

Glomerulonephritis

Retningslinje for behandling af glomerulonephritis

Dansk Nefrologisk Selskab

2023



Indholdsfortegnelse

Indledning	4
Interessekonflikter	5
Forkortelser	6
Udredning af glomerulopatii	8
Generel renoprotektiv og anden supplerende behandling ved glomerulonephritis og albuminuri (proteinuri)	10
Bestemmelse af proteinuri/albuminuri	10
Antiproteinurisk behandling	10
Antihypertensiv behandling	10
Lipidsænkende behandling	10
Anden behandling	11
Antikoagulation ved nefrotisk syndrom	11
Frakturprofylakse ved behandling med systemisk steroid	12
Infektionsprofylakse ved immunsuppressiv behandling	12
Ulcusprofylakse ved glukokortikoid behandling	13
Fertilitetsbevarende behandling inden cyclophosphamidbehandling	13
IgA-nephritis	14
Henoch-Schönlein purpura nephritis/IgA vasculitis	16
Idiopatisk/primær mesangioproliferativ glomerulonefrit uden patognomonisk IgA nedslag	17
Minimal change disease (MCD)	17
Fokal segmental glomerulosclerose (FSGS)	20
Membranøs nefropati	23
Membranoproliferativ glomerulonephritis	27
C3-glomerulopati (C3G)	29
Lupus nephritis	31
ANCA-associeret glomerulonephritis	34
Anti-glomerulær basalmembran (Anti-GBM) antistof sygdom/Goodpastures syndrom	42

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

Forord til revideret udgave februar 2023:

Den foreliggende ”retningslinje for behandling af glomerulonephritis”; version 3 er udarbejdet af en arbejdsgruppe hvis medlemmer er udpeget/genudpeget af alle nyremedicinske afdelinger med regionsfunktion på området, samt en repræsentant fra DNS-bestyrelse.

I version 3 er inddraget nye studier tilkommet siden version 2 samt den seneste opdatering til KDIGO guidelines (2;3). Særlig har afsnittet vedrørende membranøs glomerulonephrit samt IgA nephrit undergået væsentlige ændringer. Desuden er en sammenfatning af indholdet i KDIGO guidelines og DNS-retningslinjerne indarbejdet.

Arbejdsgruppen har bestået af:

Casper Rydahl, Herlev Hospital. Region H

Cecilie Lyngsøe, Roskilde Universitets Hospital. Region Sjælland

Dorthe Mørck Mortensen, Århus Universitetshospital. Region Midt, DNS-repræsentant

Edin Colic, Roskilde Universitetshospital. Region Sjælland

Elizabeth Krarup, Herlev Hospital. Region H

Hans Dieperink, Odense Universitetshospital. Region Syd

Jon Waarst Gregersen, Aalborg Universitetshospital. Region Nord

Karl Emil Nelveg-Kristensen, Rigshospitalet. Region H

Mark Grønne Laursen, Odense Universitetshospital. Region Syd

Per Ivarsen, Århus Universitetshospital. Region Midt

Wladimir Szpirt, Rigshospitalet. Region H

Interessekonflikter

CR, CL, KNK, EC, EKR, HD, DMM, ML, WS ingen.

JWG: Vifor Pharma - Advisory Board og Otsuka Pharma - Advisory Board og kongresdeltagelse.

PI: Advisory Board: CSF Viforfarma, Otsuka, Stada Danmark.

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
PLEX:	Plasma exchange
PR3:	Proteinase-3
RA:	Rheumatoid arthritis
RAS:	Renin-Angiotensin systemet
S-ACE:	Serum-Peptidyldipeptidase A
SLE:	Systemisk lupus erythematosus
TAC:	Tacrolimus
TMA:	Trombotisk mikroangiopati

DNS guidelines 2023 - glomerulonephritis behandling

NB: Enkelte detaljer har ikke kunnet medtages i dette skema - tjek selv originaldokumentet på nephrology.dk ved behov

IgA og Henoch-Schönlein	Først 6 mdr antiproteinurisk terapi, herefter: Proteinuri > 1 g & GFR > 30 - overvej Predn i 6 mdr: 0,5 mg/kg/d (højest 40 mg/d), max 2 mdr, herefter udtrækning
MCD nefrose samt IgA negativ mesangioprol nefrose	Predn 1 mg/kg/d 4-16 uger (til CR), herefter udtrækning over 6 mdr
FR/SD/SR MCD	CNI i 1-2 år eller CP 1.5-2 mg/kg/d oralt i 8 uger eller CP 750-1000 mg iv hver 4. uge i 6-12 mdr eller RTX 375 mg/m ² x 4 i 4 uger eller 1 g x 2 med 2 ugers interval CNI/CP ofte kombineret med Predn 0.15 mg/kg/d, udtrækket over 6-12 mdr
Idiopatisk FSGS med nefrose	1. CNI +/- Predn 0.15 mg/kg/d til remission, herefter udtrækning over 9-15 mdr 2. Predn 1 mg/kg/d, max 75 mg /d, i 4-26 uger (til remission), herefter udtrækning over 3-6 mdr
SD/SR idiopatisk FSGS	CNI i 1-2 år Rescue: CP 1-2 mg/kg/d 2-6 mdr eller RTX
IMN	Først 6 mdr antiproteinurisk terapi. Ved fortsat eller kritisk nefrose/nyrefunktionsskred & GFR > 30: Evt. steroidpuls + CP 1-2 mg/kg/d i 3-6 mdr + Predn 0.5 mg/kg/d i 4 uger, så udtrækning over 6 mdr eller RTX 1 g iv x 2 med 2 ugers interval eller CNI +/- Predn 0.15 mg/kg/d i 6 mdr, herefter hurtig Predn-udtrækning og CNI-udtrækning over 18-24 mdr
Idiopatisk MPGN	Ved nefrose/nyrefunktionsskred: CP/MMF/CNI/RTX + Predn i 3-6 mdr
C3	Ved nefrose/nyrefunktionsskred: MMF 500-1000 mg x 2 + Predn 1 mg/kg, langsom aftrækning
Lupus klasse II - mesangio-proliferativ	Hydroxychloroquin 200-400 mg x 1 samt ved proteinuri > 1 g/d: Predn 0.25-0.5 g/kg/d +/- AZA i kort tid
Lupus klasse III-IV	Hydroxychloroquin 200-400 mg x 1 samt Induktion: CP iv 500 mg x 6 hver 2. uge eller MMF 1-3 g/d CP/MMF kombineres med steroid: Puls + Predn 0.5 mg/kg nedtrækket til 10 mg dgl efter 4-6 mdr Vedligehold: MMF 2 g eller AZA (1) -2 mg/kg i min. 3 år + lavdosis steroid, 2-3 år
Lupus klasse 5 -membranøs	Hydroxychloroquin 200-400 mg x 1 + MMF 1-3 g/d i 3 mdr + steroid som lupus klasse III-IV Vedligehold: Som lupus klasse III-IV
ANCA GN	Steroid-puls + CP 1-2 mg/kg/d oralt eller 7.5-15 mg/kg intravenøst x 6-10 i 3-6 mdr eller RTX 1 g x 2 med 2 ugers interval eller 375 mg/m ² x 4 i 4 uger + (ved begge regimer) Predn 1 mg/kg/d, 1 uge, herefter nedtrækning til 5 mg over 3-6 mdr Ved RPGN/lungeblødning: Evt supplerende PF x 7 over 2 uger Sjældent alternativ: MMF 2 g/d + Predn som ved CP Vedligehold efter CP: AZA 1-2 mg/kg/d eller RTX 500-1000 mg/4-6 mdr i min. 18 mdr Vedligehold efter RTX: RTX 500-1000 mg/4-6 mdr i min. 18 mdr
Anti-GBM inkl. ANCA med anti-GBM)	Steroid-puls + CP 1.5-2 mg/kg/d oralt eller 7.5-15 mg/kg intravenøst x 6 over 3 mdr + Predn 1 mg/kg/d udtrækket over 6-9 mdr Kombineres med dgl PF x 14 eller mere Rescue: RTX og Predn. som ved ANCA GN

Øvrige tilstande kun delvist berørt i DNS 2023 guidelines

RPGN med >50% friske halvmåner på baggrund af: ANCA-negativ paucimmun GN, MPGN, IgA, eller IMN og ved Polyarteritis nodosa og Churg-Strauss med nyrepåvirkning	Steroid-puls + CP 1-2 mg/kg/d i 3 mdr (eller iv) + Predn 1 mg/kg/d i 4 uger Predn nedtrækning over 3-4 mdr Vedligehold: AZA/MMF+ lavdosis Predn i 3-5 år
--	--

Forkortelser: Predn - prednisolon, CP - cyclophosphamid, MMF - mycophenolat, CNI - calcineurin-inhibitor, PF - plasmaferese, RTX - Rituximab, FR/SD/SR - frequently relapsing, steroid-dependent og -resistant, IVIG - intravenøs immunglobulin, RPGN – rapidly progressive GN, MCD – minimal change disease, IMN – idiopatisk membranøs nefropati, MPGN – membranoproliferativ glomerulonefritis

Rescue: Herved forstås 2.linje behandling, når førstevalg(ene) har vist sig uvirksom(me) eller må fravælges af anden grund.

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/UACR > 700 mg/g) 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/UACR < 700 mg/g) 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 afdække 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 (evt. Hep-2 ANA), anti-dsDNA, anti-cardiolipin, evt. andre autoantistoffer
- PLA2-receptor antistoffer og THSD7A antistoffer
- Komplementfaktorer
- Cryoglobulin
- Immunoglobuliner (IgG, IgM, IgA)
- M-komponent og evt. lette kæder i plasma og urin
- Sænkingsreaktion
- Rheumafaktor
- Hepatitis B/C virus antigen og antistoffer
- HIV antigen/antistof
- Haptoglobin, LDH, blodudstrygning 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)

Bestemmelse af proteinuri/albuminuri.

Der henvises til [Kronisk nyresygdom: Analysemetoder og klinisk evaluering](#)

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) (4;5). Dobbeltblokade er ikke undersøgt hos patienter med glomerulonephritis.

RAS-blokade kan kombineres med diuretika og/eller natriumrestriktion.

Optimal blodtrykskontrol udgør en vigtig del af den generelle antiproteinuriske behandling.

SGLT2-hæmmer til udvalgte patienter. Der henvises til [SGLT2-hæmning ved kronisk nyresygdom uden diabetes mellitus – Dansk Nefrologisk Selskab \(nephrology.dk\)](#)

Antihypertensiv behandling

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

Hvis der er usikkerhed omkring blodtryksniveauet, kan der eventuelt foretages bestemmelse af hjemme-blodtryk eller døgnblodtryksmåling.

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).

Anden behandling

Effekten af den farmakologiske behandling begrænses ved excessiv saltindtagelse. Patienterne bør derfor tilrådes begrænset saltindtagelse, om muligt svarende til anbefalingerne for den generelle befolkning (maksimalt 5-6 gram dagligt) (danskernes gennemsnitlige daglige saltindtagelse ligger på 7-11 g).

Som led i en nyreprotektiv livsstil må patienterne desuden tilrådes rygestop og at undgå protein-beriget kost. Protein begrænset indtag 0,8-1,0 g/kg/døgn kan anbefales ved nedsat nyrefunktion.

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 ved nefrotisk syndrom:

Opstart af profylaktisk antikoagulation foreslås ved:

- 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).
- S-albumin <28 g/l og membranøs nefropati med nefrotisk syndrom (6).

Individuel patientvurdering anbefales (HAS-BLED score for blødningsrisikovurdering kan bruges)(7)

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 nefrotisk syndrom. Efter arbejdsgruppens opfattelse, kan de anvendes ved eventuelle kontraindikationer for warfarin, 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. [Dansk Knogleselskab – Knogleforskning i Danmark](#).

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 (8). Hvor dette ikke er muligt, overvejes dapsonsone (100 mg) eller månedlig pentamidin (300 mg) (9)
- 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 (10)(11).
- 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 og COVID-19 vaccination efter sundhedsstyrelsens gældende retningslinjer (12) og evt. pneumococvaccine jfr. Seruminstitutets anbefalinger ([Pneumokoksygdom - risikogrupper \(ssi.dk\)](#)).

- Der anbefales ikke rutinemæssig profylakse mod diverse virus 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 (13), men dette synes at være uden sikker klinisk betydning (14).

Det er almindeligt at ordinere ulcus-forebyggende behandling samtidig med glukokortikoid, specielt når glukokortikoid gives i høje doser (15), 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 genovervejes hvis der foreligger andre indikationer for behandling.

Fertilitetsbevarende behandling inden cyclophosphamidbehandling

Sæd- og æg deponering overvejes, hvor det er muligt i forhold til behandlingen (12).

IgA-nephritis

Introduktion

Diagnosen IgA-nephritis (IgAN) 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 prolifération 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 præsentere sig med én eller tilbagevendende episoder med makroskopisk hæmaturi, oftest i forbindelse med en øvre luftvejsinfektion. Akut nyreinsufficiens i forbindelse med IgA-betinget makroskopisk hæmaturi skyldes oftest akut tubulær nekrose i relation til den makroskopiske hæmaturi.
- Mange debuterer med mikroskopisk hæmaturi og proteinuri (albuminuri) med normal eller let påvirket nyrefunktion samt evt. hypertension.
- En del patienter erkendes først i senstadiet af sygdommen, oftest med hypertension som et dominerende symptom, men med samtidig fremskreden kronisk nyreinsufficiens
- Relativt få (< 10 %) præsentere sig med nefrotisk eller nefritisk syndrom, evt. med akut progredierende nyreinsufficiens.

Tilstanden kan optræde som en komponent af IgA vaskulit (Henoch-Schönlein Purpura), eller sjældent være sekundær til f.eks. alkoholisk cirrose eller anden autoimmun lidelse, specielt tarmrelaterede sygdomme.

Hypertension, betydende proteinuri (> 0,5 - 1 g/d) og nedsat nyrefunktion ved debut er markører for tab af nyrefunktion (15). Til gengæld har patienter, som oplever tilbagevendende episoder med isoleret makroskopisk hæmaturi en relativ god prognose på lang sigt (16).

Alle histologiske præparater med IgA GN bør scores i hht. Oxford klassifikation (MEST-C scor) (17):

M (Mesangiel prolifération): 0, 1; E (Endokapillær prolifération): 0, 1; S (Segmental glomerulosclerosis): 0, 1; T (Tubular atrofi/Interstitiel fibrose): 0, 1, 2 og C ("crescents"-halvmåner): 0, 1, 2.

Risiko for progression af nyreinsufficiens kan vurderes ved hjælp af "International IgAN Prediction tool" (IIgAN QxMD), et frit online redskab som bruger kliniske og histologiske (MEST score) parametre. Redskabet kan kun bruges ved diagnosticering og estimerer risikoen for halvering af eGFR/ESRD efter 5 år. (18)

IIgAN kan ikke bruges til at estimere behandlingsrespons, men kan bruges som et hjælperedskab ved dialog med patienten om behandlingseffekt sammenholdt med behandlingsrisiko.

International IgAN Prediction Tool kan ikke bruges hvor hurtigt opstart af immunsuppression er indiceret: RPGN, IgA med nefrotisk syndrom, ved præsentation med makroskopisk hæmaturi og AKI eller sekundær IgAN.

Behandling:

1. Makroskopisk hæmaturi og samtidig AKI

Tilstanden behandles symptomatisk. Hvis der ikke efter få dage er tegn på spontan bedring bør nyrebiopsi hvor ikke anden oplagt årsag er til stede overvejes for at udelukke udvikling af ekstracapillær glomerulonefritis.

2. a) Normal nyrefunktion +/- mikroskopisk hæmaturi +/- albuminuri (<0.5 g/d) / proteinuri (< 0.75 g/d) eller b) Kronisk nyreinsufficiens med eGFR < 30 ml/min

Tilstandene behandles symptomatisk. Behandlingen bør omfatte almindelig antiproteinurisk behandling inkl. RAS-inhibition ved enhver grad af albuminuri. God blodtryksskontrol bør sikres. (Se venligst almene del om Progressions hæmmende behandling).

3. Albuminuri (>0.5 g/d) / Proteinuri (> 0.75 g/d) og eGFR > 30 ml/min

Tilstanden behandles indledningsvis symptomatisk i 3-6 måneder. (Der henvises til kapitel om "Antiproteinurisk behandling")

I TESTING (protokol-"reduceret dosis" af kortikosteroid) studie har man brugt: tbl. Prednisolon 0,5 mg/kg/dag, højst 40 mg/dgl i 2 måneder. Herefter udtrapning med dosisreduktion 5 mg/måned. Man har i det originale studie anvendt p.o. Methylprednisolon; dosering er her omregnet til ækvivalent dosis Prednisolon). (19) TESTING sammenligner immunsuppression med steroid (oveni vanlig konservativ behandling) med konservativ behandling til patienter med IgAN. Studiet blev stoppet tidligt pga. et øget antal serious adverse events i steroidgruppen (overvejende infektionsrelaterede). Studiet blev genoptaget efter protokolændringer: dosisreduktion af steroid og obligatorisk Pneumocyste profylakse. Efter gennemsnits follow-up i 4,2 år var risikoen for et kombineret primære endepunkt (eGFR reduktion 40%, ESRD, død pga. nyresygdom) signifikant mindre i kortikosteroidgruppen med HR 0,37(0.17-0,85). Antallet af serious adverse events var højere i kortikosteroidgruppen (10,9 vs. 2,8%). TESTING viste således, at tillæg af kortikosteroid til antiproteinurisk behandling, hos patienter med IgAN med proteinuri > 1 g/døgn, beskytter nyrefunktionen i forhold til placebo. Dog inkluderede TESTING studiet kun 5% kaukaserer.

I modsætning til TESTINGs resultater har STOP-IgA studiet hverken vist kortids- eller langtids-beskyttende effekt af kortikosteroid/cyclophosphamid plus antiproteinurisk behandling på eGFR i forhold til antiproteinurisk behandling alene. (20)

Arbejdsgruppe er enig med KDIGO GN 2021 (1) guidelines, hvor man ikke anbefaler behandling med antikoagulation, azathioprin, MMF, CNI, RTX, fiskeolie eller hydroxychloroquin.

Arbejdsgruppen foreslår, at patienter i denne gruppe (på trods af optimal antiproteinurisk behandling i 3-6 mdr.) med høj risiko for forværring af nyrefunktionen kan tilbydes behandling med Prednisolon i 7-9 måneder eller henvisning til en nefrologisk afdeling som deltager i afprøvning af nye lægemidler mod IgA GN.

4. Histologisk minimal change disease (MCD) med mesangiale IgA-aflejringer og nefrotisk syndrom

Behandles som minimal change nefropati (se særskilt afsnit).

5. Ekstrakapillær glomerulonephritis (typisk defineret ved > 50 % friske halvmåner) og hurtigt progredierende nyreinsufficiens

Behandles som ANCA-vasculit - dog uden PLEX. Behandlingen udgøres således af intravenøs steroid-puls i kombination med peroral/intravenøs Cyclophosphamid, efterfulgt af hhv. peroral prednisolon og azathioprin (se afsnittet om ANCA-vasculitter).

Supplerende kommentar: Der er ikke dokumentation for 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 (21).

HSP, inkl. HSP-nephritis, kan ses i alle aldre. 90 % af tilfældene ses hos børn under 10 år, men kan også ses hos voksne (22). 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 (23). Større børn (> 8 år) og voksne har oftere nyreinvolvering end mindre børn (< 8 år) (24). 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) (25).

Behandling:

Behandlingen er identisk med behandlingen for IgAN - se under denne.

Idiopatisk/primær mesangioproliferativ glomerulonefrit uden patognomonisk IgA nedslag

Der er meget sparsomt kendskab til optimal behandling af denne tilstand, men ved IgA-negativ mesangioproliferativ glomerulonefrit med nefrose og/eller truende nyrefunktionsskred anbefales behandlingsregime som ved minimal change nefropati.

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 og/eller antistoffer mod fx nephrin.

Tilstanden debuterer som akut nefrotisk syndrom. Mikroskopisk hæmaturi ses hos 10-30 % og AKI hos ca. 20 % (26).

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

Immunsuppressiv behandling

Indikationen for immunsuppression ved MCD er tilstedeværelse af nefrotisk syndrom. Nedenstående anbefaling er vejledende, idet der ikke eksisterer sammenlignende undersøgelser som belyser præcise doser eller behandlingsvarigheder af de nævnte lægemidler.

Initial behandling:

Monoterapi med tabl. prednisolon 1 mg/kg/dag (max dosis 75 mg/dag) i minimum 4 (til 8) uger eller til remission, dog maksimalt 16 uger. Der aftrappes med 5-10 mg/d hver 2. uge. Samlet varighed af aftrapning 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 (27;28), men ellers er dokumentationen for denne behandling baseret på ekstrapolation af randomiserede studier hos børn. Dokumentationen for aftrapningsalgoritmen 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 (29).

Prednisolon besparende terapi (fx diabetes, adipositas, osteoporose, patienter som ikke ønsker prednisolon):

- Tacrolimus monoterapi (30)
- Rituximab monoterapeutisk. Mindre studie viser god remissionsrate, dog begrænset evidens. (31)
- CNI i kombination med 10-15 mg Prednisolon dagligt.

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

Ny steroidkur, dokumentationen er dog mangelfuld.

Hvis sygdommen relapser ofte, tales om hyppigt relapserende sygdom. Arbejdsgruppen definerer relapserende sygdom som 2-4 relaps på 1-2 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 steroidresistente, steroiddependente eller 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.

Arbejdsgruppen finder ikke, at der er grundlag for at anbefale fx CNI frem for Rituximab eller cyclophosphamid.

Derfor kan frit forsøges behandling med CNI, Rituximab eller cyclophosphamid.

Der kan forsøges med følgende behandlingsregimer:

1. Cyclosporin/Tacrolimus kombineret med steroid:

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

Det er uklart om måling af -B-cyclosporin bidrager til vurdering af behandlingen, men det anbefales af toksicitetshensyn. Det anbefales at stille mod et terapeutisk niveau sv.t. C0-værdi 125-225 µg/l, eller C2-værdi 600-800 µg/l (32) eller

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.

Dokumentationen for evt. supplerende behandling med prednisolon er beskeden, arbejdsgruppen foreslår kombination med tab. Prednisolon 0,15 mg/kg/d med af- og udtrapning i løbet af 6-12 måneder (33).

Der er ikke foretaget sammenlignede undersøgelser af Cyclosporin versus Tacrolimus ved steroiddependent eller hyppigt relapserende MCD.

2. 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/m²/uge i.v. i 4 uger.

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

I de publicerede behandlingsserier (34-37) 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 hyppige relaps kan Rituximab gives som vedligeholdelsesbehandling som 500-1000 mg hver 6 mdr. i 2 år.

3. Cyclophosphamid oralt 1,5-2(-2,5) mg/kg/d i 8 uger (31;33;34) eller IV 750-1000 mg hver 4. uge i ½ optil 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 (31).

Arbejdsgruppen anbefaler cyclophosphamid doseres/justeres under hensyntagen til alder, nyrefunktion og bivirkninger.

Fokal segmental glomerulosclerose (FSGS)

Introduktion

FSGS defineres ved tilstedeværelsen af sclerose i dele af nogle glomeruli ved lysmikroskopi (38). FSGS inddeles i 5 histologiske typer (Columbia Klassifikation) (39-41), 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/adaptiv 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.

En tidligere proliferativ glomerulonephritis kan efterlade sklerotiske forandringer både globalt og segmentalt, f.eks. tidligere ANCA-associeret GN, eller IgA-GN.

Tabel 1:

Mulige årsager til Sekundær FSGS (38;42)

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. Adaptiv forandring 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
 - e. Protein-beriget kost
4. Anden glomerulær sygdom – f.eks. IgA GN

FSGS kan debutere med varierende grader af proteinuri +/- nyrefunktionspåvirkning. Den primære /idiopatiske type har karakteristisk en akut debut med nefrotisk syndrom, som ved MCD, og med ødemer. Den sekundære FSGS udvikles over længere tid, og har sjældent proteinuri over 3,5 g per døgn. De fleste patienter vil ikke have ødemer ved objektiv undersøgelse. Mikroskopisk hæmaturi ses hos 30-80 % (43).

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 (40). 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 (41). Ofte vil patologen ikke på det histologiske billede kunne skelne primær fra sekundær FSGS. Den tentative differentialdiagnose hviler dermed på det samlede billede, kombineret med akut eller gradvis udvikling af proteinuri over 3,5 g per døgn.

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 dialysekrævende nyreinsufficiens er chancen for remission mindre, også for FSGS med tip-læsion. Den histologiske variant har ikke betydning for valget af immunsuppression ved primær FSGS.

Genetisk udredning:

Hos patienter med familiær FSGS og debut før 50 års alderen (44).

Immunsuppressiv behandling:

Indikation for immunsuppressiv behandling er primær idiopatisk FSGS, det vil sige nefrotisk syndrom med akut debut, samt påvisning af FSGS i nyrebiopsi.

Ved Sekundær FSGS er der ikke indikation for immunsuppression.

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

Valget mellem følgende alternativer kan vejledes af patientrelaterede forhold: Fedme, diabetes, osteoporose eller tidligere bivirkninger ved Prednisolon behandling kan argumentere for en behandling med CNI, mens nedsat nyrefunktion, eller interstitiel fibrose, i nyrebiopsien kan argumentere for Prednisolon som monoterapi. Som udgangspunkt anbefaler arbejdsgruppen nedenstående behandlingsrækkefølge:

1:

CNI med adjuverende prednisolon, doser og eventuel adjuverende prednisolon som ved MCD. Dosis tilpasses klinisk effekt og bivirkninger. Ved remission kan dosis af den valgte CNI og eventuel prednisolon reduceres, men bibeholdes typisk 6-12 måneder efter remission og aftrappes så til ophør over cirka 3 måneder.

2:

Monoterapi med tabl. Prednisolon 1 mg/kg (max. 75 mg), men med skifte af behandling senest efter 16 uger ved manglende effekt. Inducerer remission (komplet eller partiel) hos 60-70 %. Ved remission aftrappes med 5-10 mg pr uge.(38;43).

Behandling af relaps

Der anbefales gentaget behandling med først valgte alternativ, hvis der primært var god effekt, og behandlingen var veltolereret (38;43). Alternativt skiftes til et af ovenstående alternativer.

Steroid – dependent/resistent FSGS

Patienter med FSGS betragtes som værende steroid-dependente, hvis der er ≥ 2 relaps under eller indenfor 2 uger efter ophør af prednisolonbehandlingen, og som steroid-resistente ved vedvarende proteinuri trods behandling med højdosis-prednisolon > 16-26 uger.

Som 1. valg til behandling af steroid-dependent og steroid-resistent FSGS anbefales CNI. Hvis primærbehandlingen af patientens FSGS var CNI, eller hvis CNI svigter som sekundærbehandling, anbefales behandling med Rituximab.

Behandling med cyclophosphamid forbeholdes til steroid-resistente tilfælde, eller patienter som hverken kan bringes i remission på CNI eller Rituximab.

Alkylerende midler (cyclophosphamid mm.) har høj remissionsrate, men kan kun betinget anbefales i lyset af den alvorlige bivirkningsprofil (45;46). Andet alternativ er azathioprin, evidensen er desværre ringe.

Membranøs nefropati

Introduktion

Membranøs nefropati (eller: membranøs glomerulonefrit/glomerulopati) præsenterer sig typisk med svær proteinuri, oftest i form af nefrotisk syndrom, og oftest uden samtidig nyrefunktionspåvirkning.

Membranøs nefropati (MN) diagnosticeres ved nyrebiopsi, hvor man histologisk vil finde karakteristisk basalmembranfortykkelse, udfældning af IgG og C3, og granulære subepiteliale aflejringer i glomeruli. MN er oftest idiopatisk (IMN, 70-80%), men kan optræde sekundært til anden sygdom eller medicinering (cancer, autoimmun sygdom, kronisk hepatitis, NSAID, guldpræparater m.m.). Ved IMN vil man typisk finde IgG4 udfældninger i glomeruli, hvorimod IgG1-3 dominerer ved sekundær MN. Ved IMN kan der hos 50-80% af patienterne påvise anti-PLA2R antistof i serum, og måling af anti-PLA2R antistof kan dermed bidrage til IMN-diagnosen. Det skal dog bemærkes, at anti-PLA2R antistof også i sjældne tilfælde ses ved sekundær MN (47). Hos ca. 3% af anti-PLA2R negative IMN-patienter kan man påvise anti-THDS7A antistof i serum. Dobbelt positive patienter er beskrevet (48). Flere antistoffer er beskrevet, men kan ikke anvendes i klinisk praksis for nuværende.

Det er arbejdsgruppens vurdering, at nyrebiopsi kan undlades i tilfælde af PLA2R-Ab positivitet og klassisk klinisk præsentation med proteinuri/nefrotisk syndrom og normal nyrefunktion. Idet en positiv anti-PLA2R antistof har en specificitet på 99%, vil påvisning heraf være diagnostisk for IMN-diagnosen. (49)

Ifølge danske patologiske registre påvises der årligt omkring 7 nye tilfælde af MN per mio. indbyggere i DK (50). Omkring 1/3 af IMN-patienterne går i spontan delvis eller komplet remission over måneder/år. Det gælder især patienter, som debuterer med relativt milde symptomer (non-nefrotisk proteinuri). Omvendt vil IMN-patienter, som debuterer med massiv nefrose (døgnurin-protein over 8 g) og/eller skridende nyrefunktion ubehandlet have høj risiko for at udvikle progredierende nyresvigt (1;3).

Behandling

Ved både IMN og sekundær MN består den indledende behandling af blodtrykskontrol - om muligt med udgangspunkt i ACEI/AT2A-præparater og eliminering af ødemer med diuretika - i de sværeste tilfælde givet intravenøst. Ved sekundær MN skal der derudover fokuseres på behandling af den tilgrundliggende tilstand.

Ak-behandling:

Der henvises til kapitlet "Antikoagulation ved nefrotisk syndrom".

KDIGO 2021 foreslår desuden, at ASA overvejes til patienter med høj blødningsrisiko.

Immunsuppressiv behandling:

KDIGO 2021 foreslår risikoklassificering ift. tab af nyrefunktion i 4 grupper (lav, moderat, høj, meget høj) på baggrund af kliniske og biokemiske kriterier. Immunsuppressiv behandling forbeholdes patienter med moderat-høj-meget høj risiko.

Arbejdsgruppen foreslår inddeling af IMN-patienter ift. behov for tidspunkt for opstart af immunsuppression i 3 grupper:

1. Straks opstart af immunsuppression:

- a. Svære symptomer relateret til det nefrotiske syndrom (intraktable ødemer, svær hypoalbuminæmi og/eller tromboser) og/eller
- b. Akut forværring af nyrefunktionen på diagnosetidspunktet, hvor konkurrerende årsag er udelukket (f.eks. prærenal nyrefunktionspåvirkning ifm. afvanding)

2. Immunsuppression indiceret efter 3-6 måneders antiproteinurisk behandling:

- a. Persisterende nefrotisk syndrom og albuminuri > 50 % af udgangsniveauet trods behandling med ACEI/AT2A og optimal blodtryksregulering (< 130/80 mmHg)
- b. Progredierende nyreinsufficiens (> 30% kreatininstigning)

3. Ingen behov for immunsuppression:

- a. Non-nefrotisk proteinuri & normal/stabil nyrefunktion eller
- b. Kronisk forringet nyrefunktion ved debut (eGFR < 30 ml/min) eller svære kroniske forandringer i nyrebiopsi.

Behandlingsregimer

Behandling med alkylende midler er den eneste form for immunsuppression ved IMN, som har dokumenteret effekt på ESRD og død. Ponticelli-behandlingen består af 6 mdrs. behandling med en kombination af et alkylende middel (chlorambucil eller cyclophosphamid) og steroid og kan forventes at give en remissionsrate på 80-90% og minimere 10-års risiko for ESRD til under 10% (51-53).

CNI- eller Rituximab-baseret behandling af IMN kan benyttes som alternativ til Ponticelli-behandlingen, men deres effekt på remission er lavere end for de alkylende midler, og der foreligger ingen dokumentation for deres effekt på ESRD og død. CNI- og Rituximab medfører en remissionsrate på 50-65% (52;54-56).

Relaps-raten var klart lavere efter Rituximab sammenlignet med CNI i MENTOR-studiet (54), men af seneste STARMEN-studie var effekten af kombineret CNI (Tacrolimus)/Rituximab-regime fortsat inferiort sammenlignet med cyclophosphamid/steroid-regime (57).

I RI-CYCLO-studiet (58) blev Rituximab testet overfor Cyclophosphamid, hvor de findes ligeværdige i forhold til opnåelse af remission efter 2 år. Bivirkningsprofilen var i studiet overraskende også ligeværdig. I studiet spores en trend mod hurtigere opnåelse af remission med Cyclofosphamid, end med Rituximab, hvorfor man kan argumentere for at benytte Cyclophosphamid til patienter med livstruende komplikationer til det nefrotiske syndrom med håb om hurtigere respons på behandlingen.

CNI og Rituximab foretrækkes frem for cyclophosphamid i visse tilfælde på grund af den formodet højere risiko for langtidsbivirkninger ved brugen af alkylende midler.

Nedenstående behandlinger kan benyttes. Det er arbejdsgruppens vurdering at kombinationsbehandling med Cyclophosphamid/steroid og Rituximab er ligeværdige 1. valgs behandling, dog anbefales cyclophosphamid/steroid til patienter med svært nefrotisk syndrom og /eller progredierende nyreinsufficiens. Højt PLA2R antistof niveau taler for brug af Cyclophosphamid. CNI anses for værende 3. valg grundet høj relapsrate ved behandlingsophør. Behandlingsvalget tages dog under hensyntagen til patient-specifikke forhold såsom alderssvækkelse, overvægt, diabetes, nyrefunktion, medikamentel intoleranse m.v.

Cyclophosphamid-baseret immunsuppression (modificeret Ponticelli)

I Danmark benyttes en forenklet udgave af den oprindelige cykliske Ponticelli-kur (59). Den forenklede version består af peroral cyclophosphamid (tabl. Sendoxan®) 1-2 mg/kg/dag i 3-6 mdr. (totalt 9-15 g) i kombination med peroral prednisolon 0,5 mg/kg/dag i 4 uger, efterfulgt af steroid udtrapning over samlet 6 mdr.

Kuren kan indledes med intravenøs steroid-puls inj. Methylprednisolon 1 g i.v. dagligt i 3 dage), evt. gentaget efter 3 og 5 måneder.

Rituximab-baseret immunsuppression (monoterapi)

Inj. Rituximab 1 g iv x 2 med 14 dages mellemrum. 1g iv x 2 med 14 dages mellemrum kan gentages efter 6 mdr. ved partiel respons og specielt ved positiv PLA2R-Ab. Der gives ikke steroid som led i Rituximab-regime.

Calcineurin-inhibitor (CNI)-baseret immunsuppression

Peroral Cyclosporin 3-5 mg/kg/dag, indledningsvis omkring 3 mg/kg/dag, siden optitreret. Fordeles over 2 daglige doser og gives i kombination med peroral prednisolon 0,15 mg/kg/d i en periode på 6 mdr. Prednisolon kan dog fravælges (54).

Ved manglende behandlingsrespons efter 6 mdr. indstilles behandlingen. Ved delvis eller komplet remission reduceres CNI-dosis efter 6 mdr. med 1-2 mdr. interval til 50% af maksimalt givne dosis. Denne reducerede dosis fastholdes herefter i min.12 mdr., hvorefter udtrapning kan forsøges. Terapeutisk niveau for B-Cyclosporin er 125-175 ng/l.

Som alternativ til Cyclosporin kan man benytte peroral Tacrolimus, startdosis 0.05-0.075 mg/kg/dag, startende med den lavere dosering med en samlet varighed på 6-12 mdr. Tacrolimus gives oftest uden samtidig steroid. Terapeutisk

niveau for B-tacrolimus ligger på 3-5 µg/l. I tilfælde af manglende effekt efter 2 mdr. kan dosis øges til et niveau på 5-8 µg/l.

Ved CNI-baseret immunsuppression anbefales regelmæssig måling af serumkoncentration for at sikre terapeutiske og undgå toksiske koncentrationer.

Monitorering under immunsuppression:

Behandlingsrespons monitoreres ud fra: klinik, nyrefunktion, proteinuri og PLA2R-Ab-niveau.

Der er betydelig evidens for, at PLA2R-Ab korrelerer til sygdomsaktiviteten og giver prognostisk information.

Patienter med lavt niveau vil oftere opnå spontan remission, mens højt niveau er associeret med lavere responsrate ved immunsuppression og længere tid til remission. PLA2R-Ab-niveauet kan anvendes til vurdering af behandlingsrespons ved den indledte immunsuppressiv behandling. Arbejdsgruppen anbefaler, at anti-PLA2R-Ab niveau måles hv. 3.-6. måned hos de IMN-patienter, som er positive ved sygdomsdebut. Anti-PLA2R-antistoffer falder/bliver ofte negativ før proteinurien/albuminurien aftager.

Behandlingssvigt

Behandlingseffekt af immunsuppression kan ved alle modaliteter indtræde sent. Behandlingen betragtes som svigtende, såfremt patienten udviser tydelige tegn på progredierende sygdom (stigende proteinuri, skridende nyrefunktion, tiltagende hypoalbuminæmi) allerede få måneder inde i behandlingen. Ved behandlingssvigt tilrådes skift til anden modalitet.

Hos patienter som er PLA2R-Ab positive ved debut anses en titer som er uændret eller stigende efter 6 måneders immunsuppression som værende udtryk for manglende sygdomskontrol. Omlægning af immunsuppression må da overvejes, dog kan Rituximab evt. forsøges gentaget.

Behandling af relaps

Ved klinisk betydelig relaps efter immunsuppressiv behandling anbefales det at gentage tidligere brugte, effektive immunsuppression, dog under hensyn til bl.a. den kumulerede mængde cyclophosphamid, hvor hurtigt relapset indtræffer efter endt immunsuppressiv behandling, bivirkninger til behandling etc.

Hos PLA2R-Ab-positive patienter: Anti-PLA2R-Ab bliver positiv før patienten igen udvikler proteinuri. Der anbefales observerende tilgang så længe patienten ikke har udviklet nefrotisk syndrom. Nogle patienter vil opnå spontan remission, men hvis patienten udvikler nefrotisk syndrom anbefales at genoptage den immunsuppressive behandling.

Membranoproliferativ glomerulonephritis

Introduktion

Membranoproliferativ glomerulonephritis (MPGN) dækker over en heterogen gruppe af både primære og sekundære nyresygdomme, som præsenterer sig med varierende grader af proteinuri, evt. som nefrotisk syndrom, mikroskopisk hæmaturi, nyrefunktionspåvirkning og hypertension. Diagnosen stilles ved nyrebiopsi baseret på den klassiske fremtræden i lysmikroskopi, og inddeles i 3 hovedgrupper baseret på tilstedeværelsen af aflejringer (eller fravær af aflejringer) i basalmembranen ved immunfluorescens. Inddelingen relaterer sig i en vis udstrækning til de patologiske mekanismer der ligger til grund.

- **Immunkompleks-medieret MPGN**

Karakteriseret ved tilstedeværelsen af immunglobulin (Ig) og komplementkomponenter (hyppigst C3) ved immunfluorescens.

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, MCTD, Sjøgrens syndrom, kryoglobinæmi)
- *infektion* (typisk hepatitis B/C, endocarditis, shunt nephritis, abscesser)
- *malignitet* (typisk monoklonal gammopati)

Ved primær immunkompleks-medieret MPGN bør udredes som for komplement-medieret MPGN.

- **Komplement-medieret MPGN**

Sygdommene er karakteriseret ved deponering af C3 eller C4 i glomeruli uden eller med minimal Ig-deponering.

I alle tilfælde vil genetisk screening for mutationer/polymorfier i komplementrelaterede gener, udredning af abnormiteter relateret til komplementsystemet med bl.a. undersøgelse for antistoffer rettet mod dele af komplementsystemet være indiceret. Der henvises til klinisk retningslinje for "C3 glomerulopati".

- **MPGN uden Ig/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 den primære udløsende årsag.

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 og/eller progredierende nyrefunktion.

Der kan overvejes immunsuppression 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 bør forsøges behandling med cyclofosfamid (1-2 mg/kg/dag) i 3 – 6 mdr. efterfulgt af azathioprin (1-2 mg/kg/dag) eller MMF (500-1000 mg x 2/dag) i yderligere 1-2 år kombineret med glukokortikoid (startdosis prednisolon 1 mg/kg/dag, max 75 mg/dag).

C3-glomerulopati (C3G)

Introduktion:

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.

Diagnosen stilles derfor på baggrund af en nyrebiopsi.

C3 glomerulopatierne klassificeres i Dense Deposit Disease (DDD) og C3 glomerulonephritis (C3 GN). Lysmikroskopisk kan der være tale om forskellige former for glomerulær affektion. DDD har et karakteristisk elektronmikroskopisk billede med elektrontætte, osmofile depoter, hvilket definerer tilstanden; alle andre C3 glomerulopatier klassificeres som C3 GN.

Sygdommene vil typisk være karakteriseret af 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/polymorfier i forskellige komplementregulatorgener eller erhvervede autoantistoffer (fx C3 Nefritisk faktor). C3 glomerulopati kan være sekundær til anden lidelse (plasmacellesygdom, malignitet, SLE, anden autoimmun tilstand).

Alle patienterne skal som minimum udredes med undersøgelse af

- Komplementaktiviteten; klassisk og alternativ pathway
- Aktiviteten/niveauet af komplementfaktor H, B og I
- C3 Nefritisk faktor og anti-faktor H antistoffer
- Tilstedeværelse af mutationer/polymorfier i diverse komplementrelaterede gener

Alle undersøgelserne kan foretages via Diagnostisk Immunologi, Klinisk Immunologisk Afdeling, Rigshospitalet, og på deres hjemmeside findes rekvisitionsseddel. Følg link: [\[Navn og adresse\] \(regionh.dk\)](#) Husk specielt samtykke til genetisk screening.

Behandling:

Ved Primær C3 GN og DDD er der ikke nogen randomiserede studier, og relativt få observationelle studier.

For nuværende anbefales det, at der i tilfælde af lettere grad af nyrefunktionsnedsættelse og lettere-moderat proteinuri ses an på konservativ behandling.

Ved progredierende nyreinsufficiens eller svært nefrotisk syndrom kan der

1. Ved tilstedeværelsen af autoantistof (fx C3 Nefritisk faktor, anti-Faktor H antistof) overvejes immunsuppression.
2. Ved en genetisk mutation i komplementkaskaden overvejes immunsuppression eller evt. hæmning af komplementfaktor C5 eller evt. andre faktorer eller receptorer relateret til aktiveringen af det terminale komplement kompleks
3. 2) Ved mangel på diverse regulatorproteiner kan plasmainfusion eller PLEX med FFP overvejes.

Et retrospektivt studie (60) 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 i (61)) 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 Lupus nephritis (LN) stilles på baggrund af en nyrebiopsi med karakteristiske forandringer hos en patient med SLE.

LN manifesterer sig klinisk med albuminuri, +/- mikroskopisk hæmaturi og evt. nyreinsufficiens. Nyrebiopsi anbefales hos patienter med kendt eller mistænkt SLE samt albuminuri > 0,4 g/d (proteinuria >0,5 g/d/UACR >400 mg/g), hæmaturi og/eller påvirket nyrefunktion.

LN klassificeres i henhold til ISN-RPS klassifikationen (62). Da den histologiske inddeling af sygdommen er vejledende for behandlingen er nyrebiopsi essentiel. Ved nyrebiopsi findes immunkompleks glomerulopati med nedslag af immunglobulin og komplement, samt celleproliferation og -infiltration. LN inddeles i 6 klasser efter immundepoternes lokalisation 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 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 baggrundsbefolkningen.

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. Prednisolon behandlingen kan suppleres, eventuelt erstattes med azathioprin eller MMF i prednisolonbesparende øjemed.

Til behandling af **Klasse III+IV** med akutte læsioner, er der traditionelt to behandlingsregimer, 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 (63).

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). Oral cyclophosphamid kan anvendes, men dokumentationen er begrænset i forhold til intravenøs administration. Arbejdsgruppen anbefaler startdosis sv.t. 1-2 mg/kg/dag.

eller

MMF 2 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 PLEX/komplementfaktor C5-blokade 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 (B-tac niveau 4-7). Euro-Lupus regimet er ikke undersøgt ved denne histologiske klasse.

Vedligeholdelsesbehandling:

Efter remission forsættes MMF (fx 1-2 g/d) i minimum 3 år eller alternativt azathioprin (1-2 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 (64).

Typisk med reduktion af prednisolon dosis fra uge 4. Nogle patienter får flare, når prednisolon reduceres og har behov for fortsat prednisolon vedligeholdelse, oftest i dosis på 5-7,5 mg prednisolon/d i 2-3 år.

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 optil 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 (65). 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 (66).

I et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret studie (BLISS-LN) er Belimumab, som add-on til enten MMF eller cyclophosphamid (Euro-Lupus regime) vist at kunne inducere remission hos signifikant flere end i placebo gruppen (67). Der blev givet Belimumab iv 10 mg/kg på dag 1, 15 og 29 og herefter hver 28. dag ialt i 2 år.

Calibrate studiet (68) sammenligner i et randomiseret studie Rituximab og Cyclophosphamid +/- Belimumab hos patienter med refraktær eller recurrent LN. Studiet var underpowered, så ikke muligt at vise forskel på effekt, men man fandt, at behandlingen var sikker.

Det er arbejdsgruppens anbefaling, at ved refraktær LN (Klasse III og IV +/-V) eller hyppige flares kan man tillægge Belimumab til standardbehandling.

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

Antineutrofilt Cytoplasma Antistof (ANCA)-associeret vaskulitis

Introduktion

ANCA-associeret vaskulit (AAV) har traditionelt været klassificeret på baggrund af de histologiske læsioner som 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 (Myeloperoxidase [MPO]- og Proteinase 3 [PR3]-ANCA) end den traditionelle klassificering i MPA og GPA, og derfor giver det mest mening at klassificere sygdommene efter ANCA-type (69). En mindre procentdel er ANCA negative (< 5%) og diagnosticeres på det kliniske syndrom, biopsi fund og udelukkelse af anden sygdom. Den initiale diagnostik er ofte kompliceret af en broget sygdomshistorie, typisk har patienter med AAV haft en længere periode (uger-mdr.) med almene symptomer (træthed, muskel-/ledsymptomer, feber, vægttab mm.) og med symptomer fra flere organer (typisk led, hud, øvre og nedre luftveje). Ved nyrepåvirkning ses progredierende nyreinsufficiens med proteinuri og mikroskopisk hæmaturi.

Der er ingen officielle diagnostiske kriterier for AAV, men undersøgelse for ANCA med ELISA (70) og biopsi af involverede organer, specielt nyrerne, gøres på vide indikationer og er essentielle for diagnosen. Ved nyrebiopsi ses en pauci-immun, fokal- eller diffus nekrotiserende vaskulitis, evt. med halvmånedannelse men sjældent granulomer, som i højere grad forekommer ved biopsi fra eks. luftvejene.

Ved dobbelt positiv serologi af ANCA og anti-GBM antistof er specielt den renale prognose dårligere og dobbelt positive patienter bør følge samme remissionsinducerende behandling som ved anti-GBM sygdom.

Vigtige differentialdiagnoser er infektiøse tilstande (f.eks. endocarditis og lungetuberkulose), hvor ANCA kan være "falsk" positiv (71), samt vaskulitis sekundært til kokain og medicin (eg hydralazine, propylthiouracil og immunterapi med check-point inhibitorer).

Behandling

Behandling og opfølgning af småkarsvasculitis afhænger af omfanget og karakteren af organmanifestationerne (72;73). Mange patienter har alvorlige bivirkninger til behandlingen, inklusive svære infektioner og sene komplikationer i form af malignitet (74). 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 immunsuppression (75).

Der skelnes mellem remissionsinducerende behandling (induktionsbehandling) og vedligeholdelsesbehandling. Remission betyder i praksis fravær af klinisk erkendelig aktiv sygdom på den aktuelle behandling, men der er ingen entydig definition. (76) *Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS, se LINK) kan bruges som referenceramme til at guide vurdering af AAV-aktivitet.*

Remissionsinducerende behandling for patienter med aktiv renal vasculitis.

Standardbehandlingen er kombination af **cyclophosphamid** eller **rituximab** og **prednisolon**. Ved hastigt aftagende nyrefunktion og/eller dialyse anbefales som udgangspunkt cyclophosphamid (se pkt. 2).

Plasmaferese kan anvendes som supplement ved betydelige lungeblødninger og/eller hastigt aftagende nyrefunktion og/eller dialyse på diagnosetidspunktet og samtidig nyrebiopsi forenelig med aktiv renal vasculitis (se pkt. 4).

Det er vigtigt at understrege, at afventen af nyrebiopsi ikke må forsinke behandling ved mistanke om svær sygdom.

1. *Cyclophosphamid*

Cyclophosphamid kan gives peroralt og som puls intravenøst (12). 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 (77), men pulsbehandling er forbundet med større risiko for relaps (80) og måske er der en omvendt sammenhæng mellem dosis af cyclophosphamid og relapsrisiko (81). Den kumulerede (livstids) cyclophosphamid-dosis bør tilstræbes at være under 36 g (80), 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. *Rituximab*

Gives som alternativ til cyclophosphamid, specielt hvis cyclophosphamid er kontraindiceret eller skønnes uhensigtsmæssigt. Kan også gives 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 til remissionsinduktion, og måske bedre end cyclophosphamid ved relaps (82;83).

Der er dog visse forbehold ved brug af rituximab som induktionsbehandling ved renal vasculitis. I RAVE havde alle patienter enten normal eller relativ god nyrefunktion (kun 50% nyrepåvirkning, nyrefunktionen var relativt god med gennemsnitlig creatinin-clearance på ca. 60 ml/min og alle med p-kreatinin > 354 µmol/l blev ekskluderet). Patienterne i RITUXIVAS havde noget dårligere nyrefunktion (median eGFR 18 ml/min), men til gengæld fik de rituximab kombineret med cyclophosphamid som induktionsbehandling.

Arbejdsgruppen anbefaler derfor, at cyclophosphamid fortsat som udgangspunkt anvendes som remissionsinducerende behandling ved hastigt aftagende nyrefunktion og/eller dialysekrævende nyresvigt samt i tilfælde af svære lungeblødninger på diagnosetidspunktet.

Rituximab doseres 4 gange af 375 mg/m² med en uges mellemrum eller 1 g x 2 med 14 dages mellemrum. Effekten er ens for de 2 doseringsregimer. 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.

3. *Glukokortikoider*

Prednisolon doseres efter vægt, idet der almindeligvis indledes med 1 mg/kg/dag (maks. 75 mg/dag) i den første uge og herefter reduceret til 0,5 mg/kg/d med aftrapning til 5 mg over 3-6 måneder. Et forslag til aftrapning over 6 måneder efter PEXIVAS-protokollen (reduceret dosis prednisolon) fremgår af **bilag 2** (86).

Man kan vælge at indlede behandlingen med methylprednisolon infusion (0.25 – 1 g/dag) i 1 - 3 dage (12) inden der konverteres til vanlig prednisolon. Effekten af dette er dog ikke dokumenteret ved randomiserede studier og synes at give højere risiko for udvikling af diabetes og infektioner (84).

I PEXIVAS-studiet (85) fik alle patienter methylprednisolon infusion 1 – 3 g over tre dage og blev herefter randomiseret til standard (1 mg/kg) eller reduceret dosis prednisolon. Reduceret dosis prednisolon var non-inferior til standard dosis prednisolon for død og terminalt nyresvigt (combined end-point). Der var ingen forskel mellem prednisolon dosis og fastholdelse af remission, men i gruppen med reduceret dosis prednisolon var der lavere risiko for alvorlig infektion.

Ved svær vaskulitis kan det erfaringsmæssigt være nødvendigt med højdosis prednisolon i op til 14 dage inden nedtrapning og evt. langsommere udtrapning.

4. *Plasmaferese*

I PEXIVAS-studiet kunne der ikke påvises effekt af supplerende plasmaferese på det kombinerede endepunkt død og/eller terminalt nyresvigt. Subgruppeanalyse viste ej heller effekt af alder, sværhedsgraden af nyrefunktionsnedsættelse eller subtype af ANCA. Der var en non-signifikant tendens til, at PLEX havde en effekt ved lungeblødninger. PEXIVAS var dog ikke designet til at vurdere om der var effekt på denne parameter. Den primære PEXIVAS-publikation (85) gav ikke svar på om PLEX har effekt på nyrefunktionen hos de patienter, som ikke når det kombinerede endepunkt, hvorfor emnet til stadighed er meget omdiskuteret. I den forbindelse skal nævnes, at en senere meta-analyse, som ligeledes inkluderede PEXIVAS, fandt signifikant effekt af PLEX på risiko for dialyseafhængighed et år efter diagnostidspunktet blandt patienter med krea > 500 umol/L ved diagnostidspunktet. (85)

Supplement med PLEX kan derfor fortsat overvejes hos patienter med hastigt aftagende nyrefunktion og hvor nyrebiopsi er forenelig med renal vaskulitis uden betydelige kroniske forandringer samt ved betydelige lungeblødninger.

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 citrat som antikoagulation.

Alternativ eller supplerende remissionsinduktion ved svær eller resistent sygdom

Ved svær sygdom, som er resistent overfor cyclophosphamid eller hvor cyclophosphamid ikke kan anvendes, overvejes supplement med Rituximab.

Intravenøs immunoglobulin kan tillige anvendes som supplement ved refraktær sygdom. Der gives 0,4 g/kg/dag i 5 dage efter hinanden (samlet dosis 2 g/kg).

Man bør tillige søge efter årsager til refraktær sygdom, især infektion og malignitet.

Alternativ/supplerende remissionsinduktion

Mycophenolat mofetil (MMF)

MMF i doseringen 2 g/dag med samtidig prednisolon kan anvendes, hvor behandling med cyclophosphamid eller rituximab ikke ønskes (72).

Det skal bemærkes, at der i MYCYC-studiet (86) blev anvendt prednisolondosering sv.t. højdosis prednisolon-regimet i PEXIVAS-studiet og at risikoen for relaps efter 18 måneder, specielt hos PR3-ANCA positive patienter, er større ved behandling med MMF end cyclophosphamid.

Vedligeholdelsesbehandling

Opstartes ved komplet remission.

Vedligeholdelsesbehandling bør fortsætte i mindst 18 måneder efter remission (87) og muligvis op til 4 år, især ved PR3-AAV hvor risikoen for relaps er større end ved MPO-AAV. REMAIN studiet (88) viste færre tilfælde af 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.

For patienter, der er bragt i remission med rituximab, anbefales rituximab som vedligeholdelsesbehandling. For patienter, der er bragt i remission med cyclophosphamid vælges primært azathioprin eller MMF som vedligeholdelsesbehandling, men rituximab kan dog også anvendes.

Hvis ikke der er tegn på klinisk sygdomsaktivitet kan prednisolon søges udtrappet efter 6-12 måneder (bilag 2) afhængigt af valg af vedligeholdelsesbehandling. Hvis der vælges rituximab-baseret vedligeholdelsesbehandling anbefales udtrapning efter 6 mdr, men hvis der vælges Azathioprin som vedligeholdelsesbehandling anbefales først udtrapning efter 12 mdr, især hos patienter med PR3-AAV.

Hos patienter med renal-limited sygdom som har været i kronisk dialyse i over 3 måneder, er der næppe behov for vedligeholdelsesbehandling.

Rituximab

Der anbefales som udgangspunkt 500 – 1000 mg Rituximab hver 4 - 6 mdr. i mindst 18 måneder efter påbegyndelse af vedligeholdelsesbehandlingen, alternativt kan anvendes individuelt baseret dosering (se herunder).

Hvis rituximab vælges efter remissionsinducerende behandling med cyclophosphamid påbegyndes behandlingen inden for en måned efter sidste administration af cyclophosphamid.

MAINRITSAN-studiet (89) undersøgte Rituximab overfor Azathioprin som vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som var kommet i remission på cyclophosphamidbaseret immunsuppression. Efter 28 måneder var der betydeligt færre relaps blandt patienter i vedligeholdelsesbehandling med Rituximab end i gruppen behandlet med Azathioprin (5% versus 29%). Effekten var fortsat til stede efter 60 måneders followup (90). Der indgik dog ikke patienter med svært nedsat nyrefunktion i studiet og generelt havde patienterne god nyrefunktion (mean eGFR 63.9 ml/min). I MAINRITSAN2-studiet (91) blev det undersøgt om fast rituximab-dosering hver 6. måned var bedre til at holde patienter i remission end individuelt baseret administration af rituximab baseret på stigning i ANCA-titer eller B-celle restitution. Der var ingen forskel på de to regimer mht. risiko for relaps og bivirkningsfrekvensen var den samme i de 2 vedligeholdelsesregimer.

Rituximab øger risiko for lavt immunglobulinniveau i blodet og ca. 10 % vil udvikle svær hypogammaglobulinæmi med P-IgG < 4 g/l (92). P-IgG < 6 g/l ved start af behandlingen eller tidligere behandling med cyclophosphamid øger risikoen for hypogammaglobulinæmi. Det foreslås, at rituximab som udgangspunkt ikke anvendes ved P-IgG < 3 g/l grundet risiko for infektion. IgG substitution anbefales kun ved hypogammaglobulinæmi og samtidig tendens til infektion (93).

Azathioprin/MMF

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).

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, og man kan også godt have tiltagende aktivitet i sygdommen uden samtidig stigning i ANCA-titeren.

Major relaps

Ved major relaps forstås ny eller forværret, organtruende sygdomsaktivitet efter induktion af remission. Denne kan omfatte nyrefunktionspåvirkning, lungeblødning, neurologiske symptomer, gastrointestinal vaskulitis, hjertevaskulitis, 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 (12).

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, PLEX og/eller intravenøs immunoglobulin) overvejes. Opmærksomhed bør henledes på den maksimale cyclophosphamid dosis. Øgning eller skift i remissionsbevarende behandling bør overvejes ved gentagne relaps tilfælde. Her skal det noteres, at man i det før omtalte RAVE studie, som primært inkluderede patienter med mild nyresygdom, fandt en fordel ved rituximab behandling blandt patienter med "realpsing disease" ligesom RITAZAREM studiet fandt at rituximab var velegnet som induktionsbehandling i denne patientgruppe.

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 vedligeholdelsesbehandling 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).

	Peroral Cyclophosphamid (mg/kg)		IV Cyclophosphamid (mg/kg)	
	eGFR (ml/min/1.73 m ²)		eGFR (ml/min/1.73 m ²)	
Alder	>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

Maksimal dosis i.v cyclophosphamid er 1.2 g/kur og maksimal dosis oral cyclophosphamid er 200 mg/d.

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.

Dosisreduktion ved knoglemarvssuppression

- Ved leukopeni under $4 \cdot 10^9/l$ eller lymfopeni under $0,4 \cdot 10^9/l$ 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.
- Et faldende leukocyttal uden manifest leukopeni indicerer 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

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

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

Introduktion

Anti-GBM sygdom er en glomerulonefrit, hvor anti-GBM antistoffer er rettet mod epitoper på alfa3-kæder i kollagen type IV i den glomerulære eller alveolære basalmembran. Lav titret anti-GBM kan ses uden der udvikles sygdom.

Sygdommen er sjælden med en incidens på omkring 1,5/mio./år. Sygdommen kan præsentere sig som ekstracapillær 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.

ELISA kan sjældent være falsk negativ og diagnosen stilles på nyrebiopsi

Nyrebiopsi

- Lysmikroskopi: Ekstracapillær glomerulonephritis
- Immunfluorescens: Typisk lineære IgG-aflejringer i den glomerulære basalmembran

Behandlingsindikation

Observationsstudier har vist, at både histologiske og kliniske parametre er af betydning for sygdomsprognose (94). 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
Ryggestop 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 ≥ 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 PLEX i kombination med immunsupprimerende behandling (95).

Ved dobbelt sero-positive patienter med både anti-GBM og ANCA-positivitet anbefales der vedligeholdelsesbehandling som for anden ANCA-sygdom, da det antages at der er øget risiko for relaps. Patienter med kun anti-GBM har oftest ikke behov for vedligeholdelsesbehandling, da det er lavt relaps risiko.

- *PLEX*
- Daglig PLEX med 4 l udskiftningsvolumen 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 PLEX 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 immunsuppression. Nedenstående anbefalinger gives på baggrund af publicerede erfaringer fra Hammersmith i London og er i overensstemmelse med KDIGO guidelines (1;95).

- *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. (dosis justeres for alder og nyrefunktion jvf. tabel ved ANCA-associeret vasculitis). Oral Cyclophosphamid er bedre dokumentation end intravenøs

- *Rituximab*

Der er enkelte kliniske rapporter om succesfuld behandling af anti-GBM antistof sygdom med Rituximab (96). Rituximab-baseret immunsuppression kan tilbydes til patienter, hvor cyclophosphamid er kontraindiceret eller vurderes forbundet med uacceptable bivirkninger. I sjældne tilfælde af refraktær sygdom kan Rituximab bruges som "add on" til standard behandling.

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

Monitorering af anti-GBM-antistoffer

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

Transplantation

Risiko for sygdommens relaps i graften er høj ved patienter med positive anti-GBM-antistoffer og transplantation anbefales først gennemført efter at anti-GBM-antistoffer ligger under detektions grænse i mindst 6 måneder

Reference List

- (1) Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney International* 2021;(2):139-274.
- (2) Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019 Feb;95(2):281-95.
- (3) Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ, Nachman PH, Tang SCW, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019 Feb;95(2):268-80.
- (4) Crew RJ, Radhakrishnan J, Appel G. Complications of the nephrotic syndrome and their treatment. *Clin Nephrol* 2004 Oct;62(4):245-59.
- (5) 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.
- (6) 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.
- (7) 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.
- (8) 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.
- (9) 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.
- (10) Jun Won Park, Jeffrey R Curtis, Jinyoung Moon, Yeong Wook Song, Suhnggwon Kim, Eun Bong Lee. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for *pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Ann Rheuma Dis* 2018;77:644-649.
- (11) Jun Won Park, Jeffrey R. Curtis, Min Jung Kim, Hajeong Lee, Yeong Wook Song, Eun Bong Lee. *Pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatic diseases receiving prolonged, non-high-dose steroids - clinical implication of primary prophylaxis using trimethoprim-sulfamethoxazole. *Arthritis Research & Therapy* 2019;21:207.
- (12) 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.
- (13) Guslandi M. Steroid ulcers: Any news? *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013 Aug 6;4(3):39-40.
- (14) 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.
- (15) 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.
- (16) 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.

- (17) 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.
- (18) Barbour SJ et al. Evaluating a New International Risk-Prediction Tool in IgA Nephropathy. *JAMA*,2019
- (19) LV et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients with IgA Nephropathy". *JAMA*, 2022.
- (20) Rauen T. et al. After ten years of follow-up, no difference between supportive care plus immunosuppression and supportive care alone in IgA Nephropathy. *Kidney Int.*, 2020.
- (21) Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis? *Kidney Int* 2001;59(3):823-34.
- (22) Saulsbury FT. Clinical update: Henoch-Schonlein purpura. *Lancet* 2007;24;369(9566):976-8.
- (23) 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.
- (24) 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.
- (25) 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.
- (26) 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.
- (27) Coggins CH. Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1986;97:18-26.
- (28) 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.
- (29) Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol* 2013 Apr;24(5):702-11.
- (30) Medjeral-Thomas NR et al. Randomized, Controlled Trial of Tacrolimus and Prednisolone Monotherapy for Adults with De Novo Minimal Change Disease: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020 Feb 7;15(2):209-218.
- (31) Fenoglio R, Sciascia S, Beltrame G, Mesiano P, Ferro M, Quattrocchio G, Menegatti E, Roccatello D. Rituximab as a front-line therapy for adult-onset minimal change disease with nephrotic syndrome. *Oncotarget*. 2018 Jun 22;9(48):28799-28804.
- (32) 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.
- (33) 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.
- (34) Guitard J, Hebral 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.

- (35) 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.
- (36) 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.
- (37) 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.
- (38) 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.
- (39) 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.
- (40) Stokes MB, D'Agati VD. Morphologic variants of focal segmental glomerulosclerosis and their significance. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014 Sep;21(5):400-7.
- (41) D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011 Dec 22;365(25):2398-411.
- (42) Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017 Mar 7;12(3):502-17.
- (43) Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis in adults. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014 Sep;21(5):434-41.
- (44) 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.
- (45) Ochi A, Takei T, Nakayama K, Iwasaki C, Kamei D, Tsuruta Y, et al. Rituximab treatment for adult patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Intern Med* 2012;51(7):759-62.
- (46) Kronbichler A, Konig P, Busch M, Wolf G, Mayer G, Rudnicki M. Rituximab in adult patients with multi-relapsing/steroid-dependent minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis: a report of 5 cases. *Wien Klin Wochenschr* 2013 Jun;125(11-12):328-33.
- (47) Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated meta-analysis. *Sci Rep* 2015 Mar 5;5:8803.
- (48) Zaghrini C, Seitz-Polski B, Justino J, Dolla G, Payre C, Jourde-Chiche N, et al. Novel ELISA for thrombospondin type 1 domain-containing 7A autoantibodies in membranous nephropathy. *Kidney Int* 2019 Mar;95(3):666-79.
- (49) Li W, Zhao Y, Fu P. Diagnostic Test Accuracy of Serum Anti-PLA2R Autoantibodies and Glomerular PLA2R Antigen for Diagnosing Idiopathic Membranous Nephropathy: An Updated Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Apr 26;5:101.
- (50) Sorensen SS. Increased incidence and improved prognosis of glomerulonephritis in adults: a national 30 year study. ERA-EDTA Conference Copenhagen . 2019.

Ref Type: Abstract

- (51) Hofstra JM, Wetzels JF. Alkylating agents in membranous nephropathy: efficacy proven beyond doubt. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Jun;25(6):1760-6.

- (52) Van de Logt AE, Hofstra JM, Wetzels JF. Pharmacological treatment of primary membranous nephropathy in 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2016 Nov;9(11):1463-78.
- (53) van den Brand JA, Ruggenti P, Chianca A, Hofstra JM, Perna A, Ruggiero B, et al. Safety of Rituximab Compared with Steroids and Cyclophosphamide for Idiopathic Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017 Sep;28(9):2729-37.
- (54) Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2019 Jul 4;381(1):36-46.
- (55) Marckmann P. Rituximab better for idiopathic membranous nephropathy? *Nephrology (Carlton)* 2018 Jul;23(7):706-7.
- (56) Mallat SG, Itani HS, Abou-Mrad RM, Abou AR, Tanios BY. Rituximab use in adult primary glomerulopathy: where is the evidence? *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1317-27.
- (57) Fernández-Juárez G et al. STARMEN Investigators. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2021 Apr;99(4):986-998.
- (58) Scolari F et al. RI-CYCLO Investigators. Rituximab or Cyclophosphamide in the Treatment of Membranous Nephropathy: The RI-CYCLO Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Apr;32(4):972-982.
- (59) Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998 Mar;9(3):444-50.
- (60) 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.
- (61) Barbour TD, Ruseva MM, Pickering MC. Update on C3 glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2016 May;31(5):717-25.
- (62) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol* 2004 Feb;15(2):241-50.
- (63) 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.
- (64) 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.
- (65) 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.
- (66) 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.
- (67) Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, Amoura Z, Yu X, Mok CC, Santiago MB, Saxena A, Green Y, Ji B, Kleoudis C, Burriss SW, Barnett C, Roth DA. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020 Sep 17;383(12):1117-1128.

- (68) Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, Barry WT, Gao W, Ryker K, Tosta P, Askanase AD, Boackle SA, Chatham WW, Kamen DL, Karp DR, Kirou KA, Sam Lim S, Marder B, McMahon M, Parikh SV, Pendergraft WF 3rd, Podoll AS, Saxena A, Wofsy D, Diamond B, Smilek DE, Aranow C, Dall'Era M. Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Jan;73(1):121-131.
- (69) Hilhorst M, van PP, Tervaert JW. Proteinase 3-ANCA Vasculitis versus Myeloperoxidase-ANCA Vasculitis.(1533-3450 (Electronic)).
- (70) 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.
- (71) 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.
- (72) 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.
- (73) Hernandez-Rodriguez J, Hoffman GS. Updating single-organ vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2012 Jan;24(1):38-45.
- (74) Mahr A, Heijl C, Le GG, Faurschou M. ANCA-associated vasculitis and malignancy: current evidence for cause and consequence relationships. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013 Feb;27(1):45-56.
- (75) 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.
- (76) Luqmani R. Maintenance of clinical remission in ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2013 Feb;9(2):127-32.
- (77) 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.
- (78) Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoggland 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.
- (79) 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.
- (80) Faurschou 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.
- (81) 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.
- (82) 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.
- (83) 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.
- (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) Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puchal XA, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis.(1533-4406 (Electronic)).
- (86) 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

- (87) Miller A, Basu N, Luqmani R. Assessment of systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2008 Dec;8(2):170-5.
- (88) 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.
- (89) 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.
- (90) Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau +, Karras A, Khouatra C, Auma+«tre O, et al. Long-term efficacy of remission-maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides.(1468-2060 (Electronic)).
- (91) Charles P, Terrier B, Perrodeau +, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2).(1468-2060 (Electronic)).
- (92) 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.
- (93) 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.
- (94) 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.
- (95) 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.
- (96) 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.

Registrering i henhold til Sundhedsvæsenets Klassifikations System (SKS)

ANCA vasculitis

- **M313 Granulomatosis with polyangiitis**

Tidligere kaldt Wegeners granulomatose, nu granulomatose med polyangiitis.

Nekrotiserende systemisk vaskulit med granulomatøs inflammation karakteriseret ved øvre og nedre luftvejs inflammation og glomerulonefritis med nekrose i de glomerulære kapillære, halvmånedannelse, og få eller ingen immunkompleksnedslag

- **M317 Mikroskopisk polyangiitis**

En nekrotiserende systemisk vaskulit andragende små til mellemstore kar uden **granulom** dannelse, karakteriseret ved øvre og nedre luftvejs inflammation og glomerulonefritis med nekrose i de glomerulære kapillære, halvmånedannelse, og få eller ingen immunkompleksnedslag

Omfatter Renal-limited vasculitis

- **M301 Polyarteritis med asthma bronchiale**

Eosinofil granulomatosis med polyangiitis (Churg-Strauss).

Eosinofil og granulomatøs inflammation andragende luftveje med nekrotiserende vaskulitis i små til middelstore kar.

Associeret med astma og eosinofili.

Ved nyreinvolvering registreres i tillæg SKS kode for glomerulonefropati:

- **N085 Glomerulonefropati med generaliseret bindevævssygdom klassificeret andetsteds**