

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

Oktober 2016

Innhold

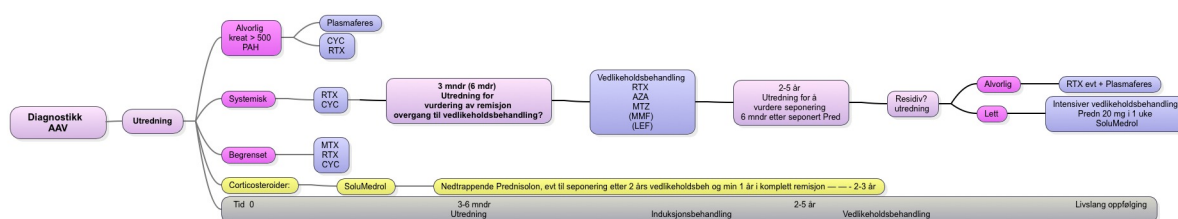
Innhold	2
FORKORTELSER	4
FLYTSKJEMA FOR BEHANDLING AV AAV	5
KLINIKK / DEFINISJONER:	5
VASKULITT	5
GRANULOMATOSE MED POLYANGIITT (GPA):.....	7
EOSINOFIL GRANULOMATOSE MED POLYANGIITT (EGPA).....	9
MIKROSKOPISK POLYANGIITT (MPA)	10
UTREDNING	11
VURDERING AV SYKDOMSAKTIVITET OG ORGANSKADE	13
BVAS:	13
"NEW/WORSE"	13
"NONE"	13
"PERSISTENT DISEASE"	13
RESISTENT SYKDOM	14
RESIDIV	14
ALVORLIG RESIDIV	15
LETT RESIDIV	15
VDI - ORGANSKADE	16
BEHANDLING - GENERELT	17
PLASMAFERESE (PE)	17
CORTICOSTEROIDER	17
INDUKSJON, alternativ 1. RITUXIMAB	20
BLOD-/URINPRØVER ETTER OPPSTART RTX.....	21
SPESIELLE KOMPLIKASJONER VED RTX.....	21
INDUKSJON, alternativ 2: CYCLOFOSFAMID	23
DOSEENDRING av CYC relatert til alder alder/ nyrefunksjon.....	24
BLOD-/URINPRØVER ETTER OPPSTART CYC	25
INDUKSJON alternativ 3: METHOTREKSAT	26
BLOD- OG URINPRØVER ETTER OPPSTART MTX,.....	26
BEHANDLING AV RESISTENT SYKDOM	27

TILLEGGSBEHANDLING / PROFYLAKSE	28
INFEKSJONSPROFYLAKSE	28
KVALMEPROFYLAKSE ved CYC	28
PROFYLAKSE mot HEMMORHAGISK CYSTITT ved CYC	28
ULCUSPROFYLAKSE	29
SOPP-PROFYLAKSE.....	29
OSTEOPORSE PROFYLAKSE.....	29
PROFYLAKSE mot INFERTILITET ved CYC.....	29
LOKALBEHANDLING av NESE ved GPA,	29
VEDLIKEHOLDSBEHANDLING / OPPFØLGING	30
GENERELT	30
Fra BSR 2014 guideline og EULAR recommendations 2016:	30
PREDNISOLON	30
RITUXIMAB vedlikehold	30
METOTREKSAT vedlikehold	31
AZATHIOPRIN vedlikehold	31
MYCOFENOLATMOFETIL vedlikehold	31
TRIMETOPRIM-SULFA (TMS).....	31
OPPFØLGENDE KONTROLLER	32
KLINISK STATUS hos spesialist	32
LABORATORIEPRØVER.....	32
REGISTRERING AV BIVIRKNINGER OG KOMPLIKASJONER	33
LIVSKVALITET/MESTRING	33
RESIDIV - BEHANDLING	34
ALVORLIG RESIDIV	34
LETT RESIDIV	35
NYERE/ANNEN BEHANDLING VED AAV	35
EGPA	35
GPA	35
MPA og GPA	36
ALTERNATIVE REGIMER VED BEHANDLINGSRESISTENS	36
REFERANSER	37

FORKORTELSER

ANA	Antinuclear antibody
ANCA	Antineutrofilt 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	Cyclofosfamid
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 polyagiitt
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 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 (1) <http://ard.bmj.com/content/early/2016/06/23/annrheumdis-2016-209133?paper>

Pas med systemiske vaskulitter krever livslang oppfølging av klinikere med erfaring i behandling av vaskulitter. Det anbefales sterkt at pasienter følges i det nasjonale kvalitetsregister [NorVas](#).

KLINIKK / DEFINISJONER:

Definisjoner her er gitt i følge Chapel Hill Consensus Definition 2012 (2):

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).

Mortalitet

2-puklet dødskurve, (3)

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

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

Prediktorer for redusert overlevelse: (4-6)

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

Morbiditet

Morbiditeten er betydelig både pga sykdomsrelatert skade og medikamentskade (7)

Lang tid med høydose corticosteroider (Prednisolon > 20mg daglig) gir mye skade (5,8)

Corticosteroider utover 6 mndr øker også infeksjonsrisiko (9)

Residiv øker organskade (10)

Faktorer som påvirker residivfrekvens: (10-15)

- GPA har mer residiv enn andre AAV
- PR3 ANCA positive pasienter har mer residiv
- men stigning i ANCA titer er dårlig markør for residiv,
 - ANCA stigning har best best prediktiv verdi hos pasienter som debuterer med alvorlig nyreaffeksjon eller lungeblødning og som behandles med rituximab (16)
- 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
 - Jo kortere tid med Prednisolon > 20mg/dag, jo mer residiv.
- 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 > 80år

Organaffeksjon: (10,15)

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 (17).

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 (10,12,15,18,19)

- 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 (20)
- Initial hjerteaffeksjon
- Granulomatøs sykdom versus systemisk vaskulittisk GPA

- Høy alder
- Lav intensitet i induksjonsbehandling
 - Jo mindre cyclofosamid, jo mer residiv
 - Jo kortere tid med Prednisolon > 20 mg/dag, 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 (21,22).
- Jo mer alvorlig nyreaffeksjon, jo mindre residiv (11)

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 (23–25)

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 nevrologisk smerter som komplikasjon
- Hjerteaffeksjon 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 kapilaritt ses ofte. Granulomatøs betennelse er ikke tilstede.

Kliniske karakteristika (26–28)

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

Organaffeksjon:

Nyre	79 -100 %
Hud	20-60 %
Perifere nerver	9-58 %
Mage-tarm kanal	18-31 %
Lunge	25-50 %, ofte alvorlig med alveolitt som gir lungeblødning

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 (29)

[Tilbake til starten av dokumentet](#)

UTREDNING.

Grundig ANAMNESE og FULL KLINISK UNDERSØKELSE er nødvendig (30)

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 multisystemsykdom 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 differensiantelling
- 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
- Lipidstatus

RADIOLOGISKE UNDERSØKELSER

- HR CT thorax
- CT bihuler
- MR orbita ved øyeffeksjon
- Nærmere undersøkelse av annen aktuell organaffeksjon ved CT, MR , evt angiografi

ANDRE ORGANUNDERSØKELSER

- Obligatorisk:
 - EKG, Ekkokardiografi
 - ØNH-status
 - Beintetthetsmåling (pga planlagt langvarig steroidbehandling)
- Ved symptomer eller funn som antyder organaffeksjon:
 - Øye-status
 - Lungefunksjonstester
 - 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

[*Tilbake til starten av dokumentet*](#)

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, som det tidligere har vært link til, er p.t. ikke tilgjengelig, men det arbeides med saken).

BVAS:

Skår kun symptomer/funn som skyldes aktiv vaskulitt (BVAS 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"

(max 33 poeng i BVAS), - avkryssing nederst til høyre, 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

Før endelig 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, og rett opp 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
(evt BVAS = 0 og uten Prednisolon i 4 uker)
- vedvarende ("sustained") remisjon: BVAS = 0 i \geq 6 mndr
- partiell remisjon: Bedring i BVAS med minst 50%, men BVAS $>$ 0

RESISTENT SYKDOM

- Ingen bedring eller forverring i løpet av første 4 uker.
 - eller
- Manglende respons, dvs $<$ 50% reduksjon i BVAS etter 6 uker
 - eller
- Kronisk persisterende sykdom med min 1 major affeksjon (◆ i BVAS) eller 3 minor affeksjon etter $>$ 12 ukers behandling (31)
 - eller
- 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

- allmensymptomer : 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 ♦ i BVAS, betyr "major item" og definerer alvorlig residiv
- men også annen alvorlig manifestasjon som legen bedømmer til å kreve full induksjonsbehandling, vil registreres som alvorlig residiv.
- Eksempler:
 - Røde blodlegesyndre i urin, kreatininstigning med > 30% eller fall i kreatinin clearance med > 25% over en periode på 3 mndr (nyrebiopsi anbefales)
 - Klinisk, radiologisk eller bronkoskopisk tegn på lungeblødning eller granulom. (biopsi kan være nødvendig for uavklarte fortetninger), respirasjonssvikt.
 - Truet syn, som ved økende orbita granulom eller retinal vaskulitt.
 - Signifikant subglottisk eller bronkial stenose.
 - Ny multifokal lesjon på cerebral MR som gir mistanke om cerebral vaskulitt, affeksjon av hjernenerver, cerebralt insult, affeksjon av medulla spinalis
 - Motorisk mononeuritis multiplex.
 - Gastro-intestinal blødning eller perforasjon, iskemiske magesmerter
 - Cardial ischemi, cardiomyopati, hjertesvikt
 - Gangren,
 - Sensorisk døvhhet

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** man 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
 - Ekskl: 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

[Tilbake til starten av dokumentet](#)

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. (32)

	Induksjonsbehandling	Vedlikeholdsbehandling
Mål	Komplett remisjon (BVAS = 0)	Bevare komplett remisjon
Varighet	3-6 mndr	min 2 år, opptil 5 år eller lengre ved GPA og/eller PR3-ANCA pos

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 internasjonalt studie (PEXVAS) søker bl.a. å gi svar på det (33)

Plasmaferese gis som 60 ml/kg x 7 over 2 uker (34–36)

STANDARD INDUKSJONSBEHANDLING

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

CORTICOSTEROIDER

Alle pasienter skal ha corticosteroider.

- Det er sett økt residivfrekvens ved rask reduksjon av prednisolon (hvilket er begrunnelsen for UNN protokoll som bruker lenger tid på nedtrapping enn EUVAS protokoller). (14)
- Langvarig høydose predn. gir økt infeksjonsrisiko (eks predn > 20 mg i > 2,5 mndr). (10)
- Vanlige bivirkninger som osteoporose, diabetes, vektøkning, hypertensjon, cataract, glaucom, ulcus pepticum må informeres om, og det må tas høyde for dette i behandling.

Nyhet:

Det pågår studie i UK med kun 2 ukers behandling med kortikosteroider i induksjonsregimet (fra EUVAS workshop, Leiden juni-16).

Behandlingsprotokoll:

Start med **Metylprednisolon** 500-1000 mg i.v. i 3 påfølgende dager

Fortsett med nedtrappende **Prednisolon** fra 0,5-1 mg /kg/dg .

Det finnes ulike regimer for nedtrapping av Prednisolon

BSR 2014 : 15 mg etter 12 uker.

EULAR 2016: 5-10 mg etter 12 uker, men i praksis oppnås dosen etter 20 uker

UNN PROTOKOLL for Prednisolonbehandling (daglig dose):

Systemisk sykdom Startdose > 30 mg, max 1mg/kg, (max 60 mg):	Begrenset / moderat sykdom Startdose ≤ 30 mg:
reduser hver 2. uke med:	
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 bruker høy- og lavdoserte regimer (doser = daglige doser)

Uke	Høydose		Lavdose	
	Vektjustert dose (mg/kg)	Aktuell dose (mg)	Vektjustert dose (mg/kg)	Aktuell dose (mg)
0	1,0 (max 60 mg)		0,5	
2	0,75		0,4	
4	0,5		0,35	
6	0,375		0,3	
8	0,25		0,25	
10		12,5		12,5
12		10		10
Reduksjon innen 6 mndr til		5	Reduksjon innen 6 mndr 5	
fortsett til 24 mndr, 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				

Eksempel på de ulike Prednisolon protokoller, ved pasient på 60 kg

UKE	EUVAS		UNN	
	"Normal" 1mg/kg	"Lav" 0,5mg/kg	Systemisk syk	Moderat / begrenset
0	60	30	60	30
2	45	25	50	27,5
4	30	20	40	25
6	22,5	17,5	30	22,5
8	15	15	25	20
10	12,5	12,5	20	17,5
12	10	10	17,5	15
Innen uke 26	Reduser til 5 mg		Reduser hver 2. Uke med 2,5 mg til 10 mg. Reduser videre med 1,25 mg til 0-5 mg	
videre	5 mg til uke 52, deretter langsom seponering		Fortsett med 0-5 mg i 1-2 år	

OVERSIKT OVER ULIKE ALTERNATIVER FOR IMMUNSUPPRESJON

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

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

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

[Tilbake til starten av dokumentet](#)

INDUKSJON, alternativ 1.

RITUXIMAB

(37-39)

Data fra RAVE-studien (12,37) indikerer at RTX er bedre enn CYC for induksjon av remisjon hos pasienter som er PR3-ANCA positive (40), 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/m² 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 (41). 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 metylprednisolon (Solu-Medrol®)
i 100 ml NaCl 9 mg/ml i.v. over 15 min.
 - Andre RTX regimer
 - 375 mg/m² overflate x 1 pr uke i 4 uker (lymfomprotokoll, brukt i randomiserte studier (RAVE og RITUXVAS)
 - 375 mg/m² overflate gitt kun en gang, vist å være like god som dosert 4 ganger ved AAV, men ikke ved SLE (42)
 - 500 mg i.v. x 2, gitt med 2 ukers intervall,
 - 500mg brukt i franske vedlikeholdsstudier (43)

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) (44)
 - 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, se under*
 - T-/B-/NK- lymfocytter tas før behandling med RTX.
 - Kvantitering av B-celler (CD19-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: (45–47)

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

Økt infeksjonsrisiko: (48,49)

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 i stedet for 1000mg,
- 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).

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

- Behandle infeksjon
- Fortsett RTX (vurder dose 500mg) 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 immundempende 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: (50)

man kan se neutropeni tidlig, innen 2 uker fra RTX dose, og seint, 2-5 mdr 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.

[Tilbake til starten av dokumentet](#)

Da CYC ble introdusert som behandling ved GPA, ble det gitt som tablett p.o både som induksjons- og vedlikeholdsbehandling. Langtidsoppfølging viste klart økt forekomst av malignitet, spesielt blærecancer (33 ggr økt risiko) (51)

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. (19,52) 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 ²)	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 ²)	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 CYC dose gir mer residiv, også vist i UNN-studier. (10,19)

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 gis 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 ²)	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 ≥ 4,0 x 10⁹/L
 - neutrofile gran.c ≥ 2,0 x 10⁹/L
 - trc >140 x 10⁹/L
 - Dersom cytopeni residiverer, reduser CYC pulsdose med 33 %
- Lave nadir verdier, reduser CYC dose:
 - Lkc nadir 1-2 x 10⁹/L eller neutrofil nadir 0,5-1,0 x 10⁹/L -> reduser CYC med 40%
 - Lkc nadir 2-3 x 10⁹/L eller neutrofil nadir 1,0-1,5 x 10⁹/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)

[Tilbake til starten av dokumentet](#)

MTX kan vurderes ved begrenset affeksjon, uten truende organaffeksjon (53,54).

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 og
 - Informer om alveolitt som mulig komplikasjon
- Folsyre 1mg dgl unntatt MTX-dagen

BLOD- OG URINPRØVER ETTER OPPSTART MTX,

- som ved RTX, men uten B-celler

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

[Tilbake til starten av dokumentet](#)

TILLEGGSBEHANDLING / PROFYLAKSE

INFEKSJONSPROFYLAKSE

- **Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMS) (160+800 mg x 2, = 2 tabl. x 2)**
 - Full behandlingsdose reduserer residivfrekvens i øvre luftveier ved GPA (21).
 - 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 sendoxan 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 vaksinerings i 4 mndr ved RTX
 - 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.
 - Urometixan 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 tablett)

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

- Cadium 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

[Tilbake til starten av dokumentet](#)

VEDLIKEHOLDSBEHANDLING / OPPFØLGING

GENERELT

- Rituximab i monoterapi (evt + Prednisolon) har vist gode resultater (55–57) , med signifikant færre residiv enn ved AZA (43) .
- Methotreksat (MTX) og azathioprin (AZA) anses som likeverdige, (55)
- Ved alvorlig nyreaffeksjon bør AZA foretrekkes framfor MTX
- Mycofenolatmofetil (MMF) (CellCept®) gir mer residiv enn AZA, (59), men kan brukes når MTX og AZA er kontraindisert, spesielt ved nyreaffeksjon (60).
- Leflunomid i dose 20-30 mg daglig er alternativ ved kontraindikasjon for MTX , AZA og MMF (61,62).

Fra BSR 2014 guideline og EULAR recommendations 2016:

Min. 2 års vedlikeholdsbehandling (etter oppnådd komplett vedvarende remisjon) før seponering vurderes.

PR3-positive pasienter og MPO-positive GPA-pasienter har økt residivfare og her kan det være aktuelt med vedlikeholdsbehandling opptil 5 år eller lenger (11,12,40)

- Man bør starte med å trappe ned/seponere prednisolon, men først etter at pasienten har vært min. 1 år i komplett remisjon (denne tidsangivelse er det ingen konsensus på).
- Etter ytterligere minst 6 mndr. og fortsatt komplett remisjon, kan man starte nedtrapping av DMARD, som seponeres over 6 mndr.

PREDNISOLON

Lavdosert prednisolon (5-7,5mg/dag) som etterhvert seponeres. Se tidligere beskrivelse (p.t er minimumstid 1 år etter remisjon, men mange vil gi prednisolon i lengre tid).

Studier så langt viser: jo kortere tid på prednisolon, jo mer residiv. Men det pågår nå studier hvor steroider kun brukes 2 uker under induksjon. Hvordan dette påvirker risiko for residiv, gjenstår å se.

RITUXIMAB vedlikehold

Det finnes ulike behandlingsprotokoller:

- 1000 mg RTX i.v hver 6. mnd som hovedregel
- (alternativt 1000 mg x 2 med 2 ukers intervall gitt én gang årlig)
- 500 mg RTX hver 6. mnd har vist signifikant færre residiv enn AZA (43)
- Det foregår studier på RTX 1 gram hver 4. mnd (*Ritazarem, EUVAS*) (63)
- 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

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 (64)
- start 1 uke etter siste CYC puls,
- øk til max dose i løpet av max 3 uker

MYCOFENOLAT/MOFETIL 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 (65), og en del pasienter opplever mindre symptomer fra øvre luftveier under behandling med TMS. TMS er vist å gi færre residiv i øvre luftveier (21), men sammenlignet med MTX i vedlikeholdsbehandling er TMS dårligere (66).

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
 - + evt v/6 mndr dersom ikke full remisjon v/3 mdr
 - etter min. 2 års vedlikeholdsbehandling for å vurdere seponering av behandling,
 - CT bihuler og HRCT thorax 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

- 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 et sykdomsspesifikt kvalitetsregister, hvor også livskvalitet registreres.

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

[Tilbake til starten av dokumentet](#)

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 ANCA titer brukes for å bestemme neste dose RTX, men dette gjelder vedlikeholdsbehandling og ikke residiv-behandling)
- Det er spesielt viktig å skille residiv fra infeksjon og malignitet
- Vanligvis kreves
 - allmensymptomer : 2 av følgende (kan mangle ved begrenset eller 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 av alvorlig residiv, side 15).

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 side 15:

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). (67)

NYERE/ANNEN BEHANDLING VED AAV

EGPA

Lettere former av EGPA, uten risikofaktorer definert i Five Factor Score (6):

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

Hevdes å kunne behandles med kun **kortikosteroider** (68).

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

Rituximab kan også benyttes ved EGPA (69).

Omalizumab (anti IgE) er forsøkt og funnet å kunne redusere steroidbehovet ved EGPA, men sikkerhet i forhold til mulig sykdomsoppbluss er ikke avklart (70,71).

GPA

Abatacept prøves ut som tillegg til annen behandling ved GPA (72)

MPA og GPA

C5a receptor inhibitor (CCX168) prøves ut ved AAV som steroidsparende/steroid-erstattende medikament (73)

ALTERNATIVE REGIMER VED BEHANDLINGSRESISTENS

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

Høydose gammaglobulin (74,75)

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** (76)

Alemtuzumab (Campath®)

anti CD52 behandling (77). Mye bivirkninger.

Deoxyspergualin (guspeimus®) (78)

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 (79–81) og skal derfor ikke brukes.

[Tilbake til starten av dokumentet](#)

REFERANSER

1. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. 2016;1–12.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon P a, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013 Jan;65(1):1–11.
3. Luqmani R, Suppiah R, Edwards CJ, Phillip R, Maskell J, Culliford D, et al. Mortality in Wegener's granulomatosis: a bimodal pattern. *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Apr;50(4):697–702.
4. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):488–94.
5. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(5):572–81.
6. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, 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.
7. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992 Mar 15;116(6):488–98.
8. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum*. 2008 Sep;58(9):2908–18.
9. 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):240–7.
10. Koldingsnes W, Nossent JC. Baseline features and initial treatment as predictors of remission and relapse in Wegener's granulomatosis. *J Rheumatol*. 2003;30(1):80–8.
11. Walsh M, Flossmann O, Berden A, Westman K, Höglund P, Stegeman C, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb;64(2):542–8.
12. Specks U, Merkel P a, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 1;369(5):417–27.

13. 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 Jan;51(1):100–9.
14. Walsh M, Merkel P a, Mahr A, Jayne D. The efect of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 Aug;62(8):1166–73.
15. Despujol CP, Pouchot J, Pagnoux C. Predictors at diagnosis of a first Wegener ' s granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatol*. 2010;49(July):2181–90.
16. Fussner LA, Hummel AM, Schroeder DR, Silva F, Cartin-Ceba R, Snyder MR, et al. Factors Determining the Clinical Utility of Serial Measurements of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies Targeting Proteinase 3. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016;68(7):1700–10.
17. Holle JU, Gross WL, Holl-Ulrich K, Ambrosch P, Noelle B, Both M, 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 Nov;69(11):1934–9.
18. 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 Jan 1;120(1):12–7.
19. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Høglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):955–60.
20. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, Choi HK, Merkel PA, Seo P, et al. Myeloperoxidase-ANCA-Positive and ANCA-Negative Patients With Granulomatosis With Polyangiitis: Distinct Patient Subsets. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jul
21. 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 Jul 4;335(1):16–20.
22. 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 Dec 7;14 Suppl 4:265–7.
23. Dunogué B, Pagnoux C, Guillevin L. Churg-strauss syndrome: clinical symptoms, complementary investigations, prognosis and outcome, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011 Jun;32(3):298–309.
24. Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol* . 2010 Jan;22(1):21–8.

25. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier J-F, Hamidou M, Viallard J-F, 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 Jan;65(1):270–81.
26. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis. Clinical and Laboratory Findings in Eighty-Five Patients. *Arthritis Rheum.* 1999;42(3):421–30.
27. Boraio-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.* European Federation of Internal Medicine.; 2010 Dec;21(6):542–7.
28. Corral-Gudino L, Boraio-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 Aug;50(8):1414–23.
29. 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 Mar;39(3):545–51.
30. Langford C. Clinical features and diagnosis of small-vessel vasculitis. *Cleve Clin J Med.* 2012 Nov;79 Suppl 3:S3-7.
31. Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, 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 May;66(5):605–17.
32. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de Groot K, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009 Mar;68(3):310–7.
33. Walsh M, Merkel P a, Peh CA, Szpirt W, Guillevin L, Pusey CD, 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 Jan;14(1):73.
34. Jayne DRW, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007 Jul;18(7):2180–8.
35. Walsh M, Catapano F, Szpirt W, Thorlund K, Bruchfeld A, Guillevin L, et al. Plasma exchange for renal vasculitis and idiopathic rapidly progressive glomerulonephritis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2011 Apr;57(4):566–74.
36. Gregersen JW, Kristensen T, Krag SRP, Birn H, Ivarsen P. Early plasma exchange improves

- outcome in PR3-ANCA-positive renal vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.*;30(1 Suppl 70):S39-47.
37. Stone JH, Merkel P a, Spiera R, Seo P, Langford C a, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):221–32.
 38. Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010 Jul 15;363(3):211–20.
 39. Guerry M-JCJ, Brogan P, Bruce IN, D’Cruz DP, Harper L, Luqmani R, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Apr;51(4):634–43.
 40. Unizony S, Villarreal M, Miloslavsky EM, Lu N, Merkel PA, Spiera R, et al. Clinical outcomes of treatment of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis based on ANCA type. *Ann Rheum Dis.* 2015;75(6):1166–9.
 41. McGregor JG, Hogan SL, Kotzen ES, Poulton CJ, Hu Y, Negrete-Lopez R, et al. Rituximab as an immunosuppressant in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(suppl 1):i123–31.
 42. Turner-Stokes T, Sandhu E, Pepper RJ, Salama AD, Burns A, Little M a, et al. Induction treatment of ANCA-associated vasculitis with a single dose of rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Aug 7;53(8):1395–403.
 43. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus Azathioprine for Maintenance in ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2014 Nov 6;371(19):1771–80.
 44. Cartin-Ceba R, Diaz-Caballero L, Al-Qadi MO, Tryfon S, Fervenza FC, Ytterberg SR, et al. Diffuse Alveolar Hemorrhage Secondary to Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Predictors of Respiratory Failure and Clinical Outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(6):1467–76.
 45. Venhoff N, Effelsberg NM, Salzer U, Warnatz K, Peter HH, Lebrecht D, et al. Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PLoS One.* 2012 Jan;7(5):e37626.
 46. 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 Oct;53(10):1818–24.
 47. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Rituximab-

- associated hypogammaglobulinemia: Incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *J Autoimmun.* Elsevier Ltd; 2015 Dec 31;57:7–12.
48. 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 Nov;52(11):2041–7.
 49. Roberts DM, Jones RB, Smith RM, Alberici F, Kumaratne DS, Burns S, et al. Immunoglobulin G replacement for the treatment of infective complications of rituximab-associated hypogammaglobulinemia in autoimmune disease: A case series. *J Autoimmun.* Elsevier Ltd; 2015;57:24–9.
 50. 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):545–50.
 51. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1996 Mar 1;124(5):477–84.
 52. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009 May 19;150(10):670–80.
 53. Groot K De, Rasmussen N, Bacon PA, Willem J, Tervaert C, Feighery C, et al. Randomized Trial of Cyclophosphamide Versus Methotrexate for Induction of Remission in Early Systemic Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2461–9.
 54. Faurischou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Höglund P, et al. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2012 Oct;64(10):3472–7.
 55. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa J-J, Ruivard M, Ducroix J-P, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008 Dec 25;359(26):2790–803.
 56. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, Peikert T, Sánchez-Menéndez M, Ytterberg SR, 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 Nov;64(11):3770–8.
 57. Smith RM, Jones RB, Guerry M-J, Laurino S, Catapano F, Chaudhry A, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated

- vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012 Nov;64(11):3760–9.
58. Roubaud-Baudron C, Pagnoux C, Méaux-Ruault N, Grasland A, Zoulim A, LE Guen J, et al. Rituximab maintenance therapy for granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *J Rheumatol.* 2012 Jan;39(1):125–30.
 59. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate Mofetil vs Azathioprine for Remission Maintenance in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody – Associated Vasculitis. *JAMA.* 2011 Dec 1;304(21):2381–8.
 60. Silva F, Specks U, Kalra S, Hogan MC, Leung N, Sethi 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 Mar;5(3):445–53.
 61. Metzler C, Fink C, Lamprecht P, Gross WL, Reinhold-Keller E. Maintenance of remission with leflunomide in Wegener’s granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004 Mar;43(3):315–20.
 62. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener’s granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007 Jul 1;46(7):1087–91.
 63. Jones RB. Rituximab in the Treatment of Anti-Neutrophil Cytoplasm Antibody-Associated Vasculitis. *Nephron Clin Pr.* 2014;128:243–9.
 64. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003 Jul 3;349(1):36–44.
 65. DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH. Wegener’s granulomatosis: observations on treatment with antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc.* 1985 Jan;60(1):27–32.
 66. de Groot K, Reinhold-Keller E, Tatsis E, Paulsen J, Heller M, Nölle B, et al. Therapy for the maintenance of remission in sixty-five patients with generalized Wegener’s granulomatosis. Methotrexate versus trimethoprim/sulfamethoxazole. *Arthritis Rheum.* 1996 Dec;39(12):2052–61.
 67. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel P a., Seo P, Spiera R, Langford C a., et al. Outcomes of Nonsevere Relapses in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Treated With Glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(6):1629–36.
 68. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Ruoppolo G, et al. Churg-Strauss syndrome. *Autoimmun Rev. Elsevier B.V.;* 2014 Dec 11
 69. Mohammad AJ, Hot A, Arndt F, Moosig F, Guerry M-J, Amudala N, et al. Rituximab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Ann Rheum Dis.* 2014 Dec 2;50:1–6.

70. 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):201–6.
71. Jachiet M, Samson M, Cottin V, Kahn J-E, Le Guenno G, Bonniaud P, et al. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in refractory and relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): Data from 17 patients. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Mar 4;
72. Langford CA, Monach PA, Specks U, Seo P, Cuthbertson D, McAlear CA, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul ;73(7):1376–9.
73. Xiao H, Dairaghi DJ, Powers JP, Ertl LS, Baumgart T, Wang Y, et al. C5a receptor (CD88) blockade protects against MPO-ANCA GN. *J Am Soc Nephrol*. 2014 Feb;25(2):225–31.
74. Pm F, Am T, Bassett K, Vm M. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener ' s granulomatosis (Review). *cochrane Collab*. 2009;(3).
75. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000 Jul;93(7):433–9.
76. de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, Buchler M, Sibilia J, Détrée F, 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*. Jan;29(1 Suppl 64):S63-71.
77. 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 Sep;67(9):1322–7.
78. Flossmann O, Jayne DRW. Long-term treatment of relapsing Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Mar;49(3):556–62.
79. Stone JH, The WGET research Group. Etanercept plus Standard Therapy for Wegener's Granulomatosis. *N Engl J Med*. 2005;352(4):351–61.
80. Stone JH, Holbrook JT, Marriott M a, Tibbs AK, Sejsimundo LP, Min Y-I, et al. Solid malignancies among patients in the Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial. *Arthritis Rheum*. 2006 May;54(5):1608–18.
81. Silva F, Seo P, Schroeder DR, Stone JH, Merkel PA, Hoffman GS, 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

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