

# Glomerulonephritis

Holdningspapir for behandling af glomerulonephritis

Dansk Nefrologisk Selskab

2018



## Indholdsfortegnelse

Indledning.....	3
Interessekonflikter.....	4
Forkortelser .....	5
Udredning af glomerulopatii .....	7
Generel renoprotektiv og anden supplerende behandling ved glomerulonephritis og albuminuri (proteinuri) .....	9
Antiproteinurisk behandling.....	9
Antihypertensiv behandling .....	9
Lipidsænkende behandling.....	9
Antikoagulation ved nefrotisk syndrom .....	9
Frakturprofylakse ved behandling med systemisk steroid.....	11
Infektionsprofylakse ved immunsuppressiv behandling .....	11
Ulcusprofylakse ved glukokortikoid behandling .....	12
Fertilitetsbevarende behandling inden cyclophosphamidbehandling.....	13
IgA-nephritis .....	14
Henoch-Schönlein purpura nephritis/IgA vasculitis .....	17
Minimal change disease (MCD) .....	18
Fokal segmental glomerulosclerose (FSGS).....	21
Membranøs nefropati .....	24
Membranoproliferativ glomerulonephritis .....	28
C3-glomerulopati (C3G).....	30
Lupus nephritis .....	32
ANCA-associeret glomerulonephritis .....	36
Anti-glomerulær basalmembran (Anti-GBM) antistof sygdom/Goodpastures syndrom .....	45

## Indledning

Behandling af glomerulonephritis, både den immunsupprimerende og den adjuverende, er overvejende baseret på klinisk erfaring samt små og/eller ældre randomiserede studier med varierende inklusionskriterier og endepunkter. Behandlingen baseres langt hen af vejen på "KDIGO – Clinical Practice Guidelines for Glomerulonephritis" fra 2012 (1), som har samlet den eksisterende viden på området og på den baggrund udarbejdet internationale guidelines for behandling af glomerulonephritis. En stor del af anbefalingerne er på 2C/D niveau ("We suggest", "low/very low quality of evidence"), hvilket afspejler manglen på større, randomiserede studier.

På denne baggrund fandt Dansk Nefrologisk Selskab (DNS) behov for en gennemgang af behandlingen af glomerulonephritis i Danmark med udarbejdelse af forslag til fælles retningslinjer. DNS har på den baggrund nedsat en arbejdsgruppe bestående af speciallægerepræsentanter fra alle fem regioner og hospitaler med regionsfunktion, samt en repræsentant for Dansk Nefrologisk Selskabs bestyrelse, som har udarbejdet det foreliggende holdningspapir. Dokumentets retningslinjer skal ikke opfattes som instrukser, blandt andet fordi dokumentationen som beskrevet kun sjældent understøtter en præcist defineret behandling, men skal ses som en ramme indenfor hvilken egentlige, lokale instrukser kan udarbejdes.

Retningslinjerne er et udtryk for konsensus mellem arbejdsgruppens medlemmer baseret på den foreliggende dokumentation og eksisterende kliniske praksis i Danmark.

Der vil være områder, hvor retningslinjerne ikke følger KDIGO – guidelines (1). Dette skyldes, at der er kommet ny viden siden 2012, at den kliniske virkelighed i Danmark ikke er forenelig, eller svært forenelig, med de anbefalinger som KDIGO guidelines udstikker, eller at arbejdsgruppens medlemmer er uenige i KDIGO's anbefalinger.

Arbejdsgruppen har valgt at undlade behandlingsvejledninger ved sjældne glomerulonephritis former, hvor evidens for behandling er meget lavt/ikke eksisterende, f.eks. C1Q nefropati, fibrillær og immuntaktoid glomerulonephritis

Arbejdsgruppen har bestået af:

Henrik Birn, Århus Universitetshospital. Region Midt. DNS bestyrelse.

Edin Colic, Odense Universitetshospital. Region Syd.

Rie Glerup, Aalborg Universitetshospital. Region Nord.

Jon Waarst Gregersen, Aalborg Universitetshospital. Region Nord.

Ditte Hansen, Herlev Hospital. Region H. DNS bestyrelse.

Per Ivarsen, Århus Universitetshospital. Region Midt.

Elizabeth Krarup, Herlev Hospital. Region H.

Gert Nielsen, Holbæk Sygehus. Region Sjælland.

Troels Ring, Aalborg Universitetshospital. Region Nord.

Wladimir Szpirt, Rigshospitalet. Region H.

## Interessekonflikter

EC, EKR, DH, GN, JWG, PI, RG, WS ingen. HB: lokal co-investigator på PEXIVAS-studiet og ADVOCATE-studiet samt mødeleder og taler i forbindelse med møder sponsoreret af Alexion

## Forkortelser

ACE:	Angiotensin-converting enzyme
AKI:	Acute Kidney Injury
ANA:	Anti-nukleære antistoffer
ANCA:	Anti-neutrofil cytoplasmatisk antistof
CKD:	Chronic Kidney Disease
CNI:	Calcineurin inhibitorer
CRP:	C-reaktivt protein
C3G:	C3 glomerulopati
C3GN:	C3 glomerulonephritis
dsDNA:	Dobbeltstrenget DNA
EGPA:	Eosinofil granulomatøs polyangiitis
ESRD:	End-Stage Renal Disease
FSGS:	Fokal segmental glomerulosclerose
GBM:	Glomerulære basalmembran
GPA:	Granulomatøs polyangiitis
HSP:	Henoch-Schönlein purpura
LN:	Lupus nephritis
MCD:	Minimal Change Disease
MN:	Membranøs nefropati
MMF:	Mycophenolat mofetil
MPA:	Mikroskopisk polyangiitis
MPGN:	Membranoproliferativ glomerulonephritis
MPO:	Myeloperoxidase
PE:	Plasmaferese
PR3:	Proteinase-3
RA:	Rheumatoid arthritis
RAS:	Renin-Angiotensin systemet
S-ACE:	Serum-Peptidyl dipeptidase A

SLE: Systemisk lupus erythematosus

TAC: Tacrolimus

TMA: Trombotisk mikroangiopati

## Udredning af glomerulopatii

Glomerulopatii præsenterer sig ved mange forskellige, kliniske billeder, herunder monosymptomatisk proteinuri og/eller hæmaturi, proteinuri og samtidig hæmaturi med eller uden nyrefunktionspåvirkning, eller som hastigt progredierende nyreinsufficiens. Der kan derfor ikke opstilles entydige retningslinjer for, hvilke patienter, der skal undersøges for glomerulopati, men som grundregel bør følgende patienter udredes:

- Uforklaret albuminuri > 0,7 g/d (proteinuri > 1,0 g/d) eller uforklaret markant stigning i eksisterende albuminuri uanset om der er hæmaturi.
- Uforklaret nyrefunktionspåvirkning med albuminuri < 0,7 g/d (proteinuri < 1,0 g/d) og hæmaturi.
- Kendt systemsygdom (f.eks. SLE eller systemisk vasculitis) og nyttilkommet uforklaret nyrefunktionspåvirkning og albuminuri (+/-hæmaturi).

*Læs endvidere: Rekommandationer for vurdering af glomerulær filtrationsrate og albuminuri. Dansk Nefrologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Biokemi, 2015.*

*(<http://www.nephrology.dk/Publikationer/Kronisk%20nyresygdom%202015%20endelig,%2014-08-15.pdf>)*

Udredningen har til formål:

- At af dække eventuel glomerulopati for dermed at fastlægge behandling og prognose.
- At klarlægge om der er tale om primær glomerulopati eller om tilstanden er sekundær til anden sygdom, typisk malign sygdom, autoimmun sygdom eller infektion.

Det primære udredningsprogram bør indbefatte:

- Anamnese med fokus på sygdomshistorie, evt. renale symptomer/fund (skummende urin, hæmaturi, hævelser) samt symptomer fra andre organsystemer, specielt øjne, øvre og nedre luftveje, mave-tarmsystem, muskler og hud.
- Klinisk undersøgelse inkl. BT, puls, vægt og BMI.
- eGFR
- Urin-albumin/kreatinin-ratio og evt. døgnurinopsamling med henblik på kvantificering af albuminurien (proteinurien)
- Urin-stix, evt. urinmikroskopi

- B-glukose og HgbA1c
- B-Hæmoglobin og B-trombocytter
- B-leukocytter og differentialtælling,
- CRP (evt. B-sedimentationsreaktion)
- Elektrolytter, leverfunktionsprøver
- Lipidstatus
- UL og/eller CT af nyrer og urinveje

Afhængig af det kliniske (og evt. histologiske) billede kan der suppleres med:

- MPO- og PR3-ANCA
- Anti-GBM
- ANA, anti-dsDNA, anti-cardiolipin, evt. andre autoantistoffer
- Anti-PLA2-receptor antistoffer
- Komplementfaktorer
- Cryoglobulin
- Immunoglobuliner (IgG, IgM, IgA)
- M-komponent og evt. lette kæder i plasma og urin
- Hepatitis B/C virus antigen og antistoffer
- HIV antigen/antistof
- Haptoglobin, blodudstrykning for schistocytter
- Hantavirus og leptospira-antistoffer
- S-ACE, soluble IL2-receptor
- Blod- og urindyrkninger. Evt. halspodning
- Streptokokantigener/-antistoffer
- Renografi
- Supplerende billeddiagnostik i form af f.eks. røntgen af thorax, CT af øre-næse-hals region/thorax/abdomen/bækken m.m.

Indikationen for nyrebiopsi må vurderes i hvert enkelt tilfælde og afvejes i forhold til risiko og konsekvens.



## Generel renoprotektiv og anden supplerende behandling ved glomerulonephritis og albuminuri (proteinuri)

### Antiproteinurisk behandling

Patienter med albuminuri bør have renoprotektiv behandling i form af **RAS-blokade** (ACE-hæmmer eller angiotensin2-receptor blokker) i den maksimalt tolerable dosis. Patienter med nedsat nyrefunktion og/eller diabetes bør som udgangspunkt ikke behandles med dobbeltblokade af RAS-systemet grundet øget risiko for hyperkaliæmi og akut nyresvigt (AKI) (2;3). Dobbeltblokade er ikke undersøgt hos patienter med glomerulonephritis.

RAS-blokade kan eventuelt suppleres med thiazid-diuretika og/eller natriumrestriktion.

### Antihypertensiv behandling

Hos patienter med albuminuri tilstræbes et konsultationsblodtryk < 130/80.

### Lipidsænkende behandling

Der foreligger ikke randomiserede studier af effekten af lipidsænkende behandling ved proteinuri

Lipidsænkende behandling anvendes almindeligvis jfr. de eksisterende retningslinjer for lipidsænkende behandling ved CKD.

Se rapporten **Lipidsænkende behandling hos patienter med kronisk nyresvigt** ([http://www.nephrology.dk/Publikationer/Guidelines\\_lipids.pdf](http://www.nephrology.dk/Publikationer/Guidelines_lipids.pdf)).

### Antikoagulation ved nefrotisk syndrom

Risikoen for tromboemboliske komplikationer er øget hos patienter med nefrotisk syndrom. Patienter med membranøs nefropati og nefrotisk syndrom har højere risiko for tromboemboliske komplikationer end patienter med nefrotisk syndrom udløst af andre glomerulonephritter.

Der foreligger ingen randomiserede studier, hvor man har undersøgt effekten af profylaktisk antikoagulations (AK)-behandling til patienter med nefrotisk syndrom.

Arbejdsgruppen foreslår:

1. Patienter med dokumenteret tromboembolisk komplikation behandles på samme måde som patienter med tromboemboli uden nefrotisk syndrom

2. Profylaktisk behandling:

a. Nefrotisk syndrom udløst af membranøs nefropati (4):

Patienter med s-albumin < 28 g/l har højere risiko for venøs tromboembolisk event (VTE) end patienter med højere s-albumin værdier. Risikoen for VTE er omvendt proportionel med s-albumin værdien.

Arbejdsgruppen foreslår, at man overvejer profylaktisk AK-behandling af patienter med membranøs nefropati og nefrotisk syndrom, ved s-albumin < 28 g/l, såfremt der ikke er kontraindikationer for AK-behandling. KDIGO guidelines anbefaler dog opstart svarende til pkt. b.

b. Nefrotisk syndrom ikke udløst af membranøs nefropati:

Opstart af profylaktisk antikoagulation foreslås ikke med mindre der foreligger en eller flere andre risikofaktorer for VTE.

– s-albumin < 20 g/l

– s-albumin < 25 g/l og tilstedeværelse af 1 eller flere andre risikofaktorer for VTE

(adipositas, svært hjertesvigt, tidligere VTE, atrieflimren, immobilisering, planlagt store kirurgiske indgreb, kendt genetisk prædisposition for VTE).

Individuel patientvurdering anbefales (HAS-BLED score for blødningsrisikovurdering kan bruges)(5)

3. Varighed af antikoagulation:

Hvis man har op startet profylaktisk AK-behandling, anbefales denne opretholdt, så længe den indikation, der lå til grund for behandlingsstart, er til stede.

4. Valg af antikoagulationsbehandling:

Den største erfaring foreligger med low molecular weight heparin (LMWH) og warfarin (anbefales INR mellem 2-3).

Erfaring med NOAK (Non-vitamin K orale antikoagulantia) er meget begrænset hos patienter med VTE og nefrotisk syndrom. Efter arbejdsgruppens opfattelse, kan de anvendes ved eventuelle kontraindikationer for warfarin og LMWH, med dosisjustering ift. GFR.

### Frakturprofylakse ved behandling med systemisk steroid.

Hos patienter i behandling med systemisk steroid bør udredning og behandling følge retningslinjer fra Dansk Knoglemedicinsk Selskab. [www.dkms.dk](http://www.dkms.dk).

Hos patienter med CKD 4-5 og/eller forstyrrelser i mineralstofskiftet bør behandlingen dog følge **Danske guidelines for diagnostik og behandling af forstyrrelser i knogle- og mineralomsætningen ved kronisk sygdom – 2011**

### Infektionsprofylakse ved immunsuppressiv behandling

Infektionsrisikoen er øget ved både nefrotisk syndrom og hos patienter i immunsuppressiv behandling.

Profylaktisk antimikrobiel behandling til patienter i immunsuppressiv behandling for glomerulonephritis er aldrig undersøgt i et randomiseret studie.

Arbejdsgruppen anbefaler:

- Pneumocystis Jiroveci (PJ)-profylakse med sulfamethoxazol og trimetoprim bør indledes ved behandling med cyclophosphamid eller rituximab (6). Hvor dette ikke er muligt overvejes månedlig pentamidin (300 mg) eller dapsone (100 mg) (7)
- Man kan overveje PJ profylaktisk behandling af patienter, som forventes at være i behandling med prednisolon dosis over 20 mg/døgn i mere end 1 måned (8).
- Anbefalet dosis af peroral sulfametoxazol med trimetoprim er 400/80 mg dagligt ved GFR >30 ml/min med halvering af dosis ved eGFR <30 ml/min. Ved intermitterende hæmodialyse x 3/ugentligt anbefales 400/80 mg efter hver IHD (4), og ved PD anbefales 400/80 mg hver 2. dag.
- Da den knoglemarvsupprimerende effekt af immunsuppressiv behandling vedvarer i nogen tid efter ophør, foreslås PJ profylakse fastholdt indtil 2-4 uger efter reduktion af prednisolondosis til < 20 mg/døgn og/eller seponering af cyclophosphamid. Det er ikke klart,

hvor lang tid PJ-profylakse skal gives efter behandling med rituximab, men for nuværende anbefales det, at den gives i 3 – 6 mdr. efter remissionsinducerende behandling ved AAV og LN.

- Vaccinationer: Levende vaccine er kontraindiceret indtil mindst 3 måneder efter ophør med immunsupprimerende behandling. Der anbefales årlig influenzavaccination efter sundhedsstyrelsens gældende retningslinjer (9) og evt. pneumococvaccine jfr. Seruminstittets anbefalinger (<https://www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Vaccination/Risikogrupper/Pneumokokvaccination%20uden%20for%20brnevaccinationsprogrammet%20i%20Danmark%20v13.ashx>). Der er dog rapporteret flere cases med opblussen i vasculitis efter influenzavaccinationer og primær vasculitissygdom efter vaccination.
- Der anbefales ikke rutinemæssig profylakse mod diverse vira eller fungi ved opstart af immunsuppressiv behandling for glomerulonephritis.

### Ulcusprofylakse ved glukokortikoid behandling

Der foreligger ingen randomiserede studier af effekten af profylaktisk behandling for ulcus ved glukokortikoid-behandling. Eksperimentelle studier viser, at glukokortikoid har ulcerogen effekt (10), men dette synes at være uden sikker klinisk betydning (11).

Det er almindeligt at ordinere ulcus-forebyggende behandling samtidig med glukokortikoid, specielt når glukokortikoid gives i høje doser (12), og arbejdsgruppen foreslår opstart af ulcusprofylakse ved behandling hos alle patienter i behandling med tabl. Prednisolon >30 mg/dg eller tilsvarende dosis af anden glukokortikoid.

Ved lavere prednisolondosis bør ulcusprofylakse overvejes ved:

1. samtidig behandling med acetylsalicylsyre (13)
2. ulcus anamnese eller svære øvre dyspeptiske gener
3. alder over 65 år

## Fertilitetsbevarende behandling inden cyclophosphamidbehandling

Sæd- og æg deponering overvejes, hvor det er muligt i forhold til behandlingen (9).

## IgA-nephritis

### Introduktion

Diagnosen IgA-nephritis stilles på baggrund af en nyrebiopsi, hvor der ses non-lineær deponering af IgA i glomeruli ved immunfluorescens. Lysmikroskopisk ses typisk endokapillær og mesangial celleproliferation, men billedet kan variere meget. Således kan ekstrakapillær proliferaion med "halvmåner" også ses.

Sygdommen er betinget af deponering af immunkomplekser bestående af non-glycosyleret IgA og IgG-/IgA-antistoffer i mesangiet. Deponeringen igangsætter et immunrespons, som betinger nyreskaden.

Sygdommen kan præsentere sig på mange forskellige måder:

- De fleste patienter præsenterer sig med én eller tilbagevendende episoder med makroskopisk hæmaturi, oftest i forbindelse med en øvre luftvejsinfektion. Akut nyreinsufficiens i forbindelse med makroskopisk hæmaturi skyldes oftere akut tubulær nekrose i relation til den makroskopiske hæmaturi end glomerulonephritis
- Mange har mikroskopisk hæmaturi og ofte samtidig proteinuri med normal eller let påvirket nyrefunktion samt evt. hypertension
- Relativt få (< 10 %) præsenterer sig med nefrotisk eller nephritisk syndrom, evt. med akut progredierende nyreinsufficiens

Tilstanden kan optræde som en komponent af Henoch-Schönlein Purpura sygdomskompleks, eller sjældent være sekundær til anden autoimmun lidelse, specielt tarmrelaterede lidelser.

Hypertension, betydende proteinuri (> 0,5 - 1 g/d) og nedsat nyrefunktion ved debut er markører for tab af nyrefunktion (14). Til gengæld har patienter, som oplever tilbagevendende episoder med isoleret makroskopisk hæmaturi en relativ god prognose på lang sigt (15)

Fire histologiske læsioner er derudover fundet at være associeret med dårlig prognose hos patienter med eGFR >30 ml/min; graden af **Mesangial hypercellularitet**, tilstedeværelsen af **Endokapillær proliferaion** og **Segmental sclerose** samt graden af **Tubulær atrofi/interstitiel fibrose**. Biopsierne kan derfor klassificeres i henhold hertil i M (0, 1), E (0, 1), S (0, 1), T (0, 1, 2) (Oxford-klassifikationen) (16). Studier som inkluderer patienter med eGFR <30 ml/min, tyder endvidere på, at også antallet af og graden af ekstrakapillære halvmåner er associeret med dårlig prognose (17-19).

## Behandling

1. Patienter med **hæmaturi, normal nyrefunktion, +/- lettere grad af albuminuri (< 0,5 g/d)/proteinuri (< 0,75 g/d) og ingen hypertension** skal ikke behandles blot kontrolleres.

I tilfælde af hypertension (>130/80) eller tiltagende proteinuri anbefales RAS-blokade.

Det anbefales at patienter i denne kategori følges i lang tid. Selvom prognosen generelt er god, vil op mod 10 % af patienterne udvikle > 50 % stigning i P-kreatinin i løbet af 20 år (20).

2. Ved **albuminuri /proteinuri i ikke-nefrotisk niveau og eGFR >30 ml/min, som er stabil eller progredierer langsomt (< 5 ml/min/år)** anbefales RAS-blokade. BT < 130/80.

3. **Persisterende albuminuri > 2 g/d (proteinuri > 3 g/d).**

Det er uafklaret om immunsuppression har en effekt på tab af nyrefunktion trods svær proteinuri.

To nylige studier, STOP-IgA (21) og TESTING (22), har undersøgt effekten af immunsuppression i forhold til placebo ved vedvarende proteinuri over henholdsvis 0,75 g/d (STOP-IgA) og 1 g/d (TESTING) efter henholdsvis 6 (STOP-IgA) og 3 mdrs. (TESTING) RAS-blokade. STOP-IgA viste, at immunsuppression kan reducere graden af albuminuri hos patienter med betydelig albuminuri, men ikke tab af nyrefunktion (eGFR) efter 3 år (21). Effekten på eventuelt tab af nyrefunktion på længere sigt kendes ikke. Patienter med proteinuri > 3.5 g/d og/eller eGFR < 30 ml/min blev ekskluderet i STOP-IgA. TESTING, hvor højdosis prednisolon (regime 1 herunder) blev anvendt som immunsuppression, blev afsluttet før tid grundet øget antal alvorlige bivirkninger, specielt infektioner, i gruppen af patienter, som fik prednisolon. Hos patienterne, som gennemførte studiet, fandtes dog en effekt af behandling med prednisolon på både nyrefunktion og proteinuri efter 36 måneder. Patienterne i TESTING havde en højere grad af proteinuri (2.4 g/d vs 1.7 g/d) end i STOP-IgA, hvor patienter med proteinuri > 3.5 g/d som nævnt blev ekskluderet.

Arbejdsgruppen gør opmærksom på at TESTING studiet hovedsagligt inkluderede asiater.

Hvis immunsuppression vurderes nødvendig, anbefales

### eGFR > 60 ml/min:

1. Monoterapi med tabl. Prednisolon 1 mg/kg/dag (max. 75 mg/d) i 4-8 uger og derefter nedtrapning til i alt 6 måneders behandling (23).

*Alternativ:*

2. Methylprednisolon 1 g i 3 dage ved start på måned 1, 3 og 5 og tablet prednisolon 0,5 mg/kg/48 timer på alle andre dage (24).

Det er erfaringen, at regime 2 er bivirkningstungt, og i praksis anvender de fleste regime 1 (23).

eGFR 30 – 59 ml/min:

Valg af behandlingsregime til denne gruppe er dårligt belyst. Der kan enten vælges regime som ved eGFR > 60 ml/min eller tabl. cyclophosphamid 1,5 mg/kg/dag i 3 mdr., og herefter tabl. Azathioprin 1-2 mg/kg/dag i 3 år + tabl. prednisolon 40 mg aftrappet til 10 mg efter 3 mdr., derefter nedtrapping til 7,5 mg ved 6 mdr., som fortsættes til 3 år. Cyclophosphamid skal justeres efter alder og nyrefunktion.

eGFR < 30 ml/min:

Uden ekstrakapillær glomerulonephritis anbefales ikke immunsuppression, men udelukkende blodtryksregulation og RAS-blokade som under 1-2.

4. Ved nefrotisk syndrom og **minimal change disease (MCD) med mesangiale IgA-aflejringer** behandles som MCD.
5. Ved **ekstrakapillær glomerulonephritis og/eller hurtigt progredierende nyrefunktionspåvirkning** (> 50 % "halvmåner" benævnes af nogle som crescentic IgA glomerulonephritis), kan forsøges behandling med tabl. cyclophosphamid 1-2 mg/kg/dag eller inf. cyclophosphamid 0,5 - 0,75 mg/m<sup>2</sup> hver 3.-4. uge i 3 mdr. og herefter tabl. azathioprin 1-2 mg/kg/dag i mindst 2 år. Desuden tabl. prednisolon 1 mg/kg/dag (max. 75 mg/d) i 4-8 uger og derefter nedtrapping til i alt 6-12 måneders behandling (25;26).

Der kan evt. indledes med i.v. methylprednisolon 500-1000 mg/dag i 3 dage. Cyclophosphamid skal justeres efter alder og nyrefunktion.

Dokumentationen for effekt af behandlingen er dog ringe.

Anvendelsen af fiskeolie i behandling af IgA-nephritis er kontroversiel. Randomiserede studier har givet modstridende resultater. En Cochrane metaanalyse viste en vis, men ikke en klinisk betydende effekt af fiskeolie på nyrefunktionen på længere sigt (27).

Der er ikke dokumentation for anvendelsen af plasmaferese (PE) eller tonsillektomi i behandlingen af IgA-nephritis.



## Henoch-Schönlein purpura nephritis/IgA vasculitis

### Introduktion:

Henoch-Schönlein purpura (HSP) eller IgA-vasculitis er en systemisk småkarsvasculitis, som klinisk manifesterer sig ved palpabel purpura, typisk deklivt på underekstremiteterne, mavesmerter, arthritis og evt. nephritis.

HSP er tæt relateret til IgA-nephritis, og er som denne betinget af deponering af immunkomplekser bestående af non-glycosyleret IgA og IgG-/IgA-antistoffer i de respektive organer.

HSP-nephritis præsenterer sig som IgA-nephritis, men HSP nephritis har i højere grad end IgA-nephritis en tendens til at debutere akut med nephritisk eller nefrotisk syndrom med evt. nyrefunktionspåvirkning, men også til i højere grad at remittere komplet (28).

HSP, inkl. HSP-nephritis, kan ses i alle aldre. 90 % af tilfældene ses hos børn under 10 år, men kan også ses hos voksne (29). Prognosen er som regel god, men afhænger af den kliniske præsentationsform. Således vil ca. 50 % udvikle ESRD, hvis der ved debut var kombineret nefrotisk/nephritisk syndrom, mens kun 5 % udvikler ESRD, hvis sygdommen debuterer med hæmaturi og/eller mindre grad af proteinuri (30). Større børn (> 8 år) og voksne har oftere nyreinvolvering end mindre børn (< 8 år) (31). Risikoen for at udvikle CKD synes at være højere hos voksne end børn. Op mod 50 % af voksne med HSP udvikler således CKD 3-5 på længere sigt og kun ca. 20 % udvikler komplet klinisk remission (normal nyrefunktion og ingen hæmaturi eller proteinuri) (32).

### Behandling:

Der er meget lidt dokumentation for behandling af HSP-nephritis, og det anbefales derfor at HSP-nephritis behandles som IgA-nephritis, specielt hos voksne (se denne). Evt. behandling af børn med HSP-nephritis skal foregå i tæt samarbejde med pædiater.

Dog skal det bemærkes, at plasmaferese ved svær HSP-nephritis i en del case reports og enkelte små non-randomiserede studier (33;34) synes at have en effekt på nyrefunktionen både på kort og lang sigt. Plasmaferese kan derfor forsøges ved svære sygdomstilfælde.

Det skal også bemærkes, at prednisolon (1 mg/kg/dag) synes at have en effekt på akutte mavesmerter og arthritis ved HSP.

## Minimal change disease (MCD)

### Introduktion:

Minimal change disease (MCD) er karakteriseret ved proteinuri, og nyrebiopsi med "normalt" lysmikroskopisk billede og negativ immunfluorescens, men med ekstensiv fusion af podocytternes fodprocesser ved elektronmikroskopi.

MCD skyldes en podocytdysfunktion. Baggrunden herfor er ukendt, men meget tyder på at den skyldes en permeabilitetsfaktor, som muligvis hænger sammen med dysreguleret T-celle-funktion.

Tilstanden debuterer som akut nefrotisk syndrom. Mikroskopisk hæmaturi ses hos 10-30 % og AKI hos ca. 20 % (35).

Langt de fleste tilfælde af MCD er primære, men tilstanden ses også sekundært til eksempelvis malignitet (fx Hodgkins lymfom), infektioner, medicin (fx NSAID) og allergi/atopi.

### Immunsuppressiv behandling

Indikationen for immunosuppression ved MCD er tilstedeværelse af nefrotisk syndrom.

### Initial behandling:

Monoterapi med tabl. prednisolon 1 mg/kg/dag (max dosis 75 mg/dag) i minimum 4 uger eller til remission, dog maksimalt 16 uger hvis behandlingen tolereres. Der aftrappes med 5-10 mg/d hver 2. uge. Varighed ca. 6 måneder.

To randomiserede studier på voksne med nefrotisk syndrom/MCD har vist, at patienter, som behandles med steroid, remitterer hurtigere end hvis de ikke får steroid (36;37), men ellers er dokumentationen for denne behandling baseret på ekstrapolation af randomiserede studier hos børn. Dokumentationen for aftrappingsalgoritmen er empirisk.

Cirka 60 % går i remission efter 8 uger og ca. 80 % efter 16 uger. Af disse forbliver ca. 25 % i remission, mens ca. 50 % får ét relaps og 20 % får flere relaps (38).

CNI (dosis se nedenfor) kan overvejes som 1. valg til patienter, hvor højdosis steroid ønskes begrænset (fx diabetes, adipositas, osteoporose).

### Første relaps eller ved sjældne relaps (> 6 mdr.)

Ny steroidkur, dokumentationen er dog mangelfuld.

Hvis sygdommen relapserer ofte, tales om hyppigt relapserende sygdom. Der er ingen klar definition på relapserende sygdom hos voksne, men hos børn er den defineret som 2 eller flere relaps på 6 måneder eller 4 eller flere relaps på ét år. Hvis det er nødvendigt med vedvarende steroidbehandling for at undgå relaps (relaps under aftrapning af prednisolon og i de efterfølgende to uger efter seponering), er der tale om steroiddependent sygdom. Steroidresistent sygdom betegner den tilstand, hvor der ikke induceres remission trods adækvat steroidbehandling.

Ved steroiddependent og specielt ved steroidresistent sygdom skal det overvejes om diagnosen er korrekt og om en ny biopsi eventuelt er nødvendig.

#### Behandling ved steroiddependent, steroidresistent og hyppigt relapserende MCD:

Behandlingen stiler primært mod at begrænse den kumulative steroiddosis og dermed bivirkninger relateret hertil. Der er dog kun få og små randomiserede studier.

Der kan forsøges behandling med:

1. Cyclosporin 3-5 mg/kg/d fordelt på 2 daglige doser i 1-2 år.

Det er uklart om måling af S-cyclosporin bidrager til vurdering af behandlingen, men det anbefales af toksicitetshensyn. Det anbefales at stile mod et terapeutisk niveau sv.t. C0-værdi 125-225 µg/l, eller C2-værdi 600-800 µg/l (39).

Dokumentationen for evt. supplerende behandling med prednisolon er lille. I ét randomiseret studium blev anvendt cyclosporin i monoterapi (40) og i ét andet kombineret med tabl. Prednisolon 0,8 mg/kg/d med af- og udtrapning i løbet af 6 – 12 måneder (38).

I de opgørelser (38), der foreligger, remitterer 45-90 % af steroiddependente på denne behandling, men op mod 75 % vil udvikle recidiv.

2. Tacrolimus 0.05-0.1 mg/kg/d i 1-2 år.

Terapeutisk niveau 3-5 µg/l. I tilfælde af manglende effekt efter 2 mdr. øges dosis sv.t. et terapeutiske niveau på 5-8 µg/l. Der anbefales kombination med tab. Prednisolon 0,5 mg/kg/d med af- og udtrapning i løbet af 6-12 måneder (41;42).

Steroiddependente patienter har remissionsrate på 80-100 % og recidiv risiko på 40-50 % ved ophør med dette behandlingsregime (reviewed in (37)).

3. Cyclophosphamid oralt 2-2,5 mg/kg/d i 8 uger (38;42) eller IV 750-1000 mg hver 4. uge i ½ -1 år.

I to af tre studier blev der suppleret med tabl. prednisolon 0,5 mg/kg/d (max 40 mg/d) med aftrapning i løbet af 6 måneder. I det sidste blev cyclophosphamid anvendt som monoterapi. Der angives en remissionsrate på 50-80 % for steroiddependente og hyppigt relapserende med recidiv risiko på 25-50 % ved behandlingsophør for dette behandlingsregime ((38).

#### 4. Rituximab

Der er ingen konsensus om dosering. Der kan forsøges behandling med

Inj. Rituximab 1 g i.v. x 2 med 14 dages mellemrum

eller

Inj. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/uge i.v. i 4 uger.

Det er uvist, hvorvidt CD19 niveauet kan anvendes til monitorering af rituximabs behandlingseffekt

I de publicerede behandlingsserier (43-46) er der både anvendt Rituximab som monoterapi og med samtidig prednisolonbehandling. I de beskrevne studier er patienterne typisk bragt i remission ved behandling med prednisolon på tidspunktet for Rituximab-administrationen, men i et enkelt studie er dette ikke tilfældet.

Ved steroiddependent sygdom opnås remission hos cirka 80 %.

Ved nyt relaps kan fornyet Rituximab-kur overvejes.

Arbejdsgruppen anbefaler, at man primært forsøger behandling med CNI grundet bivirkninger til de cyclophosphamidbaserede behandlingsregimer og fortsat utilstrækkelig dokumentation for brugen af rituximab.

## Fokal segmental glomerulosclerose (FSGS)

### Introduktion

FSGS defineres ved tilstedeværelsen af sclerose i dele af nogle glomeruli ved lysmikroskopi (47). FSGS inddeles i 5 histologiske typer (Columbia Klassifikation) (48-50), som baseres på lokalisationen af de segmentale læsioner i glomerulus; perihilær/cellulær/collapsing/tip/NOS (not other specified). NOS type udgør mere end 50 % af alle FSGS. Ved EM er alle typer i varierende grad præget af at podocyt-fodprocesserne mister adhæsion til basalmembranen.

FSGS inddeles i primære/idiopatiske og sekundære/adaptive typer (tabel 1). Sekundær/adaptiv FSGS antages at være en følge af strukturel og funktionel tilpasning til øget intrarenal vasodilatation, øget kapillært tryk i glomeruli samt øget plasma flow. Adaptationen er betinget af reduceret antal nefroner og hæmodynamisk stress. Den perihilære variant er hyppigt associeret med adaptive forandringer, den kollapserende med virus og medikamina, mens tip læsion ses ofte sekundært til anden glomerulonephritis ved langvarigt nefrotisk syndrom.

Tabel 1:

### Mulige årsager til Sekundær FSGS (47)

1. Direkte påvirkning af podocytten:
  - a. Genetisk betinget (familiært, sporadisk, Charcot-Marie-Tooth)
  - b. Virus (Hepatitis C, parvovirus B19, HIV-associeret)
  - c. Medicin (fx anabolske steroider, lithium, bisfosfonater, heroin)
2. Adaptive forandringer sekundært til reduceret nephronmasse, fx
  - a. Reflux nefropati
  - b. Dysplasi/agenesi
  - c. Nyreducerende kirurgi
  - d. Andre nyresygdomme med reduceret funktionel nephronmasse
3. Glomerulær adaptation, fx
  - a. Diabetes
  - b. Hypertension
  - c. Adipositas
  - d. Nyretransplantation
4. Anden glomerulær sygdom – f.eks. IgA GN

FSGS kan debutere med varierende grader af proteinuri +/- nyrefunktionspåvirkning. Den idiopatiske type vil oftere have en mere pludselig debut med nefrotisk syndrom, mens den adaptive udvikles over længere tid, ofte kun med lettere grad af hypoalbuminæmi. Mikroskopisk hæmaturi ses hos 30-80 % (51).

Risikoen for ESRD er forskellig for de histologiske typer. Efter 2-5 år udvikles ESRD hos 50-70 % af patienter med den collapsing type, 6-24 % med tip læsion, 3 % med cellulær type, 25-37 % med perihilær og 35-45 % med NOS (49). Kliniske risikofaktorer er 1) graden af proteinuri, 2) nedsat nyrefunktion ved debut, og 3) manglende remission på behandling. For patienter der har vedvarende nefrotisk syndrom er risikoen for ESRD > 50 % efter 5 år (50).

Ved de fleste histologiske varianter er chancen for spontan remission lav, undtaget for FSGS med tip-læsion, hvor 20 - 25 % remitterer inden for de første 3-6 måneder. Ved tab af nyrefunktion er chancen for remission mindre, også for FSGS med tip-læsion.

#### Genetisk udredning:

Hos patienter med familiær FSGS og debut som barn eller tidligt i voksenalderen, kan man overveje genetisk udredning (52).

I forbindelse med forberedelse til transplantation vil eventuel udredning være rimelig og kan være vejledende for risikoen for recurrens i den transplanterede nyre.

#### Immunsuppressiv behandling:

Indikation for immunsuppressiv behandling er nefrotisk syndrom og idiopatisk FSGS.

Dokumentationen for immunsuppressiv behandling er dårlig med kun få og små RCT, hvor mange studier ikke skelner mellem primær og sekundær FSGS.

Monoterapi med tabl. Prednisolon 1 mg/kg (max. 75 mg) i 2-6 mdr. inducerer remission (komplet eller partiel) hos 60-70 %. Dosis aftrappes med 5-10 mg pr uge. Varigheden af højdosis-prednisolon har betydning for behandlingseffekten. Hvis der ikke er reduktion i albuminurien efter 8 uger opnås sjældent effekt ved længere varende prednisolon behandling (47;51).

CNI (dosis se nedenfor) kan overvejes som 1. valg hos udvalgte patienter, hvor steroiddosis ønskes begrænset (fx diabetes, adipositas, osteoporose).

#### Behandling af relaps

Der anbefales fornyet behandling med prednisolon, hvis der primært var god effekt, og behandlingen var veltolereret (47;51). Alternativt anbefales CNI-baseret behandling i form af

Enten Tacrolimus, startdosis 0,1 mg/kg/dag.

Terapeutisk niveau 5-10 µg/l.

Eller Cyclosporin, startdosis 3-5 mg/kg/d.

Terapeutisk niveau (C0-værdi) 125-225 µg/l.

+ Tabl. prednisolon 0.15 mg/kg/dag i 4-6 mdr., derefter udtrapning.

Behandlingen fortsættes indtil respons, og aftrappes herefter til lavest mulig dosis uden tegn til recidiv.

Behandlingsvarigheden er ofte årevis.

Ved fravær af respons på behandlingen efter 3-4 mdr. ophøres behandlingen

#### Steroid – dependent/resistent FSGS

FSGS patienter betragtes som værende steroid-dependente, hvis der er  $\geq 2$  relaps under eller indenfor 2 uger efter ophør af prednisolonbehandlingen, og som steroid-resistente ved vedvarende proteinuri trods behandling med højdosis-prednisolon > 16 uger

Som 1. valg til behandling af steroid-dependent og steroid-resistent FSGS anbefales CNI.

Der er få studier, der tyder på, at brugen af alkylerende midler har højere remissionsrate, men længere tid til remission og med højere relapsrate, og derfor anbefales det ikke som 1.-valgsbehandling, også i lyset af den mere alvorlige bivirkningsprofil. Kan dog anvendes som 2. valg.

#### Andre immunsuppressiva

Der er meget begrænset viden om brugen af andre immunsuppressiva til behandling af FSGS.

## Membranøs nefropati

### Introduktion

Diagnosen membranøs nefropati (MN) stilles på baggrund af en nyrebiopsi, hvor man karakteristisk ser basalmembranfortykkelse og granulære IgG og C3 aflejringer (IF/EM) i glomeruli.

Sygdommen præsenterer sig med albuminuri (proteinuri), ofte som nefrotisk syndrom, med eller uden nyrefunktionspåvirkning.

I 70-80 % af tilfældene drejer det sig om en primær MN (idiopatisk), resten er sekundære til cancer, anden autoimmun sygdom, infektioner eller medicin.

I 60-70 % af tilfældene er *idiopatisk MN (IMN)* karakteriseret ved tilstedeværelsen af anti-PLA2R antistof i plasma (53;54).

IgG depoterne i nyrene er typisk IgG4 ved IMN modsat typisk IgG1 ved sekundær form (55).

Hos alle med biopsiverificeret MN, hvor der ikke umiddelbart er mistanke om sekundær MN, anbefales undersøgelse for anti-PLA2R antistof.

Ved positiv anti-PLA2R antistof er der med stor sandsynlighed tale om idiopatisk MN. Patienten behøver formentlig ikke at blive udredt yderligere, hvis ikke andet taler herfor.

Ved negativ anti-PLA2R antistof kan der være tale om idiopatisk eller sekundær MN og patienten skal udredes grundigt med henblik på sekundær årsag.

Det er endnu ikke helt klart, hvordan/om anti-PLA2R-titeren kan anvendes i monitorering af evt.

behandling, men faldende mængde anti-PLA2R antistof er associeret med aftagende sygdomsintensitet og i tilfælde af remission forsvinder antistoffet ofte måneder forud for proteinurien (54;56;57). Tillige synes anti-PLA2R status ved afslutningen af behandlingen at være associeret med risiko for relaps, således at patienter, som var anti-PLA2R positive ved behandlingsstart og som er blevet negative under behandlingen har lille risiko for relaps, mens de patienter som fortsat er positive har stor risiko for relaps (58).

Ved nydiagnosticeret, idiopatisk anti-PLA2R positiv MN anbefales kontrol af anti-PLA2R antistof efter 3, 6 og evt. 12 mdr., samt igen ved tegn på relaps af sygdommen. Hvis anti-PLA2R antistof bliver negativ eller titeren falder, taler dette for at den iværksatte behandling virker og behandlingsstrategien fastholdes. Hvis der ingen ændring er i titeren af anti-PLA2R antistof efter 6 mdr. og fravær af klinisk behandlingsrespons, må anden behandling overvejes. Hvis der i denne situation *ikke* er iværksat immunsuppressiv behandling, er spontan remission mindre sandsynlig, og immunsuppressiv behandling bør overvejes.

Andre diagnostiske antistoffer er undervejs.



## Immunsuppressiv behandling

Indikation for immunsuppressiv behandling ved IMN er tilstedeværelse af nefrotisk syndrom og et af følgende:

- Persisterende nefrotisk syndrom **og** albuminuri > 50 % af udgangsniveauet trods behandling med ACE-hæmmer/AT2-antagonist og optimal blodtryksregulering (< 130/80 mmHg) i mindst 6 mdr.
- Svære symptomer relateret til det nefrotiske syndrom
- Progredierende nyreinsufficiens (serum-kreatinin > 30 % af udgangsniveau efter 6-12 mdr.)

Ved eGFR persisterende < 30 ml/min *og* betydelig kronicitet i nyrebiopsi bør immunsuppressiv behandling som oftest ikke opstartes.

Ved sekundær MN behandles tilgrundliggende lidelse.

### Immunsuppressive behandlingsoptioner:

Der er ingen undersøgelser endnu, der viser hvilken immundæmpende behandling, der er optimal. Der vil for alle herunder nævnte regimer opnås en remissionsrate på 70 %. Der er dokumentation for bevarelse af nyrefunktionen efter 10 år ved behandling med cyclophosphamid, mens opgørelserne for CNI og Rituximab er af kortere varighed. Rituximab opgørelserne er primært hos patienter, som er anti-PLA2R positive, hvorimod anti-PLA2R ikke er bestemt ved de andre behandlingsstudier.

#### 1. *Cyclophosphamid*

Der er dokumentation for, at 6 måneders behandling med alkylende stoffer (Cyclophosphamid, chlorambucil) (59;60) øger chancen for remission og nedsætter risikoen for nyrefunktionsstab og ESRD.

Det bedst dokumenterede behandlingsregime er den modificerede "Ponticelli"-protokol, som består af alternerende oral cyclophosphamid og højdosis steroid. Af praktiske grunde og da mange patienter oplever mange bivirkninger i forbindelse med den modificerede "Ponticelli"-protokol, anvendes daglig oral cyclophosphamid kombineret med daglig oral prednisolon af mange som alternativ. Der er dog ikke den samme dokumentation for effekt ved denne behandlingsstrategi.

Behandlingsregime baseret på daglig oral Cyclophosphamid:

Cyclophosphamid pr. os (tabl. Sendoxan<sup>®</sup>) 1-2 mg/kg/dag 3-6 mdr.

+ Prednisolon 0,5 mg/kg/dag i 4 uger, derefter ned- og udtrapning,  
evt. med inj. Methylprednisolon 1 g i.v. dagligt i 3 dage ved start på 1., 3. og 5. måned.

## 2. *Calcineurin-inhibitor (CNI)*

Der er dokumentation for, at CNI øger chancen for remission sammenlignet med ingen behandling.

I de fleste studier og opgørelser er anvendt cyclosporin, men tacrolimus har også effekt. CNI er ikke så effektivt som alkylende stof (59), og der er stor risiko for relaps ved ophør af behandlingen. Noget tyder på, at behandlingseffekten er øget ved samtidig behandling med steroid, men i det originale behandlingsforsøg med tacrolimus blev dette anvendt som monoterapi (61).

Anbefalede behandlingsregimer ved brug af CNI:

Cyclosporin pr. os (tabl. Sandimmun Neoral<sup>®</sup>), startdosis 3-5 mg/kg/dag.

Terapeutisk niveau (C0-værdi) 125-225 µg/l i 3-6 mdr., derefter nedtrapning med 25 % pr. måned til 50 % af initial dosering. Dosis fastholdes i 12 mdr., hvorefter behandling evt. seponeres eller aftrappes til lavest mulige vedligeholdelsesdosis.

+ tabl. Prednisolon 0,15 mg/kg/dag i 3-6 mdr., derefter af- og udtrapning.

Hvis Cyclosporin ikke tåles:

Tacrolimus pr. os (tabl. Prograf<sup>®</sup>), startdosis 0.05 mg/kg/dag. Terapeutisk niveau 3-5 µg/l. I tilfælde af manglende effekt efter 2 mdr. øges dosis sv.t. et terapeutiske niveau på 5-8 µg/l.

Behandlingsvarighed 12 mdr. og derefter lavest mulige vedligeholdelsesdosis eller evt. seponering.

## 3. *Rituximab*

Der er flere case-reports og ikke-randomiserede kohortestudier, som tyder på en lige så god effekt af rituximab som cyclophosphamid med samtidig færre bivirkninger (62). GEMRITUX-studiet viste, at supplement med rituximab er bedre end non-immunsuppressiv, antiproteinurisk behandling alene (63). Der findes for nuværende ingen randomiserede studier, hvor rituximab er sammenlignet med cyclophosphamid. Derfor kan rituximab endnu ikke som udgangspunkt anbefales som 1. valgs behandling.

Det anbefales, at patienter med behandlingsrefraktær eller hyppigt relapserende sygdom kan forsøges behandlet med Rituximab med enten

Inj. Rituximab 1 g iv x 2 med 14 dages mellemrum

eller

Inj. Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>/uge i.v. x 4 med 8 dages mellemrum (63)

Det er uvist, hvorvidt CD19 kan anvendes til monitorering af behandling med rituximab.

I de publicerede behandlingsserier er der ikke anvendt samtidig prednisolonbehandling (62).

Ved relaps efter immunsuppressiv behandling anbefales samme immunsuppressive behandlingsregime, som anvendt primært, dog under hensyn til bl.a. den kumulerede mængde cyclophosphamid, hvor hurtigt relapset indtræffer efter endt immunsuppressiv behandling, bivirkninger til behandling etc.

# Membranoproliferativ glomerulonephritis

## Introduktion

Membranoproliferativ glomerulonephritis (MPGN) er defineret ved et lysmikroskopisk billede med proliferativ glomerulonephritis og dobbeltkonturering af basalmembranen.

Klinisk præsenterer sygdommen sig ved proteinuri i forskellige grader, evt. som nefrotisk syndrom. Hos patienter med aktiv sygdom tillige med mikroskopisk hæmaturi. Nyrefunktionen kan være påvirket.

Traditionelt blev MPGN klassificeret i MPGN type I-III på baggrund af det elektronmikroskopiske billede. Denne klassifikation er blevet erstattet af en ny klassifikation, som mere lægger vægt på immundepoternes kvalitet.

### 1. *Immunkompleks-medieret MPGN*

Karakteriseret ved tilstedeværelsen af immunglobuliner og komplementkomponenter i glomeruli.

Typisk er der ved disse tilstande lav C4 og lav/normal C3 komplementfaktorer i blodet.

Kan være *primær* (idiopatisk) eller oftere *sekundær* til

- anden *autoimmun* sygdom (typisk SLE, RA eller Sjøgrens syndrom)
- *infektion* (typisk hepatitis B/C, endocarditis, shunt nephritis, abscesser)
- *malignitet* (typisk plasmacellesygdom)

### 2. *Komplement-medieret MPGN*

Sygdommene er karakteriseret ved deponering af C3 i glomeruli uden eller med minimal immunoglobulin-aflejring. Der henvises til klinisk retningslinje for "C3 glomerulopati".

### 3. *MPGN uden immunoglobulin/komplementaflejring*

Sjælden tilstand, men ses typisk sekundær til fx

- Kroniske trombotiske mikroangiopatier
- Protrombotiske tilstande i øvrigt
- Transplant glomerulopati

## Behandling:

Hvis MPGN er sekundær til anden tilstand behandles denne.

Der findes ingen randomiserede studier vedrørende behandling af idiopatisk immunkompleks-medieret MPGN, og dokumentationen for forskellige typer af behandling er nærmest ikke eksisterende.

Følgende retningslinjer foreslås af arbejdsgruppen for nuværende:

Non-nefrotisk proteinuri + stabil nyrefunktion

Konservativ behandling med ACE-hæmmer/AT2-antagonist. BT niveau 130/80.

Nefrotisk syndrom eller progredierende nyrefunktion.

Immunsuppression kan overvejes i form af glukokortikoid (startdosis prednisolon 1 mg/kg/dag, max 75 mg/dag) +/- cyclophosphamid (1-2 mg/kg/dag) eller MMF (500-1000 mg x 2/dag) i 3-6 mdr.

Ved manglende respons heraf kan forsøges CNI eller Rituximab, begge i kombination med prednisolon.

Hurtigt progredierende nyrefunktionspåvirkning, specielt ved tilstedeværelsen af friske halvmåner i biopsi

Der kan forsøges behandling med oral cyclophosphamid (1-2 mg/kg/dag) eller MMF (500-1000 mg x 2/dag) kombineret med glukokortikoid (startdosis prednisolon 1 mg/kg/dag, max 75 mg/dag).

Ved udtalte kroniske forandringer i biopsien bør behandling formentlig ikke påbegyndes.

## C3-glomerulopati (C3G)

C3-glomerulopati er en gruppe af sygdomme, som skyldes ukontrollabel øget aktivitet i den alternative pathway af komplementsystemet.

Sygdommene er karakteriseret ved aflejring af C3 i glomeruli uden eller med minimal immunoglobulinaflejring.

C3-glomerulopatiene opdeles i Dense Deposit Disease (DDD) og C3-glomerulonephritis (C3 GN). Lysmikroskopisk ses mange forskellige former for histologiske forandringer i glomeruli. DDD har et karakteristisk elektronmikroskopisk billede med elektrontætte immundepoter, hvilket definerer tilstanden, mens alle andre C3-glomerulopatier klassificeres som C3 GN.

Sygdommene vil ofte være karakteriseret af systemiske tegn på øget aktivitet i den alternative pathway med nedsat C3 og normal C4. Der kan dog også godt forekomme normale niveauer af komplementfaktorerne.

Den øgede aktivitet i den alternative pathway skyldes enten arvelige faktorer med mutationer i forskellige komplementregulatorgener eller erhvervede autoantistoffer (fx C3 Nephritisk faktor). C3-glomerulopati kan være sekundær til anden lidelse (plasmacellesygdom, malignitet, SLE eller anden autoimmun tilstand).

For nuværende bør udredning af C3 glomerulopati som minimum inkludere:

- C3 Nefritisk Faktor
- C5b-9 (MAC)
- Komplementfaktor H, I og B
- Antistoffer mod komplementfaktor H
- Genetisk analyse af komplementrelaterede gener
- Evt. komplementaktivitetsanalyser

Analyserne kan samlet bestilles på Klinisk Immunologi, Klinisk Immunologisk Afdeling, Rigshospitalet.

### Behandling:

Behandlingen af C3 glomerulopatier er dårligt dokumenteret. Der findes ingen randomiserede undersøgelser.

Et retrospektivt studie (64) har vist en effekt af MMF kombineret med prednisolon i forhold til anden immunsuppression, inklusiv cyclophosphamid, og ingen immunsuppression ved C3 GN. Dosis af MMF var typisk 500 – 1000 mg x 2 og startdosis prednisolon 1 g/kg/dag med langsom nedtrapning til 2,5 – 5 mg/dag.

Der er publiceret en enkelt open-label trial og flere case reports (reviewed in (65)) om brugen af eculizumab ved C3G. Effekten beskrives generelt som relativ god, både klinisk og histologisk, om end der må mistænkes en vis grad af publikationsbias.

Ved behov for immunsuppressiv behandling (progredierende nyreinsufficiens og/eller proteinuri og nyrebiopsi med proliferativ GN) anbefaler arbejdsgruppen på nuværende tidspunkt:

*Non-nefrotisk proteinuri + stabil nyrefunktion:*

Konservativ behandling med ACE-hæmmer/AT2-antagonist. BT-niveau 130/80.

*Nefrotisk syndrom eller progredierende nyrefunktion:*

MMF 500 – 1000 mg x 2 + prednisolon 1 mg/kg/dag med langsom nedtrapning

Ved dårligt behandlingsrespons anbefales ny biopsi.

Ved manglende behandlingsrespons kan forsøges Eculizumab (specielt ved manglende tilstedeværelse af autoantistoffer og/eller ved sygdomsrelaterede genmutationer/-polymorfier) eller Rituximab (specielt ved tilstedeværelse af autoantistoffer).

## Lupus nephritis

### **Introduktion**

Diagnosen systemisk lupus erythematosus (SLE) kan stilles på baggrund af SLICC kriterierne.

#### SLICC kriterier 2012 (66).

Kliniske kriterier:	
1. Akut kutan lupus	Fx. Sommerfugleeksantem, lysoverfølsomhed, subakut lupus
2. Kronisk kutan lupus	Fx. Diskoid lupus, pernio, lupus panicullitis
3. Sår i mundhule eller næse	Slimhindsår i gane, tunge, kind eller næse
4. Diffus alopeci	Diffus udtynding uden ardannelse
5. Synovitis	≥2 ømme eller hævede led, samt > 30 min morgenstivhed.
6. Serositis	Pleuritis, pericarditis
7. Nefropati	Døgnurin ≥ 0,5 g/d eller erythrocyt cylindre
8. Neurologisk	Kramper, psykoser, akut encephalpati, perifer neuropati
9. Hæmolytisk anæmi	
10. Leukopeni	< 4*10 <sup>9</sup> /l leukocytter eller lymfopeni < 1*10 <sup>9</sup> /l
11. Thrombocytopeni	< 100*10 <sup>9</sup> /l
Immunologiske kriterier:	
1. Anti-nukleære antistof (ANA)	
2. Anti-dsDNA antistof	> øvre normalområde, dog *2 for Elisa
3. Anti-Sm antistof	
4. Anti-fosfolipid antistof	Lupus antikoagulans, falsk positiv syphilis test, anti-kardiolipin antistof eller anti β <sub>2</sub> -glycoprotein antistof
5. Hypokomplementæmi	Nedsat C3, C4 eller total hæmolytisk komplement (CH50)
6. Positiv direkte antiglobulin test	Direkte antiglobulin test (tidligere Coombs test) uden samtidig hæmolyse

*Mindst 4 delkriterier skal være opfyldt over tid, dog mindst ét klinisk kriterie og mindst ét immunologisk.*

*Ved histologisk påvisning af forandringer forenelig med lupus nephritis (LN) samtidig med enten anti-dsDNA antistof eller antinukleært antistof (ANA) er de diagnostiske kriterier for SLE opfyldt (67).*



LN manifesterer sig klinisk ved med albuminuri, +/- mikroskopisk hæmaturi og evt. nyreinsufficiens. Nyrebiopsi anbefales hos patienter med kendt SLE samt albuminuri > 0,4 g/d (proteinuria >0,5 g/d), hæmaturi og/eller påvirket nyrefunktion.

LN klassificeres i henhold til ISN-RPS klassifikationen

(<http://jasn.asnjournals.org/content/15/2/241.full.pdf+html>). Den histologiske inddeling af sygdommen er vejledende for behandlingen. Ved nyrebiopsi findes immunkompleks glomerulopati med nedslag af immunglobulin og komplement, samt celleproliferation og -infiltration. LN inddeles i 6 klasser efter immundepoternes lokalisering og de histologiske karakteristika, idet der også kan ses kombinationer. Læsioner kan inddeles i akutte og kroniske. Trombotisk mikroangiopati (TMA), vasculitis eller tubulointerstitielle læsioner indgår ikke i klassifikationen, selv om de alle har prognostisk og behandlingsmæssig betydning. LN klasse III og IV har en dårligere renal prognose end klasse I, II og V. Efter 15 år har 10-30 % af patienter med klasse III og IV udviklet terminal nyreinsufficiens.

Målet for behandlingen er bevarelse af nyrefunktionen, reduktion af sygdomsaktivitet og forebyggelse af flare. De kliniske mål er således komplet, renal remission med ACR <30 mg/g og normal/nærmormal nyrefunktion samt immunologisk remission (normalisering af anti-DNA, komplementfaktorer, CRP). Partiel remission defineres som reduktion af albuminurien til < 50 % af udgangsniveauet og i tilfælde af nefrotisk niveau ved debut desuden reduktion til subnefrotisk niveau. Partiel remission skal gerne opnås inden 6 måneder og ikke senere end 12 måneder efter behandlingsstart.

#### Behandling:

##### Adjuverende behandling:

Hydroxychloroquin 200-400 mg x 1 er basisbehandling til alle patienter. Ved eGFR < 30 ml/min foreslås halvering af dosis.

Acetylsalicylsyre til alle med anti-fosfolipid antistoffer. Efter tromboemboliske tilfælde gives regelret antikoagulationsbehandling.

Kolesterolsænkende behandling anbefales ved S-LDL kolesterol > 2.6 mmol/l. Kan overvejes uden dyslipidæmi, da risikoen for kardiovaskulær event er 5-8 gange baggrundsbeholdningen.

##### Immundæmpende behandling:

##### *Induktionsbehandling*

Der er normalt ikke indikation for behandling af **klasse I+II**, da der ofte ikke er tab af nyrefunktion over tid og der foreligger ikke randomiserede studier af behandling af disse tilstande. Ved vedvarende albuminuri > 0,8 g/d (proteinuri >1,0 g/d) under pågående RAS-blokade kan man overveje prednisolon (0.25-0.5 mg/kg/d) i en kort periode. Prednisolonbehandlingen kan suppleres, eventuelt erstattes med azathioprin i prednisolonbesparende øjemed.

**Klasse III+IV** med akutte læsioner samt ved tilstedeværelse af TMA eller vasculitis. Der er to traditionelle behandlingsregimer til LN klasse III+IV, som hos kaukasere ligestilles med hensyn til effektivitet; Cyclophosphamid-baseret og MMF-baseret (se herunder) immunsuppression. Hvis der ikke opnås remission på den ene behandling, kan der skiftes til den anden (68).

Cyclophosphamid givet som 500 mg iv hver 14 dage til en samlet kumulativ dosis på 3 g (6 doser) i løbet af 3 måneder (Euro-lupus regimet).

eller

MMF 1 g/d (delt på 2 – 3 daglige doser), der øges over 14 dage til 3 g/d, hvis det tolereres.

Hvis der er tegn på svær nyreaffektion (fx hastigt aftagende nyrefunktion, halvmåner eller fibrinoid nekroser) kan man vælge at give højere iv dosis cyclophosphamid (0,75-1.0 g pr mdr. i 6 måned, NIH-regime). Det skal bemærkes, at ved eGFR < 30ml/min er kun højdosis cyclophosphamid brugt i randomiserede studier. Data vedr. effekten af MMF er baseret på posthoc-analyser, men umiddelbart synes virkningen at være sammenlignelig med cyclophosphamid.

Prednisolondosis ved de to regimer er identisk. Iv methylprednisolon 500 mg i 3 dage fulgt af tablet prednisolon 0,5 mg/kg/d. Der stiles mod prednisolon dosis på =<10 mg ved måned 4-6. Ved klinisk svær sygdom kan man evt. starte med 0,7-1 g/kg/d i.v..

Ved tilstedeværelse af TMA og samtidig hastigt tab af nyrefunktion kan plasmaferese overvejes.

**Klasse V** behandles primært som klasse III+IV med MMF. Ved manglende effekt kan behandlingen suppleres med calcineurin-inhibitor, og af disse er der størst erfaring med tacrolimus. Euro-Lupus regimet er ikke undersøgt ved denne histologiske klasse.

#### *Vedligeholdelsesbehandling*

Efter remission forsættes MMF (fx 2 g/d) i minimum 3 år eller alternativt azathioprin (2 mg/kg/d). Ofte vil der være behov for at forsætte immundæmpende behandling i længere tid. Dosis kan forsøges reduceret alt efter det klinisk forløb (69).

Typisk med reduktion af prednisolon dosis fra uge 4. Nogle patienter får flare, når prednisolon reduceres og har behov for fortsat prednisolon, oftest i dosis på 5-7,5 mg prednisolon/d.

Der anbefales kontrol hver 2.-4. uger i de første 2-4 måneder afhængig af respons på behandlingen, både ved debut af sygdommen og ved flare. Der vil næsten altid være brug for livslang kontrol med interval på op til 3-6 måneder.

### Refraktær sygdom

Der findes ingen systematiske studier af behandlingen ved refraktær sygdom.

Tacrolimus er i studier, anvendt på primært asiatiske populationer, vist at kunne inducere remission med samme hyppighed som MMF og bedre end iv cyclophosphamid. Der er dog i et enkelt studie fundet øget risiko for renalt flare ved behandling med tacrolimus sammenlignet med MMF (70). Det er uafklaret, om kombinationsbehandling med MMF og tacrolimus er bedre end enkeltstofferne alene som induktionsbehandling. Tacrolimus kan overvejes hvis der ikke opnås remission på et eller to af de ovennævnte regimer. Dosis tacrolimus 0,06-0,1 mg/kg/d, s-tacrolimus niveau 5-7 ng/l

Rituximab er i flere case-serier vist at kunne inducere remission hos et flertal af patienter med nyreinvolvering. Dosis, timing og, om det skal gives som monoterapi eller med prednisolon og MMF, er uafklaret. Et randomiseret studie med Rituximab som add-on til MMF viste ikke øget hyppighed af remission sammenlignet med MMF alene (71).

Graviditet hos en patient med LN skal følges i tæt samarbejde med obstetrikere og rheumatologer.

## ANCA-associeret glomerulonephritis

### Introduktion

Småkarsvasculitis har traditionelt været klassificeret på baggrund af de histologiske læsioner i mikroskopisk polyangiitis (MPA), granulomatøs polyangiitis (GPA) og eosinofil granulomatøs polyangiitis (EGPA), men organinvolvering, risiko for relaps og association til forskellige gener er tættere korreleret til ANCA type (MPO- og PR3-ANCA) end den traditionelle klassificering i MPA og GPA, og derfor giver det mest mening at klassificere sygdommene efter ANCA-type (Hilhorst et al., JASN 2015). Den initiale diagnostik er ofte kompliceret af en broget sygdomshistorie, og renal småkarsvasculitis forekommer også i fravær af positiv ANCA.

Typisk har patienter med småkarsvasculitis haft en længere periode (uger-mdr.) med almene symptomer (træthed, muskel-/ledsmerter, feber, vægttab etc.) og med symptomer fra flere organer (typisk led, hud, øvre og nedre luftveje). Ved nyrepåvirkning ses progredierende nyreinsufficiens med proteinuri og mikroskopisk hæmaturi. Patienterne kan dog også ses med lokaliseret sygdom, fx med lokaliseret involvering af næse-svælg rummet eller med renal-limited sygdom.

Der er ingen officielle diagnostiske kriterier for småkarsvasculitis, men undersøgelse af ANCA med ELISA (72) og biopsi af involverede organer, specielt nyrerne, gøres på vide indikationer og er essentielle for diagnosen. *Alle patienter med formodet småkarsvasculitis og mistanke om nyreinvolvering (hæmaturi, albuminuri og/eller tiltagende nyreinsufficiens) bør henvises til nefrologisk afdeling.*

Ved nyrebiopsi ses en pauci-immun, fokal- eller diffus nekrotiserende vasculitis, evt. med halvmånedannelse og/eller granulomer. Afventen af nyrebiopsi må ikke forsinke behandling ved mistanke om svær sygdom.

Ved samtidig forekomst af ANCA og anti-GBM er prognosen, specielt for nyrerne, dårligere og behandlingen følger behandlingen af anti-GBM sygdom.

Vigtige differentialdiagnoser er infektiøse tilstande (f.eks. endocarditis og lungetuberkulose), hvor ANCA kan være "falsk" positiv (73), samt vasculitis sekundært til medicin. Yderligere kan vasculitis optræde sammen med anden primær autoimmun sygdom, specielt SLE, RA og Mb. Sjögren. Paraneoplastisk, systemisk vasculitis er sjælden, og behandling f.eks. af hastigt progredierende glomerulonephritis bør ikke afvente længerevarende, onkologisk udredning.

## Behandling

Behandling og opfølgning af småkarsvasculitis afhænger af omfanget og karakteren af organmanifestationerne (74;75). Mange patienter har alvorlige bivirkninger til behandlingen, inklusive svære infektioner og sene komplikationer i form af malignitet (76). Det er derfor vigtigt at skelne mellem manifestationer af aktiv sygdom, som kræver immunsuppressiv behandling, og følger af tidligere sygdom eller bivirkninger til behandling, som ikke skal behandles med immunosuppression (77).

Der skelnes mellem remissionsinducerende behandling og vedligeholdesbehandling. Remission betyder i praksis fravær af klinisk erkendelig aktiv sygdom på den aktuelle behandling, men der er ingen entydig definition (78)

### Remissionsinducerende behandling

Standardbehandlingen er kombination af **cyclophosphamid** og **prednisolon**. **Plasmaferese** anvendes hyppigt som supplerende behandling.

#### 1. *Cyclophosphamid*

Cyclophosphamid kan gives peroralt og som puls intravenøst (9). Den samlede dosis efter 3 måneder er lavere ved pulsbehandling end ved peroral behandling. Intravenøs puls og peroral behandling er lige gode til at opnå remission (79), men pulsbehandling synes forbundet med større risiko for relaps (80) og måske er der en omvendt sammenhæng mellem dosis af cyclophosphamid og relapsrisiko (81). Der bør tilstræbes en samlet (livstids) cyclophosphamid-dosis under 36 g (82), da større dosis er forbundet med øget risiko for malignitet.

Cyclophosphamid gives til klinisk remission og som hovedregel i mindst tre måneder og højst 6 måneder.

Clearance af cyclophosphamid er nedsat ved nedsat GFR (83) og dosis justeres i forhold til nyrefunktion og alder, samt reduceres ved knoglemarvssuppression og infektion. Forslag til dosering findes i **bilag 1**. Cyclophosphamid elimineres i et vist omfang under dialyse og intravenøs administration skal derfor gives efter dialyse og evt. plasmaferese.

#### 2. *Glukokortikoider*

Behandlingen kan indledes med methylprednisolon infusion (0.25 – 1 g/dag) i op til 3 dage (9). Effekten af dette er dog ikke dokumenteret ved randomiserede studier og synes at give højere risiko for udvikling af diabetes og infektioner (84).

Prednisolon doseres efter vægt, idet der almindeligvis indledes med 1 mg/kg/dag (maks. 75 mg/dag) med aftrapning til 5 mg over 3-6 måneder. Et forslag til aftrapning over 6 måneder fremgår af **bilag 2** (85).

### 3. *Plasmaferese*

Kan anvendes som supplement under remissionsinduktion, hvis der er hastig progression eller anden aggressiv sygdom. Bør især overvejes ved lungeblødning og ved hurtigt progredierende nyreinsufficiens.

Der stiles mod plasmaudskiftning på 60 ml/kg (mindst 3 l pr. seance) og mod omkring 7 behandlinger over en 14 dages periode. Ved blødninger i lunger bruges FFP som erstatningsvæske, og/eller citrat som antikoagulation.

#### Alternativ eller supplerende remissionsinduktion ved svær eller resistent sygdom

Ved svær sygdom, som er resistent overfor cyclophosphamid og evt. plasmaferese eller hvor cyclophosphamid ikke kan anvendes, overvejes Rituximab. Man bør tillige søge efter årsager til refraktær sygdom, især infektion og malignitet.

### 4. *Rituximab*

Gives som alternativ til cyclophosphamid, hvis cyclophosphamid er kontraindiceret eller skønnes uhensigtsmæssigt, eller som supplement til cyclophosphamid ved svær, refraktær sygdom.

Rituximab er i to kontrollerede undersøgelser (RAVE og RITUXIVAS) fundet at være ligeværdig til cyclophosphamid til remissionsinduktion, og måske bedre end cyclophosphamid ved relaps (86;87). Der er dog visse forbehold. I RAVE havde alle patienter enten normal eller relativ god nyrefunktion (creatinin-clearance 55-70 ml/min, mens patienterne i RITUXIVAS havde noget dårligere nyrefunktion (median eGFR 18 ml/min), men til gengæld fik de samtidig induktionsbehandling med cyclophosphamid.

Standarddosering af rituximab er 4 doser af 375 mg/m<sup>2</sup> med en uges mellemrum, men der kan også gives 1 g evt. gentaget efter 14 dage. Det anbefales, at der samtidig gives prednisolon som doseres som ved behandling med cyclophosphamid.

Rituximab fjernes ved plasmaferese, og der bør gå to døgn efter rituximab-infusion til plasmaferese behandling.

### Alternativ/supplerende remissionsinduktion

#### 5. *Intravenøs immunoglobulin (88)*

Der gives 0,4 g/kg/dag i 5 dage efter hinanden (samlet dosis 2 g/kg). Patienten bør forinden undersøges for svær IgA-mangel, som er relativ kontraindikation. Gives som supplement i kombination med konventionel remissionsinduktion.

#### 6. *Mycophenolat mofetil (MMF)*

MMF i doseringen 2 g/dag med samtidig prednisolon kan anvendes, hvor behandling med cyclophosphamid ikke ønskes (74). Prednisolon doseres som ved behandling med cyclophosphamid.

EUVAS protokollen MYCYC sammenlignede MMF og cyclophosphamid til remissionsinduktion hos patienter, som ikke havde hurtigt aftagende nyrefunktion eller terminalt nyresvigt (89). I MYCYC opnåede 66 % af patienterne remission med MMF versus 69 % med iv. Cyclophosphamid (90). Imidlertid viser 18 måneders opfølgning flere relapser ved MMF.

### Vedligeholdelsesbehandling

Førstevalg er azathioprin i kombination med lavdosis prednisolon. Opstartes ved komplet remission, dog tidligst efter 3 måneder (91). Azathioprin opstartes umiddelbart efter ophør med peroral cyclophosphamid, og en uge efter sidste puls i.v. cyclophosphamid. Dosis er typisk 2 mg/kg, idet denne kan reduceres til 1-1.5 mg/kg hos ældre patienter og/eller patienter i risiko for svære bivirkninger.

Alternativt kan anvendes MMF (1-2 g/dag).

Remissionsbevarende behandling bør fortsætte i mindst 18 måneder efter remission (92) og muligvis op til 4 år, især ved PR3-AAV hvor risikoen for relaps er større end ved MPO-AAV. REMAIN studiet (93) har for nylig vist færre relaps, når azathioprin blev givet i 48 måneder sammenlignet med 24 måneder. Der var derudover bedre nyre-, men ikke patientoverlevelse, i observationstiden hos patienterne, som fik azathioprin i 48 mdr.

Prednisolon kan søges aftrappet efter 1 år.

Hos patienter med renal-limited sygdom og i kronisk dialyse, kan immunsuppression stoppes.

### Alternativ vedligeholdelsesbehandling (94)

Rituximab er brugt repetitivt som vedligeholdelsesbehandling, og effektiv kontrol (hos patienter som ikke er svært nyresyge) er beskrevet ved kontinuert behandling i op til 7 år (95). I MAINRITSAN studiet blev rituximab sammenlignet med azathioprin som vedligeholdelsesbehandling efter remissionsinduktion med cyclophosphamid. Færre patienter behandlet med rituximab udviklede relaps i løbet af 28 måneder efter remission end patienter behandlet med azathioprin (96). I MAINRITSAN blev der givet 500 mg hver 6. måned, men det er ikke endeligt afklaret om rituximab som vedligeholdelsesbehandling skal gives konsekutivt som i MAINRITSAN eller på baggrund af restitution af CD19+ B celler.

Hvis rituximab bruges som vedligeholdelsesbehandling, anvendes normalt ikke samtidig prednisolon.

Ved repetitivt brug kan immunglobulinniveauet i blodet blive lavt og ca. 10 % vil udvikle svær hypogammaglobulinæmi med P-IgG < 4g/l (97). P-IgG < 6 g/l ved start af behandlingen eller tidligere behandling med cyclophosphamid øger risikoen for hypogammaglobulinæmi

Det foreslås, at rituximab ikke anvendes ved P-IgG < 3 g/l grundet risiko for infektion. IgG substitution anbefales kun ved hypogammaglobulinæmi og samtidig tendens til infektion (98).

### Opfølgning og kontrol

Patienterne følges klinisk mindst hver 1.-2. uge til remission og derefter hver 1.-3. måned alt efter relapsrisiko/frekvens og sygdomsaktivitet.

Risiko for relaps er større ved PR3-ANCA-positivitet, og specielt hvis ANCA forbliver positiv eller stiger, og når immunsuppressionen aftrappes. Det skal dog understreges, at man ikke skal behandle udelukkende grundet ANCA stigning.

### Major relaps

Ved major relaps forstås ny eller forværret, organtruende sygdomsaktivitet efter induktion af remission. Denne kan omfatte nyrefunktionspåvirkning, lungeblødning, neurologiske symptomer, gastrointestinal vasculitis, hjertevasculitis, påvirket øjenfunktion eller andet som anses for umiddelbart truende.

Ved relaps bør omfanget af sygdomme klassificeres på ny. Evt. udløsende årsager til relaps, f.eks. infektion og malign sygdom, bør søges afdækket (9).



Behandling:

Følger principperne for induktionsbehandling ovenfor. Hvis major relaps følger kort efter remission kan alternativ (Rituximab) eller supplerende behandling (genoptagelse af cyclophosphamid, supplement med rituximab, plasmaferese og/eller intravenøs immunoglobulin) overvejes. Opmærksomhed bør henledes på den maksimale cyclophosphamid dosis. Øgning eller skift i remissionsbevarende behandling bør overvejes ved gentagne relaps.

Minor relaps

Ved minor relaps forstås tegn på sygdomsaktivitet, der ikke er omfattet af ovenstående.

Behandling:

Oftest kan dette behandles ved øgning i prednisolon (eks. 30 mg/dag), der aftrappes som initialt. Øgning eller skift i remissionsbevarende behandling bør, som ovenfor, overvejes ved gentagne relaps.

Ved symptomer fra øvre luftveje skal undersøgelse for og behandling af kronisk Staph. Aureus-infektion (næsepodning) foretages.

## Bilag 1

**Forslag til dosis for peroral og intravenøs cyclophosphamid** i forhold alder og nyrefunktion (doserne afrundes).

Alder	Peroral Cyclophosphamid (mg/kg) eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )		IV Cyclophosphamid (mg/kg) eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	
	>30	≤30	>30	≤30
<60	2	1.5	15	12.5
60-70	1.5	1.25	12.5	10
>70	1.25	1	10	7.5
Alternativt kan reduceret dosis anvendes i kombination med plasmaferese				
< 65	1,5	1,5		
> 65	0,50	0,50		

Intravenøs puls cyclophosphamid gives til tiden 0 og efter 2, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22 og 25 uger (i alt 10 behandlinger). Hvis remission indtræder indenfor 3 måneder, kan man skifte til vedligeholdelsesbehandling efter 13 uger.

### *Kombination af plasmaferese og lavdosis, oral cyclophosphamid*

Dette regime, som blev indført på Rigshospitalet og også anvendes på Herlev Hospital, omfatter kombinationen af 7 plasmafereser over 2 uger samt peroral prednisolon (1 mg/kg/dag) og lavdosis peroral Sendoxan jfr. tabellen ovenfor (typisk 100 mg/dag til pt. < 65 år og 50 mg/dag > 65 år, uden reduktion ved

nedsat nyrefunktion). Retrospektive opgørelser viser, at remission opnås svarende til EUVAS langtidsresultater med signifikant lavere antal af infektioner i induktionsperioden.

#### *Dosisreduktion ved knoglemarvssuppression*

- Ved leukopeni under  $4 \cdot 10^9/l$  pauseres oral cyclophosphamid. Behandlingen kan genstartes i reduceret dosis, når leukocyttallet er normaliseret. Dosisreduktion bør afhænge af graden af leukopeni
- Ved puls cyclophosphamid bestemmes leukocyttallet 1-3 dage før næste puls. Hvis leukocyttallet  $< 4 \cdot 10^9/l$  udsættes pulsen til leukocyttallet er normaliseret og dosis reduceres. Nadir i leukocyttallet bestemmes 10-14 dage efter puls, og hvis dette er lavere en  $3 \cdot 10^9/l$  bør næste dosis cyclophosphamid ligeledes reduceres afhængig af graden af leukopeni.
- Et faldende leukocyttal uden manifest leukopeni indikerer opfølgning hyppigere. Efter leukopeni bør leukocyttallet kontrolleres mindst 1 gang ugentligt.
- Tilsvarende dosisjusteringer bør overvejes ved trombopeni og ved hæmoglobinfall.

## Bilag 2

### Forslag til prednisolondosering i mg (efter PEXIVAS protokol)

	<50 kg	50-75 kg	>75 kg
Uge	MP puls (500 mg i.v./dag, maks. x3 )	MP puls (500 mg i.v./dag, maks. x3 )	MP puls (500 mg i.v./dag, maks. x3 )
1	50	60	75
2	50	60	75
3-4	40	50	60
5-6	30	40	50
7-8	25	30	40
9-10	20	25	30
11-12	15	20	25
13-14	12.5	15	20
15-16	10	10	15
17-18	10	10	15
19-20	7.5	7.5	10
21-22	7.5	7.5	7.5
23-52	5	5	5
>52	Evt. udtrapning		

## Anti-glomerulær basalmembran (Anti-GBM) antistof sygdom/Goodpastures syndrom

### Introduktion

Ved anti-GBM antistof sygdom angriber cirkulærende antistoffer alfa3-kæder af kollagen type IV i den glomerulære basalmembran.

Sygdommen er sjælden med en incidens på mindre end 1/mio./år. Sygdommen kan præsentere sig som ekstrakapillær glomerulonephritis med eller uden lungeinvolvering. Kombinationen ses hos 40-60 % af patienterne og betegnes Goodpastures syndrom ved lungeblødning og rapidly-progressive glomerulonephritis.

Ubehandlet sygdom har dårlig prognose førende enten til ESRD eller i tilfælde af Goodpastures syndrom til død.

### Diagnose

ELISA analyse af anti-GBM-antistoffer indgår i udredning af patienter med formodet glomerulonephritis, og skal altid tages ved reno-pulmonalt syndrom.

ANCA screening skal udføres samtidig, da op til 40 % af patienter med anti-GBM antistof sygdom, har samtidig ANCA-associeret vasculitis.

### *Nyrebiopsi*

- Lysmikroskopi: Ekstrakapillær glomerulonephritis
- Immunfluorescens: Typisk lineære IgG-aflejring i den glomerulære basalmembran

### Behandlingsindikation

Observationsstudier har vist, at både histologiske og kliniske parametre er af betydning for sygdomsprognose (99). Nyrebiopsi med affektion af 100 % glomeruli samt afhængighed af dialyse ved sygdomsdebut betragtes som meget dårlige prognostiske tegn. Arbejdsgruppen foreslår:

1. Alle patienter med lungeblødninger, uafhængigt af nyreinvolvering, behandles med både immunsuppression og PE

Rygestop anbefales i øvrigt på det kraftigste, da rygning er kraftigt associeret med aktivitet i sygdommen.

2. "Renal-limited" sygdom:

- a. uden dialysebehov, behandles som under 1.
- b. med dialysebehov og histologisk affektion af <100 % glomeruli er chancen for at genvinde nyrefunktion relativt lille (mindre end 10 %). Det må vurderes individuelt, om behandling skal iværksættes. Hvis man beslutter sig til at påbegynde behandling foreslås, at den udtrappes, hvis det ikke er tegn på bedring af nyrefunktionen efter 8 uger.
- c. patienter med dialysebehov og histologisk affektion af 100 % glomeruli (ved biopsi med  $\geq 8$  glomeruli), skal ikke immunsupprimeres eller behandles med PE.

### Behandling

Behandlingsvejledning beror på et lille randomiseret studie (17 patienter) og flere retrospektive rapporter. Der anbefales plasmaferese (PE) i kombination med immunsupprimerende behandling (100).

Obs! Der gives ikke rutinemæssig vedligeholdelsesbehandling med immunosuppression til forskel fra ANCA-associeret vasculitis, da relaps er meget sjældent forekommende ved anti-GBM sygdom.

- *Plasmaferese (PE)*

Daglig PE med 4 l udskiftnings volumen og 5 % humant albumin som erstatningsvæske. Anbefales fortsat til klinisk remission eller til anti-GBM-antistoffer er vedvarende lave/umålelige. Typisk er det nødvendigt med PE i 2-3-uger og sjældent længere.

Ved pågående blødning eller blødningsrisiko, anbefales FFP som erstatningsvæske.

- *Immunsuppressiv behandling*

Der foreligger ikke evidens for behandlingsvarighed og dosis af immunosuppression. Nedenstående anbefalinger gives på baggrund af publicerede erfaringer fra Hammersmith i London og er i overensstemmelse med KDIGO guidelines (1;100).

- *Glukokortikoid*

Methylprednisolon 500-1000 mg intravenøst i de første 3 dage, efterfulgt af tablet Prednisolon 1 mg/kg, højst 75 mg/d, som trappes langsomt ud i løbet af 6-9 måneder.

- *Cyclophosphamid*

Oral eller iv Cyclophosphamid i 3 måneder. Cyclophosphamid-dosis justeres for alder og nyrefunktion jvf. tabel ved ANCA-associeret vasculitis.

- *Rituximab*

Der er enkelte kliniske rapporter om succesfuld behandling af anti-GBM antistof sygdom med Rituximab (101). Rituximab-baseret immunsuppression kan tilbydes til patienter, hvor cyclophosphamid er kontraindiceret eller vurderes forbundet med uacceptable bivirkninger.

Der foreslås behandling med Rituximab i kombination med glukokortikoid (og PE), svarende til behandlingsregime anvendt ved ANCA-associeret vasculitis. Rituximab fjernes ved PE, og der skal gå mindst 48 timer fra rituximab er givet, til PE kan gennemføres.

#### Monitorering af anti-GBM-antistoffer

**Der foreslås kontrol af anti-GBM-antistoffer 2-3 gange ugentlig så længe plasmaferese pågår, dernæst hver uge i de første 4 uger, hver 2. uge i op til 3 måneder og derefter månedlig indtil immunsuppressiv behandling afsluttes**

## Reference List

- (1) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International* 2012;(2):139-274.
- (2) Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol* 2004 Oct;62(4):245-59.
- (3) Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013 Nov 14;369(20):1892-903.
- (4) Lionaki S, Derebail VK, Hogan SL, Barbour S, Lee T, Hladunewich M, et al. Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 Jan;7(1):43-51.
- (5) Mirrakhimov AE, Ali AM, Barbaryan A, Prueksaritanond S, Hussain N. Primary Nephrotic Syndrome in Adults as a Risk Factor for Pulmonary Embolism: An Up-to-Date Review of the Literature. *Int J Nephrol* 2014;2014:916760.
- (6) Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Oct 1;(10):CD005590.
- (7) Lapraik C, Watts R, Bacon P, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 Oct;46(10):1615-6.
- (8) Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 Jan 1;183(1):96-128.
- (9) Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2014 Dec;53(12):2306-9.
- (10) Guslandi M. Steroid ulcers: Any news? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013 Aug 6;4(3):39-40.
- (11) Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med* 1994 Dec;236(6):619-32.
- (12) Martinek J, Hlavova K, Zavada F, Seifert B, Rejchrt S, Urban O, et al. "A surviving myth"--corticosteroids are still considered ulcerogenic by a majority of physicians. *Scand J Gastroenterol* 2010 Oct;45(10):1156-61.
- (13) Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 1991 May 1;114(9):735-40.
- (14) Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 Apr;22(4):752-61.



- (15) Le W, Liang S, Chen H, Wang S, Zhang W, Wang X, et al. Long-term outcome of IgA nephropathy patients with recurrent macroscopic hematuria. *Am J Nephrol* 2014;40(1):43-50.
- (16) Cattran DC, Coppo R, Cook HT, Feehally J, Roberts IS, Troyanov S, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int* 2009 Sep;76(5):534-45.
- (17) Katafuchi R, Ninomiya T, Nagata M, Mitsui K, Hirakata H. Validation study of oxford classification of IgA nephropathy: the significance of extracapillary proliferation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Dec;6(12):2806-13.
- (18) Walsh M, Sar A, Lee D, Yilmaz S, Benediktsson H, Manns B, et al. Histopathologic features aid in predicting risk for progression of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Mar;5(3):425-30.
- (19) Haas M, Verhave JC, Liu ZH, Alpers CE, Barratt J, Becker JU, et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017 Feb;28(2):691-701.
- (20) Gutierrez E, Zamora I, Ballarin JA, Arce Y, Jimenez S, Quereda C, et al. Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2012 Oct;23(10):1753-60.
- (21) Rauen T, Eitner F, Fitzner C, Sommerer C, Zeier M, Otte B, et al. Intensive Supportive Care plus Immunosuppression in IgA Nephropathy. *N Engl J Med* 2015 Dec 3;373(23):2225-36.
- (22) Lv J, Zhang H, Wong MG, Jardine MJ, Hladunewich M, Jha V, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Clinical Outcomes in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017 Aug 1;318(5):432-42.
- (23) Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Dec;24(12):3694-701.
- (24) Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB, Andrulli S, Altieri P, Ponticelli C, et al. Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999 Mar 13;353(9156):883-7.
- (25) Ballardie FW, Roberts IS. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002 Jan;13(1):142-8.
- (26) Reid S, Cawthon PM, Craig JC, Samuels JA, Molony DA, Strippoli GF. Non-immunosuppressive treatment for IgA nephropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Mar 16;(3):CD003962.
- (27) Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrol Dial Transplant* 2003 Jul;18(7):1321-9.
- (28) Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis? *Kidney Int* 2001 Mar;59(3):823-34.
- (29) Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schonlein purpura. *Lancet* 2007 Mar 24;369(9566):976-8.

- (30) Goldstein AR, White RH, Akuse R, Chantler C. Long-term follow-up of childhood Henoch-Schonlein nephritis. *Lancet* 1992 Feb 1;339(8788):280-2.
- (31) Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Holtta T, et al. Renal manifestations of Henoch-Schonlein purpura in a 6-month prospective study of 223 children. *Arch Dis Child* 2010 Nov;95(11):877-82.
- (32) Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schonlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002 May;13(5):1271-8.
- (33) Hattori M, Ito K, Konomoto T, Kawaguchi H, Yoshioka T, Khono M. Plasmapheresis as the sole therapy for rapidly progressive Henoch-Schonlein purpura nephritis in children. *Am J Kidney Dis* 1999 Mar;33(3):427-33.
- (34) Shenoy M, Ognjanovic MV, Coulthard MG. Treating severe Henoch-Schonlein and IgA nephritis with plasmapheresis alone. *Pediatr Nephrol* 2007 Aug;22(8):1167-71.
- (35) Waldman M, Crew RJ, Valeri A, Busch J, Stokes B, Markowitz G, et al. Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 May;2(3):445-53.
- (36) Coggins CH. Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1986;97:18-26.
- (37) Black DA, Rose G, Brewer DB. Controlled trial of prednisone in adult patients with the nephrotic syndrome. *Br Med J* 1970 Aug 22;3(5720):421-6.
- (38) Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol* 2013 Apr;24(5):702-11.
- (39) Eguchi A, Takei T, Yoshida T, Tsuchiya K, Nitta K. Combined cyclosporine and prednisolone therapy in adult patients with the first relapse of minimal-change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Jan;25(1):124-9.
- (40) Ponticelli C, Edefonti A, Ghio L, Rizzoni G, Rinaldi S, Gusmano R, et al. Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8(12):1326-32.
- (41) Bajpai A, Bagga A, Hari P, Dinda A, Srivastava RN. Intravenous cyclophosphamide in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003 Apr;18(4):351-6.
- (42) Li X, Li H, Chen J, He Q, Lv R, Lin W, et al. Tacrolimus as a steroid-sparing agent for adults with steroid-dependent minimal change nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Jun;23(6):1919-25.
- (43) Guitard J, Hebrat AL, Fakhouri F, Joly D, Daugas E, Rivalan J, et al. Rituximab for minimal-change nephrotic syndrome in adulthood: predictive factors for response, long-term outcomes and tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Nov;29(11):2084-91.

- (44) Ruggenenti P, Ruggiero B, Cravedi P, Vivarelli M, Massella L, Marasa M, et al. Rituximab in steroid-dependent or frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2014 Apr;25(4):850-63.
- (45) Munyentwali H, Bouachi K, Audard V, Remy P, Lang P, Mojaat R, et al. Rituximab is an efficient and safe treatment in adults with steroid-dependent minimal change disease. *Kidney Int* 2013 Mar;83(3):511-6.
- (46) Bruchfeld A, Benedek S, Hilderman M, Medin C, Snaedal-Jonsdottir S, Korkeila M. Rituximab for minimal change disease in adults: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Apr;29(4):851-6.
- (47) Sethi S, Glassock RJ, Fervenza FC. Focal segmental glomerulosclerosis: towards a better understanding for the practicing nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2015 Mar;30(3):375-84.
- (48) Kurnatowska I, Jedrzejka D, Malyska A, Wagrowska-Danilewicz M, Danilewicz M, Nowicki M. Trends in the incidence of biopsy-proven glomerular diseases in the adult population in central Poland in the years 1990-2010. *Kidney Blood Press Res* 2012;35(4):254-8.
- (49) Stokes MB, D'Agati VD. Morphologic variants of focal segmental glomerulosclerosis and their significance. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014 Sep;21(5):400-7.
- (50) D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011 Dec 22;365(25):2398-411.
- (51) Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014 Sep;21(5):434-41.
- (52) Brown EJ, Pollak MR, Barua M. Genetic testing for nephrotic syndrome and FSGS in the era of next-generation sequencing. *Kidney Int* 2014 May;85(5):1030-8.
- (53) Qin W, Beck LH, Jr., Zeng C, Chen Z, Li S, Zuo K, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 Jun;22(6):1137-43.
- (54) Hofstra JM, Beck LH, Jr., Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A(2) receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jun;6(6):1286-91.
- (55) Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, Okuyama S, Masai R, Maki N, et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Mar;19(3):574-9.
- (56) Beck LH, Jr., Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2011 Aug;22(8):1543-50.
- (57) Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2014 Jun;25(6):1357-66.

- (58) Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzels JF. Association of anti-PLA(2)R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 Aug 7;9(8):1386-92.
- (59) Howman A, Chapman TL, Langdon MM, Ferguson C, Adu D, Feehally J, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet* 2013 Mar 2;381(9868):744-51.
- (60) Ramachandran R, Yadav A, Kumar V, PV, Nada R, Ghosh R, et al. Two-Year Follow-up Study of Membranous Nephropathy Treated With Tacrolimus and Corticosteroids Versus Cyclical Corticosteroids and Cyclophosphamide. *Kidney International Reports* 2017;2(4):610-6.
- (61) Praga M, Barrio V, Juarez GF, Luno J. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007 May;71(9):924-30.
- (62) Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2013 Aug;9(8):443-58.
- (63) Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol* 2017 Jan;28(1):348-58.
- (64) Rabasco C, Cavero T, Roman E, Rojas-Rivera J, Olea T, Espinosa M, et al. Effectiveness of mycophenolate mofetil in C3 glomerulonephritis. *Kidney Int* 2015 Nov;88(5):1153-60.
- (65) Barbour TD, Ruseva MM, Pickering MC. Update on C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2016 May;31(5):717-25.
- (66) Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012 Aug;64(8):2677-86.
- (67) Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012 Aug;64(8):2677-86.
- (68) Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 Nov;71(11):1771-82.
- (69) Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2016 Mar;75(3):526-31.
- (70) Mok CC, Ying KY, Yim CW, Siu YP, Tong KH, To CH, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2016 Jan;75(1):30-6.

- (71) Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012 Apr;64(4):1215-26.
- (72) Cohen Tervaert JW, Damoiseaux J. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: how are they detected and what is their use for diagnosis, classification and follow-up? *Clin Rev Allergy Immunol* 2012 Dec;43(3):211-9.
- (73) McAdoo SP, Hall A, Levy J, Salama AD, Pusey CD. Proteinase-3 antineutrophil cytoplasm antibody positivity in patients without primary systemic vasculitis. *J Clin Rheumatol* 2012 Oct;18(7):336-40.
- (74) Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de GK, Gross W, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009 Mar;68(3):310-7.
- (75) Hernandez-Rodriguez J, Hoffman GS. Updating single-organ vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2012 Jan;24(1):38-45.
- (76) Mahr A, Heijl C, Le GG, Faurchow M. ANCA-associated vasculitis and malignancy: current evidence for cause and consequence relationships. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013 Feb;27(1):45-56.
- (77) Flossmann O, Bacon P, de GK, Jayne D, Rasmussen N, Seo P, et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007 Mar;66(3):283-92.
- (78) Luqmani R. Maintenance of clinical remission in ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2013 Feb;9(2):127-32.
- (79) de GK, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009 May 19;150(10):670-80.
- (80) Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012 Jun;71(6):955-60.
- (81) Neumann I, Kain R, Regele H, Soleiman A, Kandutsch S, Meisl FT. Histological and clinical predictors of early and late renal outcome in ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Jan;20(1):96-104.
- (82) Faurchow M, Sorensen IJ, Mellekjaer L, Loft AG, Thomsen BS, Tvede N, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008 Jan;35(1):100-5.
- (83) Haubitz M, Bohnenstengel F, Brunkhorst R, Schwab M, Hofmann U, Busse D. Cyclophosphamide pharmacokinetics and dose requirements in patients with renal insufficiency. *Kidney Int* 2002 Apr;61(4):1495-501.
- (84) Chanouzas D. Intravenous Pulse Methylprednisolone for Induction of Remission in severe ANCA associated Vasculitis: More harm than benefit? *ASN Abstract* . 2015.

Ref Type: Abstract

- (85) Szpirt W.M., Krarup E, Egfjord M. Saving effect of plasma exchange on cyclophosphamide dose in induction treatment in ANCA-associated systemic vasculitis. Annual Meeting of American Society of Nephrology . 15-11-2006.

Ref Type: Abstract

- (86) Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010 Jul 15;363(3):211-20.
- (87) Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010 Jul 15;363(3):221-32.
- (88) Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000 Jul;93(7):433-9.
- (89) A randomized trial of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction of ANCA-associated vasculitis: "MYCYC". On behalf of the European vasculitis study group. 2013.

Ref Type: Online Source

- (90) Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de GK, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 Dec 1;304(21):2381-8.
- (91) Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniene J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003 Jul 3;349(1):36-44.
- (92) Miller A, Basu N, Luqmani R. Assessment of systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2008 Dec;8(2):170-5.
- (93) Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JWC, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017 May 25.
- (94) Flossmann O, Jayne DR. Maintaining remission in a patient with vasculitis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008 Sep;4(9):499-504.
- (95) Pendergraft WF, III, Cortazar FB, Wenger J, Murphy AP, Rhee EP, Laliberte KA, et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 Apr;9(4):736-44.
- (96) Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014 Nov 6;371(19):1771-80.
- (97) Pendergraft WF, III, Cortazar FB, Wenger J, Murphy AP, Rhee EP, Laliberte KA, et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 Apr;9(4):736-44.
- (98) Lee KH, Kronbichler A, Park DD, Park Y, Moon H, Kim H, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Autoimmun Rev* 2017 Sep 9.

- (99) Johnson JP, Moore J, Jr., Austin HA, III, Balow JE, Antonovych TT, Wilson CB. Therapy of anti-glomerular basement membrane antibody disease: analysis of prognostic significance of clinical, pathologic and treatment factors. *Medicine (Baltimore)* 1985 Jul;64(4):219-27.
- (100) Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med* 2001 Jun 5;134(11):1033-42.
- (101) Syeda UA, Singer NG, Magrey M. Anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with rituximab: A case-based review. *Semin Arthritis Rheum* 2013 Jun;42(6):567-72.