

På väg mot evidensbaserad terapi vid primär systemisk vaskulit

De senaste decenniernas framsteg har gett dagens patienter bättre läge



MÅRTEN SEGELMARK, docent, överläkare, stf verksamhetschef, njurkliniken, Universitetssjukhuset i Lund
 marten.segelmark@skane.se
KERSTIN WESTMAN, docent, över-

läkare, kliniken för njurmedicin och transplantation, Universitetssjukhuset MAS, Malmö
 kerstin.westman@skane.se

För 40 år sedan var systemisk vaskulit en ovanlig, närmast esoterisk diagnos med en usel prognos. Få behandlingsalternativ stod till buds, och det fanns nästan ingen systematiskt bearbetad erfarenhet att tillgå. Idag är situationen helt annorlunda. Tusentals människor lever idag i vårt land med en diagnostiserad vaskulitssjukdom. En bred terapeutisk arsenal finns till hands, och nu börjar resultat komma från prospektiva randomiserade multicenterstudier.

Cyklofosfamid första genombrottet

Det första stora genombrottet var införandet av alkylerande cytostatika i behandlingen. Studier från National Institutes of Health i USA ledda av Anthony S Fauci, vilka publicerades i början av 1970-talet, fick stor genomslagskraft [1]. I Faucis regim behandlades patienter med Wegeners granulomatos med cyklofosfamid i kontinuerlig peroral form under lång tid. I ett slag förändrades prognosen vid denna vaskulitssjukdom från en 80-procentig 2-årsmortalitet till en 80-procentig 2-årsöverlevnad.

Antineutrofila cytoplasmatiske antikroppar (ANCA) upptäcks

Nästa stora genombrott gällde diagnostiken. År 1985 publicerades en gemensam dansk-holländsk studie som visade att patienter med Wegeners granulomatos hade autoantikroppar som med indirekt immunfluorescensmetodik specifikt reagerade med antigen i cytoplasman av neutrofila granulocyter [2]. Dessa antikroppar fick snart beteckningen ANCA (antineutrofil cytoplasmatisk antikropp).

Den indirekta immunfluorescensmetoden används fortfarande, trots att uppdelningen i olika mönster, c-ANCA (klassiskt cytoplasmatiskt mönster) respektive p-ANCA (perinukleärt mönster), beror på en artefakt.

Flera olika antikroppsspecificiteter är beskrivna vid såväl c-ANCA som p-ANCA, men det är endast antikroppar mot proteinas 3 (PR3-ANCA) respektive mot myeloperoxidas (MPO-ANCA) som har klinisk signifikans vid primär systemisk vaskulit [3, 4]. PR3-ANCA och MPO-ANCA utgör idag hörnstenar i den kliniska diagnostiken av vaskulitssjukdomar, och de kan lätt påvisas med ELISA-teknik (enzyme-linked immunosorbent assay).

Tack vare dessa test hittas idag betydligt fler patienter med vaskulit än tidigare, och dessutom i ett tidigare skede. När misstanken är vag ligger serologiskt prov närmare till hands än invasiva undersökningar; detta gäller inte minst för de äldre patienterna.

Det är dock viktigt att framhålla att positivt ANCA-test på intet sätt är liktydigt med en vaskulitdiagnos. Falskt positiva test

förekommer i låg frekvens, och då oftast i ringa mängd, vid såväl kroniska infektioner och maligniteter som vid andra inflammationsjukdomar. Mest lömskt är positivt ANCA vid subakut endokardit, där den kliniska bilden också kan vara till förväxling lik en primär småkärlsvaskulit [4].

Klassifikation lade grunden för internationella studier

Nästa viktiga framsteg var de ändringar i klassifikationen som gjordes i början på 1990-talet, vilket lagt grunden för internationella studier. Det var upptäckten av ANCA som ställde oklarheter i de gamla klassifikationerna på sin spets.

Exempelvis har patienter med snabbt förlöpande glomerulonefrit ofta allmänsymtom som feber, viktneidgång och artralgi. Dessa patienter var tidigare svåra att klassificera, men eftersom de flesta av dem är MPO-ANCA-positiva anses de numera ha en till njurarna begränsad vaskulitssjukdom (renal limited vasculitis).

Ett annat exempel är separationen mellan mikroskopisk och makroskopisk polyarterit. Redan på 1940-talet noterades att patienter med sk polyarteritis nodosa kunde delas in i två undergrupper med olika kliniska särdrag [5]. När ANCA-test blev tillgängliga visade det sig att den mikroskopiska formen, men inte den makroskopiska, var starkt associerad till dessa autoantikroppar.

Vid ett ad hoc-möte 1992 i den amerikanska staden Chapel Hill utarbetades ett konsensusdokument om vilka namn man bör använda för primära vaskulitssjukdomar och hur de skall definieras [6]. De primära vaskuliterna indelas i tre huvudgrupper baserade på storleken av det minsta kärl som oftast angrips vid respektive sjukdom (Fakta 1).

Tre sjukdomar anges som ofta associerade till ANCA: Wegeners granulomatos, mikroskopisk polyangit och Churg-Strauss' syndrom. Situationer där man bör misstänka ANCA-associerad sjukdom framgår av Fakta 2.

Europeiskt samarbete koordinerar behandlingsstudier

Upptäckten av ANCA inspirerade till internationella möten; det första organiserades i Köpenhamn 1988, och i juni 2005 avhölls det tolfte i Heidelberg. Mötena ledde fram till projekt för att standardisera ANCA-testen, och detta i sin tur frambringade bildandet av EUVAS (European Vasculitis Study Group),

SAMMANFATTAT

Situationen för vaskulitssjukdomar har förbättrats avsevärt de senaste decennierna. **På 1970-talet** introducerades cyklofosfamid, vilket radikalt ändrade prognosen. **På 1980-talet** utvecklades den sk ANCA-diagnostiken, vilket har lett till att fler fall upptäckts

och att diagnosen ställs tidigare i förloppet. **På 1990-talet** ändrades klassifikationen av vaskulitssjukdomar, vilket lagt grunden för internationella multicenterstudier som nu börjar ge vaskulitvården en evidensbaserad grund.

FAKTA 1. Vaskulitnomenklatur

Vaskulitnomenklatur enligt konsensuskonferensen i Chapel Hill 1992 [6]

- *Storkärlsvaskulit*
Takayasu's sjukdom
Temporalis-(jättecells)arterit
- *Vaskulit i medelstora kärl*
Polyarteritis nodosa
Kawasakis sjukdom
- *Småkärlsvaskulit*
Wegeners granulomatos

Mikroskopisk polyangit
Churg–Strauss' syndrom
Schönlein–Henochs purpura
Kryoglobulinemisk vaskulit
Kutan leukocytoklastisk vaskulit

som nu genomför och koordinerar internationella behandlingsstudier vid vaskulit [7].

Tidigt inom EUVAS-arbetet lyckades man nå enighet om några viktiga grundprinciper, som än idag inte är självklara och som på den tiden var klart kontroversiella. En sådan princip var acceptandet av Chapel Hill-nomenklaturen, en annan var att de ANCA-associerade vaskuliterna strikt skall betraktas som skovvis förlöpande sjukdomar med en begreppsvärld lånad från hematologin. Patienter har antingen skov eller är i remission, och behandlingar delas in i remissionsinducerande och remissionsunderhållande regimer. Ett preparat som är utprovat för det ena är inte nödvändigtvis bra för det andra.

Vidare kom man överens om att Faucis regim, med cyklofosfamid i dosen 2 mg/kg kroppsvikt för induktion av remission och underhållsbehandling med samma drog i lägre dos, skulle vara etablerad standardbehandling mot vilka andra behandlingar skulle testas. Ytterligare en annan utgångspunkt var att Wegeners granulomatos och mikroskopisk polyangit kunde behandlas lika, men att olika induktionsbehandlingar bör användas beroende på sjukdomarnas svårighetsgrad.

Tre prospektiva randomiserade studier startades i mitten på 1990-talet: en studie för tidiga fall med begränsad utbredning, en för fall med moderat risk och en studie för livshotande fall. Dessa studier är nu klara. Nya studier har startats, och ytterligare fler är på gång.

CYCAZAREM: azatioprin kan ersätta cyklofosfamid

CYCAZAREM-studien (cyclophosphamide or azathioprine as a remission therapy for vasculitis) syftade till att undersöka om det mindre toxiska azatioprin kan ersätta cyklofosfamid som remissionsunderhållande terapi [8].

Totalt 155 patienter med nydiagnostiserad Wegeners granulomatos eller mikroskopisk polyangit, med kreatinin <500 µmol/l, inkluderades, och induktionsbehandling gavs med cyklofosfamid (2 mg/kg kroppsvikt) och steroider (initialt 1 mg/kg kroppsvikt) under minst 3 månader.

Remission uppnåddes hos 144 patienter (93 procent), och efter det att stabil remission uppnåtts fick hälften remissionsunderhållande behandling med azatioprin (2 mg/kg kroppsvikt) och hälften fick fortsätta med cyklofosfamid i reducerad dos (1,5 mg/kg kroppsvikt).

Studien visade att recidivfrekvensen var likvärdig i de två grupperna under studieperioden som varade i 18 månader. Azatioprin kan således användas för att underhålla en stabil remission, och på så sätt undviker man höga kumulativa doser av cyklofosfamid, och därmed minskas risken för urinblåsecancer, sterilitet och allvarliga infektioner.

NORAM: 12 månaders metotrexatbehandling räcker inte

Patienter med begränsad Wegeners granulomatos, dvs utan

overt njurengagemang, inkluderades i NORAM-studien [9]. Sammanlagt 100 patienter deltog, hälften erhöll induktionsterapi med metotrexat (15–25 mg/vecka), hälften fick cyklofosfamid (som ovan). Efter 12 månader trappades behandlingen ut i båda grupperna.

Resultaten visade att preparaten gav väsentligen samma remissionsfrekvens, vilket visar att man kan uppnå goda resultat helt utan cyklofosfamid. Flera andra viktiga slutsatser kan dras av studiens resultat. Recidivfrekvensen efter uttrappning var oacceptabelt hög i båda grupperna, vilket visar att 12 månaders behandling inte räcker. Det tog något längre tid att uppnå remission med metotrexat än med cyklofosfamid, framför allt om patienten hade lungengagemang. Detta kan vara en dosfråga, men det kan också tydas som att man bör reservera detta preparat till patienter med de lindrigaste sjukdomsbilderna.

MEPEX: plasmaferes bättre än högdos kortison

MEPEX-studien riktade sig mot de svårast sjuka, de med akut hot mot njurfunktionen (kreatinin >500 µmol/l alternativt dialysbehov). I studien undersöktes om tilläggsbehandling med plasmaferes var bättre än tillägg av höga pulsdoser av kortikosteroider.

Studien tog lång tid att genomföra, snabba beslut skulle fattas om allvarligt sjuka människor, och kolleger med förutfattade meningar om behandlingarnas effektivitet hade etiska invändningar. Studien är nu klar, men ännu inte publicerad. Resultat presenterade i abstraktform visar dock att plasmaferes var klart bättre än högdos kortison för att återupprätta en livsuppehållande njurfunktion [10].

CYCLOPS: cyklofosfamid i pulsdos eller peroralt, ingen skillnad

I CYCLOPS-studien jämfördes cyklofosfamid i pulsdoser (10 pulsar med 15 mg/kg kroppsvikt per puls givet under 6 månader) med kontinuerlig peroral terapi [11]. Pulsregimen innebär en halvering av den ackumulerade dosen.

Studien är slutförd, och resultaten är under bearbetning. Preliminära data från 80 procent av patienterna presenterade vid mötet i Heidelberg i juni 2005 tydde inte på någon påtaglig skillnad i behandlingseffekt mellan grupperna.

Studier på gång

I IMPROVE-studien värderas effekten av mykofenolsyra (Cellcept) som remissionsunderhållande terapi. Rekryteringen är

FAKTA 2. ANCA-associerad systemisk vaskulit

ANCA-associerad systemisk vaskulit bör misstänkas vid:

- *Oklar progredierande njurfunktionsnedsättning*
Vaskulit bör övervägas hos alla patienter med progressiv kreatininstegring i kombination med hematuri. Sannolikheten för vaskulit är högre om patienten har allmänsymtom, symtom från luftvägar och förhöjt C-reaktivt protein.
- *Oklar inflammatorisk reaktion*
Långdragen inflammationsreaktion (C-reaktivt protein, SR eller subfebrilitet) i kombination med symtom från

flera organsystem eller i kombination med hematuri bör leda till att vaskulitssjukdom finns med bland differentialdiagnoserna.

- *Oklara symtom från luftvägar*
Vaskulit kan debutera som återkommande och långvariga symtom från näsa, bihålorna eller lungor som inte svarar tillfredsställande på antibiotika. Oftast tillstötter efter hand symtom från andra organsystem, t ex mikroskopisk hematuri, hudutslag eller mononeuritis multiplex.

avslutad, men det dröjer innan alla 160 patienter fullföljt de 48 månader som protokollet föreskriver.

I REMAIN-studien undersöks om det lönar sig med remissionsunderhållande behandling under lång tid. Patienter randomiseras mellan att sluta med azatioprin efter 2 år eller fortsätta denna behandling i 4 år.

En långtidsuppföljning av de patienter som deltog i de första fyra studierna (CYCAZAREM, NORAM, MEPEX, CYCLOPS), cirka 500 patienter, är påbörjad. Syftet är att undersöka långtidskomplikationer till sjukdom och behandling, såsom morbiditet i kardiovaskulära händelser, diabetes mellitus och malignitet.

Studier har gjorts också utanför EUVAS

På senare tid har även grupperingar utanför EUVAS genomfört prospektiva multicenterstudier [12]. Dessutom genomförs i Frankrike sedan början av 1980-talet flera studier med inriktning mot polyarteritis nodosa och Churg–Strauss' syndrom av en gruppering kallad GFEV (Groupe Francais d'Etude des Vascularites). GFEV är numera nära lierad med EUVAS, men deras äldre studier är oss veterligen de enda som ger någon god grund för behandling av patienter med Churg–Strauss' syndrom. Studierna visar att lindriga fall, dvs de utan engagemang av tarm, njurar, hjärta och CNS, oftast klarar sig på enbart steroider, medan de med allvarligt organengagemang har nytta av cyklofosamidbehandling [13].

I USA har nyligen en stor studie (WGET) slutförts, där man undersökt nyttan av tilläggsbehandling med TNF(tumörnekrosfaktor)-receptorblockerare (etanercept) till konventionell terapi för att minska risken för återfall vid Wegeners granulomatos [14]. I motsats till många andra inflammatoriska sjukdomar sågs vid Wegeners granulomatos ingen som helst nytta av denna behandling. Det är ett betydelsefullt fynd, eftersom det visar att vi kan bespara våra patienter biverkningar och våra arbetsgivare pengar om vi inte okritiskt och decentraliserat anammar nya, dyra behandlingsprinciper.

Ett oroväckande fynd som noterats efter WGET-studien är ökad mängd solida tumörer i etanerceptgruppen. WGET-studiens resultat står i kontrast till icke-randomiserade fallserier där TNF-blockad har visat lovande resultat; t ex har Booth och medarbetare i England visat goda resultat med ett annat preparat, infliximab, [15].

Vid Heidelberg-mötet presenterades också preliminära resultat från en tysk studie där man jämförde leflunomid med metotrexat som underhållsbehandling [16]. Trots fler biverkningar med leflunomid fick studien avbrytas i förtid på grund av sämre remissionsunderhållande effekt av metotrexat.

Totalt 2 000–3 000 patienter i Sverige, enligt prevalensstudie

Ett flertal epidemiologiska studier har visat att vaskulitdiagnos blivit betydligt vanligare parallellt med spridningen av ANCA-diagnostiken [17].

Nyare studier från bl a Tyskland visar dock på en stabil incidens sedan mitten av 1990-talet [18]. Jämförande studier av incidens mellan olika länder har gjorts i Norge, England och Spanien [19]. Dessa visar att incidensen av ANCA-associerade sjukdomar är påfallande jämn inom Europa med siffror strax över

»Dessa visar att incidensen av ANCA-associerade sjukdomar är påfallande jämn inom Europa med siffror strax över 20 per miljon invånare och år. Däremot skiljer sig förekomsten av serologiska och diagnostiska undergrupper åt.«

»Än så länge är mycket i vårdprogrammet baserat på vår egen kliniska erfarenhet, men för varje version blir programmet mer och mer baserat på vetenskaplig evidens.«

20 per miljon invånare och år. Däremot skiljer sig förekomsten av serologiska och diagnostiska undergrupper åt. PR3-ANCA och Wegeners granulomatos verkar vara vanligare i norr, medan MPO-ANCA och mikroskopisk polyangit var vanligare i Spanien. Studier från Japan visar på nästan total avsaknad av PR3-ANCA, medan så inte verkar vara fallet i Indien och Kina [20–22].

Prognosen för vaskulitpatienter varierar mellan olika studier [8–11, 13, 22–25] och beror bl a på sjukdomens utbredning vid diagnos. Patienter som har engagemang enbart av luftvägarna har bättre prognos än patienter med generaliserat engagemang. För patienter med Wegeners granulomatos eller mikroskopisk polyangit med njurengagemang fann vi vid en 10-årsuppföljning av patienter diagnostiserade 1971–1993 en patientöverlevnad efter 1 år på 85 procent, efter 5 år 74 procent och efter 10 år 52 procent [23].

I en senare studie inkluderande patienter diagnostiserade 1993–2003 var 1-årsöverlevnaden 93 procent och 5-årsöverlevnaden 73 procent [25]. I denna studie var njuröverlevnaden (patienter som överlever med fungerande egna njurar) 82 procent efter 1 år och 65 procent efter 5 år.

Om man kombinerar incidenssiffror kring 20 per miljon invånare och år med överlevnadsstatistik från våra kohortstudier får man fram prevalenstal kring 300 per miljon invånare; siffror som stämmer väl med vad vi funnit i en pågående prevalensstudie i mellersta Skåne [26].

Om man extrapolerar den siffran till hela landet, bör det alltså röra sig röra sig om 2 000–3 000 människor som lever med en diagnostiserad ANCA-associerad sjukdom i Sverige idag. Många av dem är svårt handikappade av sin sjukdom, och alla riskerar återfall och behöver därför regelbundna kontroller hos specialintresserade läkare.

Behandlingsprinciper sammanställda i svenskt vårdprogram

Vi har vid universitetssjukhusen i Lund och Malmö organiserat nätverk av specialister med intresse för vaskulitjukdomar omfattande njurmedicin, reumatologi och många andra specialiteter.

Inom dessa nätverk och med stöd av de ovan nämnda studierna har vi utarbetat behandlingsrekommendationer som vi sammanfattat i ett vårdprogram. Vårdprogrammet finns tillgängligt via Internet, <http://www.njur.lu.se/Vardprogram2004slutversion.pdf> [27], och det uppdateras vartannat år.

Vi tycker det är viktigt att patienter med en relativt sällsynt sjukdom som systemisk vaskulit tas hand om på ett strukturerat sätt. Av vårdprogrammet framgår också vikten av att centralisera handläggningen av patienter med akut svårartad sjukdom, patienter som inte svarar på standardbehandling och patienter med oklar diagnos eller avvikande förlopp.

Än så länge är mycket i vårdprogrammet baserat på vår egen kliniska erfarenhet, men för varje version blir programmet mer och mer baserat på vetenskaplig evidens.

Hopp om mindre toxiska behandlingsregimer

Utsiktarna för patienter som får en vaskulitdiagnos idag är avsevärt bättre än tidigare. ANCA-analyser gör att diagnosen ofta kan ställas innan sjukdomen gett irreversibla organskador.

Än så länge utgör cyklofosamid en terapeutisk hörnpelare,

men prospektiva randomiserade studier visar att både doser och behandlingstider av detta toxiska medel med fördel kan minskas. Behandlingsarsenalen utökas hela tiden, och hopp finns att mindre toxiska regimer snart visar sig överlägsna.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på www.lakartidningen.se

REFERENSER

1. Fauci AS, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1973; 52(6):535-61.
2. van der Woude F, Rasmussen N, Lobbato S, Wiik A, Permin H, van ES LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: Tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet*. 1985;1(8426):425-9.
3. Segelmark M, Westman K, Wieslander J. How and why should we detect ANCA? *Clin Exp Rheumatol*. 2000;18(5):629-35.
4. Chirinos JA, Corrales-Medina VF, Garcia S, Lichtstein DM, Bisno AL, Chakko S. Endocarditis associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2006 Jan 27;1-6 [Epub ahead of print].
5. Davson J, Ball J, Platt R. The kidney in periarteritis nodosa. *QJM*. 1948; 17:175-205.
6. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994;37(2):187-92.
7. Jayne D. Update on the European Vasculitis Study Group trials. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(1):48-55.
8. Jayne DR, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadonienė J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med*. 2003;349(1):36-44.
9. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(8):2461-9.
10. Goek ON, Stone JH. Randomized controlled trials in vasculitis associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17(3):257-64.
11. Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Lupus*. 1998;7:238-58.
12. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*. 2005;352(4): 351-61.
13. Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, Garcia-Porrúa C, Benthall G, Scott DG. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(2):170-2.
14. Fujimoto NTS, Uezono S, Hisanaga S, Fukudome K, Kobayashi S, Suzuki K, et al. Incidence of primary renal vasculitis in Miyazaki, Japan. *Kidney Blood Press Res*. 2005;28(3):190.
15. Chen M, Yu F, Zhang Y, Zhao MH. Clinical and pathological characteristics of Chinese patients with antineutrophil cytoplasmic autoantibody associated systemic vasculitides: a study of 426 patients from a single centre. *Postgrad Med J*. 2005;81(961):723-7.
16. Westman KW, Selga D, Isberg PE, Bladström A, Olsson H. High proteinase 3-ANCA level measured by the capture enzyme-linked immunosorbent assay method is associated with decreased patient survival in ANCA-associated vasculitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:2926-33.
17. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(5):842.
18. Bakoush O, Segelmark M, Torffvit O, Ohlsson S, Tencer J. Urine IgM excretion predicts outcome in ANCA-associated renal vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(5):1263-9.
19. Systemisk vaskulit engagerande små och medelstora kärl. Vårdprogram från vaskulitnätverken vid USiL och UMAS, antaget 2004-12-13. <http://www.njur.lu.se/Vardprogram2004slutversion.pdf>

Det finns fler än 30 000 artiklar i Läkartidningens artikelarkiv.

Som medlem i Sveriges läkarförbund når du arkivet via vår webbplats www.lakartidningen.se



Utmanande
saklig

Läkartidningen