



Universiteit
Leiden
The Netherlands

ANCA-associated glomerulonephritis : insights into etiology, pathogenesis, and prognosis

Lind van Wijngaarden, R.A.F. de

Citation

Lind van Wijngaarden, R. A. F. de. (2009, March 12). *ANCA-associated glomerulonephritis : insights into etiology, pathogenesis, and prognosis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13612>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13612>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).



Als ik had gewild dat je het zou begrijpen,
dan had ik het wel beter uitgelegd.
Johan Cruyff





Chapter 9

Samenvatting

Vasculitis betekent letterlijk vaatontsteking. Een vaatontsteking kan in principe overal in het lichaam voorkomen en heeft als gevolg dat het orgaan waarin het vat zit minder gaat functioneren en dat op een gegeven moment klachten ontstaan. Deze klachten kunnen algemeen van aard zijn, zoals spierpijnen en koorts. Maar ook klachten die duidelijk passen bij een orgaansysteem kunnen voorkomen, zoals klachten in bepaalde gewrichten, bloedneuzen en het ophoesten van bloed. Op basis van welke organen worden aangedaan in combinatie met bepaalde laboratoriumuitslagen in het bloed worden verschillende vormen van vasculitis onderscheiden. In dit proefschrift heb ik mij beperkt tot drie hiervan, namelijk de ziekte van Wegener, microscopische polyangiitis en nier-gelimiteerde vasculitis. Wat deze drie ziektebeelden gemeenschappelijk hebben is ten eerste dat bij alle de nier aangedaan is en ten tweede dat bij alle door het lichaam antistoffen gemaakt worden die tegen lichaamseigen structuren zijn gericht. Zo kunnen antistoffen worden aangetroffen tegen een bepaald soort witte bloedcellen, de neutrofiele granulocyten. Deze antistoffen zijn gericht tegen het celvocht (ookwel cytoplasma) van de neutrofiele granulocyten en worden daarom Anti-Neutrofiel Cytoplasma Auto-antilichamen genoemd, afgekort als ANCA.

Er is nog steeds discussie of deze drie ziektebeelden aparte ziekten zijn of verschillende uitingen van eenzelfde ziektebeeld. Naast vele overeenkomsten, zijn er ook duidelijk verschillen. Zo worden bij de ziekte van Wegener vaak granulomen gezien. Dit zijn kleine ontstekingshaardjes welke op een bepaalde manier gerangschikt zijn. Tevens staan klachten in het keel-, neus- en oor-gebied en de longen op de voorgrond. Microscopische polyangiitis onderscheidt zich van de ziekte van Wegener door de afwezigheid van granulomen en keel-, neus- en oorklachten. In de praktijk is het onderscheid tussen beide ziektebeelden vaak lastig te maken.

De nierschade in het kader van een ANCA-geassocieerde vasculitis leidt over het algemeen tot ontsteking en littekenvorming van het filtreersysteem van de nier. Dit systeem zorgt er voor dat afvalstoffen uit het bloed worden verwijderd en uiteindelijk via de urine worden afgevoerd. Het filtreersysteem bestaat grofweg uit het zeeflichaampje en verschillende buisjes die nodig zijn voor de uitwisseling van zouten. Functioneert dit filtreersysteem niet voldoende, dan hopen afvalstoffen zich in het lichaam van de patiënt op, hetgeen een schadelijk effect heeft. Behandeling hiervoor komt neer op tijdelijke of permanente nierdialyse of niertransplantatie.



Een ANCA-geassocieerde vasculitis die onbehandeld blijft, leidt over het algemeen tot een vroegtijdige dood. Er is tot nu toe geen genezing mogelijk geweest, maar er zijn wel diverse behandelmogelijkheden. Naast de niervervangende behandelingen zoals nierdialyse of niertransplantatie, zijn er verschillende behandelingen die een ontstekingsremmend effect hebben. Enkele van deze behandelingen worden uitgebreid besproken in dit proefschrift.

Als een patiënt de diagnose van vasculitis te horen krijgt, zijn voor de hand liggende vragen: "Wat zijn de behandelopties?", "Wat is de prognose?" en "Hoe komt iemand aan deze ziekte?". De grote uitdaging van vasculitis-onderzoek is om op deze vragen antwoorden te vinden. Dit proefschrift draagt bij aan de zoektocht naar deze antwoorden. In de diverse hoofdstukken wordt geanalyseerd wat de korte en lange termijn prognose is van bepaalde groepen patiënten met verschillende behandelingen en welke factoren deze prognose beïnvloeden. Zo zijn in **hoofdstuk 2** patiënten onderzocht die reeds bij diagnose een ernstig nierfalen hadden en is hun uitkomst na 1 jaar geanalyseerd. In **hoofdstuk 3** wordt de slechtste groep onderzocht: die patiënten die bij de diagnose zulk een slechte nierfunctie hadden dat zij dialyse-behoefstig waren. Lange termijn-uitkomsten (na 5 jaar) worden beschreven in **hoofdstuk 4**. De patiënten beslaan het spectrum van milde tot zeer ernstig nierfalen ten tijde van de diagnose. Bij al deze patiënten is tevens onderzocht welke invloed problemen in het keel-, neus-, en oorgebied hadden op de detectiesnelheid van de nierziekte, beschreven in **hoofdstuk 5**. Tot slot is **hoofdstuk 6** gewijd aan de beschrijving van de gangbare theorieën over hoe vasculitis ontstaat.

Om de vraag te beantwoorden wat de prognose is voor een nieuwe patiënt met plotseling ernstige nierfunctiestoornissen, is onderzocht welke factoren binnen deze patiëntengroep een goede uitkomst na 1 jaar voorspellen (**hoofdstuk 2**). Het bleek dat hoe hoger het percentage normale zeeflichaampjes in het nierbiopt, afgenomen bij diagnose, hoe groter de kans dat een patiënt niet aan de dialyse was na 1 jaar. Tevens bleek dat naast de standaardtherapie, de extra therapie van plasma-uitwisseling - in tegenstelling tot het ontstekingsremmende methylprednisolon - de patiënt beschermde tegen dialyse-afhankelijkheid na 1 jaar. Voor de patiënten die niet op dialyse waren, bleek te gelden dat degenen met een betere nierfunctie op het tijdstip van diagnose, jongere leeftijd en in het nierbiopt een groter percentage normale zeeflichaampjes en minder chronische schade aan de nierbuisjes een betere nierfunctie na 1 jaar hadden. Hieruit kan geconcludeerd worden dat het onaangetaste deel van de nier een grote rol speelt als het gaat om de prognose na 1 jaar.

In **hoofdstuk 3** staat de studie beschreven toegespitst op de groep patiënten met de allerslechtste Ausgangssituatie: degenen die tijdens de diagnose al dialyse-afhankelijk waren. Van deze groep overleeft 25% het eerste jaar na diagnose niet. Een groot deel van deze groep overlijdt ten gevolge van de therapie. Dit is te wijten aan het feit dat de therapie het immuunsysteem onderdrukt en zodoende de patiënt vatbaarder maakt voor infecties die zonder een goed functionerend immuunsysteem niet kunnen worden overwonnen. In deze studie wordt onderzocht of het beter is voor een bepaalde groep om niet blootgesteld te worden aan de gevaren van de behandeling en hen - bij een kleine kans op succes van behandeling - op dialyse te laten en te accepteren dat de nierfunctie niet meer herstelt. Uit dit onderzoek kon worden geconcludeerd dat zelfs als het biopt bij diagnose zeer slecht is, er altijd een grotere kans voor de patiënt is om dialyse-onafhankelijk te worden na 1 jaar dan te overlijden aan een therapie-gerelateerde doodsoorzaak. Hierbij geldt wel dat de patiënt naast standaardtherapie, plasma-uitwisseling moet krijgen. Een andere bevinding was dat de therapie-gerelateerde dood in deze groep uitsluitend tussen de 3 en 12 maanden optrad, terwijl het herstel meestal binnen 3 maanden optrad. Deze bevinding onderstreept dat veiligere behandelingsstrategieën nodig zijn voor patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis die dialyse-afhankelijk zijn op het tijdstip van diagnose.

Een ander onderzoek, beschreven in **hoofdstuk 4**, behelst de vraag welke factoren op het moment van diagnose correleren met een betere uitkomst na 5 jaar. Deze studie behelsde het spectrum van patiënten met milde nierziekte tot degenen met ernstige nierziekte. Klinische factoren lijken een rol te spelen bij de uitkomst, zoals leeftijd, het molecuul waartegen de ANCA-antistof gericht is en nierfunctie ten tijde van de diagnose. Bovendien blijkt zelfs dat factoren in het diagnostisch nierbiopt correleren met een betere uitkomst, namelijk: het percentage normale zeeflichaampjes en verschillende soorten schade van zowel het zeeflichaampje, als het nierbuisje, als de bloedvaten. Een opmerkelijke bevinding, aangezien deze illustreert dat zelfs voor de prognose op lange termijn verschillende factoren uit het nierbiopt ten tijde van diagnose nog een rol spelen.

Keel-, neus- en oorklachten zijn kenmerkend voor patiënten met de ziekte van Wegener. In eerdere studies is reeds beschreven dat in het biopt bij patiënten met de ziekte van Wegener minder schade wordt aangetroffen dan bij patiënten met microscopische polyangiitis. Er is regelmatig gedacht dat dit fenomeen toe te schrijven is aan de keel-, neus- en oorklachten die bij de ziekte van



Wegener op de voorgrond staan, waardoor eerder aan de diagnose vasculitis zou worden gedacht. In **hoofdstuk 5** staat de eerste studie beschreven die ook daadwerkelijk het verschil uitzoekt tussen nierbipten van patiënten met en zonder keel-, neus- en oorklachten. Het blijkt dat deze klachten een relatief gunstig effect hebben voor de patiënt, omdat mogelijk de diagnose eerder aan het licht komt of omdat het ziektebeloop anders is in deze patiënten. Er werd gevonden dat patiënten met keel-, neus- en oorproblematiek een hoger percentage normale zeeflichaampjes en minder chronische schade aan zeeflichaampjes en nierbuisjes hadden.

Over de vraag hoe de ANCA-antistoffen in de eerste plaats ontstaan wordt verder ingegaan in **hoofdstuk 6**. Dit hoofdstuk behandelt verschillende vooronderstellingen over hoe ANCA ontstaan en het onderzoek wat tot nu toe gedaan is om de verschillende vooronderstellingen te toetsen. Tot nu toe is er geen eenduidige oorzaak gevonden die de aanwezigheid van ANCA in patiënten verklaart. Het is aannemelijk dat diverse omgevingsfactoren inwerken op een genetische ontvankelijkheid om deze antistoffen te ontwikkelen.

Samenvattend worden in dit proefschrift verschillende factoren beschouwd die een rol spelen bij het ontstaan van ANCA-antistoffen in patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis. Tevens gaat dit proefschrift in op de vraag welke factoren binnen diverse groepen van patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis belangrijk zijn voor een betere uitkomst op termijn. Zo blijkt uit een studie beschreven in dit proefschrift dat zelfs met een heel slecht uitzienend nierbiopt de kans op herstel groter is dan de kans op overlijden, zodra de patiënt een behandeling met plasma-uitwisseling krijgt. Uit een ander experiment blijkt dat bepaalde afwijkingen in het nierbiopt zowel voor de uitkomst na 1 jaar als voor lange termijn uitkomst na 5 jaar bepalend zijn. Uit een ander onderzoek dat ook in dit proefschrift is opgenomen, blijkt dat keel-, neus-, en oorproblematiek als gevolg van vasculitis een relatief gunstige factor is, aangezien dan de nierschade in een minder ver gevorderd stadium ontdekt kan worden. Alle inspanningen ten spijt is er op vragen zoals: "Wat zijn de behandelopties?", "Wat is de prognose?" en "Hoe komt iemand aan deze ziekte?" nog steeds geen passend antwoord. Wel tracht dit proefschrift een beter inzicht te geven in de verschillende prognoses van verschillende patiëntengroepen en de invloed hierop van het klinisch beeld en het nierbiopt van de individuele patiënt.

