

Granulomatose med polyangiitt

tidligere kalt Wegeners granulomatose.

Informasjon til pasienter og pårørende ved overlege dr.med. Wenche Koldingsnes, Revmatologisk avdeling, Universitetssykehuset i Nord-Norge HF

Wegeners granulomatose er en sykdom oppkalt etter en tysk lege som beskrev sykdommen i 1936. Sykdommen kalles nå Granulomatose med polyangiitt (GPA). GPA regnes til sykdomsgruppen **vaskulitter**, d.v.s. revmatiske sykdommer som rammer blodårer, og som også kan lage **autoimmun** betennelse (= betennelse som er rettet mot kroppens eget vev) utenfor blodårer.

Hva er en vaskulitt?

Vaskulitter er et samlebegrep på en gruppe alvorlige sykdommer der tidlig diagnose og intensiv behandling har endret prognosen betraktelig. Vaskulitt betyr egentlig betennelse i et blodkar. Betennelsen er autoimmun, d.v.s. rettet mot eget vev i kroppen og ikke mot fremmed vev som bakterie eller virus. Betennelsen er lokalisert til veggen av blodkaret. Her blir det en ansamling av betennelsesceller som gjør at veggen blir tykkere og buler inn i blodårens hulrom. Dette gjør at blodstrømmen blir dårligere, evt at den stopper helt opp hvis blodåren går tett. Da vil et område av vevet miste sin blodforsyning. Når et vev mister sin blodforsyning blir det et sår eller infarkt med celledød og henfall av vev. Vi kjenner dette bl.a. som hjerteinfarkt, men da skyldes den tette blodåren fettstoffer. I huden vil tap av blodforsyning vises som sår som oppstår uten ytre skade. Samtidig med at blodåren går helt eller delvis tett, blir åreveggen svekket og det kommer til en blødning i vevet. Dette kan vi se i huden som et rødt utslett som ikke forsvinner hvis man trykker på det (ses tydelig hvis man trykker med en glassflate).

Avhengig av hvor stort blodkar som angripes og hvor i kroppen detter blodkaret er, vil symptomene og funnene være forskjellige. Dersom blodkar i hud eller underhud affiseres av en betennelse, kan man som nevnt se dette som et utslett eller sår. Det kan være små røde prikker på 1-10 mm. store, lett hevet over huden, eller av og til mer elveblest-lignende utslett, eller større eller mindre sår.

Vaskulitt kan sees som del av andre revmatiske sykdommer, og kan finnes både ved alvorlig leddgikt og ved lupus, men eksisterer også som egne sykdommer. Det finnes "godartede" vaskulitter som nesten bare affiserer hud, mens de alvorlige vaskulittene rammer indre organer i tillegg til hud.

Granulomatose med polyangiitt (GPA)

GPA hører til de mer alvorlige vaskulitter. I tillegg til vaskulitten kjennetegnes denne sykdommen av at det dannes betennelsesknuter utenfor blodårer. Disse betennelsesknutene kalles granulomer og består av ansamling av betennelsesceller. Granulomer kan finnes i huden, men sees hyppigst ved betennelse i nese, bihuler og lunger.

Hvem får GPA?

GPA kan oppstå i alle aldre, også hos barn, men gjennomsnittsalderen ved debut er 50 år. I studien av GPA-pasienter fra Nord-Norge var det en aldersspredning fra 10 til 84 år ved diagnose. GPA er litt

hyppigere hos menn enn hos kvinner. Studier tyder på at GPA er hyppigere i Nord- enn i Sør-Europa. Undersøkelser av forekomsten i Nord-Norge tyder på at det finnes ca 1000 personer i Norge med denne sykdommen (ca 200/million), og at det oppstår 8-12 nye tilfeller med GPA pr million innbyggere per år. Det er ikke funnet at arv spiller noen rolle m.h.t hvem som får GPA, selv om det er beskrevet flere i samme familie med sykdommen.

Hva er årsaken til GPA?

Man vet ikke hva som er årsaken til at noen får GPA. Helt siden sykdommen første gang ble beskrevet har man mistenkt at luftveisinfeksjoner, virus eller bakterier, eller noe man puster inn, skulle være med å utløse sykdommen. Dette har man imidlertid ikke klart å påvise sikkert. Muligheten for at sykdommen utløses av infeksjoner, har også vært basert på studier som har ment å påvise at GPA oppstår oftere om vinteren enn om sommeren, og at den synes å komme med økt hyppighet med en 5-7 års mellomrom. I Nord-Norge (i likhet med en del andre steder) har vi ikke sett noen årstidsvariasjon i opptreden av GPA.

SYMPTOMER

Hvordan starter sykdommen?

Ettersom vi har blodårer overalt i kroppen, kan en vaskulitt-sykdom som GPA affisere alle deler av kroppen, men de organer som hyppigst blir rammet er nese og bihuler, lunger og nyrer.

Det mest typiske er affeksjon av øvre luftveier, dvs nese/bihuler, mellomøret, og luftrøret med betennelse i slimhinnen. Pasientene opplever bihulebetennelser som ikke går over tross behandling, ofte blodig og grønt neseseekret, evt sår i munnen, ørebetennelse og heshet. Første symptom på sykdommen kommer fra øvre luftveier hos ca 2/3 av pasientene, mens 20% av pasientene debuterer med lungesyntomer i form av hoste eller tungpust, evt blodig oppspytt, og ca 10 % debuterer med blod og eggehvite i urinen eller hevelse i kroppen p.g.a. nyreaffeksjon. Andre får første symptom på sykdommen i form av øyebetennelse eller ledd- og muskelsmerter.

De fleste har allmennsymptomer med feber, leddsmerter og utslett i huden, oftest i ankelregionen, p.g.a. vaskulitt.

Hvordan utvikler sykdommen seg?

Det er viktig å huske at GPA kan arte seg svært forskjellig fra én pasient til en annen. Enhver pasient har sin utgave av sykdommen, med affeksjon av ett eller flere organer og med varierende grad av alvorlighet. Det som sies her, gjelder derfor generelt, noe passer for en pasient, noe annet for en annen.

Øvre luftveier affiseres hos 80-95%. Betennelsen i øvre luftveier kan ødelegge bein og brusk slik at det blir hull i neseskilleveggen og man får en knekk på neseryggen, såkalt sadelnese. Slimhinnen i luftveiene er ikke lenger normal og man vil derfor være disponert for infeksjoner. I nesen får de fleste mye skorpedannelse. Noen får nedsatt hørsel p.g.a. langvarige eller alvorlige ørebetennelser.

Noen pasienter, spesielt barn og unge, er disponert for å få betennelsesknote (granulom) i luftrøret like under stemmebåndet. Man merker da heshet og etter hvert tungpust, evt pipelyder.

Lunger affiseres hos 60-90%. Lungeaffeksjonen kan sees på røntgen, mest typisk som knuter av betennelsesvev, evt med hulrom. Ved svært alvorlig lungeaffeksjon kan det bli nødvendig med kortvarig hjelp av pustemaskin (respirator). Selv store forandringer på rtg går tilbake når behandling startes, dog kan det bli litt økt bindevevsdannelse (fibrose). Det er få som får alvorlige lungesyntomer på lang sikt.

Nyrer affiseres hos 60-80%. Dersom betennelsen i nyrene ikke blir behandlet, kan det medføre nyresvikt som nødvendigvis krever kunstig nyre (dialyse). Omtrent halvparten av de som trenger dialyse akutt ved behandlingsstart, vil komme seg slik at de klarer seg uten dialyse. Men hos noen har skadene blitt så alvorlige at de på lang sikt igjen kan få nyresvikt. Behandling med nyretransplantasjon viser svært gode resultater for GPA pasienter.

Nervesystemet affiseres hos 20-50%. Noen pasienter får påvirkning av nervesystemet (nervetråder) som gir kribling eller prikking i huden, evt nedsatt følesans og svakhet. Dette er hyppigst i føttene. I svært sjeldne tilfeller sees affeksjon av hjernen.

Hudaffeksjon sees hos 25-45%. Mange pasienter vil ha utslett p.g.a. hudvaskulitt før behandling startes. Dette forsvinner oftest raskt på behandling. Men enkelte pasienter som har vaskulitt i litt større blodårer i huden, kan få større sår som tar lengre tid for å gro og som etterlater arr.

Øyeaffeksjon sees hos 35-60%. Øyebetennelse som lett katarr (conjunctivitt), men også som mer alvorlig betennelse i øyet (uveitt og skleritt) sees ikke så sjelden når sykdommen er generelt aktiv, ofte før behandling startes. Disse betennelsene går det oftest greit å behandle. Det kan en sjelden gang bli vaskulitt og betennelsesknuter (granulom) i vevet i øyehulen bak selve øye-eplet. Det fører til at øyet presses fremover og blir utstående med hevelse og smerte i øyet. Dersom denne betennelsen ikke behandles, kan det bli trykk på synsnerven slik at synet kan skades.

Hjertet kan også affiseres hos 15-25% av GPA pasienter med alvorlig akutt sykdom, oftest i form av væske i hjerteposen eller lettere rytmeforstyrrelser. Det er svært sjelden at det kommer til noen mer alvorlig hjerteaffeksjon.

Mage-tarm kanalen kan også bli affisert (hos 5-15% av pasientene) og gi magesmerter og evt blod i avføring p.g.a. vaskulitt med blødning i slimhinnen tarmen.

Hvordan stiller man diagnosen GPA?

Å stille diagnosen GPA er som oftest resultatet av et puslespill eller detektivarbeid der man må samle inn opplysninger om symptomer, utvikling av symptomer, blod- og urinprøver, røntgen undersøkelser og vevsprøver.

De fleste som får GPA, har generell sykdomsfølelse, ofte med lett feber, muskel- og leddsmerter og nedsatt matlyst. Betennelsen i kroppen vises i blodprøver som forhøyet senkning (SR) og CRP (hurtigsenkning) og som lav blodprosent (anemi). Dersom spesielle organer er affisert, kan man også se utslag i blodprøver fra disse organene, for eksempel forhøyede leverprøver eller nedsatt nyrefunksjon. Midt på 80-tallet oppdaget man at en blodprøve, kalt ANCA, ga utslag ved en del vaskulitter. Ved aktiv GPA vil ANCA blodprøven i form av c-ANCA eller PR3-ANCA være positiv i ca 90% av tilfellene.

Noen pasienter har en mer lokalisert GPA. Oftest dreier det seg da om granulomer i øvre luftveier og pasienten har ikke så mye allmennsymptomer. Blodprøvene er mer normale og ANCA er bare positiv i ca 40% av tilfellene.

I utredning av mulig GPA vil det være nødvendig med mange spesialundersøkelser, blant annet ulike røntgenundersøkelser. Oftest er CT (computertomografi) eller MR (magnetrontgen) best til å fremstille vevs-skade eller ansamling av betennelsesvev (granulom). Det brukes f.eks. CT av bihuler og lunger, evt MR av øyehule eller hjerne. Spesialundersøkelse av Øre-Nese-Hals lege er alltid aktuelt, og ofte bør også lungelege kikke ned i luftveiene (bronkoskopi) for se etter betennelse i bronkier og evt ta vevsprøve. Det kan bli aktuelt med hjerteundersøkelse (EKKO- kardiografi),

undersøkelse av øyelege og evt nevrolog. Ved nyreaffeksjon vurderes nyrefunksjonen ved urinprøve, og nyrelege vil vurdere om det skal tas vevsprøve fra nyren for å se hvilken type nyrebetennelse som foreligger.

Det er svært viktig å få en sikker GPA-diagnose, da det kreves behandling over lang tid med sterke medisiner som har bivirkninger. Dette er grunnen til at man ønsker å få vevsprøve (biopsi) som kan bekrefte diagnosen. Vevsprøve tas fra et affisert organ, oftest hud, slimhinne i nese- eller bihuler, fra lunger eller bronkier eller nyrer. Biopsien undersøkes så mikroskopisk.

Vaskulitter er relativt sjeldne sykdommer, så det hører selvsagt med i diagnose- arbeidet å utelukke andre årsaker til den sykdomstilstand som foreligger. Det gjelder både kreftsykdommer, infeksjoner og arteriosklerotisk karsykdom.

Hvordan behandles GPA?

Generelt kan man si at de aller fleste GPA pasienter må behandles med immunsupprimerende midler, d.v.s medisiner som demper det alt for aktive immunsystemet som lager betennelsen som ødelegger ens eget vev.

Det finnes imidlertid eksempler på at pasienter med såkalt lokalisert GPA, i alle fall for en tid, kan behandles med antibiotika (TrimetoprimSulfa), men de fleste av disse pasientene vil på et tidspunkt ha behov for immunsupprimerende behandling.

De fleste pasienten vil ha symptomer på en generell sykdom med feber og allmennsymptomer og må behandles aktivt. Cortison, oftest Prednisolon, blir brukt først fordi det virker svært raskt, ofte i løpet av et døgn. Det er imidlertid ikke nok til å få kontroll på sykdommen. Man må derfor i tillegg behandle med cellegift.

De viktigste medikamentgrupper (se mer omtale i den generelle pasientinformasjonen om vaskulitter)

Cortison

Cortison gis oftest først som intravenøst drypp inn i blodåre i form av SoluMedrol. Man kan da gi ganske stor dose, med rask og god virkning. Dette gjentas ofte i 3 dager før man går over til **Prednisolon** som er tablett til daglig bruk. Man starter oftest med en dose tilsvarende 0,5 –1 mg/kg kroppsvekt og reduserer dosen gradvis ettersom bedring inntreffer.

Bivirkninger. Hyppigste bivirkning ved Prednisolon i høy dose er ”måneansikt” (rundt ansikt), men dette forsvinner når dosen trappes ned. Beinskjørhet sees ofte ved lengre tids behandling, men kan motvirkes ved fysisk aktivitet og tilstrekkelig tilskudd av Kalsium og D-vitamin. Dessuten finnes det nå spesiell medisin mot beinskjørhet. Ved lang tids behandling med Prednisolon er det også økt risiko for utvikling av sukkersyke (diabetes) og grå stær (cataract).

Cellegift.

Den vanligste cellegift ved GPA er **cyclofosfamid (Sendoxan)**, men mildere cellegifter som methotrexat og azathioprin (Imurel) brukes også, spesielt i vedlikeholdsbehandling når sykdommen har falt til ro på Sendoxan-behandling. Sendoxan kan gis både som intravenøse kurer hver 2. uke (etterhvert sjeldnere) eller som tablett daglig. Daglig tablett-behandling gir imidlertid en høyere oppsamlingsdose enn når medisinen gis som kurer. Det var tidligere vanlig å behandle med Sendoxan i minst 1 til 2 år, men p.g.a. bivirkningene har man etter hvert laget behandlingsregimer hvor man

prøver å skifte til mildere cellegifter etter 3 til 6 måneder. Dette vil selvsagt være avhengig av behandlingsresponsen.

Bivirkninger: Den mest bekymringsfulle bivirkning av Sendoxan er en senere økt kreftrisiko, spesielt gjelder det blærekreft. Dette kan til en viss grad hindres ved å gi en ”motgift”, Mesna (Urometixan) etter hver cellegift behandling. Sendoxan kan også gi kvalme, men det finnes nå gode kvalmestillende medisiner som hindrer mye av kvalmen. Det er svært få, nærmest ingen pasienter som opplever at hårtap er noe problem. Ved alle cellegifter kan man få påvirkning av beinmargen. Derfor kontrolleres blodprøver med telling av celler blodet (blodprosenten, hvite blodlegemer og blodplater).

Sendoxan kan skade eggstokker og sædproduksjon slik at man kan bli steril eller minste menstruasjonen for tidlig. Dette er imidlertid avhengig av hvor høy dose og hvor lenge Sendoxan gis. Unge personer tåler Sendoxan bedre i så måte enn de som nærmer seg 40 år. Menn som kan tenkes å ha et senere ønske om å få barn, får tilbud om å fryse ned sæd før behandlingen med Sendoxan begynner. Norsk lov tillater ikke nedfrysing av eggceller, men unge kvinner behandles med p-piller eller lignende medisiner slik at eggstokkene skal ”sove” mens Sendoxanbehandlingen gis.

B-celle behandling

Likeverdig med Sendoxan er et nytt medikament som heter **rituximab (MabThera)**. Omtale av dette finnes under den generelle pasientinformasjonen til NorVas .

Andre medikamenter.

Methotrexat brukes som nevnt over også i behandling av GPA, oftest som vedlikeholdsbehandling. Det er en ”mildere” cellegift enn sendoxan, og den tas som tablett en gang pr uke og tåles godt av de fleste. Methotrexat er velkjent fra behandling av leddgikt. De hyppigste bivirkninger av methotrexat er kvalme, uvelhet, tendens til sår i munnen og i sjeldne tilfeller en slags allergisk reaksjon i lunger som gir tungpust. Methotrexat kan påvirke beinmarg og gi lave verdier for blodceller slik at dette må kontrolleres jevnlig. Methotrexat kan gi leverpåvirkning hvilket også kontrolleres med blodprøver.

Azathioprin (Imurel) er også en slags cellegift som brukes i vedlikeholdsbehandling av GPA. Den er så lite ”farlig” at den, om det er nødvendig, kan gis til kvinner som er gravide. Imurel tas som tablett daglig. Hyppigste bivirkning er kvalme, diare, evt allergiske reaksjoner med utslett og feber. Blodprøver må også her kontrolleres jevnlig.

Hvis det er vanskelig å få kontroll på sykdommen eller hvis pasienter ikke tåler disse mest vanlig medisiner, finnes det en rekke andre medikamenter som brukes i behandling av GPA, men de blir ikke nærmere omtalt her.

Antibiotika er ofte nødvendig for å behandle eller forebygge infeksjoner hos GPA pasienter. **Trimethoprim-sulfa (Bactrim)** er et slik medikament. Det er holdepunkter for at behandling med trimethoprim-sulfa kan motvirke tilbakefall av sykdommen (spesielt tilbakefall i øvre luftveier), og det brukes også i enkelte tilfeller som eneste langtidsbehandling ved GPA.

Prognosen.

GPA hører til de sykdommer hvor man har sett størst forbedring ved den medikamentelle behandling.

Er det økt dødelighet ved GPA?

Ja det er en viss økt dødelighet ved GPA, men behandling med Sendoxan i tillegg til Cortison, har endret leveutsiktene betydelig. På 1960-tallet var bare 20% av pasientene i live etter ett år, nå lever 75% av pasientene etter 10 år. Tidlig diagnose og behandling er viktig for å redusere dødelighet. Ellers ser man at høy alder ved debut og alvorlig nyresvikt er prognostisk ugunstig.

Kan sykdommen falle til ro? Kan det oppstå tilbakefall?

Sykdommen faller til ro i løpet av 3-6 mndr hos de fleste (75-90%). Likevel bør behandling fortsette i flere år, fordi 50-80% av pasientene får tilbakefall. Som oftest er tilbakefallene av mildere karakter enn da sykdommen debuterte, og de lar seg behandle på samme måte som ved sykdomsdebut. Studier de senere år har vist at MabThera bør foretrekkes framfor Sendoxan ved behandling av tilbakefall.

Kan det gjøres noe for å hindre tilbakefall?

Studier tyder på at intensiv behandling ved debut er viktig for å motvirke tilbakefall og for å hindre utvikling av organskader forårsaket av selve sykdommen. Likeledes er det nødvendig med langvarig, oftest flere års, vedlikeholdsbehandling med de mildere immunsupprimerende midlene for å hindre tilbakefall.

P.g.a. tendensen til tilbakefall av sykdommen skal pasienter med GPA følges i et kontrollopplegg selv når sykdommen har falt til ro og pasienten er uten medisiner.

Hva med jobb?

De fleste unge pasienter som får sykdommen klarer å gjennomføre vanlig utdanning og komme i jobb. Noen pasienter må uføretrygdes, en del vil finne at delvis jobb er beste løsning, slik at man har krefter til å takle de påkjenninger sykdommen gir, mens andre fungerer fint i full jobb.