

Diagnostik og behandling af ANCA-associeret vaskulitis

Kresten Krarup Keller, Berit Dalsgaard Nielsen, Ellen Margrethe Hauge & Ib Tønder Hansen



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Reumatologisk
Afdeling U, Aarhus
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2015;177:VI2140721

Betegnelsen antineutrofilocyt-cytoplasmatiske antistof (ANCA)-associeret vaskulitis (AAV) dækker over en gruppe sjældne sygdomme med inflammation og fibrinoid nekrose i småkargebetet (små arterier, arterioler, kapillærer samt venoler) og er associeret til forekomsten af ANCA: 1) granulomatose med polyangiitis (GPA) (tidligere Wegeners granulomatose), 2) mikroskopisk polyangiitis, 3) eosinofil granulomatøs polyangiitis (tidligere Churg-Strauss' syndrom) og 4) renal limiteret vaskulitis.

Før de moderne behandlingsprincipper havde AAV særdeles høj mortalitet. Således var den gennemsnitlige overlevelse ved GPA kun fem måneder [1], mens femårsoverlevelsen i dag er 78% [2].

AAV er vigtig at kende for alle læger, idet morbiditet og mortalitet i høj grad afhænger af tidlig mistanke og henvisning til endelig udredning og behandling på centre med højt specialiseret funktionsniveau.

Formålet med denne artikel er at øge kendskabet til AAV ved at beskrive de kliniske forhold, udredningen og behandlingsprincipperne.

SYMPTOMER

Mistanke om AAV opstår ofte som differentialdiagnose til infektionssygdom og cancer. Således er AAV en inflammatorisk sygdom med almensymptomer (træthed, subfebrilia og vægttab) og typisk også en multior-gansygdom. De fleste organsystemer kan rammes, og en systematisk gennemgang af disse er vigtig. Hyppigst og ganske karakteristisk ses der symptomer og fund fra øre-næse-hals-regionen, lungerne og nyrerne, hvori-mod huden, nervesystemet og leddene sjældnere ind-

går [3]. I **Tabel 1** er de typiske manifestationer fra de enkelte organsystemer angivet.

AAV karakteriseres endvidere i forskellige sygdomskategorier efter alvorligheden og involverede organsystemer, hvilket danner baggrund for vurdering af prognose og tilrettelæggelse af den optimale behandling på en højt specialiseret afdeling [4].

UDREDNING

Når mistanken om AAV er rejst, gennemføres der en systematisk anamnese og klinisk undersøgelse for at styrke det diagnostiske grundlag mhp. livstruende organinvolvering. Paraklinisk udføres der lettilgængelige screeningsundersøgelser, herunder blodprøveundersøgelser, som afspejler organfunktioner og fasereaktanter. Der måles altid væsketal, infektionstal og levertal samt foretages blodtryk. I mange tilfælde vil det være relevant med en screening for cancer og undersøgelse for tuberkulose med quantiferontest eller T-spot. Ved begrundet mistanke om AAV er det altid relevant at undersøge for tilstedeværelse af ANCA. Internationalt anbefales det at udføre screeningstest med immunfluorescens, hvor en positiv test kan vise P-ANCA (P for perinukleært mønster) eller C-ANCA (C for cytoplasmatiske mønster). Er denne test positiv, udføres der desuden *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA)-test, som kan vise henholdsvis myeloperoxidase-ANCA eller proteinase-3-ANCA. Anbefalingen bygger på, at screeningstesten udmærker sig ved høj sensitivitet, mens ELISA-testen har høj specificitet [5]. Autoantistofferne er ikke patognomoniske for AAV og ses både hos raske, ved andre autoimmune sygdomme, ved infektioner og i relation til visse medikamenter [6]. Derfor bør ANCA-prøver kun benyttes, hvis der er en klinisk velbegrunder mistanke om AAV.

Det er altid relevant at lave urinstiks for blod og protein som screening for glomerulonefritis, og ved positivt resultat suppleres der med døgnurinopsamling med henblik på at undersøge kreatinin-clearance og albuminudskillelse. Ligeledes er røntgenundersøgelse eller CT af thorax en naturlig del af den initiale udredning. De primære resultater kan så udløse mere specifikke undersøgelser. Ved AAV-udredning bør man således tage højde for, at nyrer og lunger hyppigst er involverede og er kritiske organer for morbiditet og mortalitet. F.eks. ses der glomerulonefritis hos ca. 70% og

FAKTABOKS

- ▶ Antineutrofilocyt-cytoplasmatiske antistof (ANCA)-associerede vaskulitter er en gruppe af sjældne småkarvaskulitter.
- ▶ Sygdommene er vigtige at kende, da de er differentialdiagnose ved både cancer og infektionssygdomme. Alle organsystemer kan påvirkes, men hyppigst ses affektion af øre-næse-hals-området, lunger og nyrer. Ud over undersøgelse for nyrepåvirkning skal udredningen fokuseres på symptomgivende organsystemer.
- ▶ Behandlingen af alvorlig sygdom er initialt højdosis binyrebarkhormon i kombination med immunsupprimerende stoffer.
- ▶ På grund af sygdommens sjældenhed varetages behandlingen på højt specialiserede centre.

100% af patienter med henholdsvis GPA og mikroskopisk polyangiitis [7]. I Tabel 2 vises en oversigt over undersøgelser, som kan være relevante ved udredning for AAV.

DIAGNOSE

Diagnosen stilles ud fra det samlede billede og ved udelukkelse af differentialdiagnoser. Ved mulighed for biopsi af et involveret organ (Tabel 2) kan vaskulitis og granulomatøs inflammation nogle gange histologisk verificeres og bidrage til diagnostikken. Det er i sidste ende en specialistopgave at stille AAV-diagnosen ud fra en samlet vurdering af kliniske, biokemiske, billeddiagnostiske og øvrige parametre.

Der er ingen internationalt accepterede, diagnostiske kriterier for AAV, hvilket kan give problemer i den kliniske hverdag, men også i litteraturen, hvor f.eks. behandlingsresultater kan være vanskelige at sammenligne, fordi studierne har forskellige præmisser. De mest brugte klassifikationskriterier er American College of Rheumatologys kriterier og Chapel Hill-kriterierne, som blev revideret i 2012 [8-10].

BEHANDLING

Remissionsinducerende behandling

Den immunsupprimerende behandling forstås på højt specialiseret funktionsniveau. Der indledes med peroral (p.o.) højdosisglukokortikoid, som aftrappes efter en fast algoritme. I alvorlige tilfælde begynder man med tre dages intravenøs (i.v.) methylprednisolonpulskur. Hurtigt herefter tillægges yderligere immunsuppressiv behandling styret efter sygdommens udbredelse og sværhedsgrad samt individuelle hensyn til kormorbiditet og bivirkningsprofil. Internationalt er cyclophosphamid fortsat førstevalg, men rituximab kan benyttes i visse tilfælde. Det er vigtigt at være opmærksom på, at begge stoffer har kraftig immunsupprime-

TABEL 1

Hyppe manifestationer ved antineutrofilocyt-cytoplasmatiske antistof-associeret vaskulitis.

Organsystem	Manifestation
Centralnervesystem	Mononeuritis multiplex, facialisparese, polyneuropati
Øjne	Uveitis, skleritis, episkleritis, dakryocystitis
Øre-næse-hals (bihuler, mellemøre, processus mastoideus)	Sinuitis, rinitis og slimhindulcerationer, septumperforation og saddelnæsedeforimeret, serøs otitis media, høretab, propfornemmelse
Lunger	Infiltrater, noduli med kaviteter, pleuritis, alveolær blødning
Nyre	Glomerulonefritis, nyreinsufficiens, hypertension
Hud	Leukocytoklastisk vaskulitis, nekrotiserende vaskulitis
Bevægeapparat	Artralgiar, arthritis
Andre	Alle organer kan afficeres, herunder hjerte, mave-tarm-kanal og urinveje

rende effekt og gives til i forvejen sygdomssvækkede patienter.

Cyclophosphamid givet p.o. er kraftigere og mere effektivt end i.v. pulsbehandling, men samtidig er infektionsrisikoen højere. Ved i.v. pulskur ses der flere recidiver af AAV i efterforløbet, men færre infektioner [11]. Analyse af infektionsrisiko og vurdering af den enkelte patients resurser til at overleve en infektion er særdeles vigtig i tilrettelæggelsen af behandlingen, idet infektioner er forbundet med større mortalitet end AAV-sygdommen på dette tidspunkt i forløbet [2]. Ved symptomforværring bør opmærksomheden derfor i lige så høj grad rettes mod tilstødende infektion som mod opblussen i sygdommen. Cyclophosphamid er forbundet med risiko for sterilitet og cancer, herunder specielt nonmelanom hudkræft og blærecancer, og risikoen tiltager med den kumulerede dosis [12].

Man har forsøgt at behandle AAV med forskellige biologiske lægemidler, men uden overbevisende effekt i mindre studier og caseserier [13]. I 2010 kom der

TABEL 2

Relevante undersøgelser ved udredning af antineutrofilocyt-cytoplasmatiske antistof-associeret vaskulitis.

Organsystem	Undersøgelser
Centralnervesystem	Elektromyografi, lumbalpunktur, MR-angiografi af cerebrum
Øre-næse-hals (bihuler, mellemøre, processus mastoideus)	CT eller MR-skanning af bihuler, mellemøre samt processus mastoideus, øre-næse-hals-lægeundersøgelse inkl. biopsi fra relevant område (sår i mund og næse), podning af begge næsebor for stafylokokker
Lunger	Røntgen af thorax, a-punktur, CT eller HRCT af thorax, udvidet lungefunktionsundersøgelse med diffusionkapacitet, ekspektorat til D + R og undersøgelse for tuberkulose, biopsi fra infiltrater, bronkioalveolær lavage
Nyre	U-stiks, U-sediment, døgnurin med henblik på kreatinin-clearance og albuminudskillelse, UL af nyrer og urinveje, nyrebiopsi
Hud	Stansebiopsi
Blod	Væsketal, infektionstal, levertal, bloddyrkning, quantiferontest eller T-spot, C-ANCA, P-ANCA, PR3-ANCA, MPO-ANCA
Andre	UL-skanning af led og ledpunktur, kardiologisk undersøgelse herunder ekkokardiografi, PET

ANCA = antineutrofilocyt-cytoplasmatiske antistof; C: cytoplasmatiske mønstre; D + R = dyrkning + resistens; HRCT = højopløsnings-CT; MPO = myeloperoxidase; P: perinukleært mønster; PR3 = proteinase-3.

Kutan vaskulitis som det kan ses hos patienter med antineutrofilo-cyt-cytoplasmatisk antistof-associeret vaskulitis



imidlertid et gennembrud i behandlingen af AAV, da man i to studier ved behandling af alvorlig AAV med rituximab demonstrerede en remissionsinducerende effekt, som var ligeværdig med effekten af cyclophosphamid [14, 15]. Der er ikke international konsensus om, hvorvidt en af behandlingerne i nogle tilfælde bør foretrækkes frem for den anden. Individuelle hensyn vil være afgørende, f.eks. ved valg af rituximab til yngre patienter, hvor man ønsker at bevare fertiliteten.

Når der er tale om lokaliseret eller mindre alvorlig AAV, har methotrexat vist sig at være ligeværdigt med cyclophosphamid til induktionsbehandling og benyttes i et vist omfang [16, 17].

Såfremt målet om remission opnås efter forventede 3-6 måneders induktionsbehandling, skiftes der til vedligeholdelsesbehandling.

Det er vigtigt for alle læger at kunne håndtere patienter, der har AAV og infektion, da indlæggelse ofte sker på et lokalsygehus. Infektion behandles efter lokale retningslinjer, men det er vigtigt, at den immunosupprimerende behandling pauseres, så længe der gives antibiotika, for at undgå yderligere svækkelse af immunforsvaret. Prednisolonbehandlingen skal derimod fortsættes, eventuelt i øget dosering, for at undgå binyrebarkinsufficiens og sikre sygdomskontrol.

Vedligeholdelsesbehandling

Vedligeholdelsesbehandling består af lavdosis prednisolon i kombination med et immunosupprimerende stof. Cyclophosphamid har ingen plads i vedligeholdelsesbehandlingen, da det er påvist at de mildere og vidtgående veltålte præparater azathioprin og methotrexat er ligeværdige hermed [18, 19]. Rituximab kan sandsynligvis også spille en vigtig rolle som vedligeholdelsesbehandling, og måske endda med en effekt der overgår azathioprins [20].

Der er ikke konsensus om varigheden af vedligeholdelsesbehandlingen, efter at der er opnået remission. Imidlertid går tendensen mod flerårig behandling, da specielt GPA er forbundet med høj recidivfrekvens, hvis behandlingen seponeres [21].

Relapsbehandling

Med den nuværende viden behandles alvorlige tilfælde af AAV-relaps efter samme principper, som er gæld-

ende for den initiale remissionsinducerende behandling. Der foreligger dokumentation for, at rituximab er på højde med eller endda bedre end cyclophosphamid til relapsbehandling [15].

Behandling af mindre alvorlige recidiver er baseret på et individuelt skøn, idet der ikke foreligger videnskabelig evidens.

KONKLUSION

Diagnosticering af patienter med AAV er ofte vanskelig pga. tilstandenes kompleksitet og sjældenhed. Diagnosen er vigtig at kende, da tidlig behandling er afgørende for prognosen. Mistanken bør opstå hos en patient med multiorgansygdom, hvor man ikke umiddelbart finder malignitet eller infektion. Det er en specialistopgave på højt funktionsniveau at stille den endelige diagnose samt fastlægge den optimale behandling og kontrol af patienter med AAV.

SUMMARY

Kresten Krarup Keller, Berit Dalsgaard Nielsen, Ellen Margrethe Hauge og Ib Tønder Hansen:

Diagnostics and treatment of ANCA-associated vasculitis
Ugeskr Læger 2015;177:V12140721

The term anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated vasculitis (AAV) covers a group of rare diseases with inflammation in the small vessels and associated with the presence of ANCA. The patients can present with signs and symptoms from almost all organs. In primary care as well as in hospitals AAV is important to acknowledge as differential diagnosis to cancer and infectious diseases, because low morbidity and mortality related to AAV is dependent on early diagnosis and timely treatment. Patients suspected of AAV should be finally diagnosed and treated at specialized centres.

KORRESPONDANCE: Kresten Krarup Keller. E-mail: krekkel@rm.dk

ANTAGET: 24. februar 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. oktober 2015

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958;2:265-70.
- Flossmann O, Berden A, de Groot K et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:488-94.
- Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7.
- Stone JH, Talar M, Stebbing J et al. Test characteristics of immunofluorescence and ELISA tests in 856 consecutive patients with possible ANCA-associated conditions. *Arthritis Care Res* 2000;13:424-34.
- Sinico RA, Radice A. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing: detection methods and clinical application. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32:S112-S117.
- Sinico RA, di Toma L, Radice A. Renal involvement in anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody associated vasculitis. *Autoimmun Rev* 2013;12:477-82.
- Masi AT, Hunder GG, Lie JT et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
- Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al. The American College of Rheuma-

- tology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.
10. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
 11. Harper L, Morgan MD, Walsh M et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955-60.
 12. Faurischou M, Mellemkjær L, Voss A et al. Prolonged risk of specific malignancies following cyclophosphamide therapy among patients with granulomatosis with polyangiitis. *Rheumatology (Oxford)* 17. sep 2014 (epub ahead of print).
 13. Silva-Fernandez L, Loza E, Martinez-Taboada VM et al. Biological therapy for systemic vasculitis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:542-57.
 14. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20.
 15. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
 16. de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461-9.
 17. Faurischou M, Westman K, Rasmussen N et al. Brief report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:3472-7.
 18. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36-44.
 19. Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2008;359:2790-803.
 20. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-80.
 21. Springer J, Nutter B, Langford CA et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): impact of maintenance therapy duration. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:82-90.