

Systemiska vaskuliter - Vårdprogram

Innehåll

Systemiska vaskuliter - Vårdprogram	1
Syfte och omfattning.....	2
Bakgrund.....	2
Beskrivning.....	4
Indelning av vaskulitsjukdomarna efter kärlstorlek.....	4
Vaskulit begränsad till ett organ.....	5
EMEA algoritm för klassifikation av vaskuliter.....	5
Takayasu arterit (TAK).....	6
Jättecellsarterit (GCA).....	6
Polyarteritis nodosa (PAN).....	6
Småkärlsvaskuliter.....	7
Utredning av patient med misstänkt vaskulit.....	11
Behandling - generella principer.....	12
Specifika behandlingsrekommendationer.....	12
Allmänt om underhållsbehandling vid AAV.....	14
Behandling av Behçet's sjukdom.....	14
Vårdnivå och uppföljning av systemiska vaskuliter.....	15
Rutinåterbesök.....	16
Viktigt att beakta vid insättande av immunosuppression.....	16
Infertilitet.....	16
Osteoporos.....	17
Vaccinationer.....	17
Elektiva operationer.....	17
Pneumocystisprofylax.....	17
Screening.....	18

Övrig profylax.....	18
Malignitetsrisk.....	18
Dokumenthistorik.....	18
Appendix	19

Syfte och omfattning

Den övergripande målsättningen med detta vårdprogram är att bidra till att alla patienter med vaskulitdiagnos ska få en god, jämlik och kunskapsbaserad vård. Det innebär att vi strävar efter en förlängd patientöverlevnad, en minskad incidens av terminal njursvikt, färre recidiv och mindre permanent organskada. Dessutom att minska förekomsten av behandlingsrelaterade komplikationer; framför allt infektioner, osteoporos, infertilitet och på lång sikt malignitet.

Bakgrund

Systemiska vaskuliter omfattar en heterogen grupp sjukdomar som oftast definieras efter storleken på de minsta kärl som är afficerade; små- medelstora eller storkärlsvaskuliter. Systemiska vaskuliter utan samband med annan bakomliggande sjukdom kallas för primära systemiska vaskuliter. Vaskulit förekommer också sekundärt till infektion, malignitet och till andra reumatiska sjukdomar som reumatoid artrit (RA) och SLE. Det är alltid viktigt att undersöka om vaskuliten kan ha en bakomliggande orsak, innan diagnosen primär vaskulit fastställs.

De systemiska vaskuliterna är ovanliga diagnoser. De är, som namnet antyder, inte begränsade till enstaka organ utan drabbar oftast många olika organ samtidigt - systemiskt-, och symptomen kan vara mycket varierande. Det betyder också att patienter med systemisk vaskulit kan presentera sig hos många olika specialister (Internmedicin, lungmedicin, ÖNH, reumatologi, njurmedicin, dermatologi, neurologi) och en bred kännedom och en samverkan mellan specialiteter är oerhört viktigt för att patienterna ska få bästa omhändertagande.

I syfte att utveckla omhändertagandet av patienter med systemiska vaskuliter på Akademiska sjukhuset har det bildats ett vaskulitnätverk med specialister från flera olika verksamheter med speciellt intresse och kunskap kring vaskulitsjukdomarna inom sitt respektive område. Nätverkets syfte är att öka kunskapen kring vaskuliterna på sjukhuset och i vår region, att öka samarbetet mellan verksamheterna kring enskilda patienter och på så sätt optimera omhändertagandet av patienter med primär systemisk vaskulit. En del i detta arbete är utarbetandet av ett gemensamt vårdprogram. Förebild är det vårdprogram som tagits fram och regelbundet revideras vid Skånes universitetssjukhus.

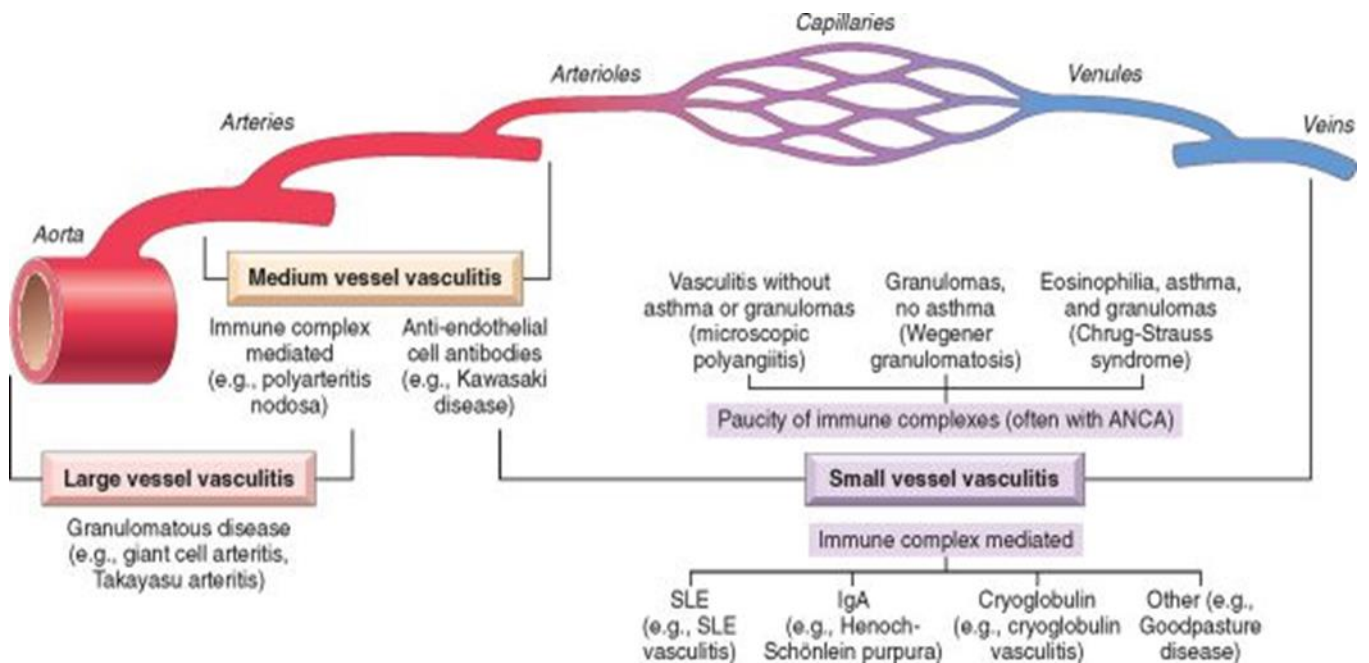
Vårdprogrammet omfattar vuxna patienter med primär systemisk vaskulit.

I Akademiska sjukhusets vaskulitnätverk ingår följande läkare, som nås via växeln 018-6110000

Emil Ekbom, lungmedicin	emil.ekbom@akademiska.se
Amalia Feresiadou, neurologi	amalia.feresiadou@akademiska.se
Dina Giese, ÖNH	dina.giese@akademiska.se
Erik Hellbacher, reumatologi	erik.hellbacher@akademiska.se
Katja Holmgren, dermatologi	katja.holmgren@akademiska.se
Ann Knight, reumatologi	ann.knight@akademiska.se
Klery Voudouri, njurmedicin	klytaimnistra.voudouri@akademiska.se

Beskrivning

Indelning av vaskulitsjukdomarna efter kärlstorlek



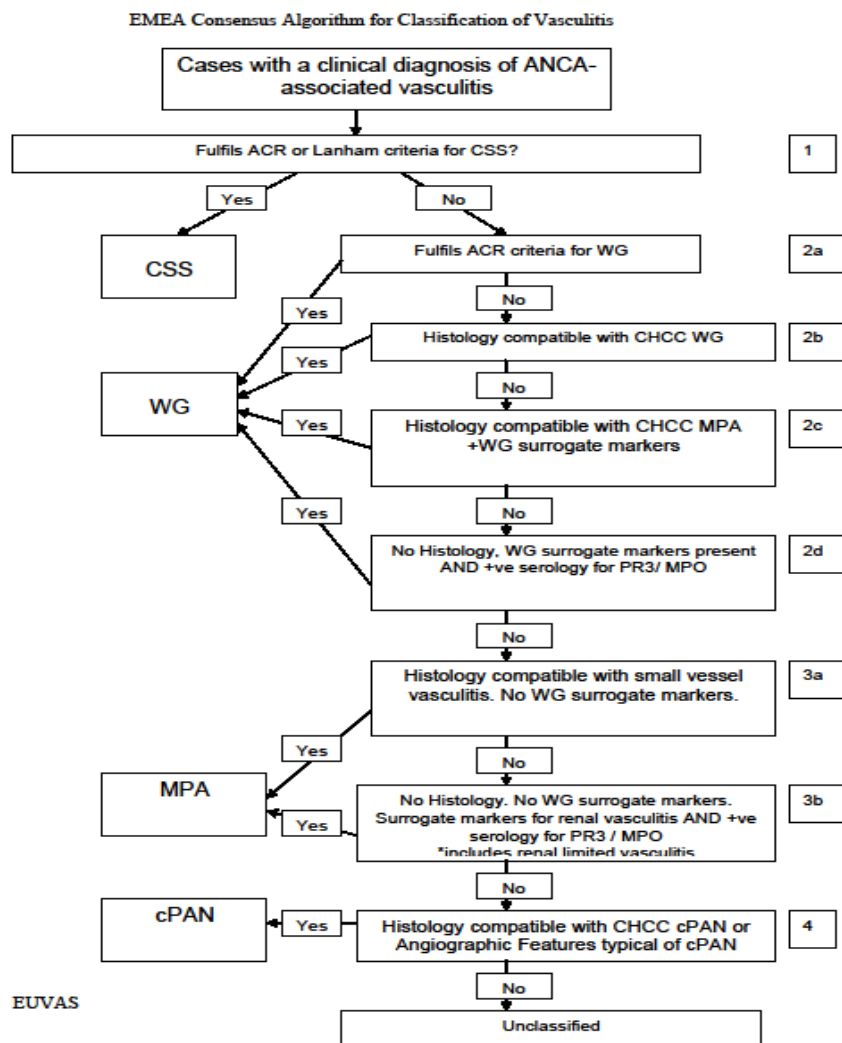
Kärlstorlek	Stora kärl	Medelstora kärl	Små kärl	Varierande kärlstorlek
Vaskulit	Takayasu	PAN	ANCA-associerade vaskuliter: GPA, EGPA och MPA	Bechet Cogan Sekundär vaskulit(ex RA)
	GCA	Kawasaki	Immunkomplexmedierade vaskuliter: anti-GBM, kryoglobulin vaskulit, IgA-vaskulit, HUVs, SLE-vaskulit	

Vaskulit begränsad till ett organ

Kutan leukocytoklastisk vaskulit

Primär CNS-vaskulit

EMEA algoritm för klassifikation av vaskuliter



Klassifikationskriterier finns för de olika vaskuliterna (ACR och CHCC), huvudsakligen ämnade för forskningsändamål. I syfte att harmonisera dessa bägge klassifikationssystem har en algoritm utvecklats av det Europeiska vaskulitnätverket: EMEA algoritmen för klassifikation av de ANCA-associerade vaskuliterna.

Sjukdomsbeskrivningar

Takayasu arterit (TAK)

Takayasu är en kronisk granulomatös storkärlsvaskulit som huvudsakligen drabbar aorta, subclavia och extrakraniella artärer som carotis externa. Även bukkärl, coronararterier och lungartärer kan drabbas. TAK drabbar framför allt yngre personer, och har en klar kvinnlig dominans. Incidensen hos kaukasier är ca 3/10 miljoner inv, men betydligt högre hos asiater.

Sjukdomen debuterar oftast smygande med sjukdomskänsla, låggradig feber, ömhet över afficerade kärl t ex på halsen, ischemiska smärtor och yrsel. Man kan finna avsaknad av eller svaga perifera pulsar ("pulseless disease") och omätbara blodtryck i en arm.

Kombinationen av symptom enligt ovan hos en ung person, och höga inflammatoriska parametrar, ska väcka misstanke om TAK. För att verifiera diagnos är FDG-PET i kombination med CT bäst, då man både kan visualisera pågående inflammation i kärlen och ev förträngningar. Ultraljud med färgdoppler är också värdefullt för diagnostik och uppföljning.

Behandlingen består av prednisolon i hög dos (40-60 mg/dag) i ca en månad, därefter successiv långsam dosreduktion. Som underhållsbehandling används i första hand metotrexate alternativt azathioprin. Utöver detta rekommenderas lågdos ASA samt lipidsänkare för att minska risken för arteriosklerosutveckling. Vid refraktär eller recidiverande sjukdom har TNF-a blockerare i första hand varit effektiva. Avseende abatacept och tocilizumab finns ännu ej tillräcklig evidens för en rekommendation.

Jättecellsartrit (GCA)

Hänvisning till SRF:s uppdaterade riktlinjer för diagnostik och behandling av GCA (<https://svenskeumatologi.se/srfs-riktlinjer/>)

Polyarteritis nodosa (PAN)

PAN är en primär nekrotiserande vaskulit som framför allt drabbar visceral kärl. Sjukdomen är numera extremt ovanlig. I Skåne har man uppmätt en incidens på < 1/milj/år. PAN är oftast associerad med hepatit B, men association med andra virusinfektioner förekommer. Vanligaste insjuknandeåldern är 50–60 år, och det är ingen tydlig könsskillnad. Typiska symptom är feber, viktnedgång och ledvärk men kan också vara mer akut med buksmärta pga tarmischemi, perforation, blödning och även njursvikt. Mononeuritis multiplex förekommer hos > 50 %. Lungengagemang förekommer inte vid PAN.

Diagnostik baseras på angiografi med fynd av aneurysmatiskt vidgande artärer, oftast i mesenteriella kärl och njurartärer. Biopsi visar fibrinoid nekros och neutrofil infiltration i kärl. Positiv serologi för hepatit B stärker diagnosen. Antikroppserologi är negativ vid PAN.

Kutan PAN (cPAN) är begränsad till huden, med palpabel purpura, kutana noduli, nekrotiska sår och har oftare ett benignare förlopp.

Behandlingen av PAN beror på svårighetsgrad men vid svårare manifestationer krävs immunsuppression, se avsnittet om ANCA associerade vaskuliter.

Småkärlsvaskuliter

ANCA-associerade vaskuliter

Antineutrofil cytoplasmatisk antikropp (ANCA)-associerad nekrotiserande vaskuliter som framför allt drabbar små kärl. De kännetecknas av frånvaron av immunkomplexdeposition i kärlväggen. De associeras med förekomst av autoantikroppar med specificitet för myeloperoxidas (MPO-ANCA) eller proteinas-3 (PR3-ANCA). ANCA-negativitet förekommer, och utesluter således inte AAV diagnos ANCA-positivitet är INTE enskilt diagnostiskt för vaskulitsjukdom utan kan förekomma också vid infektioner, malignitet och andra inflammatoriska tillstånd tex IBD.

GPA – granulomatös polyangit (fd Wegener´s granulomatos)

GPA är en nekrotiserande vaskulitsjukdom som drabbar små till medelstora kärl och orsakar inflammation med bildning av granulom i kärlväggen. Incidensen är ca 10/milj inv/år. Sjukdomen förekommer i alla åldrar, medianålder vid insjuknande ca 60 år, och det föreligger ingen könsskillnad.

Etiologin till sjukdomen är okänd, framför allt övre och nedre luftvägar (granulomatös inflammation) samt njurar (pauci-immun glomerulonefrit) drabbas. "Begränsad GPA" drabbar oftast enbart övre luftvägar, medan "generaliserad GPA" oftast engagerar njurar och luftvägar, men alla organ kan drabbas.

Vanliga symptom är nästäppa, blodig snuva, recidiverande sinuit, hörselnedsättning. Heshet kan bero på trachealstenos. Drygt 50 % av patienterna har lungsymptom med hosta, dyspné och ev hemoptys. Det senare orsakas av lokala blödningar på grund av kärlskada. Övriga symtom, särskilt vid mer långdraget förlopp, kan orsakas av interstitiell lungsjukdom med olika radiologiska mönster som kan vara den första manifestationen av sjukdomen. Vaskulit är därför en differentialdiagnos till nyupptäckt oklar interstitiell lungsjukdom

Patienterna kan söka för behandlingsresistenta övre luftvägsbesvär t ex dyspné, stridor och obstruktivitet.

Ca 80 % av patienterna får njurengagemang med hematuri, proteinuri och progredierande njursvikt. Vid snabbt progredierande njursvikt kan njurinsufficiens uppstå.

Neurologiska komplikationer ses med mononeuritis multiplex, kranialnervspåverkan, retrobulbära granulom, pachymeningit, sinustrombos, epilepsi mm.

Antikroppar mot proteinase3 (PR3-ANCA) detekteras hos ca 80 % av patienterna, enstaka patienter har pos MPO-ANCA och såväl dubbelpositivitet för dessa antikroppar liksom ingen påvisbar ANCA förekommer. Patienter med GPA har hög risk för återfall i sjukdomen, ca 50 % recidiverar inom 5 år.

MPA - mikroskopisk polyangit

MPA är en nekrotiserande vaskulit som liksom GPA drabbar små till medelstora kärl. Den orsakar inflammation i kärlväggar men utan granulombildning.

Symtom beror på vilken organ som drabbas och de flesta patienter får manifestationer från njurar, vilket kan variera mellan mild mikroskopisk hematuri och proteinuri till snabb progredierande glomerulonefrit med njurinsufficiens och dialysbehov. Lungmanifestationer i form av pulmonell kapillärit som orsakar lungblödningar samt artrit och hudengagemang kan förekomma. Om sjukdomen begränsas endast till njurar kan det kallas för "renal-limited vasculitis".

Majoriteten av patienter (upp till 75%) har förekomst av MPO-ANCA i serum. ANCA-negativitet samt dubbel positivitet med ANCA och anti-GBM kan förekomma, och förekomst av anti-GBM innebär risk för sämre prognos avseende njuren. Diagnosen brukar säkerställas med hjälp av njurbiopsi och huvudfyndet är en pauci-immun glomerulonefrit.

Prognosen långsiktigt ofta bättre jämfört med GPA med färre återfall och allvarlig organpåverkan

EGPA – eosinofil granulomatös polyangit (fd Churg-Strauss)

Ovanlig vaskulitsjukdom med incidens ca 1/milj inv/år.

Den kliniska bilden karakteriseras av astma, näspolypos/rhinit och perifer eosinofili. Långvarig underbehandlad astma kan maskera EGPA. Förutom dessa symptom har patienterna ofta ledvärk, trötthet, feber, viktminskning. Andra systemiska manifestationer inkluderar hudutslag, neuropati (mononeuritisk multiplex), polyneuropati inkl. kranialnervspåverkan. Hjärtpåverkan med eosinofil myokardit kan vara ett allvarligt symptom med arrytmier och snabbt utvecklad hjärtsvikt. Flyktiga lunginfiltrat förekommer som antingen är ett uttryck för eosinofila infiltrat eller lungblödningar (kapillärit). Nefrit förekommer mer sällan än vid MPA och GPA. Hypereosinofili (>10% av totala leukocytantalet), inflammation och hos 25–40 % positiv ANCA, oftast MPO-ANCA. Biopsi från engagerade organ visar nekrotiserande småkärlsvaskulit, mikrogranulom och eosinofili. God behandling och symptomkontroll

av astma är viktigt, liksom differentialdiagnostik mot andra hypereosinofila tillstånd såsom eosinofil pneumonit och hypereosinofilt syndrom.

Behçet´s sjukdom

Behçet´s sjukdom (BS) är en ovanlig kronisk kärlinflammatorisk sjukdom med okänd etiologi. Sjukdomens prevalens är högst i länderna runt medelhavet och i Mellanöstern, Japan och länderna utefter "Sidenvägen", men är beskriven från alla världsdelar. Med ökad invandring kan prevalensen av Behçet förväntas öka i Sverige. Sjukdomen drabbar främst unga vuxna 15–25 år, med viss övervikt för män. I södra Sverige har incidensen rapporterats till 2/milj inv/år. BS är ovanlig bland patienter av svensk härkomst, man bör i första hand utreda för annan diagnos innan BS diagnos ställs hos dessa patienter.

Något specifikt diagnostiskt test för BS finns inte. Diagnostiska kriterier (Lancet 1990):

De internationella kriterierna för klassifikation av Bechets sjukdom
Återkommande aftösa orala ulcerationer under senaste året, minst tre ggr under en 12 månaders period (obligat)
+ 2 av följande
1. Återkommande genitala sår
2. Ögoninflammationer – irit- bakre uveit-retinal vaskulit
3. Hudlesions- erytema nodosum, papulopustulära lesioner, acneliknande utslag
4. Positiv Patergitest, tolkas efter 24-48h

Klinisk bild: Vid en genomgång av Uppsala BS patienter var medelåldern vid insjuknande 23,5 år. 100 % rapporterade återkommande smärtsamma orala ulcerationer, genitala sår 90 % och hudlesions 80 %. Ögonpåverkan sågs hos 47 % av patienterna, detta är en allvarlig manifestation som kan leda till nedsatt syn och blindhet. Även lungengagemang förekommer.

Primär CNS-vaskulit (synonym Primär angiit i CNS)

Mycket ovanlig sjukdom, årliga incidensen uppskattas till 2,4 fall /million. Vid primär CNS-vaskulit är kärlinflammationen begränsad till centrala nervsystemet utan bakomliggande systemsjukdom, infektion eller malignitet. Första steget i den diagnostiska processen går ut på att utesluta att det rör sig om sekundär vaskulit (se utredning sid 13). Sjukdomen drabbar huvudsakligen små- och medelstora artärer i hjärnan, meningerna eller ryggmärg. Kliniskt kan sjukdomen ha en akut presentation med upprepade cerebrovaskulära episoder (stroke/TIA eller ICH) eller en subakut presentation med några veckors neurologiska symtom i form av huvudvärk,

encefalopati (förvirring, intellektuell dysfunktion), fokala symtom, epileptiska anfall, meningit och i sällsynta fall myelopati .

Kriterierna för primär CNS-vaskulit :

- Neurologiska/psykiatriska symtom som inte kan förklaras av annan orsak
- Klassiska angiografiska fynd eller patologiska fynd för angiit i CNS
- Inga tecken på systemisk vaskulit eller annan sjukdom med liknande angiografisk bild
- Diagnosen anses vara "säker" enbart vid positiv biopsi (gold standard för diagnos är biopsi)

Susac syndrom är en sällsynt neurologisk sjukdom som kännetecknas av den kliniska triaden encefalopati, retinal grenartärockklusion och hörselnedsättning. Sjukdomen anses vara en autoimmunmedierad mikro-angiopati som drabbar hjärnans, näthinnans och innerörats mikrovaskulatur (prekapillära arterioler).

Cogan syndrom är ett ovanligt tillstånd karakteriserat av återkommande corneala inflammationer, tinnitus, hörselnedsättning och yrsel. Ofta även systemiska symptom i form av feber, trötthet och viktnedgång. Cogan kan vara associerat med vaskulitsjukdom i andra organ, vilket då kan leda till permanent organskada. Huvudsakliga insjuknandeålder 20–30 år. Genes okänd, men autoimmun genes möjlig då antikroppar riktade mot inneröra har påvisats, och ev koppling till Chlamydia pneumoniae har diskuterats i enstaka fall.

Kutan vaskulit

Vaskulit i huden kan vara en del av en systemisk vaskulit eller vara begränsad till att drabba endast huden. Vaskulit i huden kan manifesteras på olika sätt beroende på storleken på blodkärl som drabbas. Termen leukocytoklastisk vaskulit är egentligen en histologisk benämning som används för att beskriva de mikroskopiska förändringar man ser vid olika typer av vaskuliter. Vid dagligt tal menar man vanligen småkärls vaskulit i huden när man talar om leukocytoklastisk vaskulit. Småkärls vaskulit innefattar Henoch-Schönlein purpura, urtikaria vaskulit, PAN och ANCA-associerade vaskuliter.

Vaskulit i huden kan yttra sig som palpabel purpura, ibland petekier eller echymoser, vesikler, livedo reticularis, urtikaria, papler, noduli, hemorragiska bullae, nekros och ulcerationer. Vid kutan PAN ses livedo, noduli och ulcerationer ffa på nedre extremiteter.

Vid misstänkt kutan vaskulit gäller det att utreda om den är begränsad till endast huden eller om det finns tecken till organengagemang. Man behöver utreda etiologin (idiopatisk, infektion, inflammatorisk systemsjukdom, läkemedel, malignitet), genom noggrann anamnes, status och laboratorieprover. Hudbiopsi och eventuellt IF-stans (för direkt IF) kan vara till hjälp i diagnostiken. Ofta krävs att biopsin tas från så färsk

lesion som möjligt, för "vanlig" PAD inom 24–48 timmar och för IF-stans kan det ibland handla om timmar (åtminstone mindre än 24 timmar).

Det grundläggande vid behandling är att sätta ut/behandla den utlösande faktorn. Vila kan rekommenderas, då träning kan utlösa nya lesioner. Om lokalisation på underben rekommenderas stödstrumpor. Lokalbehandling med grupp 3 eller grupp 4 steroid kan provas. Krävs peroral behandling brukar perorala steroider vara förstahandsvalet. I andra hand provas Kolchichin eller Dapson.

Utredning av patient med misstänkt vaskulit

En **strukturerad anamnes** med direkta frågor avseende alla vanliga vaskulitsymptom från olika organ är av största vikt. Utöver anamnes utgör sedan ett noggrant **status** allra viktigast vid utredning av vaskulitsjukdomar. Aktivitet och utbredning dokumenteras lämpligen på BVAS formulär (Birmingham Vasculitis Activity Score).

Basal utredning:

- Blodstatus, B-celler, APTT, PK, leverstatus, Kreatinin, eGFR, S-elfores, U-alb/krea index
- Urinsticka och sediment
- ANCA-screen (PR3-ANCA, MPO-ANCA och vid misstanke om njur eller lungpåverkan även anti-GBM). ANA om differentialdiagnostik mot inflammatorisk systemsjukdom.
- Hepatitserologi, HIV serologi, ev TB utredning
- HRCT thorax, DT sinus

Vid misstanke om specifik organpåverkan utvidgas utredningen t ex med neurografi, EMG, njurbiopsi, komplett spirometri inklusive diff.kap, öron- och ögonkonsult. Diskutera vidare med organspecialist vb.

Diagnos

- A. Sjukhistoria typisk för vaskulitsjukdom
- B. Objektiva fynd talande för vaskulit: PAD, positiv ANCA serologi, eosinofili, patologisk neurografi, mikroaneurysm vid angio osv.
- C. Uteslutande av annan (vanligare!) sjukdom. Leta inte bara efter anamnes- och statusfynd som stöder vaskulitmisstanke, tänk brett. Särskilt malignitet, infektion, läkemedelsbiverkan bör övervägas.
- D. För utredning av CNS vaskulit: CT angiografi, lumbalpunktion (celler, albumin, elfores, mikrobiologi, glukos, laktat). Multidisciplinär diskussion med neurolog, erfaren neuroradiolog. Konventionell angiografi efter samråd med neurolog.

Behandling - generella principer

Behandlingen av systemisk vaskulit ska individualiseras beroende på sjukdomens utbredning och svårighetsgrad. Beakta också eventuella. Behandlingen av systemisk vaskulit ska individualiseras beroende på sjukdomens utbredning och svårighetsgrad. Beakta också eventuella ko-morbiditeter, biologisk ålder och riskfaktorer.

Behandlingen indelas i två faser:

- 1. Induktionsbehandling** för att bryta inflammationen och få patienten i remission dvs. inaktiv sjukdom. För induktionsbehandling finns två likvärdiga alternativ:
A. CYC (cyklofosamid, Sendoxan®) i kombination med högdos kortison. CYC kan ges som intermitterent iv pulsbehandling (enl EUVAS protokoll, se Appendix IV), eller som kontinuerlig peroral terapi. Fördelen med CYC-puls är att den ackumulerade dosen blir lägre, med likvärdig remissionsinducerande effekt. Kontinuerlig peroral behandling medför å andra sidan lite lägre relapse-risk.

B. RTX (rituximab, Rixathon®, Mabthera® mfl), anti-CD20 terapi inducerar remission lika effektivt som CYC enligt två randomiserade publicerade studier (RAVE och RITUXVAS). RTX är särskilt lämpligt vid recidiverande sjukdom.
- 2. Remissionsbevarande behandling** Hur länge en underhållsbehandling ska pågå, och vilket/vilka läkemedel som är lämpligast får avgöras från fall till fall. Men underhållsbehandlingen bör åtminstone pågå i två år efter uppnådd remission. Patienter med flera riskfaktorer för relapse, eller tidigare relapserande sjukdom, ska troligen ha underhållsbehandling "tillsvidare". Man bör sträva efter lägsta möjliga underhållsdos, och att undvika lång tids behandling med kortison. Azathioprin och metotrexate är sannolikt likvärdiga remissionsbevarande terapier, och är mer effektiva än MMF (mykofenolatmofetil) för att förebygga recidiv. RTX är mer effektivt än azathioprin för att förebygga recidiv. Långtidsbehandling med rituximab utvärderas för närvarande i flera studier. Viktigt att även vid långtidsbehandling med rituximab sträva efter lägsta möjliga underhållsdos

Specifika behandlingsrekommendationer

PAN och EGPA utan tecken till allvarliga organengagemang

- Induktionsbehandling med enbart prednisolon, t ex enl kolumn 1 i behandlingsprotokoll i Appendix
- Underhållsbehandling med lågdos prednisolon (5–7,5mg/dag) i minst 2 år.
- Optimerad astmabehandling

- Vid svårare EGPA sjukdom inklusive behandlingsrefraktär astma kan man använda mepolizumab , anti-IL5 terapi, som sänker eosinofil-nivå genom minskad produktion och överlevnad av eosinofiler.

Småkärlovaskulit (ANCA-associerad vaskulit, AAV) utan njurengagemang eller lungblödning

- Cyklofosfamid som pulsbehandling eller kontinuerligt peroralt tillsammans med prednisolon under 3–6 månader. Rituximab är ett möjligt alternativ (se Appendix).
- Vid *begränsad* GPA (övre luftvägar) kan induktion med methotrexate 20–25 mg/v tillsammans med prednisolon under 3–6 månader övervägas
- Remissionsunderhållande terapi med azatioprin, metotrexate, rituximab, eller mykofenolatmofetil under minst två år efter det att stabil remission uppnåtts.
- Prednisolondosen kan oftast successivt sänkas och utsättas tidigare.

Småkärlovaskulit (AAV) med måttligt njurengagemang (s-kreatinin <500 mmol/l) och utan allvarliga lungblödningar, PAN med allvarligare organpåverkan respektive vid CNS-vaskulit

- 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 bedöms olämpligt samt vid recidiv (se Appendix).
- Azatioprin som underhållsbehandling i minst 24 månader. Alternativ till azatioprin är metotrexat 15–25 mg/vecka (beroende på njurfunktion efter induktionsbehandlingen), eller MMF. Prednisolondosen kan oftast successivt sänkas och utsättas dessförinnan. Att efter induktionsbehandling med rituximab fortsätta med rituximab som underhållsbehandling är också en möjlighet (se Appendix).

Småkärlovaskulit med akut njursvikt eller livshotande lungblödningar

- Puls metylprednisolon
- 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.
- Plasmaferesbehandling kan övervägas vid snabbt progredierande glomerulonefrit (rapidly progressive glomerulonephritis; RPGN)
- Azatioprin som underhållsbehandling i minst 24 månader. Alternativt mykofenolatmofetil eller rituximab. Prednisolon kan oftast successivt sänkas och utsättas dessförinnan.

Allmänt om underhållsbehandling vid AAV

Såväl azathioprin, methotrexate, rituximab och mycofenolatmofetil (MMF) kan användas som remissionsbevarande underhållsterapi. Patienter som fortsätter att vara PR3-ANCA-positiva vid övergång från induktion till remissionsunderhållande terapi respektive efter 1 års behandling skall ha långsammare nedtrappning, OCH FRAMFÖRALLT NOGGRANN OBSERVANS. Remissionsunderhållande behandling under minst 24 månader efter det att stabil remission uppnåtts rekommenderas. I enskilda fall längre, eller "tillsvidare" om patienten har en relapserande benägenhet. Recidivrisken är störst efter utsatt behandling.

Azathioprin Före insättande av azathioprin bör man undersöka patientens förmåga att metabolisera azathioprin (TPMT). Vid brist på enzymet skall annan remissionsunderhållande terapi väljas. Maxdos azathioprin är 200mg

Methotrexate Methotrexate som underhållsbehandling (20–25 mg/v) förutsätter att krea < 130. Lägre underhållsdoser kan användas vid stabil sjukdom.

Rituximab Vanligt rekommenderad underhållsdos för rituximab är 1000 mgx1 var 6e månad, men andra alternativ förekommer. Innan rituximab-behandling inleds lämpligt att se över patientens vaccinationsstatus.

MMF Måldos för MMF vanligen mellan 1,5–3 g/d. Vid sänkt GFR <25ml/min borde dosen inte överstiga 2g/d. Successiv upptrappning av MMF från en initial dos på 500mg/d till måldos under några veckor kan förbättra patientens tolerans och minska risken för GI-biverkningar.

Terapisvikt

Utebliven remission inom 3–6 månader efter startad induktionsbehandling innebär terapivikt. I dessa fall rekommenderas kontakt med vaskulitriktad läkare i Uppsala.

Recidiv

Det är viktigt att skilja mellan recidiv efter uppnådd stabil remission och återkomst av symtom direkt efter kortisonnedtrappning, vilket är att betrakta som terapivikt. Vid snabba och täta återfall rekommenderas kontakt med vaskulitriktad läkare i Uppsala tas.

Behandling av Behçet's sjukdom

Svåra fall med ögon- eller CNS-engagemang bör alltid remitteras till universitetsklinik för multidisciplinärt omhändertagande. Diskutera gärna nyupptäckta fall av Behçet med någon i vaskulitnätverket i Uppsala!

Leder: I första hand Kolchicin. NSAID, lokala eller perorala steroider kan också övervägas. Vid svårare fall azathioprin, TNF- α -hämmare eller interferon-alfa (IFN- α).

Hud: Kortikosteroider (lokala med eller utan systemiska steroider)

Ögon: Konsultera ögonläkare, speciellt vid hastig synnedsättning. TNF- α -hämmare bör övervägas tillsammans med högdos steroider. Alternativ vid svikt på TNF- α -hämmare eller intolerans kan vara IFN- α vara ett alternativ.

Venösa trombosor: Embolisering är sällsynt. Azatioprin med eller utan kortikosteroider rekommenderas vid aktiva tromboflebiter som orsakar signifikant morbiditet/ och vid upprepade djup ventrombosor. Antikoagulation vid Bechet är ett omdiskuterat område, då trombosor vid Bechet framförallt anses orsakas av inflammationen i kärlet och att risken för embolier är mkt liten. I EULARS rekommendation för behandling av Bechet anses varken antikoagulation, anti-trombos- eller fibrinolytisk terapi ha någon plats.

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

Vårdnivå och uppföljning av systemiska vaskuliter

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 förlöpande glomerulonefrit. Det är önskvärt att alla nya patienter som insjuknar i en suspekt småkärlsvaskulit diskuteras med ansvarig vaskulitläkare på universitetssjukhus, 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

Vid Akademiska sjukhuset finns ett **vaskulitnätverk** av specialintresserade kolleger från olika specialiteter. Här kan svåra fall, även från regionen, diskuteras och utrednings-och behandlingsförslag ges.

På reumatologen har vi specifika **vaskulitmottagningar** där reumatologer och en ST-läkare träffar vaskulitpatienter i olika faser av sjukdom. Mottagningen är delvis skapad i utbildningssyfte för yngre läkare, men också för att ge patienterna bästa möjliga omhändertagande och ge möjlighet för samråd. Patienter kan remitteras från regionen till denna mottagning för bedömning och uppföljning. Remiss ställs till vaskulit-ansvarig läkare Reumatologi Uppsala.

Rutinåterbesök

Vid varje återbesök bör följande kontrolleras på patient med immunsuppression:

Blodstatus P-ALAT, P-Kreatinin, eGFR, P-CRP, P-Glukos, U-sticka.

Urin-Albumin/U-Kreatinin-kvot Ev urinsediment (om njurpåverkan)

Vikt, blodtryck

Återkommande spirometrier för att följa lungfunktion hos patienter med påvisad lungpåverkan, vid symtom och under initial behandling.

Det är bra att dokumentera närvaro och frånvaro av sjukdomsaktivitet i alla organsystem genom att fylla i BVAS.

Vi rekommenderar att en strukturerad klinisk bedömning snarare än upprepad ANCA-testning utgör basen för bedömning av sjukdomsaktivitet och eventuella behandlingsförändringar.

Viktigt att beakta vid insättande av immunsuppression

Infertilitet

Män: Flera studier visar att gonadotoxiciteten av cyklofosfamidbehandling 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 cyklofosfamid > 300mg/kg (70 kg - 21 g). Det finns dock även rapporter om att spermatogenesisen kan återhämta sig efter cyklofosfamidbehandling.

Kvinnor: Oligomenorré efter cytostatikabehandling är vanligt, men kan vara övergående om patienten är ung. Studier på kvinnor som fått cyklofosfamidbehandling för bröstcancer visade att den kumulativa dosen cyklofosfamid 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 cyklofosfamidbehandling startats. För kvinnor finns teoretiskt en möjlighet till lagring av ägg eller ovarievävnad, men den kliniska situationen medger sällan detta.

Osteoporos

Vid systembehandling med kortison ökar bennedbrytning, samtidigt som bennybildningen hämmas. Detta kan leda till snabbt insättande osteoporos. Vid doser av Prednisolon > 5 mg/dag eller en förväntad behandlingstid överstigande 3 månader rekommenderas osteoporosprofylax. Behandlingen ska bestå av bisfosfonater + kalcium+ D-vitamin. Profylax initieras samtidigt som kortisonbehandling inleds. Osteoporosprofylaxen ska pågå så länge kortisonbehandlingen fortsätter, men bisfosfonatbehandlingen ska inte pågå längre än 5 år, eftersom längre behandling med bisfosfonater är förknippat med ökad risk för subtrokantär femurfraktur, och även i sällsynta fall osteonekros av käke. Om frakturrisken bedöms som låg när kortisonbehandlingen avslutas kan den anti-osteoporotiska behandlingen sättas ut, vid hög-medelhög risk bör behandlingen kvarstå. Patienterna bör följas med DEXA vartannat (vart tredje?) år. För patienter med uttalad njursvikt eller där stora tandingrepp planeras bör bisfosfonater undvikas. Som alternativ kan då Prolia® (denosumab) övervägas. Frakturrisken kan uppskattas med hjälp av FRAX: <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=se>

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. Under kraftig immunosuppressiv behandling, som t.ex. då man ger cyklofosfamid eller rituximab, är effekten av vaccin osäker, medan risken för biverkningar kvarstår. Däremot kan dessa patienter med fördel vaccineras i klinisk remission efter återkomst av B-celler.

Elektiva operationer

Under pågående induktionsbehandling med cyklofosfamid eller rituximab bör elektiv kirurgi inte utföras. Vid underhållsbehandling med rituximab rekommenderas 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.

Pneumocystisprofylax

Profylax mot pneumocystis rekommenderas under induktionsbehandlingen med cyclofosfamid eller rituximab och under 6 månader efter avslutad induktion med rituximab. Profylax ges med trimetoprim-sulfametoxazol. Atovakvon eller Pentamidin är alternativ vid sulfa-allergi.

Screening

Screening för hepatit B, hepatit C ska göras och HIV- test kan övervägas innan behandlingsstart.

Screening av latent tuberkulos bör övervägas.

Övrig profylax

Svampprofylax (nystatin) och ulcusprofylax med protonpumpshämmare kan övervägas 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. Av betydelse för malignitet kopplad till cyklofosamidbehandlingen är totala behandlingstiden och den kumulativa dosen. Den högsta risken föreligger för blåscancer, men risken för hudcancer, leukemi och lymfom ökar också. Det kan finnas en lång latensperiod mellan läkemedelsexponering och malignitet, så dessa patienter kräver långvarig uppföljning.

Dokumenthistorik

Författare

Emil Ekbom, lungmedicin
Amalia Feresiadou, neurologi
Dina Giese, ÖNH
Erik Hellbacher, reumatologi
Katja Holmgren, hud
Ann Knight, reumatologi
Klery Voudouri, njurmedicin

Datum

Nytt dokument 22-05-04

Appendix

Behandlingsscheman

I. Protokoll induktions- och underhållsbehandling med Rituximab (RTX) vid ålder < 75 år. Standardschema för prednisolondosering.

	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
UNDERHÅLLSBEHANDLING	26 veckor	5 mg/dag	3	0,5 eller 1 gram
	12 månader	5 mg/dag	4	0,5 eller 1 gram
	18 månader	0-5 mg/dag	5	0,5 eller 1 gram
	24 månader	0-5 mg/dag	6	0,5 eller 1 gram
	18-24 månader	Överväg utsättning av Prednisolon		

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

Med tanke på de kända biverkningsriskerna associerade med långtids prednisolonbehandling kan individualiserad dosering för den enskilde patienten övervägas. En nylig studie (N Engl J Med 2020;382:622–31) visade likvärdig behandlingseffekt av behandlingsregim med reducerad dos prednisolon jämfört med standarddosering med avseende på kombinerat utfallsmått terminal njursvikt eller död och lägre risk för infektioner. Lågdos-schemat startade med 3 dagars pulsbehandling Solu-Medrol följt av 1 veckas högdosbehandling per oralt.

II. Lågdoschema för prednisolondosering.

Tid från start	Prednisolon (mg/dag)			
	Vecka	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
0		Puls Solu-Medrol 500-1000 mg x3	Puls Solu-Medrol 500-1000 mg x3	Puls Solu-Medrol 500-1000 mg x3
1		50	60	60
2		25	30	40
3-4		20	25	30
5-6		15	20	25
7-8		12.5	15	20
9-10		10	12.5	15
11-12		7.5	10	12.5
13-14		6	7.5	10
15-16		5	5	7.5
17-18		5	5	7.5
19-20		5	5	5
21-22		5	5	5
23-52		5	5	5
>52		Enligt lokala rutiner		

Modifierad från N Engl J Med 2020;382:622-31.

- Maxdos prednisolon 60 mg/d.

- På Akademiska ges följande premedicinering 30 min innan RTX-infusionen; tabl Paracetamol 1000mg, tabl antihistamin, t ex Cetirizin 10 mg samt infusion SoluMedrol 125 mg
- 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 tills prednisolondosen är under 20 mg/dag.
- Osteoporosprofylax, se separat avsnitt.
- Kontrollera blodstatus och differentialräkning inför RTX-infusioner. Immunglobuliner kontrolleras innan första pulsbehandlingen och kan därefter övervägas inför upprepad behandling, ffa vid infektionsproblematik och hos patienter med lång behandlingstid.
- Sjunkande P-IgG-nivå har rapporterats efter behandling med RTX. Riskfaktorer inkluderar njursvikt, kombination med eller tidigare behandling med CYC, högdos kortikosteroider, och lågt ingångsvärde av 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. 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, kontakta 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. Då tidpunkten efter behandling varierar stort är regelbunden monitorering av neutrofiler inte rekommenderat. Kontrolleras innan behandling samt vid infektionsproblematik. Ofta krävs ingen åtgärd och LON går över. Vid behov av fortsatt RTX, skall man avvakta normalisering av neutrofiler. Individuell bedömning får göras ffa hos patienter som tidigare utvecklat allvarliga infektioner under perioder med LON och hur viktigt 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 minst två års tid.

III. Basprotokoll induktionsbehandling med kontinuerlig peroral cyklofosfamid

Tid från start	prednisolon	cyklofosfamid (avrunda nedåt)	azatioprin
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 o pat > 75 år)
6 månader	5 mg/dag	0	2.0 mg/kg
18 månader	0 - 5 mg/dag	0	1.5 mg/kg
24 månader	0 - 5 mg/dag	0	1 mg/kg
30 månader		0	Överväg utsättning av Azathioprin

- Maxdos prednisolon 60 mg/d
- Vid ålder > 75 år, inled med Prednisolondos 0,75 mg/kg – därefter enligt ovan
- För patienter 65-75 år eller med GFR under <25 ml/min: reducera cyklofosfamid med 50 mg/dag. För patienter > 75 år, inled med 1,5 mg/kg
- Maxdos för peroral daglig dos av både cyklofosfamid och azatioprin är 200 mg dagligen.
- Kontrollera och agera på sjunkande värden i blodstatus: Sjunkande vita inom normalområdet kräver hög vaksamhet och täta mätningar av B-vita, B-diff, B-

Hb och B-trombocyter. I vissa fall är dosreduktion av immunosuppressionen befogad för att undvika att cytopeni utvecklas. Kontrollera om 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 cyklofosfamid 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 cyklofosfamid helt tills vita överstiger 4.0. Neupogen kan övervägas.
 - Om allvarlig leukopeni < 1 , alternativt. om leukopeni står kvar förlängd, d.v.s. leukocyter $<4 \times 10^9/L$ under mer än 2veckor, så starta cyklofosfamid-dosen försiktigt och inte med högre dos än 50mg/d. Obs tabletter skall inte delas, om lägre dos skall ges får man ge varannan dag t.ex.
- ALAT, b-glukos och CRP bör kontrolleras med samma intervall som blodstatus.
- Nystatin (Mycostatin®) 1ml x 4 Kn övervägas tills prednisolondosen är under 15 mg/dag.
- Omeprazol 20 mg x 1 tills prednisolondosen är under 15 mg/dag.
- Trimetoprim-sulfa (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 Bactrim.

- Informera om biverkningar, risk för missbildningar och överväg graviditetstest före insättande av cyklofosfamid.
- 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 till remissionsunderhållande terapi respektive efter 1 års behandling skall ha långsammare nedtrappning, OCH FRAMFÖR ALLT NOGGRANN OBSERVANS.
- Remissionsunderhållande behandling under minst 24 månader efter att stabil remission har uppnåtts.
- Då man byter från induktionsterapi till remissionsunderhållande terapi, d.v.s. övergår från cyklofosfamid till azatioprin så måste man på nytt kontrollera

blodstatus (Hb,LPK, TPK) och ALAT-värdena (t.ex. en gång i veckan första månaden, sedan varannan vecka månad 2, därefter en gång i månaden)

IV. Basprotokoll för induktions- och underhållsbehandling med puls cyklofosfamid för patienter mellan 18-75 år och GFR > 60ml/min (EUVAS vasculitis protocol)

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

Överväg graviditetstest innan insättande av cyklofosfamid pga risk för missbildningar!

Om GFR < 60ml/min, v.g se doseringsförslag nedan

	Tid från start	Prednisolon	Puls nr	Cyklofosfamid	Azatioprin (Aza)
INDUKTION	0	1 mg/kg	1	15mg/kg iv	0
	1vecka	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	0
	10 veckor	0,2 mg/kg	5	15mg/kg iv	0
	13 veckor		6	15mg/kg iv	0
	16 veckor	10 mg/dag	7	15mg/kg iv	0
	19 veckor	7,5 mg/dag	8	Överväg utsättning av pulsar och kortison efter puls 6-8	
	22 veckor	7,5 mg/dag	9	15 mg/kg iv	
25 veckor	5 mg/dag	10	15 mg/kg iv		
UNDERHÅLLSBEHANDLING	26 veckor	5 mg/dag		0	2.0 mg/kg (1,5 mg/kg om pat > 75år)
	12 månader	5 mg/dag		0	2.0 mg/kg
	18 månader	0-5 mg/dag		0	1,5 mg/kg
	24 månader	0-5 mg/dag		0	1.0 mg/kg

- **Om GFR < 60ml/min**

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

- Maxdos cyklofosfamid är 1200 mg per puls
- Maxdos prednisolon 60 mg/dag
- Glukokortikoidpulsar ges i regel endast till patienter med allvarligt systemengagemang (såsom lungblödningar, snabbt progredierande glomerulonefrit (RPGN), se ovan

- **Premedicinering**

Ondansetron 2mg/ml: 4ml iv före cyklofosfamidinfusion

Uromitexan 100mg/ml: 2ml iv före Sendoxan 1000mg iv,
1,5ml iv före Sendoxan 750mg iv,
1ml iv före 500mg Sendoxan iv

Uromitexan 400 mg tabl: 1tabl 2 och 6 timmar efter start av cyklofosfamidinfusion

(observera interaktion Uromitexan med warfarin, se FASS samt att det finns beskrivet överkänslighetsreaktioner på Uromitexan, det är inte absolut nödvändigt att ge Uromitexan)

Förebyggande behandling

Nystatin 1ml x 4 tills prednisolondosen är under 15 mg/dag.

Omeprazol 20 mg x 1 tills prednisolondosen är under 15 mg/dag

Trimetoprim-sulfa (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.*

Osteoporosprofylax, se separat avsnitt.

Uppföljning

Kontrollera och agera på sjunkande värden i blodstatus (Hb, leukocyter och trombocyter). Vid pulsbehandling med cyklofosfamid, kontroll av

Blodstatus dag 10 efter given pulsbehandling Om leukocyter < 4 x 10⁹/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.