

# Vårdprogram för Systemisk vaskulit engagerande små och medelstora kärl

---

Ett regionalt vårdprogram är ett styrande dokument som utförare av hälso- och sjukvård i Region Skåne ska följa såvida inte särskilda skäl föreligger. Regionala vårdprogram tas fram i nära samverkan med berörda sakkunniggrupper och fastställs av ansvariga för hälso- och sjukvård inom Region Skånes koncernledning.

Fastställd 2022-10-10  
Giltig till 2024-12-31  
[www.vardgivare.skane.se/vardriktlinjer](http://www.vardgivare.skane.se/vardriktlinjer)



# Innehållsförteckning

Förord.....	1
Vaskuliter - indelning .....	2
Uppdatering.....	3
Förankring och remissyttrande.....	3
Målsättning.....	3
Sjukdomsbeskrivningar.....	3
Granulomatos med polyangit (GPA) .....	3
Mikroskopisk polyangit (MPA).....	5
Eosinofil granulomatos med polyangit (EGPA) .....	6
Polyarteritis nodosa (PAN).....	7
Behçet's sjukdom .....	7
Hypokomplementemiskt urtikariellt vaskulitsyndrom (HUVS) .....	8
IgG4 syndrom.....	9
Kryoglobulinem vaskulit (KryoVas) .....	10
Anti-GBM associerad vaskulit (aGBM).....	11
IgA-vaskulit (IgAV) .....	11
Läkemedelsutlöst vaskulit.....	12
Utredning av patient med misstänkt vaskulit.....	13
Kontaktpersoner Skånes universitetssjukhus .....	15
Behandling av AAV .....	16
Vårdnivå och uppföljning .....	22
Viktigt att beakta vid insättande av immunosuppression.....	23
Dokumentinformation .....	28
Appendix .....	29
Dosreducering av cyklofosfamidpuls vid nedsatt njurfunktion .....	31
Protokoll induktionsbehandling med Rituximab (RTX) för patienter 18–75* år.....	32
Protokoll induktionsbehandling med Rituximab och Cyklofosfamid och kortisonfri underhållsbehandling för patienter > 18 år .....	34
Appendix: EUVAS.....	35
Appendix övriga studier.....	38

## Förord

Vårdprogram för vaskulitsjukdomar har tidigare utkommit år 1998, 2002, 2004, 2007, 2010, 2013, 2016 och 2019. 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 till exempel läkemedel. År 2012 reviderades den så kallade ”Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitis” CHCC2012, se nästa sida.

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

Fastställt, 2022-10-10



Pia Lundbom

Hälso- och sjukvårdsdirektör

# Vaskuliter - indelning

Chapel Hill Consensus Conference on the Nomenclature of Vasculitis 2012\*

Kärl	Primär	Sekundär
<b>Stora</b>	Takayusus arterit (TA)	Aortit vid lues
	Jättecellsarterit (GCA)	
<b>Medelstora</b>	Polyarteritits nodosa (PAN)	Hepatit B-associerad PAN
	Kawasakis sjukdom	
<b>Små</b>	<b>Pauci-immuna (ANCA**-assoicerade):</b>	
	Granulomatos med polyangit (GPA)	
	Mikroskopisk polyangit (MPA)	
	Eosinofil granulomatos med polyangit (EGPA)	
	<b>Immunkomplexassocierade:</b>	
	Anti-glomerulär basal-membransvaskulit (aGBM)	Vaskulit vid SLE
	Kryoglobulinemisk vaskulit (KryoVas)	Hepatit C associerad KryoVas
	Hypokomplementemisk urtikariell vaskulit (HUVS)	
	IgA-vaskulit (IgAV)	
	<b>Varierande</b>	Behçets sjukdom
	Cogans syndrom	Vaskulit vid sarkoidos
		Cancerassoicerad vaskulit
<b>Begränsad till ett organ</b>	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

## Uppdatering

Vårdprogrammet har uppdaterats avseende riktlinjerna för remissionsunderhållande behandling. EGPA har fått en egen behandlingsrekommendation. Plasmaferes har fått ett eget avsnitt med utvidgad information utifrån de senaste studierna. Vaccinationsavsnittet har kompletterats med Covid-riktlinjer. Även sjukdomsbeskrivningarna har uppdaterats och kompletterats.

## Förankring och remissyttrande

RPO Njurmedicin och urologi Södra sjukvårdsregionen, LPO Njurmedicin och urologi Region Skåne, LPO Reumatologi Region Skåne.

## 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 polyangit (GPA)**

**Epidemiologi:** incidensen av GPA i södra Sverige är 15.4 per miljon invånare per år, och prevalensen 2020 var 242/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 vaskulit-sjukdom med okänd etiologi. Om inflammationen begränsas till luftvägarna (vanligen de övre) kallas den en "begränsad GPA". 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 luftvägs-engagemang som till exempel 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, se även nedan MPA.

Neurologiska komplikationer yttrar sig oftast som en perifer nervpåverkan, en mononeuritis multiplex, och mer sällan som symmetrisk polyneuropati. Multipel kranialnervspåverkan (vanligen kranialnerv II, VI och VII) på grund av 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 polyangit (MPA)

**Epidemiologi:** i Skåne är incidensen 13/miljon och år medan prevalensen är cirka 150/miljon (2020). Tydliga könsskillnader saknas och medianålder vid diagnos är kring 72 år.

**Klinisk bild:** MPA är en systemisk nekrotiserande vaskulit som involverar små blodkärl - ff a 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-emfysem. 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 polyangit (EGPA)

**Epidemiologi:** Den årliga incidensen i Sydvästra Sjukvårdsdistriktet är cirka 1,8/ miljon invånare, debuten sker i regel efter 40 års ålder, median-ålder i Skåne vid diagnos är 60år. Prevalensen i Skåne (2020) är 37/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, viktminskning 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 (ålder > 65 år, hjärtengagemang, gastrointestinalt engagemang, njursvikt med kreat > 150 negativa prognostiska faktorer; ÖNH-engagemang positiv prognostisk faktor).

## Prognos vid ANCA-associerad vaskulit

Hög ålder vid insjuknande samt förekomst av njurengagemang predikerar 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.



## 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 mag-tarmkanalen 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, vilken bedöms med hjälp av five factor score (FFS).

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

## 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 2,2 per miljon invånare per år och prevalensen år 2017 var 63/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 invandrarbakgrund. 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 laborietest för Behçet's sjukdom finns tyvärr inte. Diagnostiska kriterier för Behçet's sjukdom har utarbetats av International Study Group for Behçet's disease (ISG, (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).

## Hypokomplementemiskt urtikariellt vaskulit-syndrom (HUVS)

HUVS är en sällsynt men potentiellt allvarlig immunkomplexmedierad vaskulit.

Symtombilden innefattar vanligen långdragen utrikaria, buksmärtor, artrit, episklerit, glomerulonefrit och låga komplementfaktorer i om förekomst av

anti-C1q antikroppar vilka har hög sensitivitet för HUVS. Utredning görs med hudbiopsi och njurbiopsi vid njurpåverkan.

Årlig incidens av HUVS är 0,7 fall per miljon invånare i Sverige.

Vanligare bland kvinnor än bland män.

Behandlingsupplägg görs med prednisolon, följt av hydroxiklorokin, mykofenolat eller azatioprin.

Allvarligt njurengagemang med glomerulonefrit eller lungengagemang med obstruktiv bild är inte ovanligt och understryker behovet av klinisk kunskap om tillståndet, noggrann utredning och konsultation med reumatolog.

## IgG4 syndrom

Immunglobulin G4 (IgG4) -relaterad sjukdom är ett samlingsbegrepp för en grupp sannolikt autoimmuna tillstånd vilka tidigare räknades som separata sjukdomar men som nu betraktas som varianter av samma sjukdom. Det uppstår tumörliknande svullnader i olika organ som består av plasmaceller, plasmablaster och T-celler som producerar IgG4. Oblitererande flebit samt storiform fibros (en onormal ökning av bindväven i ett speciellt virvlande (*Lat*: storiformt) mönster) uppkommer. Många med sjukdomen har förhöjda s-IgG4-nivåer.

IgG4-relaterad sjukdom kan påverka i stort sett alla organ och vävnader i kroppen. Vanligast är att bukspottkörteln, med magsmärtor, illamående och kräkningar. Sjukdomen varierar från en avgränsad organskada till mer diffus allmänpåverkan. Utan behandling är förloppet fortskridande och kan leda till allvarliga organskador. Påverkan på njurar och urinvägar kan medföra smärta i ryggen, avtagande urinproduktion och hypertoni.

Förträngningar av urinledarna tillsammans med den inflammerade bukhinnan kan leda till försämrat avflöde från njurarna och hydronefros. I vissa fall uppstår tubulointerstitiell nefrit med allmän sjukdomskänsla, feber och utslag. Njurbiopsi visar då hög halt av IgG4-producerande celler, ökad bindväv med det speciella virvelmönstrade utseendet samt ansamlingar av antikroppar. I blodet ses eosinofili, höga halter av IgG4 samt låga nivåer av C3 och C4. Även förtjockade glomerulära basalmembran kan förekomma.

Radiologisk utredning görs med DT, PET och MR.

För att säkerställa diagnosen och skilja sjukdomen från cancer krävs biopsi av det drabbade organet. Immunfärgning för FoxP3-positiva T-lymfocyter

kan användas för att se det ökade antalet regulatoriska T-celler, liksom cytotoxiska CD4+ T-celler. Histologiskt ses täta infiltrat av lymfocyter som består av IgG4-positiva plasmaceller, cytotoxiska CD4-positiva T-celler och regulatoriska T-celler.

Behandlingsalternativen är metotrexat samt kortison och i vissa fall Rituximab. I andra hand eller vid lägre GFR kan behandlingsalternativ med steroider i kombination med azatioprin eller MMF vara aktuellt.

## Kryoglobulinem vaskulit (KryoVas)

KryoVas uppstår sällan isolerat utan är vanligen ett sekundärt fenomen till andra tillstånd. Kan uppstå när en blandning av kryoglobuliner produceras av immunförsvaret. Vid kroppstemperatur under 37 grader fälls kryoglobulinerna ut till ett precipitat som kan blockera blodkärl. Symtom som purpura, svaghet, athralgi, lever och njurpåverkan. KryoVas är associerat med kronisk hepatit C virus (HCV) infektion.

Prevalens (1:100,000) med geografiska variationer, vanligare i södra Europa sannolikt kopplat till endemisk HCV. Åldersspann vid insjuknande för majoriteten är 45–65 år med ett könsratio F:M 2–3:1. 20% - 50% av patienter med HCV har kryoglobuliner men enbart en minoritet av dessa utvecklar kryoglobulinema tillstånd.

KryoVas delas in i 3 huvudgrupper baserat på immunoglobulinsubtyp.

**Typ I kryoglobuliner** - monoklonala immunoglobuliner, vanligen IgM, mindre frekvent IgG, IgA, or fria lätta kedjor. Sällsynt men förekommer ibland vid plasmacelldyskrasier som myelom och monoclonal gammopathy of unknown significance (MGUS), B cells sjukdom som morbus Waldenström, lymphoproliferativa sjukdom som Non-Hodgkin lymfom och kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

**Typ II kryoglobuliner** - monoklonala IgM med rheumatoid factor (RF) aktivitet och polyklonala IgG. Eosinofila precipitat.

**Typ III kryoglobuliner** – polyklonala IgM med RF aktivitet och polyklonala IgG.

Membranoproliferativ glomerulonefrit är den mest förekommande njurpatologin vid kryoVas med eller utan HCV-koppling.

Diagnostisering av kryovas är avgörande för att undvika potentiellt livshotande tillstånd och extremitetsberövande komplikationer.

Vid typ 1 kryoglobulinemi ses frekvent hudmanifestationer som Raynaud, ulcerationer, gangrän, men sällan njurengagemang. Vid "mixed" kryoglobulinemi är huden, muskuloskeletal apparaten (atralgi ej artrit) och njurar affekterade.

Njurengagemang med hematuri, proteinuri och sjunkande GFR innebär vanligen en sämre prognos. Behandling beror av underliggande associerad etiologi, sjukdomsgrad och organpåverkan.

B-cellssuppression, Hepatit C-eradikering och förebyggande av skador som uppkommer av cirkulerande immunkomplex är målet. Vid livshotande tillstånd som mesenterikavaskulit, lungblödningar eller RPGN gives PEX och högdos kortison. Immunsuppression med Cyklofosamid eller Rituximab i kombination med PEX och GC minskar återfallsrisken.

## Anti-GBM associerad vaskulit (aGBM)

aGBM (före detta Goodpasture) förekommer i alla åldrar men de flesta insjuknar i 20-årsåldern eller i 70-årsåldern. Initiala symtom brukar vara myalgi, sjukdomskänsla och låggradig feber. Därefter utvecklas anemi, hematuri och hemoptys.

Njurfunktionen avtar först långsamt men kan sedan försämrans mycket snabbt. Nyinsjuknandet har i olika länder beräknats till 1–2 per miljon invånare och år. I Sverige motsvarar det 10–20 personer varje år.

aGBM behandlas med läkemedel, plasmabyte/immunadsorption och dialys. Hos en del blir den nedsatta njurfunktionen bestående och några med sjukdomen behöver därför fortsatt dialysbehandling eller njurtransplantation. Studier pågår med Imlifidase som möjlig behandling där fas 2 studier visat lovande resultat. Imlifidase är ett enzym som härrör från bakterien *Streptococcus pyogenes* och som har förmåga att specifikt identifiera och eliminera alla former av IgG.

## IgA-vaskulit (IgAV)

IgAV (före detta Henoch Schönlein purpura), är en inflammation, med immunkomplex innehållande IgA och C3, i små blodkärl i hud, gastro-intestinalkanal (framför allt tunntarm) och ibland njurar. Typiska fynd är en

palpabel purpura framför allt på nedre extremiteter där hudbiopsi visar en leukocytoklastisk vaskulit, samt artralgi/artriter. Buksmärtor och ev. blodig diarré kan samtidigt förekomma. Om njurengagemang finns så är det i form av en typisk IgA-nefropati.

Sjukdomen drabbar framför allt barn och ter sig då oftast självlimiterande. Hos vuxna är den mycket mer sällsynt, och vanligen mer aggressiv. Incidens hos vuxna är svårvärderad men tycks vara några (1,5–15) fall/miljon inv. och år. I en studie på 260 vuxna patienter med IgAV hade 70% glomerulonefrit och 53% gastrointestinala symtom. Kronisk njursvikt utvecklas hos 11 - 30 %. IgAV kan vara associerat med andra sjukdomar som IBD, ankyloserande spondylit och leversjukdomar.

Bakomliggande malignitet bör uteslutas om man diagnostiserar IgAV hos en äldre person. Behandling utgörs av understödjande behandling, optimering av blodtryck med RAS-blockad. I sällsynta fall, där en snabbt förlöpande glomerulonefrit konstateras, så rekommenderas behandling som för AAV; det vill säga immunosuppression och eventuellt plasmaferes. Obs! att enstaka crescent (halvmåne) i njurbiopsi inte betyder en RPGN, om sådan finns ses ofta >40% crescents.

## Läkemedelsutlöst vaskulit

Ett stort antal läkemedel kan som biverkan ge upphov till isolerad vaskulit i huden. Välkända exempel är furosemid, ampicillin och NSAID. Ett litet antal läkemedel kan ge upphov till vaskulit med spridning till flera organ, med en sjukdomsbild som påminner om primär ANCA-associerad vaskulit. De olika läkemedlen ger syndrom med specifika karaktäristika, men det finns gemensamma drag. Det är vanligt med lindriga fall, många patienter har mycket höga nivåer av MPO-ANCA, många har multipla autoantikroppar (tex samtidig PR3-ANCA + MPO-ANCA, elastas-ANCA + PR3-ANCA, ANA, reuma faktor med mera).

**Propylthiouracil** – flest fall beskrivna i litteraturen av läkemedelsinducerad ANCA vaskulit finns för anti-hyperthyreos läkemedlet PTU som i Sverige säljs under varumärket Tiotil. En stor andel av patienter som behandlas PTU utvecklar MPO-ANCA men de flesta får inga symtom. Hos de med symtom är allmänsymtom och hudutslag vanligast, men svåra fall med RPGN och lungblödningar förekommer.

**Hydralazine** – är ett gammalt käravidgande hypertoni-läkemedel som i Sverige främst används till gravida. Såväl SLE likande som AAV liknade

bild kan uppstå, ofta överlappande. De med vaskulit har ofta väldigt höga MPO-ANCA och samtidigt positiv ANA.

**Levamisol** – är ett veterinärmedicinskt läkemedel vars fysikaliska egenskaper liknar kokains. Illegalt kokain består idag till en betydande del av levomisol. Vid levomisol är det vanligt med elastas-ANCA i kombination med MPO och/eller PR3-ANCA. Destruerande inflammation i näsan kan blandas med systemiska symtom.

**Behandling:** Det finns inga prospektiva behandlingsstudier. Det viktigaste är att snabbt sätta ut det vaskulitörsakande läkemedlet. Akut inflammation dämpas med kortikosteroider eventuellt i kombination med plasmaferes. Det är tveksamt om det är nödvändigt att ge ytterligare immunosuppression, men det är vanligt att patienter trots detta får samma induktionsbehandling som vid MPA/GPA. Om diagnosen är korrekt och läkemedlet inte återinsätts är recidivrisken obefintlig, därför behövs ingen remissionsunderhållande behandling.

## Utredning av patient med misstänkt vaskulit

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

[Birmingham Vasculitis Activity Score \(BVAS\) v3 Calculator \(mdapp.co\)](https://mdapp.co/bvas-calculator)

### En basal utredning bör omfatta:

- B-Hb, B-Leukocyter, SR, 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- proteinprofil (=elfores).
- ANA, PR3-ANCA, MPO-ANCA, anti-GBM (vid njur- eller lungpåverkan), anti-beta2glykoprotein-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**, till exempel njurbiopsi, spirometri, CT- sinus, EMG, öronkonsult, ögonkonsult.

## Diagnos

- A. En sjukhistoria och klinisk bild förenlig med vaskulit (se ovan).
- B. Objektiva fynd talande för vaskulit:
  1. Påvisande av histologiska förändringar typiska för vaskulit.
  2. Positiv PR3-ANCA, MPO-ANCA, kraftig eosinofili (talande för EGPA), angiografifynd talande för vaskulit (multipla mikroaneurysm) eller neurografifynd (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, det vill säga 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
<b>Njurmedicin</b>	Sophie Ohlsson	Lund	046–17 21 96
	Mårten Segelmark	Lund	046–17 19 90
	Kerstin Westman	Malmö	040–33 83 36
	Carin Wallquist	Malmö	040–33 13 58
<b>Reumatolog</b>	Aladdin Mohammad	Lund	046–17 16 19
	Andreas Jönsen	Lund	046–17 16 19
	Pia Vannerberg	Malmö	040–33 10 00
<b>Öron-Näsa-Hals</b>	Christer Svensson	Lund	046–17 17 05
	Cecilia Ahlström-Emanuelsson	Lund	046–17 13 51
<b>Ögon</b>	Ola Rauer	Lund	046–17 12 25
<b>Lungmedicin</b>	Jonas Einarsson	Lund	046–17 12 55
<b>Infektion</b>	Jonas Cronqvist	Malmö	040–33 10 00
<b>Kardiolog</b>	Caroline Heijl	Lund	046–17 19 88
<b>Neurolog</b>	Petra Nilsson	Lund	046–17 56 43
<b>Hud</b>	Karin Berggård	Lund	046–17 10 00
	Henrik Luu	Malmö	040–33 10 00
<b>Barnkliniken</b>	Zivile Bekassy	Lund	046–17 83 21

### Telefonväxel SUS

Lund: 046–17 10 00

Malmö: 040–33 10 00

# Behandling av AAV

## 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 kliniska studier (se appendix). Kontakta därför någon i vaskulitnätverket på SUS varje gång en ny patient dyker upp.

Behandlingen indelas i två faser:

1. **Induktionsbehandling** för att bryta skovet och få patientens vaskulit i remission (det vill säga en inaktiv fas av sjukdomen)
  - a. Förstahandsmedel för att inducera remission är rituximab eller cyklofosamid i kombination med kortikosteroider.
  - b. Cyklofosamid ges som intermittent intravenös pulsbehandling (man kan efter några pulsar ge dessa som peroral puls under cirka 3 dagar i stället). Fördelen med cyklofosamid som pulsbehandling är att den ackumulerade dosen blir lägre, men med likvärdig remissionsinducerande effekt jämfört daglig peroral behandling.
  - c. Rituximab (anti-CD20) inducerar remission lika effektivt som cyklofosamid enligt två publicerade randomiserade studier om (RITUXVAS och RAVE). Rituximab ges i två doser om 1 gram med två veckors mellanrum.
2. **Remissionsunderhållande behandling** av varierande duration, där minsta möjliga immunsuppression ges för att förhindra ett recidiv.

Remissionsunderhållande behandling utgörs framför allt av azatioprin och rituximab. Rituximab har visats vara mer effektiv än azatioprin beträffande att förebygga recidiv, men azatioprin används fortsatt frekvent då det har en del andra fördelar, som tex en kortare effektduration. Vid intolerans mot azatioprin är förutom rituximab även mykofenolatmofetil ett alternativ som underhållsbehandling. Metotrexat kan ev. användas men förutsatt att patienten har normal eller endast lätt sänkt njurfunktion ( $GFR > 50 \text{ mL/min}$ ). Leflonamid är ett alternativ åtminstone vid GPA.

Remissionunderhållande behandling ges vanligen i 24 månader efter att remission uppnåtts. För en del patienter kan det vara aktuellt med förlängd duration av remissionsunderhållande behandling, exempelvis vid skovbenägenhet. Faktorer som bör föranleda förlängd underhållsbehandling är initial diagnos GPA men framför allt fortsatt PR3-ANCA positivitet. I dessa fall rekommenderas kontakt till vaskulitnätverket för diskussion.

## **Specifika rekommendationer för induktionsbehandling**

### **Småkärlovaskulit (fu EGPA) utan njurengagemang eller lungblödningar**

- Rituximab med prednisolon (se Appendix) är förstahandsbehandling. Cyklofosfamid som pulsbehandling under 3–6 månader, är ett möjligt alternativ
- 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. Dessa medel bör endast användas om speciella skäl föreligger.
- 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 småkärlovaskulit (fu EGPA) med måttligt njurengagemang (s-kreatinin <500 µmol/l) och utan allvarliga lungblödningar, respektive vid CNS-vaskulit och PAN med FFS ≥1**

- Cyklofosfamid, givet som intravenös puls tills patienten är i stabil remission, d.v.s. i cirka 6 månader, tillsammans med peroralt kortison (se Appendix). Alternativt rituximab, om cyklofosfamid bedöms olämpligt samt vid recidiv (se Appendix).

### **Småkärlovaskulit (fu EGPA) med akut njursvikt eller livshotande lungblödningar**

- Plasmaferesbehandling - se separat stycke nedan.

- Pulsdos metylprednisolon kan övervägas vid fördröjning av plasmaferesstart, om patienten till exempel 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, framför allt till patienter där man vill minimera kortisonexponeringen, till exempel diabetiker eller patienter med osteoporos.
- Avacopan är ännu ej tillgängligt i Sverige, men kan på sikt också vara ett alternativ, i första hand för patienter där man vill undvika kortisonbehandling, samt för patienter med allvarligt njur-engagemang.

Sammanfattning av induktionsbehandling vid allvarliga ANCA vaskuliter (se ovan).

**Alternativ I** - Intravenös puls Cyklofosfamid: se appendix.

**Alternativ II** - Rituximab 1 gram: dag 1 och dag 15.

**Alternativ III** - Kombination av intravenös puls Cyklofosfamid och Rituximab, se appendix.

## Terapisvikt

Om remission uteblir 3 - 6 månader efter att man har startat induktionsbehandling så har man terapisivikt. Likaså om sjukdomen progredierar, till exempel 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.

Det finns risk för ökad sjukdomsaktivitet vid snabb kortisonnedtrappning, framför allt om patienten har fått induktionsbehandling med rituximab. Detta måste skiljas från terapisivikt. Kontinuerlig uppföljning och klinisk utvärdering, med aktivt ställningstagande till kortisonnedtrappningen på individuell nivå är essentiellt.

## Recidiv av vaskulitsjukdom

Det är viktigt att skilja mellan recidiv efter uppnådd stabil remission och återkomst av symtom direkt efter kortisonnedtrappning. Vid recidiv måste ny induktionsbehandling ges. Vid snabba och täta återfall bör kontakt med vaskulitansvarig läkare på SUS tas.

## Plasmaferes vid AAV

MEPEX-studien från 2007 visade minskat dialysbehov vid 3 månader hos AAV-patienter med kreatinin >500 och har legat till grund för rekommendationerna avseende indikationer för plasmaferes (PEX) i tidigare AAV-vårdprogram och även för ASFA guidelines fram till 2019.

PEXIVAS-studien, publicerad i februari 2020, kunde dock inte påvisa skillnader mellan PEX och kontrollgruppen vare sig för det primära kompositutfallsmåttet för end stage renal disease (ESRD) eller för mortalitet vid AAV. Resultaten av studien ledde bland annat till att ASFA publicerade en uppdaterad PEX-rekommendation för AAV i juni 2020 med sänkning av kategorinivå från I- II och för evidensgrad från 1a till 1b. Resultaten i PEXIVAS och ASFAs reaktion har diskuterats flitigt i olika vetenskapliga forum där kritik bl.a. lyfts mot PEXIVAS-studiens inklusionskriterier, där patienter med klart lägre grad av njurpåverkan inkluderats vilket potentiellt påverkat utfallet med en utspädningseffekt samt att samtliga patienter som fick PEX även erhöll högdos Solumedrol intravenöst före start vilket i sig kan ha bidragit till det ökade andelen med svåra infektioner som sågs i gruppen. En subgruppsanalys av AAV-patienter med njurengagemang visade behandlingsfördel med PEX för att bevara njurfunktion.

En Metaanalys av 999 patienter från sju studier publicerad i BMJ feb 2022 drog följande slutsatser om PEX vid AAV.

- Minskar ESRD-risken på 1 års sikt (relativ riskreduktion på 42%), risksänkning på längre sikt mer svårbedömd på grund av heterogent patientmaterial i studierna.
- Har sannolikt ingen effekt på mortalitet.
- Ökar risken för allvarliga infektioner\*
- Plasmacentrifug att föredra framför filterseparation för att minska infektion och komplikationsgrad.

- Ersättningsvätska bör vara plasma /Octaplas till största delen, för att förebygga hypogammaglobulinemi som ytterligare ökar infektionsrisken.

\*Den förhöjda infektionsrisken vid PEX i PEXIVAS bedöms ha multifaktoriell grund beroende av immunsuppressiv behandling, accesstyp, PEX-tekniskt kompetenskapital, och även plasmaseparationsteknik enligt ovan.

Att PEX kan fördröja start i dialys 3–12 månader eller sänka ESRD-risken är klinisk högst relevant med avsevärd förbättring av patientens livskvalitet oavsett ev. utebliven effekt på mortalitet.

### **Sammanfattningsvis bedöms PEX-indikation kvarstå för:**

1. AAV-patienter med hotande eller begynnande dialysbehov (RPGN).
2. Patienter med dubbelpositivitet ANCA och anti-GBM.
3. AAV-patienter med lungblödningar som kräver respiratorvård.
4. Behandlingsresistenta AAV-patienter med terapivikt på standardiserad behandling.

## **EGPA**

Sedan föregående uppdatering har randomiserade kliniska studier för EGPA rapporterats, samtidigt som andra kliniska studier inom AAV enbart inkluderat patienter med MPA eller GPA. I linje med den nuvarande klassificeringen av EGPA har de senaste kliniska studierna inkluderat patienter både med och utan vaskulitmanifestationer. På grund av dessa faktorer ges rekommendationer för behandling av EGPA nu separat, i stället för som tidigare tillsammans med GPA och MPA.

- För induktionsbehandling av nyinsjuknande eller skov av EGPA **utan** organ- eller livshotande manifestationer (FFS=0), rekommenderas högdos kortison.
- För induktionsbehandling av nyinsjuknande eller skov av EGPA **med** organ- eller livshotande manifestationer, rekommenderas högdos kortison i kombination med cyklofosamid. Rituximab kan också vara ett alternativ.

- Vid skovbenägen, eller behandlingsrefraktär EGPA, utan organ- eller livshotande sjukdom, bör behandling med mepolizumab (anti-IL5) övervägas i kortisonsparande syfte. Mepolizumab ges sc, 100 mg var 4:e vecka har visat sig kunna vara lika effektivt som den tidigare studerade dosen 300 mg var 4:e vecka. Azathioprin, mykofenolatmofetil, metotrexat eller rituximab kan också vara alternativ, efter individuell bedömning.

## 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 universitetsklinik för multidisciplinärt omhändertagande!

- **Slemhinnemanifestationer (mun – och eller genitala sår):**
  - Lokala steroidsalvor/kräm bör användas för behandling av munsår och genitalsår.
  - Kolchicin: rekommenderas i första hand för behandling av återkommande mukokutana lesioner.
  - Bensår kan orsakas av venös stas eller vaskulitaktivitet. Vi rekommenderar systemiska steroider, utreda och behandla infektion. Vid behov, ta kontakt med hudläkare och/eller kärlkirurg.
  - Följande systemiska behandlingar bör övervägas i terapiresistenta fall: azatioprin, TNF- $\alpha$ -hämmare, interferon- $\alpha$ . Apremilast studerades hos patienter med orala sår i fas II and fas III RCT. Apremilast rekommenderas i dos 30 mg x2 som alternativ vid resistens eller intolerans till Kolchicin.
- **Leder:** I första hand Kolchicin. NSAID, lokala ledinjektioner eller perorala steroider kan också övervägas. Vid svårare fall azatioprin, anti-TNF- $\alpha$  eller interferon alfa (IFN- $\alpha$ ).
- **Hudvaskuliter:** kortikosteroider (lokala med eller utan systemiska steroider).

- **Ögonengagemang:** Konsultera ögonläkare, speciellt vid hastig synnedläggelse. Anti-TNF- $\alpha$  bör övervägas tillsammans med högdos steroider. Alternativ vid svikt på TNF- $\alpha$  eller intolerans kan vara INF- $\alpha$ .
- **Venösa trombosor:** Embolisering är sällsynt. Azatioprin med eller utan kortikosteroider rekommenderas vid aktiva tromboflebit som orsakar signifikant morbiditet/ och vid upprepade djupa ven-trombosor. Det finns inga data eller erfarenhet som talar för användning av antikoagulationsbehandling hos patienter med Behçet's sjukdom. Vi rekommenderar inte användning av anti-koagulation vid BD, men däremot adekvat immunsuppression.
- **CNS-engagemang:** Kortikosteroider, IFN- $\alpha$ , azatioprin, cyklofosfamid, metotrexate och anti-TNF- $\alpha$  kan övervägas. Det finns evidens och expert opinion att Cyklosporin A ökar risken för utveckling av "neuro-Behçet".

## Vårdnivå och uppföljning

Grundtanken är att flertalet patienter skall skötas av läkare nära hemorten i samråd med vaskulitspecialister 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 förlöpande 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 vaskulittrönder hålls vid SUS Lund var 14:e dag. Fall kan anmälas från hela regionen. PAL får gärna delta digitalt. Anmälan till vaskulit-ansvarig 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 vaskulitpatienter 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. Se länk ovan, sidan 11.

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

## Viktigt att beakta vid insättande av immunsuppression

### 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 cyklofos-

famid 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 spermiedfrysning; 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 cyklofosfamidbehandling startats. För kvinnor finns möjlighet till lagring av ägg eller ovarievävnad. Före behandling med cyklofosfamid, kontakta Reproduktionsmedicinskt centrum:

[Reproduktionsmottagning Malmö - Skånes universitetssjukhus Sus \(skane.se\)](http://reproduktionsmottagning.malmoe.se)

Telefon 040-33 21 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.

## **Osteoporosprofilax**

Patienter som behandlas med kortison löper risk att utveckla benskörhet. Utöver kortisonbehandling ökar risken för att utveckla benskörhet vid nedsatt njurfunktion, begränsad fysisk aktivitet, rökning, tidigare fragilitetsfrakturer, högt frailty score och ökande ålder samt kvinnligt kön.

Kortisonläkemedel hämmar bennybildning samtidigt som bennedbrytningen accelererar.

Överväg screening med DXA (dual X-ray absorptiometri) för bed av frakturrisken vid förekomst av riskfaktorer samt vid GFR <30 för postmenopausala kvinnor och män över 50 år.

Mineralbalansrubbningsar bör vara justerade före start av antiresorptiv behandling. Det dagliga kalciumintaget ligger mellan 0,8–1 g och bör företrädesvis täckas av dieten. Endast vid ett otillräckligt kalciumintag genom kosten bör kalcium substitueras i läkemedelsform (KDIGO 2017).

En sammanvägd klinisk bedömning av bentäthet, njurfunktion och riskfaktorer utgör grunden för beslut om osteoporosprofilax.

## Kalcium och D-vitamintillskott

Vid CKD 1–3 ges Calcichew D3 eller Kalcipos D forte 0,5–1 g x1 och vid CKD 4–5 kalciumkarbonat med aktivt D-vitamin (Alfacalcidol 0,25 µgram 1 kapsel tre dagar per vecka). Observera interaktionsrisker med andra farmaka och justera administrationstider därefter.

## Antiresorptiv farmaka

Antiresorptiva läkemedel som bisfosfonater kan ges ner till GFR 30ml/min, medan farmaka som RANKL hämmaren denosumab även kan övervägas vid CKD 4–5. Antiresorptiva riskerar att utlösa hypokalcemi framför allt vid hög benomsättning (som vid uttalad hyperparatyreoidism). Risken är störst vid denosumab och förebyggande behandling med Kalcium och D-vitamin, samt uppföljande kontroller av kalciumnivån är viktig.

Denosumab kan ges oberoende av njurfunktion med god effekt på bentäthet. Dock försämras bentätheten snabbt efter utsättning av preparatet, varför behandlingen rekommenderas pågå tills vidare eller ersättas av annan osteoporosbehandling (som bisfosfonat) för att stabilisera skelettet.

## Vaccinationer

Enligt rekommendation från Svensk Reumatologisk Förening bör vaccination i idealfallet genomföras före start av immunmodulerande behandling, vilket i praktiken kan bli svårgenomförbart vid allvarliga manifestationer av vaskulit då vaccination inte får fördröja behandlingsstart. Det rekommenderas vaccination när vaskulitsjukdomen är stabil, då flertalet vaccinationsstudier är gjorda på patienter i lugn sjukdomsfas.

Patienter med immunosuppressiv behandling får inte vaccineras med levande vaccin eftersom dessa kan ge upphov till infektioner. Med avdödat vaccin är risken för att utlösa skov hos en patient med systemisk vaskulit sannolikt minimal.

Vaskulitpatienter tillhör en kategori patienter som enligt Folkhälso-myndighetens rekommendationer bör vaccineras mot influensa, Covid-19 och pneumokockinfektioner (med både polysackarid- samt konjugatvaccin). Studiedata har visat att pneumokockvaccination (med konjugatvaccin) hos patienter med systemisk vaskulit resulterar i lägre, men ändå protektiva antikropps nivåer under behandling med azatioprin, cyklofosfamid och metotrexat jämfört med kontroller. Systemiska steroider, speciellt i hög dos

kan vara en bidragande orsak till nedsatt vaccinationssvar. Generellt rekommenderar vi inte utsättning av pågående immunmodulerande terapi inför vaccination.

Ett flertal studier har rapporterat att rituximab minskar antikroppssvar efter vaccination mot influensa, Covid-19 och pneumokocker. Vaccination mot pneumokocker rekommenderas därför om möjligt ca 4 veckor före start av rituximab behandling eller ny behandlingsomgång och 6 månader efter senaste infusion. Vaccination mot Covid-19 rekommenderas att ges tidigast 6 månader efter senaste behandling och behandlingen kan upptas tidigast efter 2, men helst 3 veckor efter vaccination. Intervallet mellan Covid-19 vaccindoserna bör vara minst 3 månader men vid behandling med rituximab kan intervallet tätas till 2 månader utifrån individuell bedömning för att ge ökad flexibilitet.

Herpes zoster vaccination kan övervägas till vaskulitpatienter med ökad risk för bältros. Hepatit A och/eller B vaccination bör ges vid ökad risk för smitta. I områden där TBE förekommer bör även vaccination mot TBE övervägas. Patienter med vaskulit skall vaccineras med vaccin mot stelkramp enligt samma regler som för befolkningen i övrigt. Under pågående rituximab behandling bör dessutom passiv immunisering med tetanusglobulin övervägas i samband med skada där risk för stelkramp finns. Immunkompetenta familjemedlemmar till patienter med vaskulit bör uppmuntras att vaccineras enligt nationella riktlinjer.

## **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 avvakta 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 granulocyt-funktion, 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 vid behandling med cyklofosfamid eller rituximab. Bör fortgå t o m tre månader efter avslutad cyklofosfamid och 6 månader efter avslutad 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 kortison dosen >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 cyklofosfamid. 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.

# Dokumentinformation

	Namn	Position	E-postadress
Huvudansvarig	Sophie Ohlsson	Överläkare, Docent	<a href="mailto:Sophie.Ohlsson@skane.se">Sophie.Ohlsson@skane.se</a>
Fastställt av	Pia Lundbom	Hälso- och sjukvårdsdirektör	<a href="mailto:Pia.Lundbom@skane.se">Pia.Lundbom@skane.se</a>
Sakkunniggrupp		Lokal arbetsgrupp (LAG) för vaskulit, Region Skåne	
Kontaktperson Koncernkontoret	Susanna Sjökvist	Medicinsk rådgivare	<a href="mailto:Susana.Sjokvist@skane.se">Susana.Sjokvist@skane.se</a>
Administrativ kontaktperson	Elisabeth Daulin	Publicerare	<a href="mailto:Elisabeth.Daulin@skane.se">Elisabeth.Daulin@skane.se</a>

## Giltighet

	Giltigt från och med	Giltigt till och med	Ansvarig/huvudförfattare
Ursprunglig version	xx-xx-xx	2021-12-31	Sophie Olsson
Revidering	2022-10-10	2024-12-31	Sophie Olsson
Revidering			
Revidering			
Revidering			

## Appendix

Basprotokoll induktionsbehandling med puls cyklofosfamid för patienter mellan 18–75 år \* och GFR > 60ml/min.

Om GFR <60ml/min, se doseringsförslag nedan, Dosreducering av cyklofosfamidpuls vid nedsatt njurfunktion

Tid från start	Prednisolon	Puls nr	Cyklofosfamid
0	1 mg/kg	1	15mg/kg iv
1 vecka	0,5 mg/kg		
2 veckor	0,4 mg/kg	2	15mg/kg iv
4 veckor	0,33 mg/kg	3	15mg/kg iv
7 veckor	0,25 mg/kg	4	15mg/kg iv
10 veckor	0,2 mg/kg	5	15mg/kg iv
13 veckor	12,5 mg/dag	6	15mg/kg iv
16 veckor	10 mg/dag	7	15mg/kg iv
19 veckor	7,5 mg/dag	8	15mg/kg iv
22 veckor	5 mg/dag	9	15mg/kg iv
25 veckor	5 mg/dag	10	15mg/kg iv

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

- Maxdos prednisolon 60 mg/dag
  - Kortisonnedtrappningen följer protokoll enligt PEXIVAS-studien, som trots snabbare nedtrappning inte påvisade någon ökad dödlighet eller frekvens av terminal njursvikt.
  - Kortisonbehandlingens längd ska anpassas för att i största möjliga mån minska risken för komplikationer av behandlingen.

- 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 intravenöst) för att minska besvär av illamående.
  - Vid illamående har oftast ondansetron 4–8 mg intravenöst 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, det vill säga till en kvinna med normal njurfunktion som väger 50 kg ger man 250 mg dagligen i 3 dagar.
  - Mesna (Uromitexan®) kan ges före cyklofosfamidpulsens 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 intravenöst 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 x 10<sup>9</sup> /L; vänta med att ge nästa puls tills leukocyter > 4 och reducera mängden cyklofosfamid med 25% vid nästa pulsbehandling.
  - Om leukocyter <2 x 10<sup>9</sup>/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 och under tre månader efter sista pulsen. 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 till exempel), risk för missbildningar och överväg graviditetstest före insättande av cyklofosfamid.
- Patienter som fortsätter att vara **PR3-ANCA-positiva vid övergång** induktion- remissionsunderhållande terapi respektive efter 1 års behandling skall ha långsammare kortisonnedtrappning, OCH **FRAMFÖR ALLT NOGGRANN OBSERVANS.**
- Remissionsunderhållande behandling under minst 24 månader **efter att stabil remission uppnåtts** rekommenderas.

## Dosreducering av 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 cyklofosfamid doser. Vid hög ålder skall lägre doser även ges av kortison. *OBS!* Individualisera behandling, följ blodstatus och klinik – doser kan behöva justeras såväl uppåt som nedåt!

## Protokoll induktionsbehandling med Rituximab (RTX) för patienter 18–75\* år

Tid från start	Prednisolon	Puls nr	Rituximab
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

\*Ålder > 75 år; inled med Prednisolondos 0,75 mg/kg- i övrigt enligt ovan!

- Maxdos prednisolon 60 mg/d. Nedtrappning enligt PEXIVAS-studien.
- På SUS ger vi **premedicinering inför rituximab** enligt följande; Tab Paracetamol 1000 mg 1 tim före, tablett/inj antihistamin, till exempel 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.
- Trimetoprimsulfa (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 puls-behandlingen, 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 vaskuliterfaren 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 eller andra infektionssymtom.
- OBS! Uteslut hepatit innan behandlingsstart med rituximab och överväg risk för latent tuberkulos (ev. quantiferontest) samt syfilis.
- Remissionsunderhållande behandling under minst 24 månader **efter att stabil remission uppnåtts** rekommenderas.

## Protokoll induktionsbehandling med Rituximab och Cyklofosfamid och kortisonfri underhållsbehandling för patienter > 18 år

	Tid från start	Prednisolon	Puls	Sendoxan	Rituximab
<b>Induktion</b>	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

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, max 500.
- ## Max 500 mg.

För profylax och premedicinering – se basprotokoll Cyklofosfamid respektive Rituximab.

Remissionsunderhållande behandling under minst 24 månader **efter att stabil remission uppnåtts** rekommenderas.

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

# Appendix: EUVAS

[European Vasculitis Society \(EUVAS\) \(vasculitis.org\)](http://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:

1. 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
2. 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
3. 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.
4. 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

5. IMPROVE: Mykofenolatmofetil (Cellcept) vs azatioprin som underhållsbehandling. Resultaten visade att Azatioprin ger färre recidiv jämfört med Mykofenolatmofetil JAMA 2010, 304(21):2381–8
6. RITUXVAS: Rituximab (Mabthera) vs cyklofosfamid 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).
7. REMAIN Studie för att undersöka optimal tidsperiod för remissionsunderhållande behandling, remissionsunderhållande behandling med azathioprin >24 mån. minskar risk för recidiv och ökar chansen för njuröverlevnad *Ann Rheum Dis. 2017 Oct;76(10):1662–1668*
8. 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.*
9. PEXIVAS: Samarbete mellan EUVAS och VCRC, över 700 patienter med påtagligt njurengagemang (GFR <50 ml/min) och/eller lungblödningar i 4 armar, plasmaferes +/- respektive olika kortisonregimer. *N Engl J Med. 2020 February 13; 382(7): 622–631.*

## Långtidsuppföljning EUVAS (5-årsuppföljning)

5-årsuppföljning av de första fyra behandlingsstudierna inom EUVAS, *Ann Rheum Dis* 2011 70 (3); 488–97. Flera studier har gjorts och publicerats avseende denna 5-årsuppföljning, bland annat:

- Heijl C *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1415–1421.
- Faurshou et al *A&R* 2012, Vol. 64, No. 10, pp 3472–3477
- Mahr et al, *Ann Rheum Dis* 2012;0:1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201750
- Morgan et al. *Arthritis Research & Therapy* (2017) 19:129

## Appendix övriga studier

The MIRRA trial (Mepolizumab vid EGPA): Fas III studie jämförde IL-5 hämmare Mepolizumab 300 mg en gång per månad vs. Placebo hos patienter med EGPA. Studien visade att patienter behandlade med Mepolizumab hade signifikant flera veckor av remission jämför med placebo. Mindre relapse var hos personer som fick Mepolizumab jmf med placebo-gruppen. N Engl J Med 2017; 376:1921–32.

ADVOCATE studie (C5a receptornhibitor Avacopan vid AAV): Randomiserad kontrollerade studie jämförde oral avacopan 30 mg två gånger dagligen med prednisolon som trappades ner enligt särskilt schema. Avacopan var lika bra som prednison avseende på remission i veckan 26 och var överlägsen prednisolon vid vecka 52. N Engl J Med 2021;384:599–609.

### Pågående kliniska studier

En långtidsuppföljning (10 år) av EUVAS första 7 randomiserade behandlingsstudier har gjorts och resultaten sammanställs och analyseras för närvarande (ISRCTN52952998). DISRITUX en klinisk studie avseende lämplig duration av behandling med antiCD20. Anette Bruchfelt, Linköpings universitet. Vidare finns alltid flera aktuella forskningsstudier inom såväl epidemiologi som biomarkörer och patogener.

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 046–17 19 90  
[Marten.Segelmark@med.lu.se](mailto:Marten.Segelmark@med.lu.se)
- Kerstin Westman, Njurmedicin, SUS Malmö 040-33 83 36  
[Kerstin.Westman@skane.se](mailto:Kerstin.Westman@skane.se)
- Aladdin Mohammad, Reumatologi, SUS Lund 046-17 16 19  
[Aladdin.Mohammad@skane.se](mailto:Aladdin.Mohammad@skane.se)
- Sophie Ohlsson, Njurmedicin, SUS Lund 046-17 21 96  
[Sophie.Ohlsson@med.lu.se](mailto:Sophie.Ohlsson@med.lu.se)
- Sandra Lilliebladh, Njurmedicin SUS Lund 046–172081  
[Sandra.Lilliebladh@skane.se](mailto:Sandra.Lilliebladh@skane.se)