

University of Groningen

Improving clinical management in ANCA-associated vasculitis

de Joode, Anoeek Afra Elisabeth

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

de Joode, A. A. E. (2016). *Improving clinical management in ANCA-associated vasculitis*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

10

Nederlandse samenvatting.



INTRODUCTIE

Vasculitis, een ontsteking van de bloedvaten, is een zeldzame aandoening die alle bloedvaten van het menselijk lichaam kan treffen. Er zijn verschillende oorzaken voor deze aandoening: het kan optreden in aansluiting op een infectie of bijvoorbeeld kanker en het kan bijvoorbeeld veroorzaakt worden door een reactie op geneesmiddelen of andere giftige stoffen.

Een veel minder voorkomende vorm van deze bloedvatontsteking wordt veroorzaakt door een reactie van het lichaam zelf, als het eigen afweersysteem afweerstoffen (antistoffen) vormt tegen bepaalde lichaamseigen stoffen.

Normaal beschermt het afweersysteem het lichaam effectief tegen indringers van buitenaf, zoals bacteriën of virussen. Bescherming vindt onder andere plaats door de vorming van antistoffen, gemaakt als reactie tegen specifieke onderdelen van bijvoorbeeld virussen.

In de bedoelde vorm van vasculitis heeft het lichaam echter een verkeerd signaal opvangen en maakt antistoffen tegen een specifieke groep witte bloedcellen. Deze antistoffen worden ANCA genoemd, anti-neutrofiële cytoplasmatische antilichamen. Deze ANCA's kunnen in het bloed onderzocht worden en maken de diagnose ANCA-geassocieerde vasculitis (letterlijk aan ANCA gerelateerde bloedvatontsteking) heel waarschijnlijk.

Er zijn verschillende soorten ANCA, gericht tegen verschillende eiwitten van de witte bloedcellen: de belangrijkste voor dit proefschrift zijn PR3-ANCA en MPO-ANCA, respectievelijk de eiwitten proteinase-3 en myeloperoxidase. Deze beide eiwitten zijn opgeslagen in een specifieke groep witte bloedcellen, de zogenaamde neutrofiële granulocyten. De neutrofiële granulocyten zijn onderdeel van het afweersysteem en van groot belang in de algemene reactie van het lichaam tegen met name bacteriën. Om de bacteriën te bestrijden, gebruikt de neutrofiële granulocyt de eiwitten PR3 en MPO. Door deze eiwitten worden de bacteriën gedood, maar ook de omgeving raakt beschadigd. Dit wordt over het algemeen als een ontsteking herkend, gekarakteriseerd door bijvoorbeeld roodheid, warmte, zwelling en pijn.

In het geval van vasculitis verzamelen deze witte bloedcellen zich in de bloedvatwanden, laten daar deze eiwitten, PR3 en MPO, vrijkomen en veroorzaken daarmee een beschadiging van de omgeving: de ontsteking van de bloedvaten. Het lichaam vangt nu een signaal op dat leidt tot aanmaak van de ANCA's, antistoffen tegen PR3 en MPO, in een poging de ontsteking te beperken. Het tegendeel echter gebeurt: door deze ANCA's wordt de ontstekingsreactie in de bloedvaten verder verhevigd.

In vasculitis kunnen bloedvaten door het hele lichaam betrokken zijn: dit proefschrift gaat vooral over de vormen van vasculitis waar de kleinste bloedvaten aangedaan zijn. Hierbij zijn vaak luchtwegen en nieren aangedaan. Dit is niet verwonderlijk aangezien het filterorgaan van de nier, genaamd de glomerulus, bestaat uit een kluit van kleine tot

zeer kleine bloedvaatjes. Door de ontsteking die daarin ontstaat, raakt dit filterorgaan zodanig beschadigd dat het zijn functie niet meer voldoende kan uitoefenen. Hierdoor kan in heel korte tijd nierschade of nierinsufficiëntie ontstaan, maar geleidelijke achteruitgang is ook mogelijk.

Bij de longen veroorzaakt de ontsteking vaak vochtophoping, wat leidt tot benauwdheid, of longbloedingen, waarbij bloed opgehoest kan worden. Dit beide kan leiden tot moeizame ademhaling, zodanig dat de zuurstofvoorziening in het gedrang komt en beademing noodzakelijk kan worden.

Hoewel er inmiddels veel duidelijk is over het beloop van vasculitis, is nog altijd niet geheel duidelijk wat het eerste signaal is tot het ontstaan van deze aandoening. Aangezien de ANCA's voorkomen bij deze ziekte, lijkt het logisch te denken dat er een oorzakelijk verband zou kunnen bestaan. Voor ANCA's gericht tegen MPO is er inderdaad een oorzakelijke relatie aangetoond, echter voor PR3 is dit nog altijd niet gevonden.

Dat er een verschil is tussen PR3-ANCA en MPO-ANCA blijkt ook uit de verschillende ziektepresentatie: patiënten waarbij PR3-ANCA wordt gevonden hebben vaak een uitgebreider ziekte waarbij meer organen zijn aangedaan met een vaak acuter begin. In het geval van MPO-ANCA is er vaak sprake van een sluimerende ziekte waarbij vaak al grotere schade bestaat als de patiënt zich aandient.

Hoewel tot diep in de twintigste eeuw vasculitis vaak een dodelijke afloop had, kan tegenwoordig de ziekte in de meeste gevallen in rustiger vaarwater gebracht worden met medicijnen die het afweersysteem sterk onderdrukken. Echter, deze medicijnen moeten vaak lang gebruikt worden om de ziekte onderdrukt te houden en een definitieve oplossing is er niet: hiermee is een chronische aandoening gecreëerd. In de meeste gevallen is er tijdens langdurige controle variatie in ziekteactiviteit d.w.z. dat er perioden zijn waarin patiënten nauwelijks klachten hebben maar dat er ook perioden zijn van hernieuwde opvlamming van de ziekte, een zogenaamd recidief of relapse. Deze recidieven van de ziekte zijn vergelijkbaar met het begin van ziekte, kunnen leiden tot nieuwe schade en behandeling bestaat dan ook uit het hervatten van de sterk onderdrukkende middelen van het afweersysteem.

De middelen die het afweersysteem onderdrukken zijn effectief maar hebben hun keerzijde: vooral verhoogde vatbaarheid voor infecties maar ook het eventueel ontstaan van verschillende vormen van kanker zijn bekende bijwerkingen. Uiteindelijk betekent dit dat zowel de ziekte, maar ook de medicatie zowel ziektelast maar zelfs ook overlijden kan veroorzaken. Tegenwoordig zijn de meeste studies er dan ook op gericht te zoeken naar geneesmiddelen met het grootste effect op de ziekte gecombineerd met het veroorzaken van de minste bijwerkingen. Een van de manieren om dit te bewerkstelligen is om tijdens

de ernstigste fase van de ziekte sterkere middelen te gebruiken en als de ziekte rustiger is, over te schakelen op mildere middelen. Daarnaast is men op zoek naar bepaalde kenmerken van de zowel ziekte of bepaalde patiënt-kenmerken die bepalend zouden kunnen zijn in de keuze welk middelen je nodig hebt en/of voor hoe lang. Hiermee zou een zogenaamde 'patient-tailored' keuze in medicatie gemaakt kunnen worden, dwz een behandelplan op maat.

HET PROEFSCHRIFT

Het eerste deel van het proefschrift is gewijd aan diagnostiek van vasculitis, op het bepalen van risicofactoren voor gunstiger en ongunstiger beloop van de ziekte en op behandeling in de eerste periode van de ziekte, vooral op uitbreiden van therapie als de ziekte niet rustig wil worden.

In hoofdstuk 2 wordt het onderzoek naar een tweetal sneltesten beschreven. Deze twee testmethoden worden vergeleken met de al bestaande en meest gebruikte onderzoeksmethoden en lijken betrouwbaar en effectief genoeg om met voldoende zekerheid te stellen dat de ziekte wel of niet bestaat. Dit is belangrijk omdat snel starten met behandeling bepalend kan zijn voor het verdere beloop. Ook het niet starten van therapie daarentegen, als er nog twijfel bestaat aan de diagnose, is belangrijk omdat de therapie ook nadelige bijwerkingen kan hebben.

Hoofdstuk 3 is gewijd aan het bepalen van mogelijke risicofactoren die een voorspellende waarde kunnen hebben voor het verdere beloop van de ziekte. In het meest gunstige geval zouden deze risicofactoren gebruikt kunnen worden bij de keuze voor de te gebruiken afweer onderdrukkende middelen, de doseringen en de duur; patiënten met weinig risicofactoren zouden minder lang behandeld kunnen worden met minder zware middelen dan patiënten met veel risicofactoren.

Het blijkt dat zowel de nierfunctie bij diagnose als op 6 maanden na eerste behandeling duidelijke voorspellende waarde heeft voor de nierfunctie op lange termijn. Daarnaast zijn opvlammingen van de ziekte, met name als daarbij ook de nier aangedaan is, risicovol voor de nierfunctie op langere termijn.

Patiënten met een MPO-ANCA hebben vaker een slechtere nierfunctie bij presentatie en hebben dan ook een groter risico op nierfalen. Tot slot blijken patiënten die tijdens behandeling van de ziekte moeten dialyseren vanwege nierfalen, de meest ongunstige prognose te hebben.

Het begin van deze ziekte is vaak acuut en ernstig; zodra de behandeling tijdig wordt gestart, kan snel effect optreden echter soms blijkt het moeilijk de ziekte rustig te krijgen

en is uitbreiding van de standaard behandeling nodig. Een van de methoden hiervoor is plasmaferese, een methode om bloedplasma van patiënten te vervangen door donor- of kunstmatig plasma. Met het verwijderen van het plasma worden ook de antistoffen verwijderd; de eigen bloedcellen worden weer teruggegeven. Meestal wordt deze plasmaferese al vroegtijdig in de behandeling toegevoegd bij de meest ernstig zieke patiënten. In ons ziekenhuis wordt deze behandeling soms ook gestart naast de standaard therapie als de ziekte niet rustig lijkt te worden. In hoofdstuk 4 worden de resultaten daarvan beschreven: 26 patiënten werden behandeld en vergeleken met vergelijkbare patiënten die de extra behandeling niet nodig hadden. De uitkomst wat nierfunctie en overleving bleek hetzelfde. De bijwerkingen van het toevoegen van een zware behandeling waren eveneens vergelijkbaar en niet toegenomen ten opzichte van de controle-patiënten. In hoofdstuk 5 worden klinische parameters van renale ziekteactiviteit, waaronder hematurie (d.w.z. rode bloedcellen in de urine) beschreven gedurende de eerste fase van behandeling als in stabiele situatie.

Deel 2 van het proefschrift is gericht op de onderhoudsbehandeling van vasculitis, d.w.z. de periode waarin de acute eerste fase van de ziekte is afgelopen maar er nog risico is op opvlammingen van de ziekte en ook optreden van bijwerkingen van de medicatie.

Op basis van het eerste deel van het proefschrift maar ook op basis van literatuuronderzoek worden daarnaast aanbevelingen gedaan welke patiënten meer en welke patiënten minder afweer onderdrukkende middelen zouden hoeven gebruiken en voor hoelang.

Hoofdstuk 6 is een overzicht van een aantal grote en toonaangevende onderzoeken die gedaan zijn om te bepalen hoelang vasculitis doorbehandeld moet worden. Aan het eind van dit hoofdstuk worden aanbevelingen gedaan over welke middelen in welke dosering en voor hoe lang. Hiermee hopen we een lans te breken voor behandeling op maat om daarmee zowel de ziekte optimaal te behandelen maar uiteraard overbehandeling te voorkomen en daarmee de bijwerkingen te minimaliseren.

In hoofdstuk 7 worden de resultaten beschreven van een grote Nederlandse studie, verricht om te onderzoeken wat de beste behandelduur van een bepaald onderhoudsmiddel, azathioprine, zou moeten zijn. In een eerder onderzoek was gebleken dat bepaalde patiënten met PR3-ANCA groter risico hadden om een opvlamming van de ziekte te krijgen en deze zouden baat kunnen hebben bij een langere behandelduur. In het beschreven onderzoek werd deze bevinding echter niet gedaan; er bleek daarnaast ook geen verschil in kortere en langere duur van onderhoudsbehandeling.

Hoofdstuk 8 bevestigt deze bevinding. In dit hoofdstuk worden de resultaten van 6 grote internationale studies beoordeeld waarin de nadruk opnieuw ligt op het vergelijken van de effecten van kortere of langere duur onderhoudsmedicatie. Er werd geen verschil gevonden in het optreden van ziekte-opvlamming. Daarnaast werd ook geen verschil gevonden in overlijden of het optreden van nierfalen tijdens langdurige follow up.

Uit deze twee hoofdstukken kan dus opgemaakt worden dat er voor een gemiddelde behandelduur van 18 maanden het meeste bewijs is geleverd, met het beste resultaat op de ziekte en de minste bijwerkingen. Het middel van keus is voor de meeste patiënten azathioprine.

CONCLUSIES EN OVERWEGINGEN VOOR TOEKOMSTIG ONDERZOEK.

Sinds de eerste beschrijving van ANCA's begin 1980 en de mogelijke associatie met de ziekte die nu ANCA-geassocieerde vasculitis heet, zijn de inzichten in de ontstaanswijze, de behandelingsmogelijkheden en de prognose bijzonder toegenomen. Echter, ondanks deze vooruitgang blijven patiënten met vasculitis een verhoogd sterfterisico hebben in vergelijking met leeftijdsgenoten van de algemene bevolking en daarnaast hebben zij een duidelijk verhoogde ziektelast. Dit lijkt zowel gerelateerd aan de ziekte als aan de medicatie waarmee de ziekte tot rust gebracht kan worden.

Er lijkt een periode te zijn ontstaan waarin verder onderzoek gericht moet worden op het vinden van patiënt-of ziekte gebonden factoren op grond waarvan een keuze gemaakt kan worden voor mildere of zwaardere en kortere of langere behandeling. Deze keuze zou ook gerelateerd kunnen worden aan eventuele prognostische en voorspellende factoren.

Wat betreft diagnose-mogelijkheden: hoe sneller de diagnose, des te sneller de start van de belangrijke therapie kan zijn. Nieuwe en snellere methoden zijn al op de markt en zullen nader getoetst moeten worden. Deze testmethoden zijn vooralsnog niet getoetst tijdens langdurige controle, maar zouden eventueel ook een rol kunnen spelen als voorspeller van opvlammingen van de ziekte. Ook dit zal onderwerp van onderzoek kunnen zijn.

Het verschil in ziekte-karakteristieken tussen patiënten positief voor PR3- en MPO- ANCA zal nader in kaart gebracht moeten worden. Wellicht heeft ook dit consequenties voor de keuze in therapie, o.a. voor therapie in de beginfase van de ziekte inclusief eventuele uitbreiding van therapie, maar ook ter overweging van onthouden van agressieve therapie met potentieel ernstige bijwerkingen als een ongunstige prognose heel waarschijnlijk lijkt op basis van een aantal aanwezige kenmerken.

Hoewel op basis van de huidige onderzoeken het onderhoudsmiddel azathioprine de beste keuze lijkt, worden nieuwe middelen op de markt gebracht die mogelijk even effectief zijn en minder bijwerkingen hebben. Een van die middelen is rituximab, een antilichaam dat met name ook gebruikt wordt in de eerste fase van de ziekte; hier zal ongetwijfeld nog veel nieuws over volgen. Daarnaast worden nieuwere middelen onderzocht die op verschillende manieren effect hebben op het afweersysteem. Ook van deze potentiële nieuwe middelen is de hoop dat het effect van de ziekte tenminste vergelijkbaar is met de huidige bestaande middelen, maar het bijwerkingenprofiel gunstiger. Hoewel deze

nieuwe middelen veel aandacht behoeven, zal daarnaast ook de huidige medicatie zoals bijvoorbeeld prednisolon, opnieuw onder de loep genomen moeten worden. Hierbij zal de aandacht vooral gericht moeten zijn op de balans tussen de veronderstelde positieve effecten en lange termijns complicaties. Bovendien zullen de huidige richtlijnen continue evaluatie en zonodig aanpassing aan recente ontwikkelingen behoeven.

Concluderend is er op een aantal vlakken in de diagnose, de behandeling en het voorkomen van opvlammingen nog winst te behalen. Hopelijk brengt vervolgonderzoek meer duidelijkheid in patiënt- en ziekte gebonden factoren op basis waarvan een gefundeerd en geïndividualiseerd behandelplan opgesteld kan worden waarmee de ziekte voldoende bestreden wordt en de bijwerkingen minimaal blijven. Dit zal de behandeling optimaliseren voor zowel de behandelende arts maar zeker ook voor de individuele patiënt.

