke synes !**

## ALVORLIG RESIDIV

- Ny eller gjentatt sykdomsaktivitet (etter oppnådd i remisjon) i et livsviktig organ, som truer organfunksjon og som krever intensiv behandling.
- Andre årsaker til organaffeksjon, spesielt infeksjon skal være utelukket.
- Organmanifestasjon som oppfattes som alvorlig er merket med ♦ i BVAS. (se definisjon ALVORLIG RESIDIV).

### Behandling:

- Ny induksjonsbehandling med Rituximab , bestående av
  - SoluMedrol,
  - Rituximab,
  - nedtrappende Prednisolon,
- Ved alvorlig nyreaffeksjon (kreat > 500), og evt ved lungebødning, gis i tillegg
  - Plasmaferese

## LETT RESIDIV

- Tegn på residiv eller ny vaskulitt (etter oppnådd remisjon) i ikke-livsviktig organ,
- og som krever forbigående intensivering av behandling.
  - Eksempel, forutsatt at det skyldes aktiv vaskulitt, se definisjon LETT RESIDIV:

### Behandling:

- Optimaliser aktuell vedlikeholdsbehandling
- Corticosteroider:
  - Prednisolon økes til max 20 mg/dag i max 2 uker
  - Alternativt Methylprednisolon 500-1000 mg i.v dgl i 1-3 dager
- Dersom ikke respons, oppfattes det til å være "Alvorlig residiv" og behandles som beskrevet over

### Nyhet:

Den over beskrevne behandling i form av økning av steroid-dose har hittil vært ansett som tilstrekkelig. Imidlertid foreligger det en oppfølging fra RAVE studien som antyder at slik behandling ikke er nok. Man ser raskt nytt og ofte alvorlig residiv etter slik behandling. Det stilles derfor spørsmål om lette residiv bør behandles annerledes (f.eks med rituximab).<sup>73</sup>

## NYERE/ANNEN BEHANDLING VED AAV

### EGPA

Lettere former av EGPA, uten risikofaktorer definert i Five Factor Score 7:

Alder > 65 år, GI-affeksjon, Nyreaffeksjon med kreatinin $\geq$ 150 $\mu$ mol/L Kardiale symptomer Fravær av øvre luftveis affeksjon
--

Hevdes å kunne behandles med Kun **Kortikosteroider** <sup>74</sup>.

Dette kan imidlertid gi mye skadeutvikling og mange vil derfor gi **vanlig induksjon** som beskrevet over.

**RITUXIMAB** kan også benyttes ved EGPA <sup>75</sup>.

### ANIT-IL5 VED EGPA, MEPOLIZUMAB - Monoklonalt antistoff <sup>76</sup>

- Studie på residiverende /refraktær EGPA, 1 års behandling
- Mepolizumab 300 mg s.c. hver 4. uke på topp av annen behandling, og
- nedtrappende prednisolon
- Remisjon:
  - 53% i remisjon på Mepolizumab, - effekt avtar ved seponering
  - 19% ved placebo

**OMALIZUMAB (anti IgE)** er forsøkt og funnet å kunne redusere steroidbehovet ved EGPA, men sikkerhet i forhold til mulig sykdomsoppbluss er ikke avklart <sup>77,78</sup>.

### GPA

**ABATACEPT** : tillegg til annen behandling ved ikke-alvorlig residiverende GPA <sup>79</sup>

- Moderat effekt
- Avventer ny større studie

### GPA og MPA: KOMPLEMENTHEMMING: C5a reseptor blokker, Avacopan

- gis p.o. x 2 daglig,
- **kan erstatte prednisolon i induksjonsregime**, 12 ukers RCT (CLEAR-study) <sup>80 81</sup>
- Venter på resultater av ny større studie

### BELIMUMAB

- Tillegg til AZA i vedlikeholdsbehandling av ikke-alvorlig residiverende GPA og MPA
- 1 års behandling, placebokontrollert RCT (abstract 893 ved ACR 2017)
- Ingen tilleggseffekt

## ALTERNATIVE REGIMER VED BEHANDLINGSRESISTENS

Behandling av resistent sykdom skal foregå på Universitetssykehus. Dettet gjelder spesielt de under nevnte alternative regimer.

### **Høydose gammaglobulin** <sup>82,83</sup>

2 g/kg over 2-5 dager som første dose

vedlikehold: 0,4 g/kg hver måned

Spesielt aktuelt ved manglende komplett remisjon og vedvarende lav sykdomsaktivitet (sjekk immunglobuliner først, obs IgA mangel og mulig anafylakse)

### **Infliximab**

evt i dose opptil 10 mg /kg hver 4.uke + annen immunsuppresjon

men **RTX er bedre enn infliximab** <sup>84</sup>

### **Alemtuzumab (Campath®)**

anti CD52 behandling <sup>85</sup>. Mye bivirkninger.

### **Deoxyspergualin (guspeimus®)** <sup>86</sup>

Hemmer CD4 T-celler

### **Ulike kombinasjonsregimer,**

som Tacrolimus i kombinasjon med CellCept

### **Ved svære hudvaskulitter;**

prøv Ciclosporin som tillegg

OBS: **Etanercept** i tillegg til konvensjonell terapi gir ingen økt effekt, men økt mengde cancer <sup>87-89</sup> og skal derfor ikke brukes.



## REFERANSER

1. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2306-2309.
2. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016:1-12.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon P a, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11.
4. Luqmani R, Suppiah R, Edwards CJ, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: a bimodal pattern. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(4):697-702.
5. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):488-494.
6. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(5):572-581.
7. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):19-27.
8. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992;116(6):488-498..
9. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2908-2918.
10. McGregor JG, Hogan SL, Hu Y, Jennette CE, Falk RJ, Nachman PH. Glucocorticoids and relapse and infection rates in anti-neutrophil cytoplasmic antibody disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(2):240-247.
11. Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 2003;30(1):80-88.
12. Walsh M, Flossmann O, Berden A, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):542-548..
13. Specks U, Merkel P a, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369(5):417-427.
14. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, Lavalley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis--a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(1):100-109.
15. Walsh M, Merkel P a, Mahr A, Jayne D. The effect of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(8):1166-1173.
16. Despujol CP, Pouchot J, Pagnoux C. Predictors at diagnosis of a first Wegener ' s

- granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatol*. 2010;49(July):2181-2190.
17. Morgan MD, Szeto M, Walsh M, et al. Negative anti-neutrophil cytoplasm antibody at switch to maintenance therapy is associated with a reduced risk of relapse. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:129.
  18. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, et al. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016;68(7):1700-1710.
  19. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1662-1668.
  20. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, et al. Prospective long-term follow-up of patients with localised Wegener's granulomatosis: does it occur as persistent disease stage? *Ann Rheum Dis*. 2010;69(11):1934-1939.
  21. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1994;120(1):12-17.
  22. Harper L, Morgan MD, Walsh M, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(6):955-960.
  23. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, et al. Myeloperoxidase-ANCA-Positive and ANCA-Negative Patients With Granulomatosis With Polyangiitis: Distinct Patient Subsets. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(12):2945-2952.
  24. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med*. 1996;335(1):16-20.
  25. Zycinska K, Wardyn KA, Zielonka TM, Krupa R, Lukas W, Z. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res*. 2009;14 Suppl 4:265-267..
  26. Dunogué B, Pagnoux C, Guillevin L. Churg-strauss syndrome: clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011;32(3):298-309.
  27. Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(1):21-28.
  28. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):270-281.
  29. Guillevin L, Durand-Gasselín B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis. Clinical and

- Laboratory Findings in Eighty-Five Patients. *Arthritis Rheum*. 1999;42(3):421-430.
30. Boraó-Cengotita-Bengoa M, Corral-Gudino L, Del Pino-Montes J, Lerma-Márquez JL. Long-term follow-up of microscopic polyangiitis, 17-year experience at a single center. *Eur J Intern Med*. 2010;21(6):542-547.
  31. Corral-Gudino L, Boraó-Cengotita-Bengoa M, Del Pino-Montes J, Lerma-Márquez JL. Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: a systematic review of current evidence. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1414-1423.
  32. Jennette JC, Nachman PH. ANCA glomerulonephritis and vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1680-1691.
  33. Wada T, Hara A, Arimura Y, Sada K-E, Makino H. Risk factors associated with relapse in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*. 2012;39(3):545-551.
  34. Langford C. Clinical features and diagnosis of small-vessel vasculitis. *Cleve Clin J Med*. 2012;79 Suppl 3:S3-7.
  35. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/ or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:605-617.
  36. Stone JH, Merkel P a, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-232..
  37. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, et al. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):605-617.
  38. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(3):310-317.
  39. Walsh M, Merkel P a, Peh CA, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:73.
  40. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(7):2180-2188.
  41. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J kidney Dis*. 2011;57(4):566-574.
  42. Gregersen JW, Kristensen T, Krag SRP, Birn H, Ivarsen P. Early plasma exchange improves outcome in PR3-ANCA-positive renal vasculitis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012;30(1 Suppl 70):S39-47.
  43. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-220.
  44. Guerry M-JCJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*.

- 2012;51(4):634-643.
45. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis*. 2015;75(6):1166-1169.
  46. McGregor JG, Hogan SL, Kotzen ES, et al. Rituximab as an immunosuppressant in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* . 2015;30(suppl 1):i123-i131.
  47. Turner-Stokes T, Sandhu E, Pepper RJ, et al. Induction treatment of ANCA-associated vasculitis with a single dose of rituximab. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(8):1395-1403.
  48. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1467-1476.
  49. Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS One*. 2012;7(5):e37626.
  50. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Serum immunoglobulin levels and risk factors for hypogammaglobulinaemia during long-term maintenance therapy with rituximab in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(10):1818-1824.
  51. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun*. 2015;57:7-12.
  52. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(11):2041-2047.
  53. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, et al. Immunoglobulin G replacement for the treatment of infective complications of rituximab-associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease: A case series. *J Autoimmun*. 2015;57:24-29.
  54. Besada E, Koldingsnes W, Nossent J. Characteristics of late onset neutropenia in rheumatologic patients treated with rituximab: a case review analysis from a single center. *QJM*. 2012;105(6):545-550.
  55. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1996;124(5):477-484.
  56. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;150(10):670-680.
  57. Groot K De, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized Trial of Cyclophosphamide Versus

- Methotrexate for Induction of Remission in Early Systemic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2461-2469.
58. Faurschou M, Westman K, Rasmussen N, et al. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(10):3472-3477.
  59. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359(26):2790-2803.
  60. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3770-3778.
  61. Smith RM, Jones RB, Guerry M-J, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(11):3760-3769.
  62. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Méaux-Ruault N, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol.* 2012;39(1):125-130.
  63. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371(19):1771-1780.
  64. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis. *JAMA.* 2011;304(21):2381-2388.
  65. Silva F, Specks U, Kalra S, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement--a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3):445-453.
  66. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(3):315-320.
  67. Metzler C, Miehle N, Manger K, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(7):1087-1091.
  68. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(8):1166-1173.
  69. Jones RB. Rituximab in the Treatment of Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitis. *Nephron Clin Pr.* 2014;128:243-249.
  70. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003;349(1):36-44.

71. DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH. Wegener's granulomatosis: observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc.* 1985;60(1):27-32.
72. de Groot K, Reinhold-Keller E, Taxis E, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener's granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum.* 1996;39(12):2052-2061.
73. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel P a., et al. Outcomes of Nonsevere Relapses in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Treated With Glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(6):1629-1636.
74. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev.* December 2014.
75. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis.* 2014;50:1-6.
76. Wechsler ME, Akuthoa P, Jayne D, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med.* 2017;376:1921-1932.
77. Detoraki A, Di Capua L, Varricchi G, Genovese A, Marone G, Spadaro G. Omalizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a 36-month follow-up study. *J asthma.* 2016;53(2):201-206.
78. Jachiet M, Samson M, Cottin V, et al. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Data from 17 patients. *Arthritis Rheumatol.* March 2016.
79. Langford CA, Monach PA, Specks U, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis.* 2014;73(7):1376-1379.
80. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2756-2767.
81. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(2):225-231.
82. Pm F, Am T, Bassett K, Vm M. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener ' s granulomatosis ( Review ). *cochrane Collab.* 2009;(3).
83. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM.* 2000;93(7):433-439.
84. de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, et al. Infliximab or rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: long-term follow up. A prospective randomised multicentre study on 17 patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1 Suppl 64):S63-71.
85. Walsh M, Chaudhry a, Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Ann Rheum Dis.* 2008;67(9):1322-1327.
86. Flossmann O, Jayne DRW. Long-term treatment of relapsing Wegener's granulomatosis

- with 15-deoxyspergualin. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):556-562.
87. Stone JH, The WGET research Group. Etanercept plus Standard Therapy for Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med*. 2005;352(4):351-361.
88. Stone JH, Holbrook JT, Marriott M a, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum*. 2006;54(5):1608-1618.
89. Silva F, Seo P, Schroeder DR, et al. Solid malignancies among patients with Wegener's granulomatosis treated with Etanercept: long-term follow-up of multicenter longitudinal cohort. *Arthritis Rheum*. 2011;(apr 05).

### **Hovedsøkemotor: PubMed**

**Følgende databaser er søkt uten å finne retningslinjer for behandling og oppfølging av AAV**

[National Institute for Health and Clinical Excellence \(UK\)](#)

NICE pathways

Vasculitis (anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated) - rituximab (with corticosteroids) [ID567] (in development)

Vårdhandboken (se)

Best Practice Information Sheets

Clinical evidence

Socialstyrelsen (se)

Center for kliniske retningslinjer (dk)

Kunnskapssenteret

Helsedirektoratet

Helsebibliotekets retningslinjedatabase

Det er også søkt og funnet noe informasjon i:

Guidelines International Network (GIN) trenger password

[Induction and maintenance therapy in ANCA-associated systemic vasculitis](#)

[ANCA serology in the diagnosis and management of ANCA-associated renal vasculitis](#)

Up to date:

[Overview of the management of the vasculitides in adults](#)

[Clinical spectrum of antineutrophil cytoplasmic antibodies](#)

[Clinical manifestations and diagnosis of granulomatosis with polyangiitis \(Wegener's\) and microscopic polyangiitis](#)

Initial immunosuppressive therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis

[Maintenance immunosuppressive therapy in granulomatosis with polyangiitis \(Wegener's\) and microscopic polyangiitis](#)

Best Practice (BMJ Group)

Systemic vasculitis

<http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/520.html> (2012)

GPA

<http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/327.html> (2012)

BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis (2014)

[http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/suppl/2014/04/11/ket445.DC1/ket445-Full\\_Guidelines.pdf](http://rheumatology.oxfordjournals.org/content/suppl/2014/04/11/ket445.DC1/ket445-Full_Guidelines.pdf)

Eular [Recommendations for the Management of Primary Small and Medium Vessel Vasculitis](#). (2009)

<http://www.vasculitis.org/Default.aspx?code=03>

The Cochrane Library

Interventions for renal vasculitis in adults 2009