

ANCA assosierte vaskulitter

Versjon: 1.0

Sist oppdatert: 08.12.2020

Forfattere: Tina Therese Pedersen, Lucius Bader, Helle Bitter, Synøve Kalstad, Aksel Thuv Nilsen, Ragnar Gunnarsson

Forord

Vi vil takke Wenche Koldingsnes som gjennom mange år har lagt ned et godt stykke arbeid i prosedyren om ANCA- assosierte vaskulitter.

Det videre arbeidet med AAV- prosedyren er nå overtatt av en arbeidsgruppe bestående av medlemmer fra alle 4 helseregioner:

- Tina Therese Pedersen, St. Olavs hospital (leder)
- Synøve Kalstad, Universitetssykehuset i Nord-Norge
- Aksel Thuv Nilsen, Universitetssykehuset i Nord-Norge
- Ragnar Gunnarsson, Rikshospitalet
- Helle Bitter, Sørlandet sykehus
- Lucius Bader, Haukeland Universitetssykehus

Revisjonen har tatt utgangspunkt i den siste prosedyren utarbeidet av Wenche Koldingsnes, og den er endret i henhold til arbeidsgruppens vurderinger. Hovedendringer er gjort i henhold til PEXIVAS-studien, som også innbefatter en ny tabell for Prednisolon behandling. Det er i tillegg utarbeidet nye råd om lengde på vedlikeholdsbehandling og det er laget et eget kapittel om behandling av eosinofil granulomatose med polyangitt. AAV-prosedyren ble oppdatert oktober 2020 og publisert i desember 2020. **Prosedyren er ute til høring.**

AAV definisjoner og klinikk

Definisjon, Chapel Hill Consensus Definition 2012 (1):

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 (2)

- 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 er i løpet av siste 10-15 år redusert fra ca. 4 til 2,6.

Prediktorer for redusert overlevelse (3-5):

- Høy alder
- Initial hjerteaffeksjon
- Initial alvorlig nyreaffeksjon

- Gastrointestinal affeksjon
- Etablert organskade ved behandlingsstart

Morbiditet

Morbiditeten er betydelig både pga. sykdomsrelatert skade og medikamentskade (6).

Lang tid med høydose kortikosteroider (Prednisolon > 20mg daglig) gir mye skade (4, 7).

Kortikosteroider utover 6 mnd. øker også infeksjonsrisiko (8).

En retrospektiv studie av MPA /GPA med alvorlig nyreaffeksjon, viser økt forekomst av alvorlig infeksjon og utvikling av diabetes hos de som ble behandlet med metylprednisolon puls, Solu-Medrol (1,5 g over første 3 dager) i forhold til de som ikke fikk slik behandling (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
- Negativ ANCA ved overgang til vedlikeholdsbehandling, gir mindre residiv (16)
- 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 (17)
 - 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 og MPA
 - Jo kortere tid på Prednisolonbehandling, jo mer residiv, også bekreftet i ny metaanalyse av studier etter introduksjon av rituximab (18)
- Kortere tid med vedlikeholdsbehandling gir mer residiv (azathioprin + Prednisolon i 2 år vs. 4 år) (19)
- Reduksjon av vedlikeholdsbehandling
 - Økende residiv ses ved nedtrappende immunsuppresjon

GPA klinikk

Definisjon, Chapel Hill Consensus Definition 2012 (1):

Nekrotiserende granulomatøs inflammasjon som vanligvis affiserer øvre og nedre luftveier, og nekrotiserende vaskulitt som affiserer hovedsakelig små til middels store kar. 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 (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.

- 50% av pasientene med begrenset GPA er ANCA negative
- Ved begrenset GPA ses mye residiv og lokal skadeutvikling (20)

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 (11, 13, 16, 21, 22)

- Generelt har PR3-ANCA positive pasienter mer residiv enn MPO-ANCA positive, eller ANCA negative pasienter.
- Initial hjerteaffeksjon
- Granulomatøs sykdom versus systemisk vaskulittisk GPA
- Høy alder
- Lav intensitet i induksjonsbehandling
 - Jo mindre cyclofosfamid, jo mer residiv
 - Jo kortere tid på Prednisolon, jo mer residiv
- Bærere av gule stafylokokker i nese har mer residiv i øvre luftveier (23)

Færre residiv ses ved:

- Behandling med TMS – gjelder residiv i øvre luftveier (24, 25)
- Jo mer alvorlig nyreaffeksjon, jo mindre residiv (11)

MPA klinikk

Definisjon, Chapel Hill Consensus Definition 2012 (1):

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 kan sees. Granulomatøs betennelse er ikke tilstede.

Kliniske karakteristika (26-29)

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

Organaffeksjon: (varierende tall i ulike studier)

Nyre	79 -100%
Hud	20-60%
Perifere nerver	9-58%
Mage-tarm kanal	18-31%
Lunge	25-60%
ENT	8-36%

Mortalitet- 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 (30)

EGPA klinikk

Definisjon, Chapel Hill Consensus Definition 2012 (1):

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 (31-33)

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 kan 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 pareser og langvarige nevrologiske smerter som komplikasjon
- hjerteaffeksjon bidrar til økt mortalitet i akuttstadiet

Diagnostikk

Grundig anamnese og full klinisk undersøkelse er nødvendig

Mål med diagnostikken

- Stille rett diagnose, utelukke andre diagnoser, først og fremst infeksjon
- Kartlegge utbredelse / organaffeksjonen ved AAV

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 differensialtelling
- SR, CRP
- urin stix, urin mikroskopi og kvantitering av proteinuri, albumin -kreatinin ratio.
- kreatinin, eGFR, urat
- ALAT, ALP, albumin, glukose (evt HbA1c), - Na, K, Ca (bl.a. mtp SoluMedrol)
- ANCA (PR3- og MPO-ANCA), anti-GBM
- ANA, kryoglobuliner
- IgG, IgA, IgM
- Hepatitt B og C, TB-quantiferon, evt. HIV test
- Lipidstatus
- Troponin

RADIOLOGISKE UNDERSØKELSER

- CT thorax (kan vurderes om det kan tas uten kontrast)
- CT bihuler og evt. CT tinningben
- MR orbita ved øyeaffeksjon
- Nærmere undersøkelse av annen aktuell organaffeksjon ved CT, MR, evt. PET eller angiografi

ANDRE ORGANUNDERSØKELSER

- Obligatorisk:
 - EKG
 - Ekkokardiografi ved EGPA, evt MR cor eller 18F-FDG-PET med hjerteprotokoll
 - Ekkokardiografi ellers ved symptomer og/eller forhøyet troponin
 - ØNH-status, evt. hørselstest
 - Bentetthetsmåling (pga. planlagt langvarig steroidbehandling)
- Ved symptomer eller funn som antyder organaffeksjon:
 - Øyestatus
 - Lungefunksjonstester /bronkoskopi
 - Nevrografi (evt. EMG)
 - andre organundersøkelser

VEVSUNDERSØKELSE

- Biopsi fra minst ett affisert organ:
 - nese / bihuler
 - nyre
 - lunge

- muskel
- perifer nerve
- annet affisert organ

BAKTERIOLOGISK UNDERSØKELSE

- Bact. us. nese
- Urin bact. us.
- Ved hoste: ekspektorat bact us, vurder TB dyrkning
- Ved feber ta blodkulturer

Sykdomsaktivitet, residiv 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>

Sykdomsaktivitet- 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 mnd.

"None"

avkryssing innebærer en eller flere av følgende:

- ingen patologi i organsystemet
- symptomer/funn har vart i > 3 mnd. (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 mnd., 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 mnd.
- og der skal ikke være noen funn eller symptomer som er nye eller forverrede
- Eksempel: pas er i induksjonsbehandling, 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 korrigér 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 (34)**
 - denne definisjonen anbefales

eller (BSR guidelines)

- On drug remission:
 - Prednisolone < 10mg & BVAS $\leq$ 1 for $\geq$ 6 months
- Drug-free remission
 - $\geq$ 6 months off all treatment

eller (RAVE study)

- BVAS = 0 and no Prednisolone for 4 weeks (35)
- **vedvarende ("sustained") remisjon:**
 - **BVAS = 0 i $\geq$ 6 mnd.**
- **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. $\leq$ 50% reduksjon i BVAS etter 4-6 uker og/eller manglende på bedring i minst 1 major affeksjon ($\blacklozenge$ i BVAS) i løpet av 4-6 uker

- eller
- Kronisk persisterende sykdom med min 1 major affeksjon (♦ i BVAS) eller 3 minor affeksjon etter 8 ukers behandling (34)
 - eller
- Forverring eller ny manifestasjon ved pågående behandling med Predisolon ≥ 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
- Forhøyet 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 ♦ 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 ♦ i BVAS:
 - Klinisk, radiologisk eller bronkoskopisk tegn på lungeblødning eller store granulom (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
 - Gastrointestinal 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
- Lungesyntomer uten eller med minimale radiologiske forandringer (hoste, dyspnoe)

Organskade- VDI:

Skil 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 mnd.
 - hjerteinfarkt, operasjoner og lignende (men skåres etter 3 mnd.)
 - Man skårer alle skader som oppstår etter debut av sykdom, ikke bare vaskulitt-relatert skade.
 - Skår forandringer som har vart i 3 mnd. selv om de deretter går tilbake, som f.eks. hudulcera

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

- Skorper og tetthet i nese, hvis det representerer skadet slimhinne, og ikke aktiv vaskulitt
- Nevropatiske symptomer, som representerer nerveskade og ikke ny aktiv vaskulitt. Gir ofte langvarige symptomer, som skyldes den initiale skade.

Overordnede behandlingsprinsipper

Oversikt AAV behandling

	Begrenset mild sykdom	Begrenset moderat/alvorlig og systemisk sykdom
Induksjonsfase 3-6 mnd	GC kombinert med enten MTX eller MMF	GC kombinert med enten RTX eller CYC Ved organ- eller livstruende sykdom (f eks kreatinin >500, pulmonal hemorrhagi) eventuelt kombinasjon RTX og CYC
Vedlikeholdsphase med medikamenter 2.5-5 år	MTX (MMF, LEF)	RTX AZA MTX (MMF, LEF)
Residiv	Eventuelt kun GC	RTX

Man skiller mellom induksjonsbehandling for å få pasienten i remisjon og etterfølgende vedlikeholdsbehandling. Induksjonsbehandlingen er mer intensiv enn vedlikeholdsbehandlingen som skal bevare remisjon og hindre residiv (36).

	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 mnd., og som vil vedvare i ≥ 6 mnd.

Induksjonsbehandling GPA/MPA

Består av kortikosteroider + immunsuppresjon, enten ved cyclofosfamid eller rituximab (eventuelt mycofenolat mofetil, methotrexate) + ulike typer "støttebehandling"

INDUKSJON KORTIKOSTEROIDER

Alle pasienter skal ha kortikosteroider, men kortest mulig tid med høy dose.

I henhold til resultater fra Pexivas- studien er Prednisolon protokollen endret.

I Pexivas-studien ble det testet 2 ulike protokoller for Prednisolon-dosering, «standard dose» og «lav dose». Nyre- og pasientoverlevelsen var lik i de 2 Prednisolon protokollene, og det sees færre alvorlige infeksjoner første året på «lav dose» Prednisolon. Derfor anbefales nå den laveste dosen fra Pexivas- studien nå som 1. valg for Prednisolonbehandling (kalles standarddose), men «standard dosen» fra Pexivas (kalles høydose) er forbeholdt svært alvorlig sykdom/helt spesielle tilfeller (37) – se tabell.

Det anbefales å starte med metylprednisolon 500-1000 mg iv. i 3 påfølgende dager hos de med alvorlig sykdom

Men obs: Sannsynlig økt risiko for alvorlige infeksjoner og utvikling av diabetes, spesielt hos eldre og ved alvorlig nyreaffeksjon (9)

Ved start på standarddose på 0,5mg/kg, anbefales hos de med alvorlig sykdom å gi 60 mg i uke 1.

Nedtrapping Prednisolon p.o. basert på Pexivas, adaptert

Uke	Standarddose			Høydose		
	<50 kg	50-75 kg	>75 kg	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
	Puls i.v.	Puls i.v.	Puls i.v.	Puls i.v.	Puls i.v.	Puls i.v.
1+2	25	30	40	50	60	60
3+4	20	25	30	40	50	60
5+6	15	20	25	30	40	50
7+8	12.5	15	20	25	30	40
9+10	10	12.5	15	20	25	30
11+12	7.5	10	12.5	15	20	25
13+14	5	7.5	10	12.5	15	20
15+16	5	5	7.5	10	12.5	15
17+18	5	5	5	7.5	10	12.5
19+20	5	5	5	5	7.5	10
21+22	5	5	5	5	5	7.5
23-52	5	5	5	5	5	5
53+	Videre behandling/nedtrapping/seponering etter individuell vurdering					

Oversikt alternativer immunsuppresjon GPA/MPA

	Induksjonsbehandling	Vedlikeholdsbehandling
1. valg	Rituximab (RTX) • Alle residiv • Unge kvinner/fertilitets-bevarende • Positiv PR3-ANCA • Tidligere malignitet Cyclofosfamid (CYC) • MPA med alvorlig nyreaffeksjon Kombinasjon RTX/CYC • Ved alvorlig livstruende sykdom	Rituximab (RTX) • Skal ikke kombineres med annet DMARD
2. valg	Mykofenolat mofetil (MMF) • MPA med mindre alvorlig nyreaffeksjon Methotrexate (MTX) • Ved mild/begrenset sykdom uten truet organaffeksjon	Azathioprin (AZA) • Fremfor MTX ved nyreaffeksjon Methotrexate (MTX)
3. valg		Mykofenolat mofetil (MMF) • Ved kontraindikasjon for AZA og MTX Leflunomid (LEF)

OBS:

- All immunsuppresjon kan gi økt risiko for utvikling av lymfomer og andre maligne lidelser, spesielt i hud (non- melanom hudkreft). På grunn av økt risiko for hudkreft, bør eksponering for sollys og UV-stråler begrenses med klær/solkrem med høy solbeskyttende faktor.
- Bruk Norsk Revmatologisk Forening sine pasientinformasjonsskriv.

INDUKSJON RITUXIMAB (RTX) (35, 38-40)

Data fra RAVE-studien (12, 35) indikerer at RTX er bedre enn CYC for induksjon av remisjon hos pasienter som er PR3-ANCA positive, og RTX gir mindre residiv hos PR3-ANCA 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 iv. x 2, gitt med 2 ukers intervall) som anses likeverdig (41).

- Start med metylprednisolon 500-1000 mg x 1 daglig i 3 dager
 - Vurder å utelate metylprednisolon hos eldre, og ved alvorlig nyresvikt, se avsnitt om kortikosteroider
- Fortsett med nedtrappende Prednisolon som beskrevet tidligere

Prosedyre ved RTX:

- Rituximab
 - 1000 mg iv. x 2, gitt med 2 ukers intervall
 - 30-60 min. før infusjon av rituximab gis:
 - 1 g paracetamol
 - 10 mg cetirizin p.o.
 - 125 mg metylprednisolon (Solu-Medrol®) i 100 ml NaCl 9 mg/ml iv. over 15 min.

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.

Før oppstart ta blodprøver som under "Utredning". **Husk spesielt IgG**

- Blodprøver hver 2. uke i 3 mnd
 - Hb, lkc, trc, maskinell diff.
 - CRP
 - Urinstix og mikroskopi
 - Kreatinin, urin protein, albumin-kreatinin ratio
 - ALAT, ALP, albumin
- Hver 3. mnd. i 1 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 (IgG tas alltid før neste RTX dose)
 - **B-celler**
 - T-/B-/NK- lymfocytter tas før behandling med RTX.
 - Kvantitering av B-celler (CD19/CD20-celler) anbefales
 - etter 3 -4 mnd ved manglende remisjon (for evt. å intensivere behandling)
 - etter 12 mnd.; retur av B-celler ved 12 mnd. er risikofaktor for residiv
 - alternativt tas B-celler som rutine ved 3 og 6 mnd. og deretter hver 6. mnd. under/etter RTX behandling med hensikt å dosere RTX pulser etter B-celler og ANCA titer (se under vedlikeholdsbehandling)
 - ved infeksjonsproblem (residiverende/langvarig/alvorlig infeksjon)

SPESEIELLE KOMPLIKASJONER VED RTX

Hypogammaglobulinemi

- Definisjon av alvorlighetsgrad
 - Lett: IgG 5-6,9 g/L
 - Moderat: IgG 3-4,9 g/L
 - Alvorlig: IgG < 3 g/L

Hypogammaglobulinemi, risiko øker ved(42, 43):

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

Økt infeksjonsrisiko (44, 45):

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 1000 mg har vært gitt tidligere
- Vurder seponering

Tiltak ved hypogammaglobulinemi og infeksjon

- Behandle infeksjon på vanlig måte
- Gi substitusjon med immunglobulin iv. (Kiovig®/Octagam®) 0,4 g/kg (25-35 g) hver 3.-4. uke
 - behandlingsmål for IVIG: IgG 8 g/L før neste dose
- Overgang til pasientadministrert sc. 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 i dose 500 mg og gi substitusjon med immunglobulin (Kiovig®/Octagam®) 0,4 g/kg hver 3.-4. uke, med overgang til sc. infusjon som over, når pasienten er i remisjon

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 (46):

man kan se neutropeni tidlig, innen 2 uker fra RTX dose, og sent, 2-5 mnd. 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 CYCLOFOSFAMID (CYC)(21, 47)

Da CYC ble introdusert som behandling ved GPA, ble det gitt som tabletter både i induksjons- og vedlikeholdsbehandling. Langtidsoppfølging har vist økt forekomst av malignitet, spesielt blærekreft (48).

I forsøk på å gi behandling som ga mindre kumulativ dose med CYC, ble pulsbehandling innført mange steder. 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 po. CYC. Derimot er det mindre residiv ved po. CYC enn iv. puls på lang sikt. Dette relateres til høyere kumulativ CYC dose ved daglig tablettbehandling.

Behandlingsprotokoll:

Start med metylprednisolon 500-1000 mg x 1 daglig i 3 dager

Vurder å utelate metylprednisolon, se tidl. om RTX behandling.

Fortsett med nedtrappende Prednisolon som beskrevet tidligere.

Anbefaler iv. pulsbehandling med CYC, se tabell.

Alternativer for induksjonsbehandling med cyclofosfamid (CYC)

	Puls	Uke	Intervall
CYCLOPS	1-3	0, 2, 4	2 uker
	Inntil remisjon +3 mnd	7, 10, 13, 16 osv	3 uker
UNN	1-8	0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14	2 uker
	9-12 Kan sløyfes dersom pasient i komplett remisjon ved 3 mnd	17, 20, 23, 26	3 uker

Standarddosering CYC 15 mg/kg maks 1200 mg.

Dosereduksjon ved eGFR $\leq$ 30 og alder.

Standardadministrasjon CYC intravenøst.

1. valg er CYC etter CYCLOPS protokoll

2. valg er CYC etter tidligere UNN-protokoll. Vurderes spesielt ved svært syk pasient med livstruende eller organtruende sykdom. 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 (10, 21)

- **CYC peroral puls er et alternativ for pasienter som har problem med å komme til sykehus:**
 - Gi samme totaldose i tabletter som ved iv. puls, men dosen fordeles over 3 påfølgende dager
- **Et alternativ er daglig p.o. CYC,** dosering 2 mg/kg (max. 200 mg/dg) i 3 mnd. (dersom ikke remisjon etter 3 mnd., fortsett til remisjon med 2 mg/kg/dg). Etter 3 mnd./remisjon fortsett evt. med redusert dose, 1,5 mg/kg/dg, i 3 mnd.

DOSEENDRING av CYC relatert til alder / nyrefunksjon

(ref EUVAS studier)

CYC iv puls (mg/kg) (max 1200mg)		CYC daglig po (mg/kg/dg) (max 200mg/dg) (avrund ned til nærmeste 25 mg)		
Alder (år)	Kreat ≤ 300(μmol/L) eller eGFR > 30 (ml/min/1,73m²)	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

KOMPLIKASJONER til CYC behandling

BENMARGSHEMNING

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

ALVORLIG INFEKSJON

Utsett CYC - puls til infeksjonen er sanert

BLOD-/URINPRØVER ETTER OPPSTART CYC

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

OBS økt risiko blærecancer etter CYC:

Ved høy kumulativ dose CYC, 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 MYCOFENOLAT MOFETIL (MMF)

MMF kan vurderes som induksjonsbehandling ved debut av mindre alvorlig sykdom/ikke-organtruende sykdom hos en MPO-ANCA positiv pasient.

Ved residiv kan MMF vurderes ved mindre alvorlig sykdom og hvor bedre alternativer ikke kan brukes. Dette er basert på to nye randomiserte studier hvor **MMF er sammenliknet med CYC ved GPA og MPA.**

1. Induksjonsbehandling av nysyk GPA/MPA (49)
 - skal ikke gis ved raskt fallende nyrefunksjon eller GFR < 15 ml/min.
 - mer residiv ses hos PR3-ANCA positive pasienter
2. Induksjonsbehandling ved residiv av GPA/MPA (50)
 - MMF er dårligere ved alvorlig sykdom (BVAS > 19)
 - Mer residiv ved MMF enn CYC po. (ikke-signifikant)

PROSEDYRE:

- Vurder å starte med metylprednisolon 500-1000 mg x 1 daglig i 3 dager
- Nedtrappende Prednisolon som beskrevet tidligere
- MMF 2 g/dg evt. øk til 3 g/dag etter 4 uker

BLOD- OG URINPRØVER ETTER OPPSTART MMF

- som ved RTX, men uten B-celler
 - obs også MMF kan gi hypogammaglobulinemi

INDUKSJON METHOTREXATE (MTX)

MTX kan vurderes ved begrenset affeksjon, uten truende organaffeksjon (51, 52)

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

→ MTX synes derfor ikke å være det optimale induksjonsregime

Bør ikke brukes ved nyreaffeksjon og ved eGFR <50

PROSEDYRE:

- Vurder å starte med metylprednisolon 500-1000 mg x 1 daglig i 3 dager
- Fortsett med nedtrappende Prednisolon som beskrevet tidligere
- Methotrexate po. eller sc., MTX sc. er å foretrekke for bedre og mer stabil blodverdi
- Dose 20-25 mg/uke, trappes opp over max. 4 uker
- Folsyre 1 mg/dg, minimum 5 mg/uke

BLOD- OG URINPRØVER ETTER OPPSTART MTX

- som ved RTX, men uten B-celler

INDUKSJON VED LIVSTRUENDE/KRITISK SYK PASIENT, KOMBINASJON AV CYC OG RTX (53, 54)

- **CYC** 15 mg/kg i.v. puls hver 2. -3. uke, gi 3-5 pulser
- **RTX** 1 g x 2 med 2 ukers mellomrom

BLOD- OG URINPRØVER VED KOMBINASJONSBEHANDLING CYC+RTX

- følg retningslinjer for kontroll av hver av medikamentene
- vær ekstra obs på benmargshemming, hypogammaglobulinemi og infeksjonstendens

Plasmaferese

Resultater fra den store Pexivas-studien som studerte effekt av plasmaferese på >700 pasienter med alvorlig GPA/MPA (GFR < 50ml/min eller lungeblødning). Studien viser ingen effekt av plasmaferese på nyreoverlevelse/pasientoverlevelse, eller på alvorlig infeksjon det første året (37).

Inntil resultat fra Pexivas-studien har PE vært gitt som tillegg til standard induksjonsbehandling til alvorlig syk pasient, definert som

- alvorlig nyreaffeksjon: kreat > 500 µmol/L og/eller
- lungeblødning

Plasmaferese gis som 60 ml/kg x 7 over 2 uker (55-57)

Plasmaferese er indisert ved kombinasjonen positiv anti-GBM og PR3-ANCA/MPO-ANCA

Behandling av særskilte organmanifestasjoner

Subglottisk stenose

Cirka 10% av GPA-pasienter utvikler subglottisk stenose (58). Medikamentell behandling av subglottisk stenose er kontroversielt, da tilstanden kan tilkomme frakoblet fra øvrig sykdomsaktivitet og sjeldnere responderer på immunmodulerende behandling. Lokal behandling med intralesjonelle kortikosteroider, laser og/eller dilatasjon bør da vurderes ved lungeavdeling eller ØNH- avdeling med slik erfaring. Sjeldent er trakeostomi nødvendig.

AAV-ILD

Det er økende fokus på sammenhengen mellom interstitiell lungesykdom (ILD), inkludert lungefibrose, og positiv MPO-ANCA uten andre tegn på vaskulitt. Per mai 2020 foreligger det verken større studier på denne gruppen eller noen behandlingskonsensus. Man antar at 20-30% av disse vil utvikle AAV på et senere tidspunkt, og resultatene ved tidlig AAV-behandling har i små studier vært sprikende (59).

Støttebehandling

Infeksjonsprofylakse

Pneumocystis jiroveci pneumoni (PJP)

Profylakse hos sterkt immunsupprimert pasient (under behandling med cyclofosfamid og /eller rituxmab induksjon)

- TMS 1 tbl daglig, obs interaksjon med Methotrexate og vurder redusert dose ved nyresvikt. Erfaring tilsier at profylaksedose med TMS ofte lar seg greit kombinere med MTX- behandling.
- Dapsone 100 mg x 1 dg
- Pentamidin inhalasjon 300 mg x 1 pr mnd

TMS profylakse mot alvorlige infeksjoner generelt, TMS 1 tbl daglig gir reduksjon i alvorlige infeksjoner (66)

Varighet på TMS profylakse vurderes ut fra en rekke risikofaktorer:

- Tidligere PJP
- CD4 tall <200
- Prednisolon $\geq$ 20 mg
- Lungesykdom eller lungeaffeksjon av AAV
- Alder

Vaksiner

- Influensavaksine årlig
- Pneumokokkvaksine tidligst mulig, min 4 uker før RTX, om ikke fullvaksinert, utsett videre vaksinerings i 4 mnd. etter RTX dose.
- Vurder andre vaksiner (ikke-levende vaksiner) for pasienter som reiser mye ut i verden

Kvalmeprofylakse ved CYC

Ondansetron (Zofran ®) eller tropisetron (Navoban®)

Første dose gis iv. like før CYC, deretter full døgndose po. i 3-5 dager

Profylakse mot hemoragisk cystitt ved CYC

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

Urometixan po. (drikkes i saft, straks ampullen er åpnet, eller tas som tablett). 2 timer før CYC, og 2 og 6 timer etter CYC. Hver po. dose er 40% av CYC dose.

Hydrering ved CYC

Etter hver iv. CYC puls gis min. 1000 ml NaCl 0,9 %, el. glucose 5 % iv. over 2 t.

Pasienten oppfordres til å drikke min 1000 ml ekstra væske

Ved hver po. puls CYC oppfordres pasienten til å drikke 1000 ml ekstra væske hver av de 3 dager (+ Mesna som kan gis som tabletter)

Ulcusprofylakse

Gis i induksjonsfasen med høydose kortikosteroider, f.eks. Somac 20-40 mg/dg

Osteoporose profylakse

- Kalsium og vit D (Calcigran forte®)
- Bisfosfonat etter vanlige retningslinjer
- Bentetthetsmåling ved debut og videre kontroll 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

- Saltvannsskylling x 1-2 dg
- I perioder, kortikosteroid nesespray
- Mupirocin 2% salve x 1-2 etter skylling (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

Profylakse mot hjerte-karsykdom

Det er 65% økt risiko for hjertekarsykdom ved AAV (60)

Pasienter bør derfor sjekkes i forhold til kjente risikofaktorer og gis profylakse etter vanlige retningslinjer.

Profylakse mot tromboemboliske hendelser

Det er betydelig økt risiko for tromboemboli (dyp venetrombose og lungeemboli), spesielt i aktiv sykdomsfase, men også flere år etter debut (61).

Det er ingen konsensus mht profylakse. Men bør pasienter med kjente risikofaktorer utover vaskulitten bør vurderes for profylakse med lavmolekylært heparin ved aktiv sykdom, og da gjerne ved debut av sykdommen.

Vedlikeholdsbehandling

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 (62)
- Methotreksat (MTX) og azathioprin (AZA) anses som likeverdige (63)
- Ved redusert nyrefunksjon bør AZA foretrekkes framfor MTX
- Mycophenolatmofetil (MMF) (CellCept®) gir mer residiv enn AZA (64), men kan brukes når MTX og AZA er

kontraindisert, spesielt ved nyreaffeksjon (65)

- Leflunomid i dose 20 mg daglig er alternativ ved kontraindikasjon for MTX , AZA og MMF (66, 67)

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.

Den eneste randomiserte studien på varighet av vedlikeholdsbehandling "REMAIN" studien fra 2017 viser signifikant færre residiv hos pasienter som fikk 4 års vedlikeholdsbehandling versus pasienter som seponerte etter 2 år. Dette var på behandling med azathioprin og Prednisolon, og gjaldt både GPA og MPA (19).

Man bør starte med å trappe ned/seponere Prednisolon, men først etter at pasienten har vært 1-3,5 år i komplett remisjon (her er ingen klar konsensus, 3,5 år i "REMAIN"). Deretter starte nedtrapping av øvrig immunsuppresjon, dette gjelder AZA og MTX.

Det er 3 strategier for lengde på vedlikeholdsbehandling:

1. **Vedlikeholdsbehandling i 2 år: AAV- pasienter som er raskt i remisjon, ingen residiv, PR3-ANCA negative, MPA**
2. **Vedlikeholdsbehandling i 4 -5 år: PR3-ANCA positive, ØNH-affeksjon, alvorlig sykdom**
3. **Livslang vedlikeholdsbehandling: Ved tidligere flere residiv, positiv PR3-ANCA**

Prednisolon vedlikehold

Lavdosert Prednisolon (5 mg/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 (14, 18)

Rituximab vedlikehold

Det finnes ulike behandlingsprotokoller:

- **RTX 500 mg iv. hver 6. mnd. - anbefales**, basert på randomisert studie (MAINRITSAN)
 - **ved første dosering i remisjon ble det gitt 2 doser á 500 mg med 2 ukers intervall, deretter 500 mg hver 6. mnd.**
 - Denne dosering viste signifikant færre residiv enn AZA vedlikehold (19)
- RTX 1000 mg iv hver 6. mnd
 - har vært den mest vanlige prosedyre, inntil resultat av MAINRITSAN
- RTX 1000 mg iv. x 2 med 2 ukers intervall gitt én gang årlig
- RTX doseres etter B-celler og ANCA (prøver tatt hver 3. mnd) (MAINRITSAN 2) (68)
 - ANCA endres fra negativ til positiv eller doblet ELISA titer (eller IF titer)
 - B-celler er tilbake
 - dette ga færre RTX infusjoner og færre infeksjoner
 - OBS det ses residiv hos pasienter uten B-celler og med negativ ANCA

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.

Methotrexate vedlikehold

- MTX 15-25 mg per uke
- Folsyre 1 mg/dg (minimum 5 mg/uke)
- Oppstart 1 uke etter siste CYC puls, øk til måldose i løpet av 4 uker
- For å sikre god absorpsjon, vil sc. administrasjon være å foretrekke

Azathioprin vedlikehold

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

Mycofenolat mofetil vedlikehold

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

Trimetoprim-sulfa (TMS) vedlikehold

Enkelte pasienter med ØNH-affeksjon har nytte av TMS i profylaksedose, 1 tablett daglig.

Behandling EGPA

Internasjonale retningslinjer som tar for seg behandling:

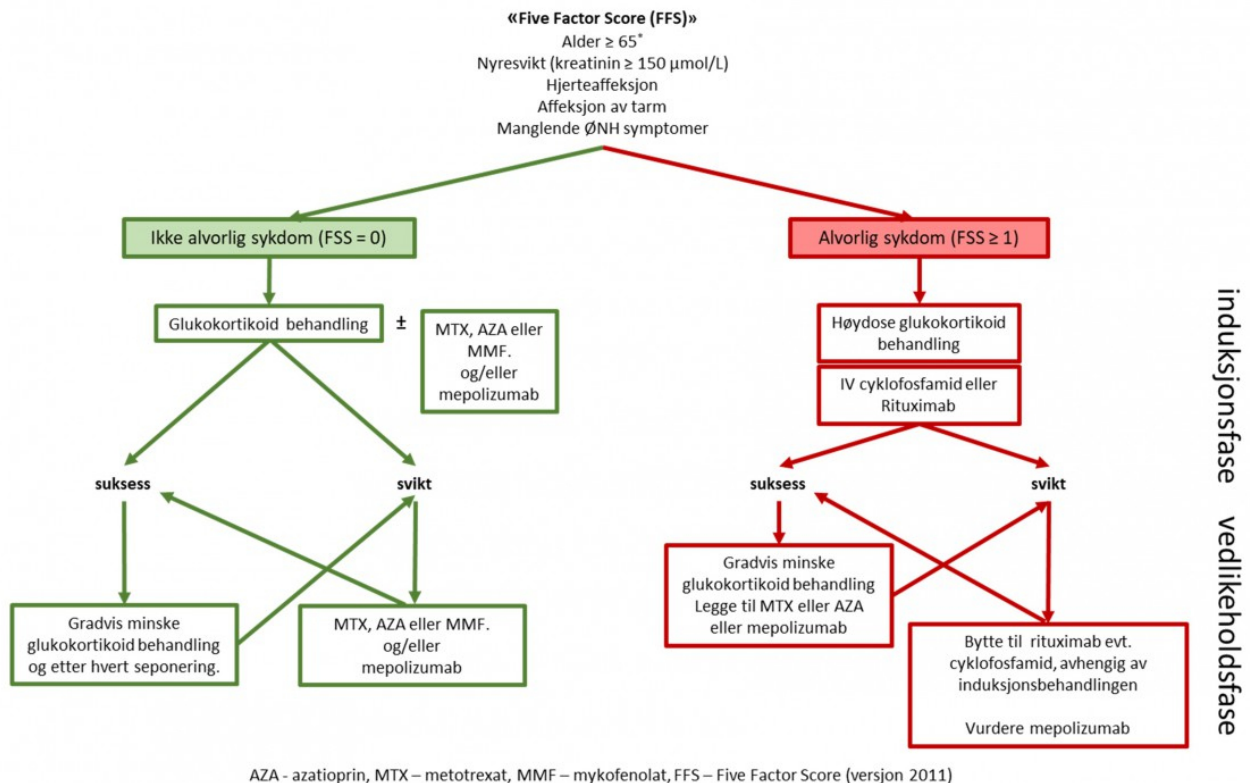
- Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management via French Vasculitis Society, 2015 (69)
- EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis, 2016 (70)

Eosinofil granulomatose med polyangiit (EPGA) er sjelden sykdomstilstand og det foreligger foreløpig svært begrenset med randomiserte medikamentstudier. Pasienter med ANCA positivitet (ca. 40%) har som oftest pANCA/MPO-ANCA. ANCA positive pasienter har oftere vaskulittiske trekk som heller mot mikroskopisk polyangiit (MPA).

For å vurdere behandlingsstrategi må man vurdere alvorlighetsgrad og der er Five Factor Score (FSS) oppdatert versjon fra 2011 assosiert til prognose (se figur).

Det anbefales å vurdere sykdomsaktivitet med Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS), skadeutvikling med Vasculitis Damage Index (VDI) viser til kapittel om GPA og MPA.

Behandling av eosinofil granulomatose med polyangiit (EPGA)



Induksjonsbehandling

Kortikosteroidbehandling

Det anbefales å innlede behandling med høydose steroid behandling ved alvorlig sykdomsbilde som oftest med metylprednisolon 500-1000 mg iv x 1 daglig i 3 dager. Alternativt kan man bruke per oral Prednisolon behandling 1mg/kg (max 60mg/dg) over 3 dager ved mindre alvorlig tilstand.

Alvorlig systemisk form av EPGA har som oftest «Five Factor Score» (FFS) > 0 (Figur 1). Alder ≥ 65 år, er alene ikke tilstrekkelig som den eneste av de fem delene i FFS for å klassifisere EPGA som alvorlig. Annen alvorlig organaffeksjon kan også forekomme til tross for FFS=0, som gjør at tilstanden defineres som alvorlig EPGA. Dette kan være; nefritt til tross for kreatinin < 150 $\mu\text{mol/L}$, lungeaffeksjon med og uten alveolar blødninger og/eller nerveaffeksjon inklusiv mononeuritis multiplex. Ved alvorlig form av EPGA vil man velge mer forsiktig nedtrapping av Prednisolon med oppstart på 1mg/kg (max 60mg/dg). Det kan vurderes å forsere noe raskere Prednisolon nedtrapping etter 8-10 uker avhengig av forløp og tilstand.

Mindre alvorlig EPGA er pasienter med EPGA som har FFS=0 og uten alvorlig organaffeksjon. Der vil man bruke raskere nedtrapping av Prednisolon.

Det er stor fare for residiv ved nedtrapping av per oral Prednsiolon behandling, særlig under 15mg/dg, men målet er å komme ned til 5mg/dg hvis mulig.

Følger samme Prednisolondosering som ved GPA og MPA, se under induksjonsbehandling GPA og MPA, standarddose.

Induksjon alternativ 1- cyclofosamid ved alvorlig form av EPGA

CYC iv etter EUVAS protokoll brukes som induksjonsbehandling (se under induksjonsbehandling GPA og MPA).

CYC behandling vurderes:

- Hjerteaffeksjon
- Ved residiv når tidligere har vært brukt induksjonsbehandling med rituximab

Induksjon alternativ 2- rituximab ved alvorlig form av EPGA

Rituximab behandling kan vurderes hos følgende pasienter:

- ANCA positive pasienter
- Ved residiv når tidligere har vært brukt induksjonsbehandling med cyklofosamid
- Hos de få med nyreaffeksjon og glomerulonefritt

Mindre alvorlig EPGA

Ved fredelig sykdomsbilde kan man vurdere monoterapi med steroider og vurdere tilleggsbehandling ved residiv. Man kan også velge immunsupprimerende i tillegg til steroid behandling i starten. Dessverre foreligger dårlig dokumentasjon på dette. Ut fra nåværende kunnskap kan man på lik linje vurdere methotrexate (MTX), azatioprin (AZA) eller mykofenolat (MMF). Hos pasienter spesielt med astma med og uten sino-nasale symptomer kan sc. mepolizumab (anti-IL-5 antistoff) vurderes også hvis pasienten residiverer under redusert steroidbehandling. Det foreligger randomisert kontrollert studie som påviser effekt av sc. mepolizumab (71)

Induksjon alternativ 3a- methotrexate (MTX)

MTX kan vurderes ved begrenset EPGA, uten truende organaffeksjon.

Methotreksat p.o eller s.c.

- MTX s.c. er å foretrekke, for bedre og mer stabil blodverdi
- 0,3 mg/kg/uke (15-25 mg), trappes opp over max. 4 uker
- Det gis samtidig po. Folsyre for eksempel 1mg dg

Induksjon alternativ 3b- mykofenolat (CellCept)

Mykofenoalt mofetil kan vurderes ved begrenset EPGA uten truende organaffeksjon.

Dosering: 2-3 g/d fordelt på to doseringer, med ca. 12 timers intervall.

Induksjon alternativ 3c- azathioprin (Imurel)

Azatioprin (AZA) - Imurel® kan vurderes ved begrenset EPGA uten truende organaffeksjon.

Dosering 2-2,5 mg/kg/dg.

Induksjon alternativ 3d- mepolizumab (Nucula)

Anti-interleukin-5 monoklonal antistoff behandling er registrert i Norge for behandling av terapieresistent eosinofil astma.

Det er publisert en fase III, randomisert dobbeltblindet kontroll studie (MIRRA trial) som viste at behandling med mepolizumab 300 mg sc. hver 4. uke, gitt i tillegg til steroid behandling hos pasienter med ikke alvorlig EPGA, var bedre en placebo. I tillegg var det dokumentert klar steroidsparende effekt (71). Mepolizumab har bra

bivirkningsprofil men foreløpig høy pris. Dokumentasjonen er på induksjonsbehandling men det kan også brukes i vedlikeholdsfasen men der har man ikke randomiserte kontrollerte studier. Mulighet er å bruke dette «off label» hos pasienter som ikke klarer å trappe ned steroidbehandling, og der det er dårlig effekt av annen immunsuppresjonsbehandling. Man kan vurdere å bruke samme behandlingsstrategi som ved eosinofil astma med oppstart av 100 mg sc. hver 4. uke og evt. vurder økt dosering hvis manglende svar. Dette har man gjort hos flere pasienter som ikke klarer å komme ned under 10mg/d Prednison i vedlikeholdsfasen av EPGA.

Vedlikeholdsbehandling

Viser til flytskjema (Figur 1) samt ovenstående.

Behandling av residiv

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 predikere residiv, men behandling skal ikke startes før residiv er påvist.

Det er spesielt viktig å skille residiv fra infeksjon og malignitet

For residiv kreves vanligvis:

→ allmennsymptomer, 2 av følgende (kan mangle ved begrenset/lokalisert sykdom)

- Feber
- Nattesvette
- Vekttap
- Sykdomsfølelse

→ forhøyet 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

Kombinasjonsbehandling CYC + RTX kan vurderes ved svært alvorlig residiv.

Lett residiv

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

Behandling:

Optimaliser aktuell vedlikeholdsbehandling

Kortikosteroider:

- Prednisolon økes til max 20 mg/dg i max 2 uker
- Alternativt metylprednisolon 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

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) (72)

Behandling av resistent sykdom og nyere behandling

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

Behandling:

Metylprednisolon 1000 mg x 1 iv. i 3 dager, eller Prednisolon 1 mg/kg i 1 uke

+

Dersom det brukes CYC puls

- skift til RTX (anbefalt fra BSR)
- gi kombinasjon CYC + RTX (se induksjon ved livstruende/kritisk syk pasient)
- alternativt kan man intensivere monoterapi med CYC (obs benmargspåvirkning) ved å gi høyere dose CYC puls eller puls etter 10-12 dager, alternativt gi CYC po. 2 mg/kg (obs gir høy kumulativ dose)

Dersom det brukes RTX

- gi kombinasjonsbehandling med CYC puls x 3-5 i tillegg

Dersom det brukes MTX

- skift til RTX

ALTERNATIVE REGIMER VED BEHANDLINGSRESISTENS

Høydose gammaglobulin (IVIG) 2 g/kg over 2-5 dager som første dose, vedlikehold: 0,4 g/kg hver måned (73, 74)

Spesielt aktuelt ved manglende komplett remisjon og vedvarende lav sykdomsaktivitet, og aktuelt ved lave immunoglobuliner

Infliximab i dose opptil 10 mg /kg hver 4. uke + annen immunsuppresjon (75)

Ulike kombinasjonsregimer som Tacrolimus i kombinasjon med CellCept

Cyclosporin som tilleggsbehandling ved uttalt hudvaskulitt

NYERE BEHANDLING

GPA

Abatacept: I tillegg til annen behandling ved ikke-alvorlig residiverende GPA (76)

- Moderat effekt
- Avventer ny større studie

GPA og MPA

Avacopan, komplementhemming, C5a reseptor blokker

- gis p.o. x 2 daglig
- kan erstatte Prednisolon i induksjonsregime, 12 ukers RCT (CLEAR-study) (77, 78)

Oppfølging

Klinisk status ved sykehusavdeling

- 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 infeksjoner
- Laboratorieprøver (se under)
- Tilleggsundersøkelser av affiserte organ må vurderes

Pasientene skal følges i Norsk vaskulittregister & biobank (NorVas)

Utvidet status med spesialundersøkelser av de affiserte organer

- for å avklare behandlingseffekt
- og besvare spørsmålet: fortsatt sykdomsaktivitet eller remisjon?
- 3 mnd etter behandlingsstart

- i tillegg ved 6 mnd dersom ikke full remisjon ved 3 mnd
- etter min. 2 og 4 års vedlikeholdsbehandling for å vurdere status og planlegge reduksjon/seponering av behandling,
 - CT bihuler og CT 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

- hver 2. uke første 3 mnd. etter oppstart nytt medikament:
 - Hb, lkc m. diff., trc, ALAT, kreat, CRP (og urin)
- hver 3. mnd i 1 år, deretter hver 6. mnd:
 - Hb, lkc, trc, diff, ALAT, kreat, CRP, SR, ANCA,
 - Urin stix, micro (urin-albumin-kreatinin ratio ved nyreaffeksjon)
- tillegg hver 6. mnd
 - Immunglobuliner
 - Lipidstatus (kan tas årlig, men erfaringsmessig glemmes ofte da)
 - Ved høy kumulativ dose CYC ta urin cytologi (1 prøve)
 - Dersom patologisk urincytologi i 2 prøver, eller nonglomerulær hematuri, henvis til cystoscopi

Livskvalitet/mestring

Pas som følges i NorVas (Norsk Vaskulittregister og Biobank) registrerer livskvalitet samt smerte, fatigue og sykdomsaktivitet

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

Nasjonale kvalitetsindikatorer

Nasjonale kvalitetsindikatorer i henhold til NorVas- registeret som vi mener vil sikre etterlevelse av prosedyren:

- Andel pasienter med utført CT thorax ved debut av en AAV.
- Andel pasienter med AAV i remisjon ved 6 mnd.
- Andel pasienter på Prednisolon $\leq$ 5 mg ved 6 mnd.

Referanser

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. 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;50(4):697-702.
3. 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;70(3):488-94.
4. Koldingsnes W, Nossent H. Predictors of survival and organ damage in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(5):572-81.
5. 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.

6. 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;116(6):488-98.
7. 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;58(9):2908-18.
8. 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.
9. Chanouzas D, McGregor JAG, Nightingale P, Salama AD, Szpirt WM, Basu N, et al. Intravenous pulse methylprednisolone for induction of remission in severe ANCA associated Vasculitis: a multi-center retrospective cohort study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):58.
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, Hoglund P, Stegeman C, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):542-8.
12. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;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;51(1):100-9.
14. 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):1166-73.
15. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Pouchot J, Pagnoux C, Coste J, Guillevin L. Predictors at diagnosis of a first Wegener's granulomatosis relapse after obtaining complete remission. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(11):2181-90.
16. Morgan MD, Szeto M, Walsh M, Jayne D, Westman K, Rasmussen N, 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(1):129.
17. 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.* 2016;68(7):1700-10.
18. Rodrigues JC, Walsh M. Long-term low-dose maintenance glucocorticoids in ANCA vasculitis. *Clin Nephrol.* 2019;91(4):200-5.
19. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1662-8.
20. 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;69(11):1934-9.
21. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund 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;71(6):955-60.
22. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, Choi HK, Merkel PA, Seo P, et al. Myeloperoxidase-Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Positive and ANCA-Negative Patients With Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's): Distinct Patient Subsets. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(12):2945-52.
23. 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):12-7.
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. Co-trimoxazole and prevention of relapses of PR3-ANCA positive vasculitis with pulmonary involvement. *Eur J Med Res*. 2009;14 Suppl 4:265-7.
 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. Borao-Cengotita-Bengoa M, Corral-Gudino L, Del Pino-Montes J, Lerma-Marquez JL. Long-term follow-up of microscopic polyangiitis, 17-year experience at a single center. *Eur J Intern Med*. 2010;21(6):542-7.
 28. Corral-Gudino L, Borao-Cengotita-Bengoa M, Del Pino-Montes J, Lerma-Marquez JL. Overall survival, renal survival and relapse in patients with microscopic polyangiitis: a systematic review of current evidence. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1414-23.
 29. Jennette JC, Nachman PH. ANCA Glomerulonephritis and Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(10):1680-91.
 30. Wada T, Hara A, Arimura Y, Sada KE, Makino H, Research Group of Intractable Vasculitis MoHL, et al. Risk factors associated with relapse in Japanese patients with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol*. 2012;39(3):545-51.
 31. Dunogue 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.
 32. Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(1):21-8.
 33. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, 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):270-81.
 34. 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;66(5):605-17.
 35. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):221-32.
 36. 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;68(3):310-7.
 37. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puechal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2020;382(7):622-31.
 38. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363(3):211-20.
 39. Guerry MJ, 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;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*. 2016;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. 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):1818-24.
 43. 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.* 2015;57:60-5.
44. 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):2041-7.
 45. 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.* 2015;57:24-9.
 46. 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.
 47. de Groot K, Harper L, Jayne DR, 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;150(10):670-80.
 48. 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;124(5):477-84.
 49. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(3):399-405.
 50. Tuin J, Stassen PM, Bogdan DI, Broekroelofs J, van Paassen P, Cohen Tervaert JW, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Cyclophosphamide for the Induction of Remission in Nonlife-Threatening Relapses of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(7):1021-8.
 51. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, 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.
 52. Faurschou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Hoglund 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;64(10):3472-7.
 53. Cortazar FB, Muhsin SA, Pendergraft WF, 3rd, Wallace ZS, Dunbar C, Laliberte K, et al. Combination Therapy With Rituximab and Cyclophosphamide for Remission Induction in ANCA Vasculitis. *Kidney Int Rep.* 2018;3(2):394-402.
 54. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, Tanna A, Mansfield N, Galliford J, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(5):899.
 55. Jayne DR, 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;18(7):2180-8.
 56. 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;57(4):566-74.
 57. Gregersen JW, Kristensen T, Krag SR, 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.
 58. Quinn KA, Gelbard A, Sibley C, Sirajuddin A, Ferrada MA, Chen M, et al. Subglottic stenosis and endobronchial disease in granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(12):2203-11.
 59. Wallace ZS, Miloslavsky EM. Management of ANCA associated vasculitis. *BMJ.* 2020;368:m421.
 60. Houben E, Penne EL, Voskuyl AE, van der Heijden JW, Otten RHJ, Boers M, et al. Cardiovascular events in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies.

Rheumatology (Oxford). 2018;57(3):555-62.

61. Faurschou M, Obel N, Baslund B. High risk of pulmonary embolism and deep venous thrombosis but not of stroke in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1910-4.
62. 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;371(19):1771-80.
63. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruivard M, Ducroix JP, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2790-803.
64. 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: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304(21):2381-8.
65. 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;5(3):445-53.
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):315-20.
67. 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;46(7):1087-91.
68. Charles P, Terrier B, Perrodeau E, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1143-9.
69. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015;26(7):545-53.
70. 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. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(9):1583-94.
71. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med*. 2017;376(20):1921-32.
72. Miloslavsky EM, Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, et al. Outcomes of nonsevere relapses in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with glucocorticoids. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(6):1629-36.
73. Fortin PM, Tejani AM, Bassett K, Musini VM. Intravenous immunoglobulin as adjuvant therapy for Wegener's granulomatosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD007057.
74. 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;93(7):433-9.
75. de Menthon M, Cohen P, Pagnoux C, Buchler M, Sibilia J, Detree 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*. 2011;29(1 Suppl 64):S63-71.
76. 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;73(7):1376-9.
77. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaier M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(9):2756-67.
78. 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;25(2):225-31.