

Systemisk vaskulit
engagerande små och medelstora kärl

Vårdprogram 2019 utarbetat av:

Vaskulitnätverket vid Skånes universitetssjukhus

Giltigt t o m 2021-12-31



LUNDS UNIVERSITET
Medicinska fakulteten



Förord

Vårdprogram för vaskulitsjukdomar har tidigare utkommit 1998, 2002, 2004, 2007, 2010, 2013 och 2016. Programmen har fått stort genomslag och har hjälpt till att höja kvaliteten i omhändertagandet av patienter med dessa sjukdomar.

Omfattning

Vaskuliter innefattar en heterogen grupp av sjukdomar och de kan definieras efter storleken av de minsta kärl som huvudsakligen är afficerade; till små-, medelstora- respektive storkärlvaskuliter. Systemiska vaskuliter utan samband med annan bakomliggande sjukdom kallas för primära systemiska vaskuliter. Det är viktigt att undersöka om det finns någon bakomliggande orsak till vaskuliten, eftersom vaskulit även kan förekomma sekundärt till infektioner, maligniteter, andra reumatiska sjukdomar som SLE och RA, eller utlösas av kemiska substanser t.ex. läkemedel. 2012 reviderades den så kallade ”Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitis” CHCC2012, v.g. se nästa sida.

Detta vårdprogram avser vuxna patienter med diagnos av primär systemisk vaskulit.

VASKULITER indelning modifierad efter Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitis 2012

| KÄRL | PRIMÄR | SEKUNDÄR |
|---|--|--|
| STORA | Takayasu's arterit Jättecellsarterit (GCA) | Aortit vid lues |
| MEDELSTORA | Polyarteritis nodosa (PAN) Kawasakis sjukdom | Hepatit B-associerad PAN |
| SMÅ | PAUCI-IMMUNA =ANCA*-associerad vaskulit (AAV) Granulomatos med polyangiit (GPA) (Wegener's) Mikroskopisk polyangiit (MPA) Eosinofil granulomatos med polyangiit (EGPA) (Churg-Strauss) IMMUNKOMPLEX VASKULIT Anti-glomerulär basalmembrans (anti-GBM) vaskulit Kryoglobulinemisk vaskulit Hypokomplementemisk urtikariell vaskulit (HUV) IgA-vaskulit (Henoch-Schönlein) | Hepatit C- associerad Vaskulit vid SLE |
| VARIERANDE (ingen predominerande typ av kärl) | Behçet's sjukdom Cogans' syndrom | Cancer associerad Reumatoid artrit Sarkoidos |
| VASKULIT begränsad till ett organ | | Kutan leukocytoklastisk vaskulit CNS-vaskulit |

(*):2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. J. C. Jennette; ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 65, No. 1, January 2013, pp 1–11

* ANCA=Anti Neutrofil Cytoplasmatisk Antikropp

Målsättning

Den övergripande målsättningen med detta vårdprogram är att minska ohälsa skapad av systemisk vaskulit. Nedbrutet till mätbara variabler innebär det att vi strävar efter att:

Förlänga patientöverlevnaden

Minska incidensen av recidiv, terminal njursvikt och annan permanent organskada

Minska komplikationsfrekvensen till behandling; framför allt infektion, osteoporos, infertilitet och på lång sikt risk för malignitet.

SJUKDOMSBESKRIVNINGAR

ANCA-associerad vaskulit (AAV)

Granulomatos med polyangiit (GPA)

Epidemiologi: incidensen av GPA i södra Sverige är 9.8 per miljon invånare per år, och prevalensen 2003 var 160/miljon. Sjukdomen förekommer i alla åldrar, medianåldern för diagnos är i Skåne 68 år och det finns ingen påtaglig könsskillnad.

Klinisk bild: GPA är en kronisk inflammatorisk granulomatös vaskulitsjukdom med okänd etiologi, oftast involveras luftvägar och njurar. Om inflammationen begränsas till luftvägarna (vanligen de övre) kallas den en ”begränsad GPA”, medan en systemisk variant oftast engagerar luftvägar och njurar. Men vilket organsystem som helst kan involveras. Vanliga symtom är nästäppa, näsblod, upprepade bihåleinflammationer, lockkänsla för öronen, hörselnedsättning. Allvarligare form av luftvägsengagemang som t ex inspiratorisk stridor vid subglottisk stenosis kan förekomma. Lungengagemang förekommer hos drygt hälften av patienterna och kan yttra sig som hosta, dyspné och eventuellt hemoptys. Njurengagemang förekommer hos upp till 80 % av patienterna och manifesterar sig med mikroskopisk hematuri och cylindruri, samt senare i regel även proteinuri av varierande grad och njursvikt. Om njurengagemanget går oupptäckt kan njurfunktionen, det vill säga den glomerulära filtrationshastigheten (GFR), sjunka avsevärt innan plasma kreatinin stiger. Vid snabbt förlöpande glomerulonefrit (halvering av GFR inom senaste 3 månaderna, alternativt att kreatinin stiger snabbt med 25-50 enheter/dygn) kan tillståndet snabbt leda till njurinsufficiens. Histologiskt ses en pauci-immun nekrotiserande glomerulonefrit, v.g. se även nedan MPA. Neurologiska komplikationer yttrar sig oftast som en perifer nervpåverkan, en mononeuritis multiplex, och mer sällan som symmetrisk polyneuropati. Multipel kranialnervpåverkan (vanligen kranialnerv II, VI och VII) p.g.a. granulom som sträcker sig uppåt från näsa, sinus och farynx förekommer. Patienterna kan drabbas av hjärninfarkt, hjärnblödning, sinustrombos, epileptiska anfall, cerebrit, pachymeningit eller myelopati.

Antikroppar mot proteinas 3 (PR3-ANCA) kan detekteras i blodet hos cirka 85 % av patienterna med GPA, medan cirka 10 % har antikroppar mot myeloperoxidase (MPO-ANCA) Enstaka patient har antingen ingen påvisbar ANCA eller uppvisar dubbelpositivitet för PR3- och MPO-ANCA. Övriga prover visar vanligen tecken till aktiv inflammatorisk process.

Patienter med GPA har en hög risk för återfall (recidiv) i sjukdomen; cirka hälften inom loppet av 5 år.

Mikroskopisk polyangiit (MPA)

Epidemiologi: i Skåne är incidensen 10/miljon och år medan prevalensen är cirka 94/miljon. Tydliga könsskillnader saknas och medianålder vid diagnos är kring 70 år.

Klinisk bild: MPA är en systemisk nekrotiserande vaskulit som involverar små blodkärl - främst arterioler, kapillärer och venoler. Förutom allmän sjukdomskänsla (diffus värk, trötthet, aptitnedsättning) så har mer än 95 % av patienter med MPA tecken till njurengagemang vid diagnos (mikroskopisk hematuri och inte sällan också proteinuri och njurfunktionsnedsättning). Snabbt förlöpande glomerulonefrit ses ibland. Lungengagemang i form av pulmonella kapillärarter är vanligt. På HRCT ses diffusa alveolitförändringar och patienterna kan ha blodiga upphostningar och dyspné. Det är också vanligt förekommande med lungfibros. På HRCT kan man se en hög frekvens UIP (usual interstitial pneumonia/idiopatisk fibrotiserande alveolit), fibrotiserande ospecifik interstitiell pneumoni (FNSIP) och kombinerad lungfibros-empfysem. I vissa fall föregår lungfibrosen diagnosen av mikroskopisk polyangit.

Den kliniska bilden vid MPA kan likna GPA. En viktig skillnad är oftast avsaknad ÖNH-manifestationer vid MPA. Histopatologiskt är sjukdomen icke-granulomatös. Det går inte att skilja MPA från GPA enbart på njurbiopsibilden (om inte granulom finns i interstitiet vilket talar för GPA). Vid båda sjukdomarna ses njurhistologiskt pauci-immun (få eller inga immunglobulindepositioner) fokalt nekrotiserande glomerulonefrit, med varierande inslag av halvmånar och skleros. Vissa patienter har ett långdraget prodromalt förlopp av sjukdomen med artralgi, mild polyartrit, kutan vaskulit i form av purpura eller vaskulitsår under månader till år. Detta tillstånd kan brytas av explosivt uppträdande skov med lungvaskulit (massiv lungblödning) eller snabbt förlöpande nekrotiserande glomerulonefrit med halvmånebildningar och snabb progress mot uremi.

Majoriteten har MPO-ANCA, men såväl PR3-ANCA som dubbelpositiva och ANCA negativa förekommer.

Återfall i MPA förekommer, men är mindre vanligt jämfört med GPA.

Eosinofil granulomatos med polyangiit (EGPA) (Churg-Strauss)

Epidemiologi: Den årliga incidensen i Sydvästra Sjukvårdsdistriktet är cirka 1/ miljon invånare, debuten sker i regel efter 40 års ålder, och prevalensen i Skåne är 14/miljon.

Klinisk bild: EGPA är en systemisk granulomatös vaskulitsjukdom som oftast förekommer hos patienter med astma eller allergisk rinit. Förutom astma har patienterna i regel allmänna symtom såsom ledvärk, trötthet, viktnedgång och feber. Andra systemiska manifestationer inkluderar hudutslag, neuropati, nästäppa, bihåleinflammationer, hjärtpåverkan, tecken på njurengagemang, mononeuritis multiplex som kan vara akut och smärtsam, polyneuropati och kranialnervspåverkan där påverkan på synnerven är mest frekvent. Biopsi från engagerade organ visar nekrotiserande småkärlsvaskulit, ibland med mikrogranulom och eosinofili i aktiva lesioner. I proverna ses hypereosinofili (>10% av totalvita), varierande grad av inflammatorisk aktivitet och hos cirka 25-40 % positiv MPO-ANCA. Sjukdomens behandling styrs av svårighetsgraden, vilken bedöms med en skala kallad five factor score (FFS).

Polyarteritis nodosa (PAN)

Epidemiologi: Incidensen av PAN i Skåne är 0.9 per miljon per år medan prevalensen 2003 var 31 per miljon. Tydliga könsskillnader saknas.

Klinisk bild: PAN är en multisystemsjukdom som drabbar medelstora och små artärer, och som kännetecknas av symtom som feber, viktninskning, ledvärk. Hos över 50 % av patienterna förekommer perifera nervskador, oftast i form av mononeuritis multiplex. Hudengagemang förekommer hos 30-50% av fallen. Njurengagemang kan förekomma och då i regel i form av vaskulit i njurartärer-arterioler med njurinfarkt, hematuri och hypertoni som kan bli allvarlig. Vaskulit i magtarmkanalen kan ge ischemi med blödning, ileus, tarmperforation. Däremot förekommer inte lungengagemang vid PAN. Angiografi avslöjar partier i kärlen med stenoser och dilatation, liksom mikroaneurysm. Behandlingen styrs av svårighetsgraden, enligt FFS. **FFS; Five Factor Score:**

- Ålder > 65 år
- P-Kreatinin 150 mikromol/L eller högre
- Gastrointestinalt engagemang av vaskuliten
- Kardiellt engagemang av vaskuliten
- Frånvaro av öron-näs halsengagemang

1 poäng/engagemang, högre poäng förenat med ökad mortalitetsrisk
(Guillevin, *Medicine Baltimore* 2011; 90(1):19-27).

ANCA-test utfaller i regel med negativt resultat vid PAN.

PROGNOS vid ANCA-associerad vaskulit respektive PAN

Hög ålder vid insjuknande samt förekomst av njurengagemang predikterar försämrad överlevnad. I Skåne är ettårsöverlevnaden cirka 88 %, 5 -års 72 % och 10-års 55 %. Njuröverlevnad, d.v.s. njurfunktion utan behov av dialys, är avhängigt av njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet GFR) vid diagnostillfället av vaskuliten. Ju sämre GFR då vaskuliten upptäcks/diagnostiseras, desto sämre prognos. Likaså har patienter med MPO-ANCA sämre njuröverlevnad jämfört med de som har PR3-ANCA associerad vaskulit. Patienter med vaskulit har ökad morbiditet i hjärtkärlsjukdomar och även behandlingsassocierad morbiditet i form av bland annat infektioner, osteoporos, diabetes och malignitet. Det är viktigt att vara uppmärksam på detta.

Behçet's sjukdom

Förekomst: Behçet's sjukdom är ovanlig i de nordiska länderna men har en hög incidens i länder öster om Medelhavet, i Japan och i länderna längs den så kallade "Sidenvägen". Sjukdomen drabbar främst unga vuxna (25 - 35 årsåldern), med övervikt för män. I södra Sverige är incidensen 2 per miljon invånare per år och prevalensen år 2011 var 49/miljon. Det är den högsta rapporterade incidensen i såväl Sverige som i Skandinavien. Incidensen och prevalensen var som väntat mycket högre bland invandrare från högendemiska länder.

Klinisk bild: I Skåne är 70 % av patienterna invandrare eller har invandrabakgrund. Smygande debut av symtomen rapporteras av alla patienter. Förekomst av återkommande smärtsamma, utstansade munsår rapporteras hos 100 % av patienterna (ett måste för diagnosen Behçet's). Andra vanliga symtom är diverse hudförändringar (acne, follikuliter, hudvaskuliter, pustler, erythema nodosum). Hudförändringar fanns hos 88 % av våra patienter i Skåne. Pustelbildning efter nålstick eller rakning med hyvel (patergi-reaktion) är patognomont vid denna sjukdom. Genitala sår förekommer hos cirka 80 % av fallen och dessa (men inte orala sår) brukar lämna ärrbildning. Ögonengagemang är bland de mest allvarliga manifestationerna och kan tyvärr leda till allvarlig synnedsättning eller blindhet (speciellt hos yngre män). Uveit och övriga tecken på ögonvaskuliter inträffar hos 53 % av våra patienter. Upprepade venösa trombosor drabbar cirka 20 %. Venösa trombosor hos Behçet's patienter beror INTE på koagulationsdefekt utan på inflammation i kärlendotelet.

Ulcerös vaskulitbetingad kolit ses hos 10 - 20 % av patienterna. Koliten kan vara akut och debutera med blodig diarré. Inte sällan får patienten diagnosen inflammatorisk tarmsjukdom, speciellt när man konstaterar sår i tarmen som kan vara delfenomen i Behçet's sjukdom. Neurologiska symtom ses hos upp till 20 %.

Diagnos: något diagnostiskt laboratorietest för Behçet's sjukdom finns tyvärr inte. Diagnostiska kriterier för Behçet's sjukdom har utarbetats av International Study Group for Behçet's disease (ISG): (tabell 2).

Tabell 2 Diagnostiska kriterier för Behçet's sjukdom (The Lancet 1990; 335:1078)

Aftös (idiopatiskt) stomatit (konstaterats av läkare eller patienten), minst 3 episoder under 12 månaders period

Samt minst 2 av följande:

Upprepade genitala ulcerationer: aftös ulceration eller ärr (konstaterat av läkare eller patienten),

Ögoninflammation: främre eller bakre uveit eller retinalvaskulit (konstaterats av ögonläkare),

Hudlesioner: erythema nodosum, pseudopustler, akneliknade nodulae

Positiv patergi-reaktion: tolkas efter 24-48 timmar (tolkats av läkare)

Utredning av patient med misstänkt vaskulit

En strukturerad anamnes med direkta frågor avseende alla vanliga vaskulitsymtom och noggrant status är av stor vikt. Aktivitet och utbredning dokumenteras lämpligen på **BVAS-formulär (Birmingham Vasculitis Activity Score)**:

<http://golem.ndorms.ox.ac.uk/calculators/bvas.html>

En basal utredning bör omfatta:

- B-Hb, B-Leukocyter, B-Diff, B-Trombocyter, APTT, PK, P-Bilirubin, P-ALP, P-GT, P-ALAT, P-Calcium, P-Glukos, P-Kreatinin, eGFR, P-Urat, S-T4, S-TSH, P+U-elfores inklusive protein/kreatininindex (d.v.s. U-albumin/kreatininindex, U-IgG/kreatininindex etc.) på morgonurinprov.
- ANA, PR3-ANCA, MPO-ANCA, anti-GBM (vid njur- eller lungpåverkan), antiBeta2glykoprotein-1, komplementnivåer, hepatitserologi, HIV serologi, ev. quantiferontest och syfilisserologi
- Urinsticka + sediment,
- Kroppsvikt, längd, HRCT thorax och EKG. Densitometri bör övervägas, se osteoporosavsnittet nedan.

Vid misstanke om engagemang av specifikt organ måste utredningen utvidgas, t.ex. njurbiopsi, spirometri, CT- sinus, EMG, öronkonsult, ögonkonsult. Diskutera med organspecialist!

Diagnos

- A. En sjukhistoria typisk för vaskulit (se ovan)
- B. Objektiva fynd talande för vaskulit
 1. påvisande av histologiska förändringar typiska för vaskulit
 2. positiv ANCA-serologi (PR3-ANCA eller MPO-ANCA) eller kraftig eosinofili (talande för EGPA), angiografifynd talande för vaskulit (multipla mikroaneurysm) eller neurografi fynd (mononeuritis multiplex)
- C. Uteslutande av annan sjukdom (annan primär vaskulit, pseuodovaskulit och vaskulit sekundär till infektion, malignitet, reumatisk sjukdom eller läkemedel).

För att ställa diagnosen AAV eller PAN krävs att samtliga punkter (A+B+C) är uppfyllda. Om B1 inte är uppfyllt, d.v.s. diagnosen saknar biopsiverifikation, ställs högre krav på A och C. Patienter som uppfyller A+B+C kan klassificeras till EGPA, GPA, MPA respektive PAN enligt en algoritm (*Watts et al, Ann Rheum Dis. 2007;66(2):222-7*).

KONTAKTPERSONER SKÅNES UNIVERSITETSSJUKHUS

| KLINIK | PERSON | SJUKHUS | TELEFON |
|-----------------------|------------------------------|---------|------------|
| NJURMEDICIN | Sophie Ohlsson | Lund | 046-172196 |
| | Mårten Segelmark | Lund | 046-171990 |
| | Kerstin Westman | Malmö | 040-338336 |
| REUMATOLOG | Aladdin Mohammad | Lund | 046-171619 |
| | Andreas Jönsen | Lund | 046-171619 |
| | Pia Vannerberg | Malmö | 040-331000 |
| ÖRON-NÄS-HALS | Christer Svensson | Lund | 046-171705 |
| | Cecilia Ahlström-Emanuelsson | Lund | 046-171351 |
| ÖGON | Angelika Skarin | Lund | 046-175400 |
| | Ola Rauer | Lund | 046-171225 |
| LUNGMEDICIN | Jonas Einarsson | Lund | 046-171255 |
| INFEKTION | Jonas Cronqvist | Malmö | 040-331000 |
| KARDIOLOG | Caroline Heijl | Lund | 046-171988 |
| NEUROLOG | Petra Nilsson | Lund | 046-175643 |
| HUD | Karin Berggård | Lund | 046-171000 |
| | Nils Hamnerius | Malmö | 040-331704 |
| ANGIOLOG-KÄRLKLINIKEN | Anders Gottsäter | Malmö | 040-338050 |
| BARNKLINIKEN | Zivile Bekassy | Lund | 046-178321 |

Telefonväxel SUS
LUND 046-171000
MALMÖ 040-331000

BEHANDLING av AAV och PAN

Allmänna principer

Behandling av systemisk vaskulit skall individualiseras beroende på vaskulitens utbredning och svårighetsgrad. Hänsyn måste också tas till patientens komorbiditet, biologiska ålder och riskfaktorer.

Vi rekommenderar att alla patienter tillfrågas om att delta i EUVAS (European Vasculitis Society) studier (se APPENDIX, respektive hemsida www.vasculitis.org). Kontakta därför någon i vaskulitnätverket på SUS varje gång en ny patient dyker upp.

Om detta inte kan komma till stånd rekommenderar vi individualiserad behandling baserad på svårighetsgrad och följande riktlinjer. Behandlingen indelas i två faser:

I. Induktionsbehandling för att bryta skovet och få patientens vaskulit i remission (d.v.s. en inaktiv fas av sjukdomen)

1. Förstahandsmedel för att inducera remission är cyklofosfamid i kombination med kortikosteroider. Antingen ges cyklofosfamid som intermittent intravenös pulsbehandling (man kan efter några pulsar ge dessa som peroral puls under cirka 3 dagar istället) eller som kontinuerlig peroral terapi. Fördelen med cyklofosfamid som pulsbehandling är att den ackumulerade dosen blir lägre, men med likvärdig remissionsinducerande effekt.

2. Rituximab (anti-CD20) inducerar remission lika effektivt som cyklofosfamid enligt två publicerade randomiserade studier om (RITUXVAS och RAVE). Rituximab är ett bra alternativ vid behandling av recidiv av AAV och när cyklofosfamid är mindre lämpligt.

II. Remissionsunderhållande behandling av varierande duration, där minstmöjliga immunsuppression ges för att förhindra ett recidiv.

Det mest använda remissionsunderhållande medlet är azatioprin och det är mer effektivt än mykofenolatmofetil för att förebygga recidiv. Patienter som inte tolererar azatioprin rekommenderas mykofenolatmofetil som underhållsbehandling. Rituximab har visats vara mer effektivt än azatioprin att förebygga recidiv, men rekommenderas först efter återfall eller vid intolerans mot azatioprin. Metotrexat – kan ev. användas men förutsatt att patienten har normal eller endast lätt sänkt njurfunktion (GFR > 50).

Specifika rekommendationer

PAN och EGPA utan tecken på allvarligt organengagemang (FFS =0)

- Induktionsbehandling med enbart prednisolon (t.ex. enligt kolumn 1 i tabellen i Appendix).
- Underhållsbehandling med lågdos kortison (5-7,5mg/dag) i minst 2 år.

Småkärlsvaskulit utan njurengagemang eller lungblödningar

- Cyklofosfamid som pulsbehandling eller kontinuerligt peroralt (sistnämnda kan övervägas om patienten har PR3-ANCA) tillsammans med prednisolon under 3-6 månader. Rituximab är ett möjligt alternativ (se Appendix).
- Vi rekommenderar inte methotrexate eller mykofenolat som induktionsbehandling även om de visats kunna inducera remission. Orsaken är hög recidivrisk, speciellt vid PR3-ANCA associerad sjukdom.
- Remissionsunderhållande terapi med azatioprin, rituximab, mykofenolatmofetil eller metotrexat under minst två år efter det att stabil remission uppnåtts. Prednisolondosen kan oftast successivt sänkas och utsättas dessförinnan.

Systemisk småkärlsvaskulit med måttligt njurengagemang (s-kreatinin <500 μ mol/l) och utan allvarliga lungblödningar, respektive vid CNS-vaskulit och PAN med FFS \geq 1

- Cyklofosfamid, givet som intravenös puls (eller kontinuerlig peroral behandling) tills patienten är i stabil remission, d.v.s. i cirka 6 månader, tillsammans med peroralt kortison (se Appendix). Alternativt rituximab, om cyklofosfamid bedömes olämpligt samt vid recidiv (se Appendix).
- Azatioprin som underhållsbehandling i minst 24 månader. Alternativ till azatioprin är mykofenolatmofetil (respektive metotrexat beroende på njurfunktion efter induktionsbehandlingen). Prednisolondosen kan oftast successivt sänkas och utsättas dessförinnan. Att efter induktionsbehandling fortsätta med rituximab som underhållsbehandling är också en möjlighet (se Appendix).

Vaskulit med akut njursvikt eller livshotande lungblödningar

- Plasmaferesbehandling. Indikationer för plasmaferes är: (i) allvarliga lungblödningar i kombination med nedsatt saturation eller (ii) snabbt progredierande glomerulonefrit (rapidly progressive glomerulonephritis; RPGN) med eGFR < 15 ml/min. vid ankomst: Kontakt tas omgående med njurjouren i Lund eller Malmö.
- Pulsdos metylprednisolon kan övervägas vid fördröjning av plasmaferesstart, om patienten t e x behöver transporteras en längre sträcka, men är ett sämre alternativ relaterat till risken för biverkningar och komplikationer. Diskutera med vaskulitansvarig kollega!
- Puls cyklofosfamid (alternativt kontinuerlig peroral) tills stabil remission d.v.s. cirka 6 månader, tillsammans med peroralt kortison. Rituximab är ett alternativ vid kontraindikation eller intolerans mot cyklofosfamid, eller vid recidiverande sjukdom. Ett tredje alternativ är att kombinera iv puls cyklofosfamid och rituximab.
- Azatioprin som underhållsbehandling i minst 24 månader. Alternativ till azatioprin är mykofenolatmofetil eller rituximab. Prednisolondosen kan oftast successivt sänkas och utsättas dessförinnan.

Sammanfattning av induktionsbehandling vid allvarliga ANCA vaskuliter (se ovan)

Alternativ I

Intravenös puls Cyklofosamid: se appendix

Alternativ II

Rituximab 1 gram: dag 1 och dag 15

Se appendix för Prednisolon dosering och nedtrappning

Alternativ III

Kombination av intravenös puls Cyklofosamid och Rituximab, se appendix

Terapisvikt

Om remission uteblir 3 - 6 månader efter att man har startat induktionsbehandling så har man terapismet. Likaså om sjukdomen progredierar, t.ex. om lungblödningar uppträder efter insatt terapi. I dessa fall rekommenderar vi att man kontaktar vaskulitansvarig läkare på SUS för diskussion och eventuell överflyttning av patienten.

Recidiv av vaskulitssjukdom

Det är viktigt att skilja mellan recidiv efter uppnådd stabil remission och återkomst av symtom direkt efter kortisonnedtrappning, vilket är att betrakta som terapismet. Vid snabba och täta återfall bör kontakt med vaskulitansvarig läkare på SUS tas.

BEHANDLING AV BEHÇETS'S SJUKDOM

Kontakta gärna vaskulitgruppen på SUS för diskussion och eventuell bedömning för nyupptäckta fall av Behçet's sjukdom, eller när kända fall drabbas av komplikationer eller allvarliga manifestationer. Svåra fall med ögon- eller CNS-engagemang bör alltid remitteras till universitetssjukhuset för multidisciplinärt omhändertagande!

- Leder: I första hand Kolchicin. NSAID, lokala eller perorala steroider kan också övervägas. Vid svårare fall azatioprin, anti-TNF- α eller interferon alfa (IFN- α).
- Hudvaskuliter: kortikosteroider (lokala med eller utan systemiska steroider)
- Ögonengagemang: Konsultera ögonläkare, speciellt vid hastig synnedfall. Anti-TNF- α bör övervägas tillsammans med högdos steroider. Alternativ vid svikt på TNF- α eller intolerans kan vara IFN- α
- Venösa trombosor: Embolisering är sällsynt. Azatioprin med eller utan kortikosteroider rekommenderas vid aktiva tromboflebit som orsakar signifikant morbiditet/ och vid upprepade djupa ventrombosor. Det finns inga data eller erfarenhet som talar för användning av antikoagulationsbehandling hos patienter med Behçet's

sjukdom. Vi rekommenderar inte användning av antikoagulation vid BD-men däremot adekvat immunsuppression

- CNS-engagemang: Kortikosteroider, IFN- α , azatioprin, cyklofosfamid, metotrexate och anti-TNF- α kan övervägas. Det finns evidens och expert opinion att Cyklosporin A ökar risken för utveckling av ”neuro-Behcet”.

VÅRDNIVÅ OCH UPPFÖLJNING

Grundtanken är att flertalet patienter skall skötas av läkare nära hemorten i samråd med vaskulit-specialister vid universitetssjukhus.

Fall som **bör remitteras akut till universitetssjukhus** inkluderar: aktiv småkärlsvaskulit **med hotande dysfunktion i livsviktiga organ** såsom lungblödning (hemoptys alt. intrathorakal blödning, respiratorisk insufficiens), CNS-påverkan, akut perifer nervskada (misstänkt mononeuritis multiplex) och snabbt förloppande glomerulonefrit. Det är önskvärt att alla nya patienter som insjuknar i en suspekt småkärlsvaskulit diskuteras med ansvarig vaskulitläkare på SUS, i syfte att:

- få en enhetlig diagnostik och strukturerad uppföljning
- främja klinisk forskning i syfte att förbättra behandlingen på sikt
- underlätta framtida konsultationer per telefon

Kliniska vaskulitronder hålls vid SUS Lund var 14:e dag. Fall kan anmälas från hela regionen. PAL får gärna delta via Skype om man inte kan närvara fysiskt. Anmälan till vaskulitansvarig läkare Njurmedicin SUS.

Gemensam GPA mottagning (ÖNH, reumatolog och njurmedicin) på SUS i Lund var 14:e dag. Patienter kan remitteras från regionen till denna mottagning för bedömning och uppföljning. Remiss till vaskulitansvarig läkare Njurmedicin eller Reumatologi SUS Lund.

Rutinåterbesök

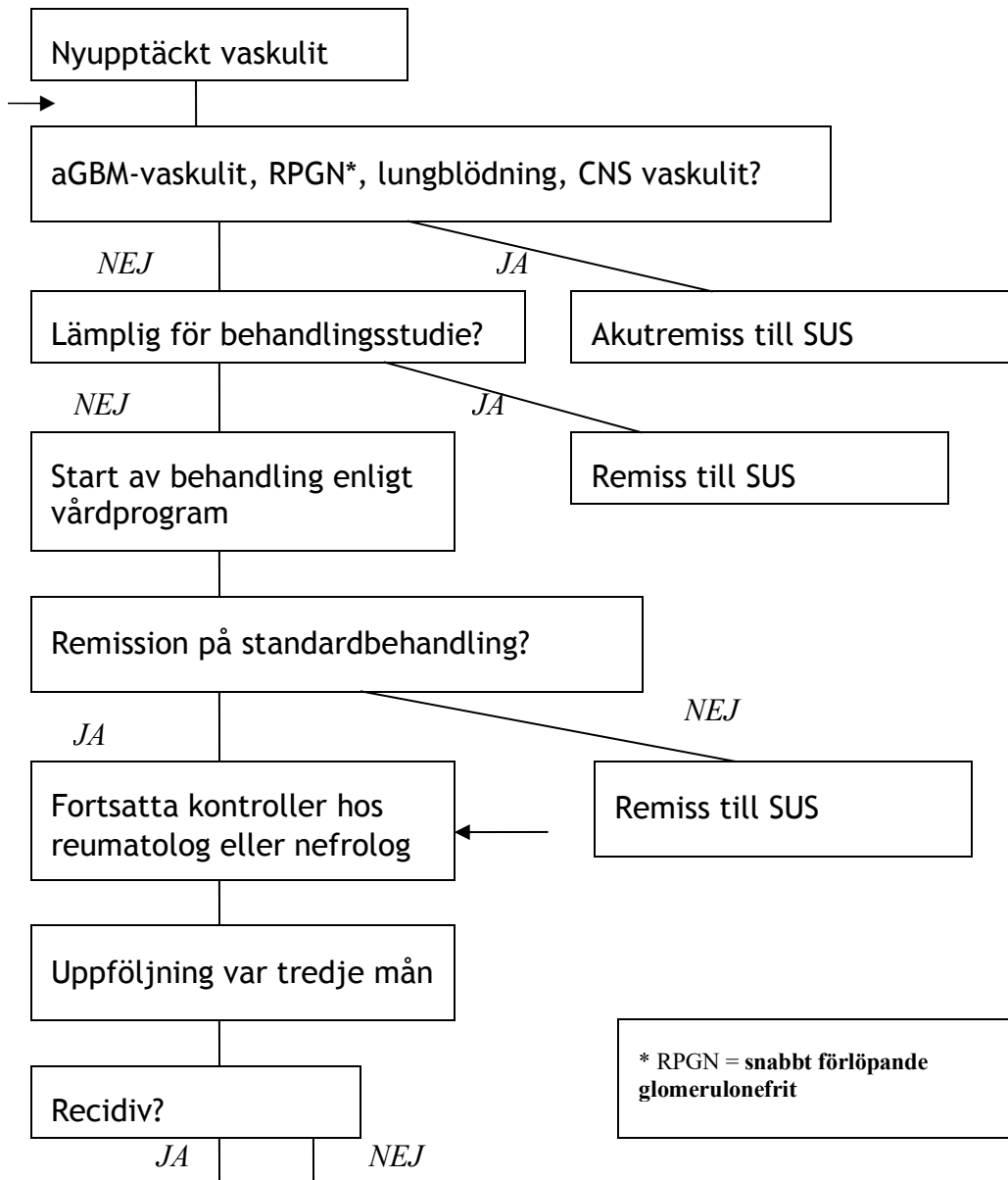
Vid varje återbesök bör följande kontrolleras på vaskulitpatient med pågående immunsuppression:

B-Hb, B-Leukocyter, B-Diff, B-Trombocyter P-ALP, P-GT, P-ALAT, P-Kreatinin, eGFR, P- Albumin, P-CRP, fP-Glukos, Urin-Hb, Urin-Glukos, Urin-Albumin/U-Kreatinin-kvot (alt. Urin/proteinelfores). Vikt, blodtryck och urinsediment. Det är bra att dokumentera närvaro och frånvaro av sjukdomsaktivitet i alla organsystem genom att fylla i en BVAS-blankett.

Hos ”ANCA-positiv patient” bör ANCA kontrolleras var 3:e månad under första året och efter skov. Två år efter senaste skov räcker oftast med årliga prover på patienter som slagit om till negativa testresultat och 2 ggr årligen på patient som fortsätter vara ANCA-positiv.

Se flödesschema nedan, s 14.

Flödesschema:



Viktigt att beakta vid insättande av immunosuppression

Risk för Infertilitet

Män: Flera studier visar att gonadtoxiciteten av cyklofosamidbehandling är mer uttalad hos män än hos kvinnor. Det finns också rapporter om störd testikelfunktion, resulterande i färre spermier med sämre kvalitet, hos patienter med en allvarlig systemsjukdom eller cancer redan före insättande av cytostatika. Studier har visat på gonaddysfunktion hos mer än 80 % av vuxna män som erhållit en totaldos cyklofosamid > 300mg/kg (70 kg - 21 g). Det finns dock även rapporter om att spermatogenesisen kan återhämta sig efter cyklofosamidbehandling.

Kvinnor: Oligomenorré efter cytostatikabehandling är vanligt, men kan vara övergående om patienten är ung. Studier på kvinnor som fått cyklofosamidbehandling för bröstcancer visade att den kumulativa dosen cyklofosamid som resulterade i amenorré var 20 g för tjugoåriga kvinnor, 9 g för kvinnor i 30-årsåldern och 5 g för kvinnor i 40-årsåldern.

Fertilitetsbevarande åtgärder

För män finns möjlighet till spermienedfrysning; 2-3 ejakulat med 1-2 dagars intervall, alternativt kan testikelvävnad nedfrysas om patienten är i prepubertet. Ibland finns möjlighet att ta tillvara spermier även efter att cyklofosamidbehandling startats. För kvinnor finns möjlighet till lagring av ägg eller ovarievävnad. Före behandling med cyklofosamid, kontakta Reproduktionsmedicinskt centrum: <http://vard.skane.se/skanes-universitetssjukhus/mottagningar-och-avdelningar/reproduktionsmedicinskt-centrum-malmo>

Telefon 040-3321 64. I samband med första besöket för män sker en andrologisk rådgivning. Uppföljningsbesök efter behandling erbjuds också. Män kan få androgenbrist, med symtom i form av trötthet, viktuppgång, humörsvängning och nedsatt libido. Behandling finns.

Risk för Osteoporos

Vid systembehandling med kortisonläkemedel ökar bennedbrytningen, samtidigt som nybildningen hämmas. Detta kan leda till snabbt insättande osteoporos. Hur snabbt och vilken grad av påverkan det blir beror av flera faktorer: En person med redan låg benmassa eller med andra riskfaktorer för osteoporos riskerar en mer kliniskt signifikant påverkan. Vid doser på 5mg prednisolon eller mer per dag och vid förväntad behandlingstid mer än 3 månader, rekommenderar region Skånes ”terapi-grupp osteoporos” att osteoporosprofylax ges (benspecifik behandling + kalcium och D-vitamin) om BMD (Bone Mineral Density) är lägre än -1,0 SD. Föreligger tidigare fragilitetsfraktur bör osteoporosprofylax sättas oberoende av BMD. Profylax initieras samtidigt med kortisonbehandlingens start. Bisfosfonater är förstahandsalternativ tillsammans med kalcium och D-vitamin. Behandlingstiden ska sträcka sig åtminstone fram till att kortisonpreparatet sätts ut. Viktigt med övriga fraktureförebyggande åtgärder (fysisk aktivitet, fallprevention m m).

Bisfosfonatbehandling bör inte pågå under mer än 5 år, eftersom fortsatt användning av bisfosfonater efter 5 år är förknippad med ökad risk för subtrokantär femurfraktur. (även sällsynta fall av osteonekros i käken och esofageal cancer). Avsluta således bifosfonatbehandlingen efter 5 år!

För patienter med svårare njursvikt (CKD 4-5) och för patienter som behöver omfattande tandingrepp rekommenderas försiktighet med bisfosfonater. Denosumab kan då vara ett alternativ.

Avslutad behandling med kortison:

Om frakturrisken (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=5>) är låg när behandlingen med kortison avslutas kan den anti-osteoporotiska behandlingen sättas ut. Om frakturrisken är medelhög kan man fullfölja eller fortsätta med behandlingen tills risken blir låg. Efter avslutad behandling med specifika anti-osteoporotiska medel rekommenderas att man följer upp patienterna med DEXA vartannat eller var tredje år.

Vaccinationer

Patienter med immunosuppressiv behandling får inte vaccineras med levande vaccin. Med avdödat vaccin är risken för att utlösa ett skov hos en patient med systemisk vaskulit sannolikt minimal. Vaskulitpatienter tillhör en kategori patienter som enligt läkemedelsverkets rekommendationer bör vaccineras mot influensa och pneumokockinfektioner, men det saknas studier som visar att dessa patienter har nytta av detta. Under kraftig immunosuppressiv behandling, som t.ex. då man ger cyklofosfamid eller rituximab, liksom vid aktiv vaskulit är nyttan av vaccin begränsad, medan risken för biverkningar kvarstår. Däremot kan dessa patienter med fördel vaccineras då de är i klinisk remission efter återkomst av B-celler.

Elektiva operationer

Under induktionsbehandling med cyklofosfamid eller rituximab bör elektiv kirurgi inte utföras. Om kirurgi inte kan undvikas är det sannolikt klokt att vänta till 2 veckor efter given cyklofosfamidpuls och sedan avvakta med ny puls tills patienten är stabil efter operationen. Vid underhållsbehandling med rituximab rekommenderar man att avvaktar med elektiva operationer cirka 2-3 månader efter given puls. Underhållsbehandling med azatioprin, metotrexat, respektive mykofenolatmofetil utgör däremot inget hinder för kirurgi. Behandlingen ska inte sättas ut tillfälligt, tvärtom kan ”ett förlängt” uppehåll i behandlingen utlösa nya skov av vaskulitsjukdomen.

Endokarditprofylax

Läkemedelsverket rekommenderar att endast de patienter som har ett nedsatt antibakteriellt försvar sekundärt till sjukdom eller medicinering, det vill säga ett lågt antal neutrofila granulocyter, eller påtagligt defekt granulocytfunktion, är i behov av antibiotikapofylax vid tandingrepp. Om patienten är neutropen bör tandingrepp senareläggas. En individuell värdering får göras i det enskilda fallet. Undvik tandåtgärder under pågående induktionsbehandling, men om tandextraktion eller tandstensskrapning ändå måste göras under denna tid rekommenderas antibiotikapofylax.

Pneumocystisprofylax

Profylax med trimetoprim-sulfametoxazol. Atovakvon eller Pentamidin är alternativ vid allergi. Rekommenderas under induktionsbehandlingen och under 6 månader efter rituximabbehandling.

Screening för blodsmitta

Blodsmittescreen (hepatit B, hepatit C, HIV) skall göras innan behandlingsstart. Quantiferontest alternativt PPD-test bör övervägas med tanke på latent tuberkulos. Kontroll av syfilis bör övervägas.

Övrig profylax

Candidaprofylax (nystatin) och H2-blockare alternativt protonpumpshämmare rekommenderas som gastrit-/ulcusprofylax så länge kortisondosen >15 mg/dag.

Malignitetsrisk

Patienter med ANCA-associerad vaskulit har 1,6 till 2,0 gånger högre risk för att utveckla malignitet än den allmänna befolkningen. Denna risk tycks vara delvis relaterad till cytotoxiska läkemedel som används för behandling, särskilt cyklofosamid. Den högsta risken är för blåscancer, men risken för hudcancer, leukemi och lymfom ökar också. Det kan finnas en lång latensperiod mellan läkemedelsexponering och cancerdetektion så dessa patienter kräver långvarig uppföljning för att övervaka utvecklingen av dessa komplikationer.

APPENDIX:**Basprotokoll induktionsbehandling med puls cyklofosfamid för patienter mellan 18-75 år * och GFR > 60ml/min.****Om GFR < 60ml/min, v.g se doseringsförslag sid. 21!**

| Tid från start | Prednisolon | Puls nr | Cyklofosfamid | Azatioprin (Aza) |
|----------------|--------------------|---------|-----------------------|---|
| 0 | 1 mg/kg | 1 | 15mg/kg iv | 0 |
| 1 vecka | 0,5 mg/kg | | | 0 |
| 2 veckor | 0,4 mg/kg | 2 | 15mg/kg iv | 0 |
| 4 veckor | 0,33 mg/kg | 3 | 15mg/kg iv | 0 |
| 7 veckor | 0,25 mg/kg | 4 | 15mg/kg iv eller p.o. | 0 |
| 10 veckor | 0,2 mg/kg | 5 | 15mg/kg iv eller p.o. | 0 |
| 13 veckor | 12,5 mg/dag | 6 | 15mg/kg iv eller p.o. | 0 |
| 16 veckor | 10 mg/dag | 7 | 15mg/kg iv eller p.o. | 0 |
| 19 veckor | 7,5 mg/dag | 8 | 15mg/kg iv eller p.o. | 0 |
| 22 veckor | 5 mg/dag | 9 | 15mg/kg iv eller p.o. | 0 |
| 25 veckor | 5 mg/dag | 10 | 15mg/kg iv eller p.o. | 0 |
| 27 veckor | 5 mg/dag | | 0 | 2,0 mg/kg (1,5 mg/kg om pat > 75 år) |
| 12 månader | 5 mg/dag | | 0 | 1,5 mg/kg |
| 24 månader | 5 mg/dag | | 0 | 1,0 mg/kg |
| 30 månader | Överväg utsättning | | 0 | Överväg utsättning av azathioprin |

***Vid ålder > 75 år, inled med Prednisolondos 0,75 mg/kg – därefter enligt ovan.**

- Maxdos prednisolon 60 mg/dag
- Maxdos cyklofosfamid är 1200 mg per puls
 - OBS! anpassas efter njurfunktion. GFR kan estimeras utifrån kombinationen av P-CystatinC och P-Kreatinin (se <http://www.egfr.se/eGFRse.htm>) Om estimerat GFR < 60 ml/min., se nedan
 - Premedicinering med pulsdos solumedrol ges inte rutinmässigt! En del ger en liten dos solumedrol (50 – 250 mg iv.) för att minska besvär av illamående.
 - Vid illamående har oftast ondansetron 4-8 mg iv. god effekt. Vid nästa puls kan solumedrol 50-250 mg iv. ges för att minska ofta subjektiva obehag.
 - Peroral puls delas upp på tre på varandra följande dagar, d.v.s. till en kvinna med normal njurfunktion som väger 50 kg ger man 250mg dagligen i 3 dagar.
 - Mesna (Uromitexan®) kan ges före cyklofosfamidpulsen och 4 respektive 8 timmar efter given dos. Man ger mesna motsvarande 33 % av cyklofosfamiddosen per os vid varje dostillfälle. (observera interaktion med warfarin, se FASS). Om man ger mesna i.v. skall varje mesnados vara 20 % av cyklofosfamiddosen mätt i mg. (obs! att det finns beskrivet

överkänslighetsreaktioner på mesna, det är inte absolut nödvändigt att ge mesna)

- Kontrollera och agera på sjunkande värden i blodstatus (Hb, leukocyter och trombocyter). Vid pulsbehandling med cyklofosfamid, kontroll dag 10 efter given pulsbehandling;
 - Om leukocyter $< 4 \times 10^9/L$; vänta med att ge nästa puls tills leukocyter > 4 och reducera mängden cyklofosfamid med 25% vid nästa pulsbehandling.
 - Om leukocyter $< 2 \times 10^9/L$; vänta med att ge nästa puls till leukocyter > 4 och reducera mängden cyklofosfamid med 40% vid nästa pulsbehandling
- Leverstatus (åtminstone ALAT), B-glukos och CRP bör kontrolleras med samma intervall som blodstatus.
- Nystatin 1ml x 4 tills prednisolondosen är under 15 mg/dag.
- Omeprazol 20 mg x 1 tills prednisolondosen är under 10-15 mg/dag.
- Trimetoprimsulfa (Bactrim® 400/80 mg) 1 tablett tre dagar i veckan, ges till alla patienter så länge de står på cyklofosfamid. Försiktighet vid mycket låg njurfunktion. OBS! Detta är inte ett PM för SLE, SLE-patienter skall inte ges trimetoprimsulfa!
- Osteoporosprofylax se separat avsnitt
- Informera om biverkningar (håravfall t.ex.), risk för missbildningar och överväg graviditetstest före insättande av cyklofosfamid.
- Före insättande av azatioprin bör man undersöka patientens förmåga att metabolisera azatioprin (TPMT). Vid brist på enzymet skall annan remissionsunderhållande terapi väljas. Maxdos azatioprin är 200mg.
- Patienter som fortsätter att vara **PR3-ANCA-positiva vid övergång** induktion-remissionsunderhållande terapi respektive efter 1 års behandling skall ha långsammare nedtrappning, OCH FRAMFÖRALLT NOGGRANN **OBSERVANS**.
- Remissionsunderhållande behandling under minst 24 månader **efter att stabil remission uppnåtts** rekommenderas.
- Då man byter från induktionsterapi till remissionsunderhållande terapi, d.v.s. övergår från cyklofosfamid till azatioprin så måste man på nytt kontrollera blodstatus (Hb, leukocyter, trombocyter) och ALAT-värdena (t.ex. en gång i veckan första månaden, sedan varannan vecka månad 2, därefter en gång i månaden)

Basprotokoll induktionsbehandling med puls cyklofosfamid forts.

Protokoll för cyklofosfamidpuls vid nedsatt njurfunktion

| GFR | cyklofosfamidpulsar |
|--------------|---------------------|
| >60 ml/min | 15 mg/kg/puls |
| 30-60 ml/min | 12,5 mg/kg/puls |
| 15-30 ml/min | 10 mg/kg/puls |
| <15 ml/min | 7,5 mg/kg/puls |

Ålder, benmärgsfunktion och infektionskänslighet bör vägas in i valet av cyklofosfamidpuls. Vid hög ålder skall lägre doser även ges av kortison och azatioprin

OBS! Individualisera behandling, följ blodstatus och klinik – doser kan behöva justeras såväl uppåt som nedåt!

Basprotokoll induktionsbehandling med kontinuerlig peroral cyklofosfamid

Patienter med GFR >25 ml/min. och < 75 års ålder*

| Tid från start | Prednisolon | Cyklofosfamid (avrunda nedåt) | Azatioprin (Aza) |
|----------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 0 | 1 mg/kg | 2.0 mg/kg (1,5 mg/kg om pat > 75 år) | 0 |
| 1 vecka | 0,5 mg/kg | 2.0 mg/kg | 0 |
| 2 veckor | 0,4 mg/kg | 2.0 mg/kg | 0 |
| 4 veckor | 0,33 mg/kg | 2.0 mg/kg | 0 |
| 6 veckor | 0,25 mg/kg | 2.0 mg/kg | 0 |
| 8 veckor | 0,2 mg/kg | 2.0 mg/kg | 0 |
| 10 veckor | 12,5 mg/dag | 2.0 mg/kg | 0 |
| 3 månader | 10 mg/dag | 2.0 mg/kg | 0 |
| 4 månader | 7,5 mg/dag | 2.0 mg/kg | 0 |
| 5 månader | 5 mg/dag | 0 | 2.0 mg/kg (1,5 mg/kg om pat > 75 år) |
| 6 månader | 5 mg/dag | 0 | 2.0 mg/kg |
| 18 månader | 5 mg/dag | 0 | 1.5 mg/kg |
| 24 månader | 5 mg/dag | 0 | 1 mg/kg |
| 30 månader | Överväg utsättning av Prednisolon | 0 | Överväg utsättning av azathioprin |

- Maxdos prednisolon 60 mg/d
- * **Patientålder > 75 år, inled med Prednisolondos 0,75 mg/kg** – därefter enligt ovan, och ge endast 1,5 mg/kg cyklofosfamid som startdos.
- * För patienter **65-75 år eller med GFR under <25 ml/min: reducera cyklofosfamid med 50 mg/dag.**
- Maxdos för peroral daglig dos av både cyklofosfamid och azatioprin är 200 mg dagligen.
- Kontrollera och agera på sjunkande värden i blodstatus: Hb, leukocyter och trombocyter. Sjunkande leukocyter inom normalområdet kräver hög vaksamhet och täta mätningar av B-leukocyter, B-diff, B-Hb och B-trombocyter. I vissa fall är dosreduktion av immunosuppressionen befogad för dessa patienter för att undvika att cytopeni utvecklas. Kontrollera åter blodstatus inom några dagar!
- Kontroll av Hb, leukocyter, trombocyter en gång i veckan månad 1, varannan vecka månad 2, var tredje vecka månad 3 och fr.o.m. månad 4 en gång i månaden.
 - Om leukocyter faller till $< 6 \times 10^9/L$ alternativt om leukocyter sjunker med mer än 2 enheter t.ex. från 10 till 8 så reducera cyklofosfamid-dosen med 25 %

- Om leukocyter är $2,5-4 \times 10^9/L$; Sätt ut cyklofosfamid tillfälligt och gör uppehåll tills värdet är över 4 och ge då cyklofosfamiddos som är reducerad med 25 % av föregående. Monitorera en gång i veckan!

- Om leukocyter är $1-2.5 \times 10^9/L$ eller granulocyter $<2,0$ seponeras cyklofosamid helt tills vita överstiger 4.0. Filgrastim (humant G-CSF) kan övervägas.
- Om allvarlig leukopeni < 1 , alternativt. om leukopeni kvarstår förlängd, d.v.s. leukocyter $<4 \times 10^9/L$ under mer än 2veckor, så starta cyklofosamid dosen försiktigt och inte med högre dos än 50mg/d. Obs tabletter skall inte delas! om lägre dos skall ges får man ge varannan var tredje dag t.ex..
- Leverstatus (åtminstone ALAT), b-glukos och CRP bör kontrolleras med samma intervall som blodstatus.
- Nystatin 1ml x 4 tills prednisolondosen är under 15 mg/dag.
- Omeprazol 20 mg x 1 tills prednisolondosen är under 10-15 mg/dag.
- Trimetoprimsulfa (Bactrim® 400/80 mg) 1 tablett tre dagar i veckan, ges till alla patienter så länge de står på cyklofosamid. Försiktighet vid mycket låg njurfunktion. OBS! Detta är inte ett PM för SLE, SLE-patienter skall inte ges trimetoprimsulfa!
- Informera om biverkningar (håravfall t.ex.), risk för missbildningar och överväg graviditetstest före insättande av cyklofosamid.
- Osteoporosprofylax se separat avsnitt
- Före insättande azatioprin kan man undersöka patientens förmåga att metabolisera azatioprin göras (TPMT). Vid brist på enzymet skall annan remissionsunderhållande terapi väljas. Maxdos azatioprin är 200mg/d.
- Patienter som fortsätter att vara **PR3-ANCA-positiva vid övergång** induktion-remissionsunderhållande terapi respektive efter 1 års behandling skall ha långsammare nedtrappning, **OCH FRAMFÖRALLT NOGGRANN OBSERVANS.**
- Remissionsunderhållande behandling under minst 24 månader efter att stabil remission uppnåtts rekommenderas.
- Då man byter från induktionsterapi till remissionsunderhållande terapi, d.v.s. övergår från cyklofosamid till azatioprin så måste man på nytt kontrollera blodstatus (Hb, leukocyter, trombocyter) och ALAT-värdena (t.ex. en gång i veckan första månaden, sedan varannan vecka månad 2, därefter en gång i månaden)

Protokoll induktions- och underhållsbehandling med Rituximab (RTX)

| | Tid från start | Prednisolon | Puls nr | Rituximab |
|---------------------------|----------------|---|---------|--------------|
| INDUKTION | 0 | 1 mg/kg | 1 | 1 gram iv |
| | 1 vecka | 0,5 mg/kg | | 0 |
| | 2 veckor | 0,4 mg/kg | 2 | 1 gram iv |
| | 4 veckor | 0,33 mg/kg | | 0 |
| | 7 veckor | 0,25 mg/kg | | 0 |
| | 10 veckor | 0,2 mg/kg | | 0 |
| | 13 veckor | 12,5 mg/dag | | 0 |
| | 16 veckor | 10 mg/dag | | 0 |
| | 19 veckor | 7,5 mg/dag | | 0 |
| | 22 veckor | 5 mg/dag | | 0 |
| UNDERHÅLLS- BEHANDLING | 26 veckor | 5 mg/dag | 3 | 0,5 eller 1g |
| | 12 månader | 5 mg/dag | 4 | 0,5 eller 1g |
| | 18 månader | 5 mg/dag | 5 | 0,5 eller 1g |
| | 24 månader | 5 mg/dag | 6 | 0,5 eller 1g |
| | 30 månader | Överväg utsättning av Prednisolon | | 0 |

- **Ålder > 75** år; inled med Prednisolondos 0,75 mg/kg- i övrigt enligt ovan!
- Maxdos prednisolon 60 mg/d.
- På SUS ger vi **premedicinering inför rituximab** enligt följande; Tab Paracetamol 1000mg 1 tim före, tablett/inj antihistamin, t ex klemastin 2 mg (alt fexofenadin) + Inf SoluMedrol 125 mg (alt Solu-cortef 100 mg) iv 30 min före rituximabinfusionen.
- Nystatin 1ml x 4 tills prednisolondosen är under 15 mg/dag.
- Omeprazol 20 mg x 1 tills prednisolondosen är under 10-15 mg/dag
- Trimetoprim-sulfa (Bactrim® 400/80 mg) 1 tablett tre dagar i veckan rekommenderas 6 mån efter senaste rituximab.
- Osteoporosprofylax, se separat avsnitt.
- Kontrollera blodstatus, differentialräkning, plasma-IgG och IgM samt B-celler (CD-19, CD20) antal och procent före första pulsbehandlingen, och sedan före de följande rituximabinfusionerna.
- Låg P-IgG-nivå har rapporterats vid behandling med RTX. Riskfaktorer inkluderar njursvikt, kombination med eller tidigare behandling med cyklofosfamid, högdos kortikosteroider, respektive lågt ingångsvärde på P-IgG vid RTX start. Hypogammaglobulinemi kan vara mild (IgG= 5-6,9 g/L), måttlig (IgG=3-4.9 g/L) eller allvarlig med IgG <3 g/L. Hypogammaglobulinemi kan vara associerad med ökad infektionsrisk hos patienter som behandlas med RTX. Vi rekommenderar noggrann monitorering av IgG nivåerna med

jämna mellanrum, exempelvis inför varje behandling med RTX. Förutom IgG nivåerna är det en avgörande faktor om patienten haft upprepade eller allvarliga infektioner. Vid mild hypogammaglobulinemi, ingen åtgärd.

Vid **måttlig hypogammaglobulinemi bör individuell bedömning göras** och vid allvarlig hypogammaglobulinemi ta kontakt med vaskuliterfarens kollega och/eller infektionsspecialist och överväg substitutionsbehandling fr.a. vid anamnes på allvarlig infektion eller behov av fortsatt RTX behandling.

- LON (late onset neutropenia) har rapporterats vid behandling med RTX. Det kan inträffa några veckor- månader efter behandling med RTX. Bakomliggande mekanism är inte helt känd. Vi rekommenderar monitorering av neutrofiler under behandling med RTX. Ofta krävs ingen åtgärd och LON går över spontant. Vid behov av fortsatt RTX, skall man avvakta normalisering av neutrofiler. Individuell bedömning får göras fr.a. hos patienter som tidigare utvecklat allvarliga infektioner under perioder med LON och hur viktigt det är att återinsätta RTX. Viktigast att informera patienterna om att kontakta sjukvården vid feber, infektionssymtom

- Den optimala underhållsbehandlingen efter induktion med rituximab är inte fastställd. Vi rekommenderar det vi kallar Cambridge-modellen. (*Referens: Smith et al. ARTHRITIS & RHEUMATISM; 64 (11), 3760–3769*). Efter induktion med 1 gram Rituximab med två veckors intervall ges rituximab 0,5 gram alternativt 1 gram var 6:e månad i två års tid.

- Som alternativ till rituximab kan azathioprin ges som underhållsbehandling – se cyklofosfamidprotokoll.

- Efter avslutad underhållsbehandling följs patienten upp avseende tecken på recidiv. Återkomst av B-celler och ANCA inom 12 månader från avslutad underhålls-behandling predikterar skov.

- Efter avslutad underhållsbehandling skall patienten följas upp för tecken på recidiv. En studie visade att återkomst av ANCA positivitet tillsammans med återkomst av B-celler inom 12 månader från senaste RTX infusionen kan prediktera recidiv.

- Om ANCA försvinner efter rituximab och sedan återkommer föreligger ökad risk för recidiv. Men! det betyder inte att det finns ett recidiv om kliniken för övrigt är helt inaktiv.

- OBS! Uteslut hepatit innan behandlingsstart med rituximab och överväg risk för latent tuberkulos (ev. quantiferontest) samt syfilis.

Protokoll induktionsbehandling med Rituximab och Cyklofosfamid och kortisonfri underhållsbehandling

| | Tid från start | Prednisolon | Puls nr | Cyklofosfamid | Rituximab | Azathioprin |
|-----------------------|----------------|---------------|---------|---------------|-----------|--|
| INDUKTION | 0 | 0,5-1 mg/kg** | 1 | 10 mg/kg# | 1 gram iv | |
| | 1 vecka | 0,5 mg/kg | | | | |
| | 2 veckor | 0 | 2 | 10 mg/kg# | 1 gram iv | |
| | 4 veckor | 0 | 3 | 7,5 mg/kg## | 0 | |
| | 6 veckor | 0 | 4 | 7,5 mg/kg## | 0 | |
| | 8 veckor | 0 | 5 | 7,5 mg/kg## | 0 | |
| | 10 veckor | 0 | 6 | 7,5 mg/kg## | 0 | |
| UNDERHÅLLS-BEHANDLING | 12 veckor | 0 | | | | 2 mg/kg [°] |
| | 15 månader | 0 | | | | 1,5 mg/kg |
| | 24 månader | 0 | | | | 1 mg/kg |
| | 30 månader | 0 | | | | Överväg utsättning av <u>azathioprin</u> |

Detta är rekommendation från en fallstudie, således inte någon randomiserad prospektiv studie. Ref. *Pepper et al Rheumatology (Oxford). 2019 Feb 1;58(2):373.*

** Max 60 mg

Max 750 mg. Vid GFR < 15, 7,5 mg/g, max 500.

Max 500 mg.

° Max 150 mg. OBS doseringen gäller patienter med normal TPMT-aktivitet.

För profylax och premedicinering – se basprotokoll Cyklofosfamid respektive Rituximab.

Mykofenolatmofetil (MMF) och rituximab är tänkbara alternativ som

underhållsbehandling.

Detta protokoll innebär avsevärt lägre kumulativ kortikosteroiddos och kan lämpa sig särskilt väl för patienter där det är extra angeläget att hålla nere steroidbelastningen, t ex diabetiker eller patienter med osteoporos.

APPENDIX: EUVAS www.vasculitis.org

European Vasculitis Society (EUVAS) är en europeisk organisation för läkare med ett särskilt intresse för ANCA-associerade vaskuliter. Gruppen bildades i januari 1994 och inom EUVAS arrangeras studier för:

- ANCA-diagnostik.
- att värdera och jämföra nyare terapialternativ med gamla.
- att vidareutveckla instrument för att mäta sjukdomsaktivitet och skada.
- att ta fram internationella riktlinjer för diagnostik, klassifikation och behandling.

Publicerade behandlingsstudier från EUVAS:

- I. CYCAZAREM: underhållsbehandling med cyklofosfamid vs. azatioprin. Resultaten visade att det gick utmärkt att ersätta cyklofosfamid med azatioprin efter 3-6 månaders induktionsbehandling, förutsatt att patienten var i stabil remission. N Engl J Med 2003 Jul 3;349(1):36-44
- II. NORAM-studien: metotrexat vs. cyklofosfamid vid WG utan påtagligt njurengagemang. Resultaten visar att metotrexat fungerar bra som remissionsinducerande behandling. Arthritis and Rheumatism, 2005 Aug; 52(8):2461-9
- III. MEPEX-studien: tilläggsbehandling med plasmaferes alternativt puls-methylprednisolon till patienter med kreatinin >500. Resultaten visar att plasmaferes är bättre än puls-methylprednisolon för att bevara njurfunktionen hos dessa patienter. J Am Soc Nephrol, 18: 2180-8, 2007.
- IV. CYCLOPS-studien: pulsdos cyclofosfamid vs. kontinuerlig peroral cyclofosfamid som induktionsbehandling. Resultaten visar att båda behandlingarna är lika effektiva, men att pulsregimen leder till halvering av cyklofosfamid-expositionen. Ann Intern Med. 2009 May 19;150(10):670-80
- V. IMPROVE: Mykofenolatmofetil (Cellcept) vs azatioprin som underhållsbehandling. Resultaten visade att Azatioprin ger färre recidiv jämfört med Mykofenolatmofetil JAMA 2010, 304(21):2381-8
- VI. RITUXVAS: Rituximab (Mabthera) vs cyclofosfamid som induktionsbehandling. Resultaten visade att Rituximab (Mabthera) var lika bra som konventionell terapi för att inducera remission, dessutom på patienter i hög ålder och med uttalad njurfunktionsnedsättning New Engl J Med 2010;363(3):211-220. Tilläggas kan att den amerikanska studien ”RAVE” visade liknande resultat men dessutom att rituximab tycktes bättre än konventionell cyklofosfamidterapi i behandling av recidiv New Engl J Med 2010;363(3): 221-23).
- VII. MYCYC Jämförelse mellan mykofenolatmofetil och cyklofosfamid som remissionsinducerande terapi. Remission uppnåddes efter 6 månader hos 61 resp 67%, men de som fått MMF hade en högre recidivfrekvens vid uppföljningen Jones R, Ann Rheum Dis. 2019 Mar;78(3):399-405.
- VIII. PEXIVAS: Samarbete mellan EUVAS och VCRC, över 700 patienter med påtagligt njurengagemang (GFR <50 ml/min) och/eller lungblödningar i 4 armar. Preliminära resultat visar ingen bättre effekt av plasmaferes, samt att en snabbare kortison nedtrappning gav färre infektioner utan att effekten påverkades.

LÅNGTIDSUPPFÖLJNING EUVAS (5-ÅRS UPPFÖLJNING)

Femårsuppföljning av patienter som deltog i de första fyra EUVAS's studierna Ann Rheum Dis 2011 70 (3); 488-97, visade bl.a. att metotrexat förvisso fungerar för att inducera remission på patienter med en begränsad variant av AAV, men att recidivriskerna är tämligen höga, ett faktum som delvis kan förklaras av att behandlingstiden var alltför kort i NORAM-studien (Arthritis & Rheumatism 2012 64(10) 3472-7). Vidare visade långtidsuppföljningen av CYCLOPS att induktionsbehandling med puls cyklofosamid resulterade i fler recidiv jämfört med kontinuerlig peroral terapi, men att detta inte påverkade mortaliteten i ett 5-årspersepektiv Ann Rheum Dis 2012, 71(6) 955-60.

PÅGÅENDE KLINISKA STUDIER INOM VASKULITOMRÅDET:

DCVAS (Diagnostic and Classification criteria in VASculitis) En multinationell studie, EUVAS tillsammans med den amerikanska motsvarigheten VCRC, för att validera klassifikations och diagnoskriterier för vaskulit.

ADVOCATE: jämförelse mellan C5a-receptorblockad och prednisolon vid induktionsbehandling, tillsammans med cyklofosamid eller rituximab

10-ÅRS uppföljning av patienter som har deltagit i tidigare EUVAS studier pågår
ISRCTN Registry 52952998
<https://www.isrctn.com/ISRCTN52952998?q=EUVAS&filters=&sort=&offset=1&totalResults=2&page=1&pageSize=10&searchType=basic-search>

OM ni har patienter med nydiagnostiserad alternativt recidiverande AAV som skulle vara intresserade av att delta i en klinisk studie så är ni mer än välkomna att kontakta någon av följande läkare:

| | | | |
|--------------------|------------------------|------------|----------------------------|
| Mårten Segelmark | Njurmedicin, SUS Lund | 046-171990 | Marten.segelmark@med.lu.se |
| Kerstin Westman | Njurmedicin, SUS Malmö | 040-338336 | kerstin.westman@skane.se |
| Aladdin Mohammad | Reumatologen, SUS Lund | 046-171619 | |
| Sophie Ohlsson | Njurmedicin SUS Lund | 046-172196 | |
| Sandra Lilliebladh | Njurmedicin SUS Lund | 046-173621 | |