



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## **ANCA-associated vasculitis : towards patient-tailored therapy**

Berden, A.E.

### **Citation**

Berden, A. E. (2011, October 13). *ANCA-associated vasculitis : towards patient-tailored therapy*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/17938>

Version: Corrected Publisher's Version

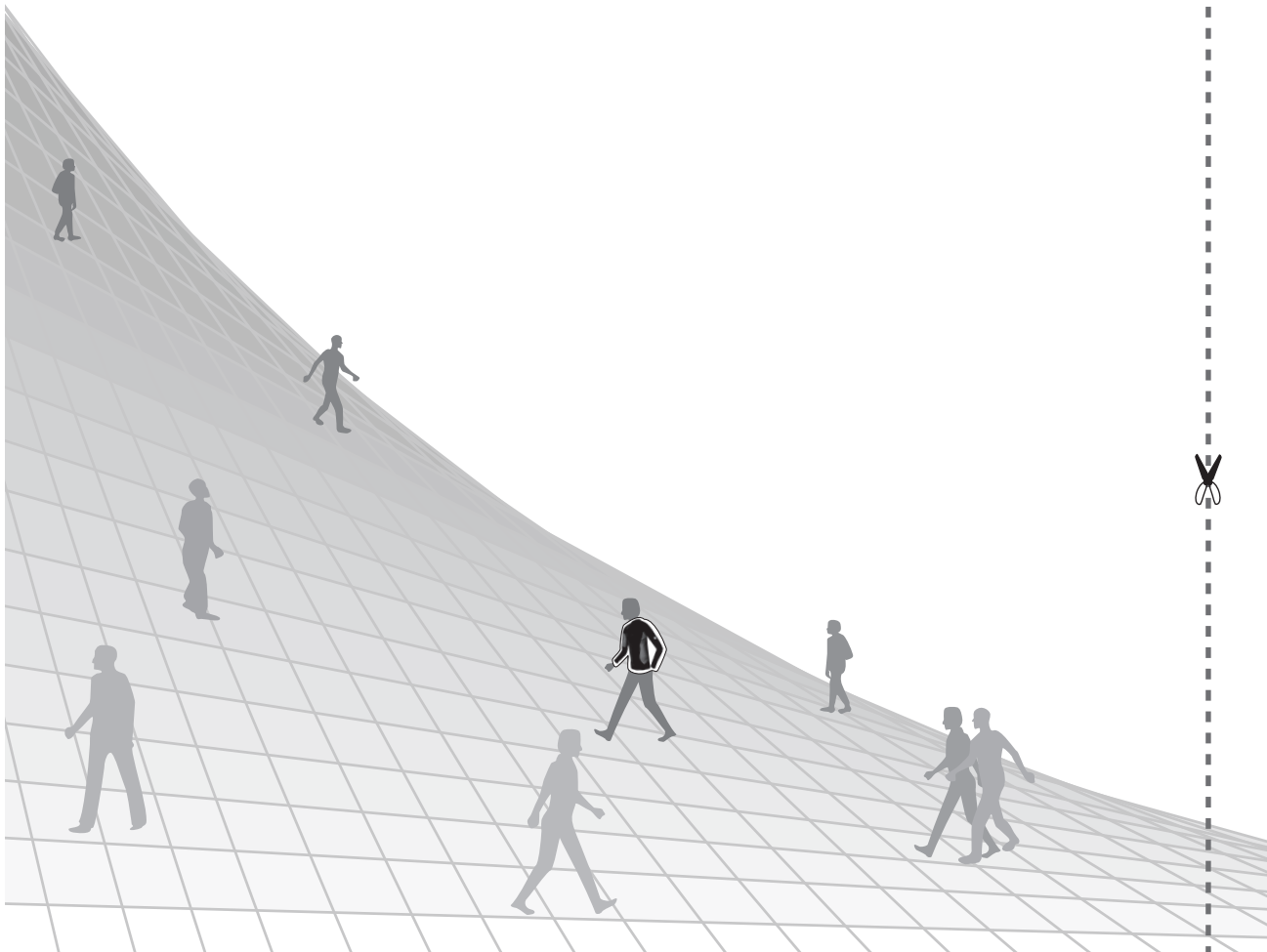
License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/17938>

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

# 9

## NEDERLANDSE SAMENVATTING & DISCUSSIE



## SAMENVATTING EN DISCUSSIE

Vasculitis, letterlijk ‘bloedvatontsteking’, is een zeldzame, maar ernstige ziekte. Er bestaan verschillende vormen van vasculitis die te onderscheiden zijn op basis van de grootte van de aangedane bloedvaten. Dit proefschrift gaat specifiek over vasculitis van de kleine bloedvaten. Ontsteking van kleine bloedvaten in verschillende weefsels en organen leidt tot klachten en op termijn verlies van functie. Organen die vaak door vasculitis getroffen worden zijn de neus, longen en nieren. Ook in de gewrichten, het zenuwstelsel en het maagdarmsstelsel kan de ziekte tot uiting komen. Onbehandeld leidt vasculitis uiteindelijk tot de dood wanneer de functie van belangrijke organen als de nier te gronde gaat. Echter, wanneer de ziekte tijdig wordt onderkend en de juiste therapie wordt ingezet, is de levensverwachting voor veel patiënten goed.

De bloedvatontsteking ontstaat door een stoornis in het afweersysteem: vasculitis is een auto-immuunziekte. Bij bepaalde vormen van vasculitis komen in het bloed van de patiënt bepaalde afweerstoffen, of antilichamen, voor welke gericht zijn tegen lichaamseigen stoffen. Deze antistoffen heten Anti-Neutrofiele Cytoplasmatische Antilichamen, afgekort ANCA. ANCA herkennen componenten van bepaalde typen witte bloedcellen, namelijk neutrofiele granulocyten en monocytten. De klassieke eiwitten waar ANCA zich tegen richten zijn myeloperoxidase (MPO) en proteinase 3 (PR3), beide enzymen die een rol spelen in de afweer tegen ziekteverwekkers. De vormen van vasculitis die het sterkst geassocieerd zijn met het voorkomen van ANCA zijn granulomatose met polyangiitis, tot voor kort bekend als ‘ziekte van Wegener’, en microscopische polyangiitis. Bij de ziekte van Wegener wordt met name PR3-ANCA gezien en bij microscopische polyangiitis met name MPO-ANCA. ANCA lijken een oorzakelijke rol te spelen in het ontstaan van vasculitis. Onder bepaalde omstandigheden kunnen deze ANCA witte bloedcellen activeren. Als gevolg daarvan veroorzaken deze witte bloedcellen ontsteking en bloedvatschade.

Dat juist de nieren vaak aangetast worden door vasculitis is niet verwonderlijk, aangezien het filterorgaan van de nier, de glomerulus, bestaat uit een kluit van kleine bloedvaatjes. Bij veel patiënten met vasculitis ontsteken deze bloedvaatjes, waardoor het filter van de nier beschadigd raakt. Vanwege deze beschadiging kunnen de nieren bepaalde afvalstoffen van het lichaam niet meer goed uitscheiden, zodat

deze afvalstoffen in het lichaam ophopen. Tegelijkertijd kunnen de nieren ten gevolge van de ziekte bepaalde stoffen, zoals eiwitten, juist niet meer goed vasthouden. Door vasculitis kunnen de nieren binnen een kort tijdsbestek veel aan functie inboeten en patiënten worden dan, al dan niet tijdelijk, afhankelijk van dialyse.

Wetenschappelijk onderzoek naar vasculitis wordt al meer dan honderd jaar verricht. De pioniers in het veld, waaronder de artsen Kussmaul, Maier en Wegener, hebben rond 1900 gedetailleerd de ziekte en het beloop beschreven. Tot diep in de twintigste eeuw had vasculitis vrijwel altijd een dodelijke afloop: zonder behandeling was één jaar na de diagnose nog ongeveer één op de vijf patiënten in leven. Gelukkig kwam daar verandering in toen de corticosteroïden, in het bijzonder prednison, en het afweeronderdrukkende medicijn cyclofosfamide, merknaam Endoxan, werden ingezet in de behandeling van vasculitis. De standaardtherapie van vasculitis bestond sinds ongeveer de jaren '70 uit twee onderdelen. Eerst werd inductietherapie gegeven om de ziekte snel te onderdrukken. Deze therapie bestond uit een combinatie van prednison en cyclofosfamide. Vervolgens werd onderhoudstherapie gegeven met dezelfde middelen in lagere dosering. Met de inzet van deze geneesmiddelen kwam de overleving na één jaar op negentig procent.

Helaas had dit therapiesucces een keerzijde. Al snel werd duidelijk dat patiënten, ondanks deze agressieve therapie, veel opvlammingen doormaakten, en de bijwerkingen waren ernstig en aanzienlijk. Om deze reden zijn verschillende internationale, gerandomiseerde studies gedaan met als doel de therapie effectiever en veiliger te maken. De eerste studie kreeg de naam NORAM en liet zien dat methotrexaat, een middel dat eveneens het immuunsysteem onderdrukt, even effectief is als cyclofosfamide als inductiebehandeling van patiënten met mildere vormen van vasculitis zonder aantasting van de nieren. De tweede studie, de CYCAZAREM-studie, onderzocht het medicijn azathioprine, merknaam Imuran. Azathioprine werkt net als cyclofosfamide afweeronderdrukkend en werd in de CYCAZAREM-studie onderzocht als alternatief voor onderhoudstherapie met cyclofosfamide. Na standaard inductietherapie om de ziekteverschijnselen tot rust te laten komen gedurende een periode van drie tot zes maanden, kregen patiënten ofwel cyclofosfamide, ofwel azathioprine. De studie wees uit, na patiënten 18 maanden gevolgd te hebben, dat azathioprine een goed alternatief was voor cyclofosfamide, omdat het even effectief was in het

voorkomen van opvlammingen, maar gepaard ging met minder bijwerkingen. Een bepaalde groep vasculitispatiënten presenteert zich met zeer ernstig nierfunctieverlies en een derde studie, de MEPEX-studie, richtte zich speciaal op deze categorie patiënten. De MEPEX-studie liet zien dat plasmaferese-therapie als toevoeging aan de standaardbehandeling met cyclofosfamide en prednison voor patiënten met ernstig nierfunctieverlies voordelen oplevert. Patiënten die plasmaferese kregen hadden, in vergelijking met de controlegroep in de MEPEX-studie, een grotere kans op herstel van nierfunctie. Een vierde en laatste studie die niet buiten beschouwing kan blijven is de CYCLOPS-studie, waaruit bleek dat cyclofosfamide per infuus toegediend de voorkeur heeft boven dagelijkse toediening in tabletvorm. De effectiviteit van het middel was via beide toedieningswegen vergelijkbaar, maar toediening per infuus resulteerde in een lagere totale dosis. Deze vier studies, uitgevoerd door de Europese vasculitis-studiegroep (EUVAS) hebben de inzichten in de beste behandelwijze voor vasculitispatiënten sterk doen toenemen. De kanttekening die bij deze studies gemaakt dient te worden is dat de patiënten in de studies relatief kort gevolgd zijn: één jaar tot achttien maanden. De langetermijneffecten van de therapieën zijn daarom vooralsnog minder goed bekend.

### ***Langetermijneffecten***

Om de langetermijneffecten van de huidige standaardbehandelingen te onderzoeken verzamelde de EUVAS gegevens over het beloop van de ziekte en behandeling na het einde van de vier bovengenoemde studies. Behandelend artsen van alle patiënten uit de vier studies werd om informatie gevraagd. Onderzoeksvragen in deze langetermijnstudie richtten zich onder andere op cijfers omtrent overleven van de ziekte en opgelopen nierschade. Resultaten met betrekking tot langetermijnoverleving worden beschreven in **hoofdstuk 2** van dit proefschrift. **Hoofdstuk 2** beschrijft dat de sterfte onder vasculitispatiënten met de huidige behandeling nog altijd 2.6 keer hoger is dan de sterfte onder leeftijdsgenoten uit de algemene populatie. De hogere sterfte is met name zichtbaar in het eerste jaar na het stellen van de diagnose. Belangrijke doodsoorzaken in het eerste jaar zijn infecties en actieve vasculitis. Vooral oudere patiënten met een slechtere nierfunctie lopen hoog risico binnen een paar maanden na diagnose te overlijden. Dit gegeven reflecteert de ernst van hun ziekte alsook een verhoogde gevoeligheid van deze patiëntengroep voor de schadelijke bijwerkingen van de huidige behandelmethoden. Naast een verhoogd risico op overlijden vroeg na het manifest worden van de ziekte, blijkt dat de sterfte onder patiënten die het eerste

jaar overleven nog steeds 1.3 keer hoger is dan de sterfte in een controlepopulatie. Oorzaken van late sterfte zijn wederom infecties, maar ook hart- en vaatziekten en maligniteiten werden frequent gerapporteerd.

Waar **hoofdstuk 2** sterfte en overleving beschrijft, gaat **hoofdstuk 3** in op het ontwikkelen van eindstadium nierfalen in dezelfde groep patiënten. Eindstadium nierfalen is het stadium van de ziekte waarin de functie van de nieren geheel te gronde is gegaan en de patiënt aangewezen is op nierfunctievervangende therapie, zoals dialyse of een niertransplantatie. **Hoofdstuk 3** beschrijft dat na een mediane vervolgtijd van 5.2 jaar, ongeveer 20 procent van de vasculitispatiënten uit de langetermijnstudie eindstadium nierfalen heeft ontwikkeld. Deze 20 procent is vergelijkbaar met eerder gerapporteerde percentages uit andere studies. Met name patiënten die op het moment van diagnose al een slechtere nierfunctie hebben, lopen risico vijf jaar later nog steeds een slechte nierfunctie te hebben. Wanneer specifiek gekeken werd naar het harde eindpunt eindstadium nierfalen, bleek dat niet alleen patiënten met een slechtere nierfunctie bij diagnose verhoogd risico hierop liepen, maar ook patiënten bij wie autoantistoffen van het type MPO-ANCA in het bloed aanwezig waren. Deze resultaten bevestigen eerder onderzoek. Vele studies hebben de voorspellende waarde van nierfunctie op het moment van diagnose reeds onderkend. Naast klinische gegevens, zoals nierfunctie, op het moment van diagnose, wordt in **hoofdstuk 3** ook gekeken naar het effect van opvlammingen in de nier - waarbij de nier als het ware een opdoffer krijgt - op het ontwikkelen van eindstadium nierfalen. Niet onverwacht bleek dat het doormaken van een opvlamming van de ziekte in de nier een verhoogd risico op eindstadium nierfalen met zich meebrengt. Concluderend geven de resultaten beschreven in **hoofdstuk 3** van dit proefschrift weer dat de sterke relatie tussen nierfunctie op het moment van diagnose en eindstadium nierfalen jaren later een belangrijk argument is voor het tijdig stellen van de diagnose, met daaropvolgend snelle start van therapie om onherstelbaar verlies van nierfunctie te voorkomen. Helaas wordt het tijdig stellen van de diagnose in de praktijk bemoeilijkt doordat schade aan de nieren niet snel klachten geeft. Dit zorgt voor vertraging zowel aan de kant van de patiënt als het gaat om het bezoeken van de arts, als aan de kant van de dokter, waar het gaat om het inzetten van onderzoek naar de nierfunctie.

Terwijl de langetermijnstudies beschreven in **hoofdstuk 2** en **3** het belang tonen van

snelle en adequate behandeling van potentieel levensbedreigende uitingen van de ziekte, wordt ook nadrukkelijk beschreven dat het belangrijk is om patiënten niet bloot te stellen aan onnodige risico's van zware afweeronderdrukkende therapie. Waar cyclofosfamide en corticosteroïden nog steeds de belangrijkste spelers zijn binnen het veld van inductietherapie voor ANCA-geassocieerde vasculitis, blijft het belangrijk verder te zoeken naar andere behandelopties. Deze behandelopties moeten minimaal even effectief zijn in het indammen van de ziekteactiviteit, maar dienen eveneens een gunstiger bijwerkingenprofiel te bezitten.

### ***Rituximab***

Met de jaren is de opgetelde totale dosering van cyclofosfamide in de behandeling van vasculitis succesvol verlaagd. Vooral het aanpassen van de toedieningsweg, van tabletvorm naar infuus, en het vervangen van cyclofosfamide door azathioprine als onderhoudstherapie hebben hier belangrijk aan bijgedragen. Echter, omdat cyclofosfamide nog altijd een erg ongunstig bijwerkingenprofiel heeft, wordt in de wetenschappelijke wereld voortdurend gezocht naar nieuwere, veiligere, minstens even effectieve therapieën, met als uiteindelijk doel cyclofosfamide volledig te vervangen door andere middelen.

Twee recente, internationale studies met de namen RITUXVAS en RAVE onderzochten een potentieel veelbelovend middel. Dit middel, rituximab, richt zich specifiek tegen een bepaald type afweercellen, de B-cellen. B-cellen groeien uit tot plasmacellen, de antilichaamfabriekjes van het lichaam. Plasmacellen maken in principe antilichamen gericht tegen lichaamsvreemde stoffen, maar bij patiënten met vasculitis maken deze cellen de ANCA.

De RITUXVAS-studie vergeleek een op rituximab gebaseerde therapie met standaardtherapie op basis van cyclofosfamide en azathioprine. Patiënten met actieve ziekte en uitgebreide ziekteverschijnselen konden meedoen aan deze studie. Eén van de primaire uitkomstmaten van de studie was het bereiken van klinische remissie - afwezigheid van ziekteactiviteit - één jaar na het starten van de behandeling. In de groep patiënten die rituximab kreeg behaalde 76 procent deze uitkomst, in de groep die standaard behandeld werd was dit 82 procent. Deze verschillen waren niet statistisch significant. Dit houdt in dat rituximab niet minder effectief is gebleken in deze studie dan de standaardbehandeling. Een andere belangrijke uitkomstmaat

was het optreden van ernstige bijwerkingen en complicaties van de therapie. De onderzoekers van RITUXVAS hadden verwacht minder complicaties te zien bij de groep patiënten die rituximab toegediend had gekregen. Helaas bleek het aantal negatieve therapie-effecten in de rituximabgroep vergelijkbaar met dat in de groep die de standaardbehandeling kreeg. De andere grote studie, die onder de naam RAVE uitgevoerd werd, onderzocht eveneens de werking van rituximab ten opzichte van standaardtherapie. De opzet van deze studie was wel anders. In de RITUXVAS-studie kregen ook de patiënten die willekeurig ingedeeld waren in de rituximabgroep twee doseringen cyclofosfamide per infuus. Op het moment dat deze studie startte was nog niet bekend of rituximab snel genoeg zou werken. De patiënten in de experimentele groep in de RAVE-studie kregen echter, naast rituximab, geen enkele dosis cyclofosfamide. De voornaamste uitkomstmaat in de RAVE-studie was het bereiken van klinische remissie, zonder het gebruik van prednison, zes maanden na het begin van de behandeling. Dit eindpunt werd door 64 procent van de patiënten in de rituximabgroep bereikt en door 53 procent van de patiënten in de controlegroep, die standaardtherapie kreeg. Hieruit bleek dat rituximab even effectief was als cyclofosfamide in het indammen van de ziekteactiviteit na zes maanden behandeling. De resultaten uit de RAVE-studie kwamen dus goed overeen met de resultaten uit de RITUXVAS-studie.

**Hoofdstuk 4** in dit proefschrift beschrijft bevindingen in de nierbiopten van patiënten uit de experimentele groep in de RITUXVAS-studie. Nierbiopten zijn stukjes nierweefsel die zijn verkregen voor diagnostische doeleinden. In totaal waren dertig nierbiopten beschikbaar voor onderzoek. Via weefselkleuringen en microscopie werden afwijkingen opgespoord en gerelateerd aan klinische gegevens, in het bijzonder de geschatte nierfunctie op basis van bloedonderzoek, leeftijd en geslacht. Een belangrijke bevinding was dat patiënten bij wie op het moment van diagnose een bepaald type afweercellen in de nierbuisjes of ‘tubuli’ aanwezig was, op termijn een slechtere nierfunctie hadden. De afweercellen waarover het hier ging, waren T-cellen die de celmarker CD3 op hun celoppervlak droegen. Daarnaast bleek ook de aanwezigheid van ernstig beschadigde tubuli, zogeheten atrofische tubuli, op termijn gerelateerd aan vermindering van nierfunctie. Deze bevindingen zouden erop kunnen wijzen dat rituximab in vergelijking met standaardbehandeling minder effectief T-celgemedeerde afwijkingen in de nier behandelt, wat weer gevolgen heeft voor de nierfunc-



tie. Alhoewel gerichte anti-B-celtherapieën veelbelovend zijn in de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis, blijft enige voorzichtigheid met het inzetten van deze middelen geboden. Uitgebreide aanwezigheid van T-cellen in het nierbiopt ten tijde van de diagnose zou op termijn een overweging kunnen zijn bij het instellen van een op de individuele patiënt afgestemde behandeling, 'therapie op maat'. Een patiënt met hoge aantallen intratubulaire CD3<sup>+</sup> T-cellen zou mogelijk niet de beste kandidaat zijn voor behandeling met rituximab.

### ***Cellulaire afweer: T-celeigenschappen in ANCA-geassocieerde vasculitis***

Hierboven werd beschreven dat rituximab een veelbelovend geneesmiddel is, niet alleen als behandeloptie voor patiënten die niet goed reageren op standaardbehandeling, maar ook als alternatief voor cyclofosfamide als inductietherapie. Hierbij werd echter de kanttekening gemaakt dat rituximab mogelijk niet zo effectief is in het behandelen van door T-cellen veroorzaakte ziekteverschijnselen. Sinds de ontdekking van het verband tussen ANCA en vasculitis in kleine vaten in de jaren '80 hebben vele onderzoekers zich gericht op de rol van wat men noemt humorale immuniteit. Dit is het deel van de afweer waarin met name de aanmaak van antistoffen centraal staat. Echter, in de loop van de tijd zijn ook opvallende afwijkingen in de cellulaire immuniteit bij vasculitispatiënten aan het licht gekomen. De cellulaire afweer richt zich op micro-organismen die lichaamseigen cellen zijn binnengedrongen, bijvoorbeeld virussen. Belangrijke spelers binnen de cellulaire afweer zijn de T-cellen. T-cellen ontstaan net als andere bloedcellen uit stamcellen in het beenmerg. T-voorlopercellen migreren vanuit het beenmerg naar de thymus, waar onderscheid wordt gemaakt tussen T-cellen die lichaamsvreemde en lichaamseigen eiwitten herkennen. T-cellen die lichaamseigen eiwitten herkennen en dus autoreactief zijn worden in principe tijdens het selectieproces in de thymus verwijderd; dit geldt voor verreweg de meeste T-cellen. De kleine groep T-cellen die lichaamsvreemde eiwitten herkent, verlaat de thymus ofwel als reguliere T-cel ofwel als regulatoire T-cel. De regulatoire T-cellen kunnen de afweerreactie zoals uitgevoerd door reguliere T-cellen onderdrukken. De reguliere T-cellen die de thymus hebben verlaten, migreren naar onder andere de lymfeklieren en de milt. Hier komen zij in contact met lichaamsvreemde stoffen en kunnen vervolgens geactiveerd worden. Belangrijke subgroepen van T-cellen zijn de T-helpercellen, de cytotoxische T-cellen en de T-geheugencellen. T-helpercellen ondersteunen onder andere B-cellen en antistofproductie; cytotoxische T-cellen kunnen afwijkende lichaamseigen cellen, zoals virusgeïnfecteerde cellen, direct vernieti-

gen; T-geheugencellen zorgen ervoor dat het afweersysteem bij een volgend contact met bijvoorbeeld een ziekteverwekker sneller kan reageren.

**Hoofdstuk 5** van dit proefschrift beschrijft afwijkende kenmerken van T-cellen van patiënten met de ziekte van Wegener. Een eerste bevinding uit wetenschappelijk onderzoek is dat patiënten met de ziekte van Wegener relatief lymfopeen zijn, wat onder andere inhoudt dat de absolute aantallen T-cellen in hun bloed lager zijn vergeleken met die in gezonde personen. Bij Wegenerpatiënten lijkt dit verlaagde totale aantal gecompenseerd te worden door een verhoogd aantal geactiveerde T-cellen en T-geheugencellen in het bloed, onafhankelijk van ziekteactiviteit of behandeling. De relatieve toename in T-geheugencellen zou een verklaring kunnen zijn voor het typische beloop van vasculitis, dat gekenmerkt wordt door perioden waarin de ziekte rustig is afgewisseld door perioden van toegenomen ziekteactiviteit ofwel opvlammingsen, waarin de auto-immuunreactie weer aangezwengeld wordt. Mogelijkerwijs zouden deze T-geheugencellen een aangrijpingspunt kunnen vormen voor nieuwe gerichte therapie.

In het onderzoek naar auto-immuunziekten in het algemeen wordt veel aandacht besteed aan de regulatoire T-cellen. De functie van deze T-cellen die onder andere een rol kunnen spelen in het onderdrukken van ongewenste afweerreacties, is bij ANCA-geassocieerde vasculitis niet opgehelderd. Behalve regulatoire T-cellen worden ook T-helpercelreacties onderzocht, met name de zogenoemde T-helper 17 cellen zijn interessant. Deze cellen zouden een brug vormen tussen het aangeboren en het verworven afweersysteem. Tot nu toe is in deze tekst enkel gesproken over de humurale, antistofgemedieerde afweer en de cellulaire, T-celgemedieerde afweer. Beide behoren tot de verworven, specifieke afweer. De aangeboren afweerreacties zijn daarentegen niet specifiek, maar richten zich in het algemeen op het verhinderen van infectie door ziekteverwekkers. Mogelijk vormen de T-helper 17 cellen tussen beide afweersystemen een brug.

De hierboven beschreven kenmerken van T-cellen bij Wegenerpatiënten betreffen T-cellen die aanwezig zijn in de bloedsomloop. Met name de verhoogde mate van activatie van deze T-cellen is interessant, maar het is onduidelijk of deze T-cellen representatief zijn voor de T-cellen in de weefsels. In het nierbiopt is de aanwezig-

heid van T-cellen onmiskenbaar, maar deze T-cellen laten in verschillende studies niet dezelfde kenmerken van bijvoorbeeld verhoogde activiteit zien als de T-cellen in de bloedsomloop. Veel studies naar T-cellen in de bloedsomloop tonen aan dat een relatie tussen afwijkende kenmerken van deze cellen en klinische ziekteverschijnselen van de patiënt vaak ontbreekt of niet direct duidelijk is. Mogelijk is het verband tussen afwijkende T-cellen in de weefsels waarin de ziekte tot uiting komt en de klinische verschijnselen directer. Uiteindelijk is het zo dat de beschreven afwijkingen in T-cellen van Wegenerpatiënten in **hoofdstuk 5** onmiskenbaar zijn, maar wat de oorzaak van de beschreven verschillen ten opzichte van de gezonde situatie is, is niet bekend.

### ***Humorale afweer: anti-plasminogeen antistoffen in ANCA-geassocieerde vasculitis***

**Hoofdstuk 4 en 5** benadrukken de rol van de cellulaire afweer in het ontstaan van ANCA-geassocieerde vasculitis. In contrast hiermee ligt de focus in **hoofdstuk 6** op de humorale of antistofgemedeerde afweer, meer specifiek op antistoffen gericht tegen plasminogeen. Plasminogeen is de inactieve voorloper van het enzym plasmine dat verantwoordelijk is voor de afbraak van bloedstolsels. Het proces in het lichaam waarbij bloedstolsels worden opgeruimd wordt fibrinolyse genoemd. Antistoffen gericht tegen verschillende componenten van de stollingscascade en het fibrinolytische systeem werden eerder beschreven in andere auto-immuunziekten. **Hoofdstuk 6** beschrijft de identificatie van anti-plasminogeen antistoffen in ongeveer een kwart van de patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis in twee onafhankelijke cohorten patiënten, een cohort uit Engeland van 74 patiënten en een Nederlands cohort van 38 patiënten. Verder werden in bijna 18 procent van de Engelse patiënten antistoffen tegen een andere component van de fibrinolyse aangetoond, namelijk tissue plasminogen activator (tPA) dat inactief plasminogeen omzet in actief plasmine. Anti-plasminogeen antistoffen werden eerder beschreven in een Noord-Amerikaans cohort vasculitispatiënten. De antistoffen werden met name gezien in patiënten met PR3-ANCA in het bloed en werden gerelateerd aan het voorkomen van trombose. In het Noord-Amerikaanse cohort werd bovendien beschreven dat de anti-plasminogeen antistoffen ook kunnen binden aan het eiwit complementair PR3. Complementair PR3 (cPR3) is het eiwit dat afgeschreven wordt van de antisense DNA-streng van het PR3-gen. DNA is de drager van erfelijke informatie en bestaat uit twee strengen nucleotiden die zich samen buigen tot een dubbele helix. Lang werd aangenomen dat

slechts één van de strengen codeert voor het RNA dat betrokken is bij de vorming van eiwitten. Deze streng wordt de sense DNA-streng genoemd. De andere streng wordt de antisense DNA-streng genoemd en is het spiegelbeeld van, ofwel complementair aan, de sense-streng. Het eiwit PR3 wordt afgeschreven van de sense-streng van het DNA. Er wordt aangenomen dat onder bepaalde omstandigheden een complementair eiwit van de complementaire antisense-streng kan worden afgeschreven. Dit eiwit is het cPR3. Verschillende microbiële eiwitten demonstreren overeenkomstigheid in structuur met cPR3. De afweerreactie die volgt op infectie met een ziekteverwekker die deze eiwitten bij zich draagt, zou kunnen leiden tot de vorming van antistoffen gericht tegen cPR3, welke op hun beurt zouden kunnen kruisreageren met plasminogeen. In **hoofdstuk 6** van dit proefschrift worden anti-plasminogeen antistoffen zowel aangetoond in het bloed van PR3-ANCA- als van MPO-ANCA-positieve patiënten uit twee Europese cohorten. De aanwezigheid van deze antistoffen in het bloed van MPO-ANCA-positieve patiënten geeft aan dat de mechanismen die aanleiding geven tot de vorming van anti-plasminogeen antistoffen mogelijk anders zijn in Europese patiënten dan in het eerder beschreven Noord-Amerikaanse cohort.

De resultaten beschreven in **hoofdstuk 6** geven aan dat anti-plasminogeen antistoffen betrokken zouden kunnen zijn bij het ziekteproces. *In vitro* fibrinolyseproeven, waarbij het oplossen van een bloedstolsel werd gemeten, gaven aanwijzingen dat de aanwezigheid van anti-plasminogeen antistoffen en anti-tPA antistoffen de afbraak van stolsels vertraagde. Helaas waren geen uitgebreide data over het optreden van veneuze trombose in de Engelse en Nederlandse patiënten beschikbaar, maar het was wel opvallend dat één Nederlandse patiënt met een erg hoge concentratie aan anti-plasminogeen antistoffen meerdere episoden van diep veneuze trombose had doorgemaakt. Onderzoek van de nierbiopten van de patiënten liet zien dat de aanwezigheid van anti-plasminogeen antistoffen geassocieerd was met specifieke afwijkingen aan de glomeruli. Patiënten met antistoffen hadden in hun biopten hogere percentages glomeruli met cellulaire crescents en fibrinoïde necrose. Dit zijn twee karakteristieke uitingen van schade aan de glomeruli door ANCA-geassocieerde vasculitis en het ontstaan van deze beschadigingen is geassocieerd met verstoringen in stolling. De resultaten beschreven in **hoofdstuk 6** geven aan dat therapie gericht op het verbeteren of vervangen van fibrinolytische activiteit een gunstig effect zou kunnen hebben op het ziektebeloop bij patiënten die antistoffen vormen tegen componenten van de stol-

lingscascade ofwel het fibrinolytische systeem, in het bijzonder tegen plasminogeen.

### ***Histopathologische classificatie van ANCA-geassocieerde glomerulonefritis***

**Hoofdstuk 7** beschrijft een voorstel voor een histopathologisch classificatiesysteem van ANCA-geassocieerde glomerulonefritis. Histopathologie is de studie van ziekteprocessen in weefsels. Glomerulonefritis is de naam voor de ziektemanifestaties van vasculitis in de nier. Waar de waarde van het nierbiopt in de diagnostiek en het bepalen van de prognose welbekend is, was er tot nog toe geen histopathologisch classificatiesysteem van de afwijkingen in het nierbiopt. Het classificatiesysteem beschreven in **hoofdstuk 7** werd ontwikkeld door een internationale werkgroep van nefropathologen en nefrologen; nefrologie is het aandachtsgebied binnen de inwendige geneeskunde dat is gericht op nierziekten. Naast een uitgebreide beschrijving van de classificatie zelf, beschrijft **hoofdstuk 7** een eerste validatiestudie op een totaal van honderd nierbiopten die eerder reeds verzameld en geanalyseerd werden op een gestandaardiseerde manier. In het kort is het classificatiesysteem gebaseerd op vier categorieën met de volgende namen: de focale categorie waarin 50 procent of meer van de glomeruli in de biopten niet aangetast zijn door vasculitis; de crescentische categorie waarin 50 procent of meer van de glomeruli cellulaire crescents laten zien; de gemengde categorie waarin geen van de karakteristieke afwijkingen dominant, dat wil zeggen in 50 procent of meer van de glomeruli, aanwezig is en tot slot de sclerotische categorie waarin 50 procent of meer van de glomeruli globaal gescleroseerd ofwel verlittekend zijn. De validatiestudie liet zien dat de categorieën in zojuist genoemde volgorde geassocieerd waren met oplopende ernst van nierschade en nierfunctieverlies. Het in **hoofdstuk 7** voorgestelde classificatieschema is praktisch werkbaar gebleken in een eerste validatiestudie en zal hopelijk kunnen bijdragen aan een betere inschatting van de prognose van patiënten op het moment van diagnose enerzijds, en aan het faciliteren van overeenkomstige rapportage tussen behandelcentra anderzijds. Aanpassingen aan het classificatiesysteem die het systeem verbeteren worden vanzelfsprekend verwelkomd en zullen hopelijk in de toekomst hun oorsprong vinden in verdere validatiestudies.

### ***Toekomstplannen***

Sinds de eerste beschrijvingen, meer dan honderd jaar geleden, van de klinische verschijnselen van de ziekte die we nu kennen onder de naam ANCA-geassocieerde vasculitis, zijn de inzichten in het ontstaan van de ziekte, de behandel mogelijkheden

en de prognose van patiënten drastisch toegenomen en deze nemen nog altijd toe. Echter, de wetenschappelijke wereld moet het antwoord op vele vragen nog steeds schuldig blijven en met voortschrijdend inzicht komen nieuwe vragen. Ondanks continue verbetering in behandeling blijven patiënten met vasculitis een verhoogd sterfterisico hebben, vergeleken met leeftijdsgenoten in de algemene bevolking. Dit verhoogde sterfterisico blijft bestaan na het doormaken van een eerste acute ziekte-episode en is gedeeltelijk gerelateerd aan de toxiciteit van de huidige medicijnen. De ongewenste complicaties van therapie met cyclofosfamide, nog steeds de hoeksteen van de behandeling, zijn sinds jaar en dag bekend. Steeds duidelijker wordt echter dat het gebruik van corticosteroïden in de behandeling van patiënten ook een substantieel deel van de aan therapie gerelateerde complicaties voor zijn rekening neemt. In de toekomst zullen nieuwe studies zich meer gaan richten op corticosteroïden en verschillende doseringen hiervan onderzoeken op effectiviteit en veiligheid.

Nieuwe therapieën, zoals rituximab, lieten veelbelovende resultaten zien in patiënten die niet of nauwelijks baat hadden bij standaardbehandeling. Recent werd aangetoond dat rituximab zelfs een potentieel alternatief is voor cyclofosfamide als inductietherapie. Waar rituximab duidelijk veelbelovend is, moet vermeld worden dat de langetermijneffecten van rituximab met betrekking tot effectiviteit en veiligheid onbekend zijn. Met het oog op de nier, zou het zo kunnen zijn dat rituximab T-celgedeelte beschadigen van de tubuli onvoldoende behandelt, wat zou kunnen leiden tot atrofie van deze tubuli en een negatief effect op het functioneren van de nier. Vervolgonderzoek zal mogelijk een antwoord geven op de vraag of deze bevindingen in het nierbiopt inderdaad van directe invloed zouden moeten zijn op het maken van een therapiekeuze.

Lopende klinische studies hebben tot doel methoden te vinden om de behandeling te verbeteren via onderzoek van grote groepen patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis. Maar patiënten binnen deze grote groepen vertonen zeer uiteenlopende klachten en ziekteverschijnselen. Het is welbekend dat de ziektemanifestaties in grote mate verschillen tussen patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis, maar er komt eveneens steeds meer bewijs dat hetzelfde mogelijk geldt voor de oorzaken van het ontstaan van de ziekte. Mogelijk spelen in verschillende patiënten, verschil-

lende ziekteverwekkers een rol. Een relatie tussen opvlammingen en dragerschap in de neus van de bacterie *Staphylococcus aureus* zou bij sommige patiënten kunnen bestaan, bij andere patiënten zou infectie met *Escherichia coli* vasculitis tot gevolg kunnen hebben, en weer andere patiënten lopen mogelijk een verhoogd risico op trombose doordat zij in hun bloed antistoffen hebben die gericht zijn tegen plasminogeen. Wanneer al deze factoren gecombineerd worden met verschillende genetische achtergronden van patiënten is direct duidelijk dat, hoe ideaal het concept van therapie op maat ook is, de realisatie hiervan niet makkelijk zal zijn en op zijn minst een grote uitdaging kan worden genoemd.