



Universiteit
Leiden
The Netherlands

ANCA-associated vasculitis: On clinical management and renal outcome
Goceroglu, A.

Citation

Goceroglu, A. (2020, September 16). *ANCA-associated vasculitis: On clinical management and renal outcome*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/136756>

Version: 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/1887/136756>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/136756> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Goceroglu, A.

Title: ANCA-associated vasculitis: On clinical management and renal outcome

Issue Date: 2020-09-16

8



NEDERLANDSE SAMENVATTING EN DISCUSSIE



Chapter 8

Vasculitis is een verzamelnaam van verschillende ziekten gekenmerkt door ontsteking van bloedvaten. Afhankelijk van de soort vasculitis kunnen dit grote en/of kleine bloedvaten zijn. Vasculitis betekent vertaald ontsteking ('=itis') van bloedvaten. Dit proefschrift gaat over één specifiek soort vasculitis, namelijk ANCA-geassocieerde vasculitis (AAV). Bij deze ziekte zijn vooral de kleine bloedvaten betrokken.

ANCA staat voor Anti-Neutrofiel Cytoplasmatische Autoantilichamen en de aanwezigheid hiervan in het bloed is een kenmerk van AAV. ANCA's zijn afweerstoffen die zich richten tegen twee eiwitten: proteïnase 3 (PR3) en myeloperoxidase (MPO). Beide eiwitten bevinden zich in bepaalde soorten witte bloedcellen: neutrofielen en monocytten.

AAV kan verder onderverdeeld worden in drie subtypen:

- Granulomatosis met polyangiitis (GPA, voorheen bekend als de ziekte van Wegener)
- Microscopische polyangiitis (MPA)
- Eosinofiele granulomatosis met polyangiitis (EGPA, voorheen bekend als de ziekte van Churg-Strauss)

Dit proefschrift gaat over de eerste twee subtypen, namelijk GPA en MPA.

AAV is een zeldzame ziekte. De ziekte wordt in de Westerse wereld per jaar bij ongeveer twintig op de één miljoen mensen gediagnosticeerd. AAV komt het meest voor bij mensen tussen de 65 en 74 jaar en wordt vaker bij mannen gezien. Hoe vaak de aandoening precies voorkomt verschilt per land en per ras.

Patiënten met deze ziekte presenteren zich in het begin met griepachtige verschijnselen zoals koorts, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en verminderde eetlust. Deze 'vage' klachten kunnen weken tot maanden aanhouden en komen ook bij veel andere ziekten voor. Hierdoor is het voor een arts in het begin heel moeilijk om de ziekte te herkennen. Meestal duurt het tussen de drie en twaalf maanden voordat de ziekte herkend wordt. Vaak wordt een patiënt door meerdere artsen gezien voordat de diagnose wordt gesteld. Naarmate de ziekte vordert, begint de ziekte zich steeds duidelijker te uiten. AAV kan in één orgaan beginnen en gedurende het beloop kunnen meer organen betrokken raken. Afhankelijk van de betrokken organen, worden de klachten steeds specifiek. De meest betrokken organen zijn: keel, neus, oren, nieren, longen, huid, ogen en het zenuwstelsel. De diagnose wordt uiteindelijk gesteld op basis van

de klachten, bloedonderzoek en weefselonderzoek. In dit proefschrift richten wij ons vooral op nierbetrokkenheid.

Zonder behandeling overlijdt 82% van de patiënten binnen één jaar en 90% binnen twee jaar. De meest voorkomende doodsoorzaken zijn nier- en/of longfalen ten gevolge van de ziekte. Dankzij de huidige behandeling met medicijnen is het een chronische ziekte geworden die zich kenmerkt door perioden van rust en opvlammingen van de ziekte. Medicijnen richten zich vooral op het onderdrukken van het afweersysteem of 'immuunsysteem'. De behandeling is langdurig: het is bekend dat te kort behandelen een groter risico op opvlammingen geeft. Een van de grote uitdagingen van AAV is dat ondanks een goede behandeling, de ziekte toch kan opvlammen: ongeveer de helft van de patiënten heeft binnen vijf jaar een of meer opvlammingen doorgemaakt.

DE PATIËNT

Onderzoek laat zien dat artsen anders naar de ziekte en de impact daarvan kijken dan patiënten. Om deze reden krijgt het perspectief van de patiënt steeds meer aandacht in het onderzoek dat verricht wordt naar AAV. Meerdere studies laten zien dat patiënten met AAV een verslechtering van hun kwaliteit van leven ervaren. Dit wordt vooral bepaald door de fysieke belasting van de ziekte. Patiënten geven aan het meeste last te hebben van klachten als moeheid, verlies van energie en pijn aan gewrichten.

HET ZIEKTEPROCES

Het is onbekend hoe de ziekte precies ontstaat. Waarschijnlijk spelen de eerder genoemde witte bloedcellen -neutrofielen en monocyten- een belangrijke rol. Deze witte bloedcellen bevatten de eiwitten PR3 en MPO. Bij AAV worden deze eiwitten door afweerstoffen - de ANCA's - herkend. ANCA's worden geproduceerd door een ander type witte bloedcel: de B-cellen. Op het moment waarop ANCA's zich binden aan PR3 of MPO ontstaat er een reactie welke leidt tot ontsteking van bloedvaten. Dit is een zichzelf versterkend proces waardoor de ontstekingen van de bloedvaten in het lichaam steeds heviger worden. Om deze reden is het belangrijk dat de behandeling tijdig wordt gestart.

AFWEERSTOFFEN

ANCA's gericht tegen PR3 en MPO zijn de belangrijkste afweerstoffen bij de ziekte AAV. De aanwezigheid van ANCA's in het bloed kan gebruikt worden voor het diagnosticeren van de ziekte.

Hoewel de aanwezigheid van ANCA's in het bloed een belangrijk kenmerk is van AAV, laten studies tegenstrijdige resultaten zien als het gaat om de relatie tussen de hoeveelheid ANCA's in het bloed en de activiteit van de ziekte. Een patiënt kan bijvoorbeeld inactieve ziekte hebben en toch aantoonbaar ANCA's in het bloed. Aan de andere kant zijn er wel aanwijzingen dat bij patiënten met nierbetrokkenheid een stijging van het aantal ANCA's in het bloed kan duiden op toename van ziekteactiviteit. Verder kan het zijn dat een stijging bij de ene patiënt meer voorspellende waarde heeft voor een opvlamming dan bij de andere patiënt. In ieder geval is het bepalen van de ANCA-waarde in het bloed alleen onvoldoende om behandelkeuzes te maken.

Naast ANCA's zijn nog andere afweerstoffen beschreven bij patiënten met AAV welke mogelijk een bijdragende rol spelen. Voorbeelden zijn afweerstoffen tegen plasminogeen en human lysosomal-associated membrane protein-2 (hLAMP-2). Beide afweerstoffen zijn gericht tegen eiwitten die zich van nature in het menselijk lichaam bevinden. In dit proefschrift wordt in hoofdstuk 2 een onderzoek beschreven waarin we kijken naar het bepalen van afweerstoffen tegen plasminogeen in het bloed van patiënten. Plasminogeen is een eiwit dat een rol speelt bij het stollen van bloed.

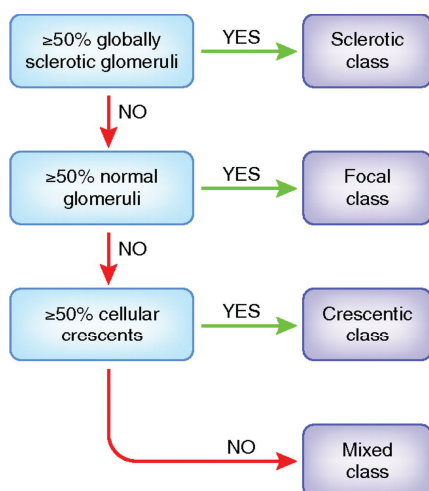
Samengevat wordt in hoofdstuk 2 een geoptimaliseerde methode gepresenteerd om de aanwezigheid van afweerstoffen tegen plasminogeen in het bloed van AAV-patiënten te onderzoeken. We hebben verschillende methodes uit eerdere studies onderzocht en samengevoegd. Met onze verbeterde methode zagen we in 14.3% van de patiënten met ANCA's tegen MPO ook afweerstoffen tegen plasminogeen. Deze anti-plasminogeen afweerstoffen zagen we in geen van de patiënten met ANCA's tegen PR3. Deze uitkomst verschilt met de eerdere studies. Een mogelijke verklaring is dat onze methode verschilt van de eerder gebruikte methoden. Een andere mogelijke verklaring voor het verschil in aantonen of 'detectie' van afweerstoffen is dat er wellicht verschillende soorten afweerstoffen tegen plasminogeen bestaan, welke tegen een ander stukje van het plasminogeen reageren. Dit moet verder onderzocht worden, omdat het hebben van deze afweerstoffen tegen plasminogeen mogelijk relevant kan zijn voor de patiënt. Een eerdere studie toonde aan dat de aanwezigheid van afweerstoffen tegen plasminogeen bij patiënten gepaard ging met meer schade in het nierbiopt en een slechtere uitkomst van de nierfunctie na één jaar.

DE DIAGNOSE

Voor de diagnose AAV wordt gekeken naar de combinatie van klachten en aanwezigheid van ANCA's in het bloed. Daarbij moet uitgesloten zijn dat een andere ziekte de verklaring is voor de klachten. Uiteindelijk moet de diagnose (het liefst) met een

biopt (stukje weefsel voor microscopisch onderzoek) bevestigd worden. Een biopt is de gouden standaard voor het diagnosticeren van nierbetrokkenheid bij AAV. Verschillende studies hebben laten zien dat de afwijkingen die in het biopt van de nier worden gezien voorspellend kunnen zijn voor het beloop of 'de prognose' van de nier. In hoofdstuk 3 wordt een studie beschreven waarin voor het eerst wordt gekeken naar het voorspellen van terugkeer van de ziekte in de nier middels de afwijkingen in het nierbiopt. Het is belangrijk opvlammings van de ziekte in de nieren te voorkomen of snel te herkennen, aangezien ze negatief van invloed zijn op de nierfunctie en de kans op nierfalen vergroten.

Gebaseerd op een aantal van deze afwijkingen in de nier is er in 2010 een classificatiesysteem geïntroduceerd welke nierbiopten afgenomen op het moment van diagnose indeelt in één van de vier groepen: de 'focal', 'crescentic', 'mixed' en 'sclerotic' groep (figuur 1). De 'focal' groep bevat nierbiopten die weinig afwijkingen laten zien; de 'crescentic' groep bevat nierbiopten waarin actieve ontstekingen worden gezien; de 'sclerotic' groep bevat voornamelijk verlittekening en de 'mixed' groep laat een mengbeeld zien van de andere drie groepen. Meerdere studies lieten een relatie zien tussen de groep waarin het biopt was ingedeeld en de nierfunctie na één en vijf jaar. Omdat de gevonden relatie in de verschillende studies niet helemaal eenduidig was, hebben we een groot internationaal onderzoek gedaan naar de voorspellende waarde van de classificatie. De resultaten uit dit onderzoek staan in hoofdstuk 4 beschreven.



Figuur 1 | Classificatie die nierbiopten afgenomen op het moment van de diagnose AAV indeelt in één van de vier groepen afhankelijk van de afwijkingen die in het biopt worden gezien.

AAV= ANCA-geassocieerde vasculitis. Gebruikt uit Berden *et al.* (J Am Soc Nephrol 2010;21:1628-1636) met toestemming.

In hoofdstuk 4 wordt bevestigd dat de 'focale' groep de beste en de 'sclerotic' groep de slechtste uitkomst hebben als het gaat om de nier. Tussen de 'crescentic' en 'mixed' groep vonden we geen verschil. Dit is verschillend van de studie waarin de classificatie voor het eerst is gepresenteerd, maar komt overeen met latere studies die door andere onderzoeksgroepen zijn verricht. Er is een aantal mogelijke verklaringen voor de verschillen tussen deze studies. Zo kunnen de onderzochte populaties van elkaar verschillen. Hierbij kan het ook zijn dat de verschillende populaties op een verschillende manier zijn behandeld. Daarnaast wordt in dit hoofdstuk aangetoond dat verschillende pathologen net op een andere manier naar hetzelfde nierbiopt kijken; dit kan ook deels de verschillen tussen de studies verklaren.

Verder is het zo dat het classificatiesysteem niet alle afwijkingen meeneemt die men in een nierbiopt bij AAV kan zien. Het is mogelijk dat het toevoegen van andere afwijkingen (bijvoorbeeld ontstekingen aan nierbuisjes of de hoeveelheid ontstekingscellen in het nierweefsel) de classificatie verfijnt. Echter moet wel rekening gehouden worden met het feit dat toevoegen van extra onderdelen de classificatie complexer maakt, waarbij de kans op verschillen tussen de beoordeling van nierbiopten door pathologen toeneemt. Momenteel wordt onderzocht of en hoe de classificatie verfijnd kan worden.

DE BEHANDELING

Als iemand zich presenteert met actieve ziekte en de diagnose AAV wordt gesteld, dan moet er gestart worden met de behandeling. Om de ziekte te onderdrukken start men met prednison met cyclofosfamide of rituximab (inductietherapie). Als de ziekte onderdrukt is, wat meestal na 3 tot 6 maanden het geval is, begint men een behandeling om de ziekte onderdrukt te houden (onderhoudstherapie). De cyclofosfamide wordt dan gewisseld naar azathioprine, methotrexaat of rituximab. Indien rituximab wordt gegeven als inductietherapie, kan deze gecontinueerd worden als onderhoudstherapie. Tijdens de onderhoudstherapie wordt de prednison afgebouwd. De onderhoudstherapie kan langdurig worden gegeven, echter is nog niet bekend hoe lang dit precies moet zijn; dit wordt nog onderzocht. Wel weten we al dat één jaar onderhoudstherapie te kort is en dat bijvoorbeeld 18-24 maanden beter is. Op de inductie- en onderhoudstherapie zijn kleine variaties mogelijk, afhankelijk van de eigenschappen van de patiënt en manifestaties van de ziekte (bijv. soort klachten en betrokken organen). Zo kan bijvoorbeeld bij mildere ziekte methotrexaat of mycopenolaat mofetil als inductietherapie gegeven worden. Bij levensbedreigende situaties kan de behandeling uitgebreid worden met prednison via het infuus of kan het bloed schoongemaakt worden met een machine (dit heet 'plasmaferese' en is een vorm

van dialyse). Echter is er recent een grote studie gepubliceerd, welke geen toegevoegde waarde laat zien van plasmaferese; dit in tegenstelling tot een eerdere grote studie.

Een grote uitdaging van de behandeling is het evenwicht tussen hoe lang doorbehandeld moet worden met een bepaald medicijn en de kans op bijwerkingen van het medicijn. Een belangrijk voorbeeld van bijwerkingen is de hogere kans op infecties of verschillende vormen van kanker (vooral huidkanker) bij het langdurig gebruik van cyclofosfamide. De kans op infecties wordt nog eens vergroot door het simultaan gebruiken van prednison. Het liefst wil de arts zo lang mogelijk doorbehandelen om de ziekte te onderdrukken, echter betekent een langere behandeling meer kans op bijwerkingen. Dit is een delicaat evenwicht waar veel onderzoek naar gedaan wordt. Het huidig advies is om in ieder geval twee jaar te behandelen.

Een andere grote uitdaging bij AAV is de kans op een nieuwe opvlamming van de ziekte, ondanks dat de patiënt medicijnen krijgt. Het liefst wil de arts de patiënten met een grotere kans op een opvlamming van de ziekte herkennen op het moment van de diagnose. Zo kunnen deze patiënten intensiever worden behandeld. Studies zijn nodig om deze 'voorspellers' te ontdekken. In hoofdstuk 3 van dit proefschrift wordt gekeken naar risicofactoren en voorspellers van een opvlamming van de ziekte in de nier, ondanks adequate behandeling. Op het moment lijkt rituximab de beste behandeling te zijn bij een opvlamming van de ziekte.

DE NIEREN EN NIERTRANSPLANTATIE

In 80-90% van de patiënten met AAV raken de nieren tijdens de ziekte betrokken. Van deze groep verliest uiteindelijk 20-40% hun nierfunctie ten gevolge van de ziekte. Deze patiënten komen dan in aanmerking voor een niertransplantatie, waarbij ze een nier ontvangen van een donor. Na vijf jaar functioneert nog circa 70% van de donornieren. De kans op terugkeer van de ziekte in de donornier is 1-2% per jaar. Deze getallen komen uit verschillende kleine studies. In hoofdstuk 5 van dit proefschrift wordt middels een grote landelijke studie gekeken naar de uitkomst van niertransplantaties bij patiënten met AAV. Hierbij hebben we specifiek gekeken naar de invloed van terugkeer van de ziekte in de donornier en het risico op het verliezen van de donornier hierdoor.

Samengevat laat onze studie zien dat de vijfjaars overleving van de donornieren 82.8% is. Dit is gelijk aan de overleving van donornieren bij andere ziektes. De kans op terugkeer van de ziekte in de donornier is 2.8% per jaar. We zagen dat terugkeer van de ziekte in de donornier een belangrijke oorzaak was van het verliezen van die nier: in 36% van alle gevallen waarbij AAV is terug gekeerd in de donornier, zijn de

donornieren verloren gegaan ten gevolge van de terugkeer van de ziekte. De terugkeer van de ziekte in de donornier kan op elk moment na de niertransplantatie gebeuren; van dagen tot jaren na de niertransplantatie. Om de kans op terugkeer zo klein mogelijk te houden, wordt bij voorkeur een niertransplantatie uitgevoerd op het moment dat de ziekte inactief is. Het lijkt erop dat patiënten met inactieve ziekte en enkel een positieve ANCA in het bloed wel een niertransplantatie kunnen ondergaan zonder verhoogd risico op verlies van de donornier. Hoe lang de ziekte rustig moet zijn moet nog verder onderzocht worden. Een niertransplantatie is dus een goede behandeling bij AAV patiënten met nierfalen, maar op het moment dat de ziekte in de donornier terugkeert, moet de arts zich bewust zijn van een verhoogd risico op verlies van de donornier.

VRAGEN VOOR DE TOEKOMST

Er zijn nog genoeg uitdagingen in AAV waarnaar verder onderzoek gedaan moet worden.

Zo willen we meer inzicht krijgen in welke patiënten wel of geen opvlammingen van de ziekte krijgen, ondanks behandeling. Er zijn in verschillende studies factoren beschreven die de kans op een opvlamming van de ziekte vergroten, zoals bijvoorbeeld de aanwezigheid van PR3-ANCA en long- en/of cardiovasculaire betrokkenheid. Onderzoek is nodig om dit soort factoren verder te specificeren. Hierbij moet ook gekeken worden naar afwijkingen in het nierbiopt die voorspellend kunnen zijn. Zo kan de arts in de toekomst patiënten met een grotere kans op een opvlamming eerder herkennen en intensiever behandelen.

Het gebruik van de ANCA-concentratie in het bloed om daarmee de huidige situatie van ziekte te meten of om een opvlamming te voorspellen blijft een punt van discussie. Het is goed mogelijk dat patiënten met AAV andere stoffen of 'biomarkers' in het bloed hebben, die beter samenhangen met ziekteactiviteit. Biomarkers kunnen de arts helpen bij besluitvorming over de behandeling. Er zijn een aantal potentiële biomarkers beschreven, waaronder ook anti-plasminogeen afweerstoffen.

Het is nog niet goed uitgezocht hoe lang een AAV-patiënt inactieve ziekte moet hebben voordat een niertransplantatie uitgevoerd kan worden met zo min mogelijk risico's erna. Er is - weliswaar zwak- bewijs dat één jaar inactieve ziekte mogelijk een goede termijn is voorafgaand aan een niertransplantatie. Op dit punt is verder onderzoek nodig.

Het blijft een uitdaging om een goede balans te vinden tussen behandelen met medicijnen om een opvlamming te voorkomen en de kans op bijwerkingen. De afgelopen decennia is het risico voor een opvlamming niet sterk veranderd. Er moet meer onderzoek komen naar nieuwe medicijnen die de ziekte goed behandelen en de kans op een opvlamming verkleinen. Een potentieel middel hiervoor is avacopan, een recent ontwikkeld medicijn dat ingrijpt op een specifiek proces binnen ons afweersysteem. Momenteel is de beste behandeling voor een opvlamming van de ziekte rituximab met hierna langdurige onderhoudstherapie.

Momenteel wordt ook veel onderzoek gedaan naar genetica en AAV. Eerdere studies lieten zien dat er een genetische variatie is tussen patiënten met ANCA's tegen PR3 en patiënten met ANCA's tegen MPO. Dit wekt de vraag op of we hier te maken hebben met twee verschillende ziektes die verschillend behandeld moeten worden. Tot nu toe zijn PR3-AAV en MPO-AAV altijd op dezelfde manier behandeld. Dit soort inzichten in de verschillen tussen PR3-AAV en MPO-AAV geven ons de kans om betere behandelingen meer gericht op de individuele patiënt te ontwikkelen en te geven.