



Universiteit
Leiden
The Netherlands

On the pathogenesis and clinical outcome of ANCA-associated vasculitis

Rahmattulla, C.

Citation

Rahmattulla, C. (2018, October 11). *On the pathogenesis and clinical outcome of ANCA-associated vasculitis*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/72515>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Leiden University Non-exclusive license](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/72515>

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

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/72515> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Rahmattulla, C.

Title: On the pathogenesis and clinical outcome of ANCA-associated vasculitis

Issue Date: 2018-10-11

Chapter VIII

Samenvatting in het Nederlands

Vasculitis betekent letterlijk: ontsteking van bloedvaten. Ontstekingen van bloedvaten kunnen overal in het lichaam voorkomen. In de meeste gevallen leiden zij, afhankelijk van de ernst van de ontstekingen, in meer of mindere mate tot functieverlies van de betrokken organen. Dit proefschrift gaat specifiek over vasculitis die gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van anti-neutrofiele cytoplasmatische antilichamen (ANCA) in het bloed van patiënten. ANCA zijn afweerstoffen die gericht zijn tegen componenten in het celvocht (cytoplasma) van bepaalde typen witte bloedcellen (neutrofiele granulocyten en monocyten). De klassieke eiwitten waar ANCA zich tegen richten zijn proteïnase 3 (PR3) en myeloperoxidase (MPO).

ANCA-geassocieerde vasculitis omvat de volgende ziektebeelden:

- granulomatose met polyangiitis (GPA, voorheen de ziekte van Wegener genoemd);
- microscopische polyangiitis (MPA);
- eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA, voorheen Churg-Strauss-syndroom genoemd).

De meeste patiënten met GPA hebben PR3-ANCA in het bloed en de meeste patiënten met MPA hebben MPO-ANCA in het bloed. Ongeveer de helft van de EGPA patiënten heeft MPO-ANCA in het bloed, de andere helft heeft geen ANCA in het bloed. ANCA lijken een rol te spelen bij het ontstaan van ANCA-geassocieerde vasculitis; onder bepaalde omstandigheden activeren ANCA witte bloedcellen. Deze geactiveerde witte bloedcellen veroorzaken de bloedvatontstekingen.

Patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis hebben vaak 'algemene' klachten zoals malaisegevoel en gewichtsverlies. Daarnaast zijn vaak het keel-, neus- en oorgebied (KNO-gebied), de longen en de nieren van deze patiënten aangedaan. De ziekte kan zich ook manifesteren in de gewrichten, het zenuwstelsel en het maagdarmstelsel. Bij het uitblijven van een behandeling overlijden de meeste patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis kort na het stellen van de diagnose. Zonder behandeling is één jaar na de diagnose nog slechts één op de vijf patiënten in leven. De behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis bestaat uit ontstekingsremmende en afweersonderdrukkende medicijnen. Hoewel deze behandeling op korte termijn erg effectief is, keert de ziekte bij ongeveer de helft van de patiënten na verloop van tijd terug. Bovendien hebben deze medicijnen ernstige bijwerkingen waar patiënten zelfs aan kunnen overlijden.

Ongeveer 150 jaar geleden werd in de wetenschappelijke literatuur de eerste patiënt met ANCA-geassocieerde vasculitis beschreven. Sindsdien is de kennis omtrent het ziekteproces en de behandeling van dit complexe ziektebeeld aanzienlijk toegenomen. Vraagstukken omtrent de oorzaak van ANCA-geassocieerde vasculitis, de meest geschikte ziekteclassificatiesystemen en de meest optimale behandelstrategieën vormen de focus van de huidige studies naar

ANCA-geassocieerde vasculitis. De studies die in dit proefschrift zijn beschreven onderzoeken:

- de genetische achtergrond van ANCA-geassocieerde vasculitis;
- de klinische en histopathologische classificaties van ANCA-geassocieerde vasculitis;
- het ontstaan van maligniteiten (kankergezwellen) als gevolg van de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis.

Genetica en ziekteclassificatie

Het ziekteproces waardoor ANCA-geassocieerde vasculitis ontstaat, is complex en nog niet volledig ontrafeld. Wetenschappers veronderstellen dat onder meer genetische factoren een rol spelen bij het ontstaan van ANCA-geassocieerde vasculitis. In **hoofdstuk 2** van dit proefschrift wordt de genetische achtergrond van ANCA-geassocieerde vasculitis onderzocht. In de afgelopen jaren hebben verschillende onderzoeksgroepen over de wereld een groot aantal studies uitgevoerd naar de genetische achtergrond van ANCA-geassocieerde vasculitis. Veel van deze studies zijn echter uitgevoerd met relatief kleine aantallen patiënten en controles. Hierdoor zijn de resultaten van deze studies soms lastig te interpreteren en/of onbetrouwbaar. **Hoofdstuk 2** beschrijft een meta-analyse van de genetische associatiestudies die zijn uitgevoerd bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis. Een meta-analyse is een statistische methode om resultaten van verschillende studies samen te voegen om zo tot een meer robuust resultaat te komen. Om de validiteit van de meta-analyse te vergroten zijn tevens ruwe data uit een grote Europese genomwijde associatiestudie (GWAS) geïncludeerd. GWAS is een relatief nieuwe methode voor wetenschappers om genen te identificeren die betrokken zijn bij een bepaalde ziekte. Door middel van deze methode onderzoeken wetenschappers het genoom op kleine variaties, genaamd single nucleotide polymorphisms (SNPs), die vaker voorkomen bij mensen met een bepaalde ziekte dan bij mensen zonder deze ziekte.

De genetische varianten die in de meta-analyse significant geassocieerd waren met ANCA-geassocieerde vasculitis liggen in of dicht bij de volgende genen: *CD226*, *CTLA-4*, *FCGR2A*, *HLA-B*, *HLA-DP*, *HLA-DQ*, *HLA-DR*, *HSD17B8*, *IRF5*, *PTPN22*, *RING1/RXR*, *RXR*, *STAT4*, *SERPINA1* en *TLR9*. De resultaten van deze meta-analyse bevestigen dat genetische factoren bijdragen aan het ontstaan van ANCA-geassocieerde vasculitis. In het bijzonder ondersteunen zij een rol voor het major histocompatibility complex (MHC), het aangeboren en adaptieve immuunsysteem en verschillende ontstekingsprocessen in het ontstaan van deze complexe ziekte. Verder onderzoek naar het werkingsmechanisme van bovenstaande genen zal hopelijk niet alleen leiden tot nieuwe inzichten in de

ontstaanswijze, maar ook tot nieuwe aangrijpingspunten voor de therapie van ANCA-geassocieerde vasculitis.

De meta-analyse gepresenteerd in **hoofdstuk 2** toont genetische verschillen tussen patiënten met GPA en patiënten met MPA. Eveneens toont de meta-analyse genetische verschillen tussen patiënten met PR3-ANCA in het bloed en patiënten met MPO-ANCA in het bloed. De genetische verschillen tussen de ANCA-serotypes (PR3-ANCA en MPO-ANCA) waren groter dan de genetische verschillen tussen de klinische diagnoses (GPA en MPA). Deze bevinding impliceert dat PR3-ANCA-vasculitis en MPO-ANCA-vasculitis genetisch verschillende ziektebeelden zijn. Op grond van de sterke overeenkomsten in hun klinische en histologische manifestaties worden GPA en MPA tot op heden beschouwd als verschillende entiteiten binnen hetzelfde ziektebeeld. Niettemin wordt steeds meer duidelijk dat er opvallende verschillen tussen deze ziektebeelden zijn. Zo hebben GPA / PR3-ANCA-positieve patiënten een groter risico op een terugkeer van de ziekte dan MPA / MPO-ANCA-positieve patiënten. Daarnaast is behandeling met het relatief nieuwe geneesmiddel rituximab effectiever bij patiënten met PR3-ANCA dan bij patiënten met MPO-ANCA. Deze verschillen hebben geleid tot de vraag of de verschillende entiteiten binnen ANCA-geassocieerde vasculitis verschillende uitingen van eenzelfde ziektebeeld zijn of dat zij juist verschillende ziektebeelden representeren.

De sterke genetische verschillen tussen PR3-ANCA- en MPO-ANCA-positieve patiënten tezamen met de klinische verschillen tussen deze patiënten wijzen erop dat PR3-ANCA-vasculitis en MPO-ANCA-vasculitis verschillende ziektebeelden zijn. Dit onderstreept de noodzaak voor de incorporatie van het ANCA-serotype in de classificatie van ANCA-geassocieerde vasculitis. Deze nieuwe classificatie zal in de toekomst hopelijk leiden tot de ontwikkeling van meer specifieke therapeutische strategieën.

Hoofdstuk 3 van dit proefschrift richt zich op het voorkomen van KNO-betrokkenheid en het ANCA-serotype in relatie tot renale betrokkenheid bij ANCA-geassocieerde vasculitis. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat patiënten met MPO-ANCA-vasculitis meer chronische laesies in het nierbiopt hebben dan patiënten met PR3-ANCA-vasculitis. Dit kan enerzijds – in lijn met de bevindingen uit **hoofdstuk 2** van dit proefschrift – duiden op verschillende ziektemechanismen in PR3-ANCA-vasculitis en MPO-ANCA-vasculitis. Anderzijds komen KNO-manifestaties – onder andere recidiverende bloedneuzen en gehoorverlies – vaker voor bij ANCA-geassocieerde vasculitispatiënten die PR3-ANCA-positief zijn. Het is mogelijk dat de PR3-ANCA-positieve patiënten door de klinisch aanwezige KNO-manifestaties vroeger gediagnosticeerd en behandeld worden dan MPO-ANCA-positieve patiënten. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor de prognostisch gunstigere nierbiopten van de PR3-ANCA-positieve patiënten.

Vierhonderdenveertien patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis afkomstig uit 62 ziekenhuizen in 15 landen namen deel aan de studie gepresenteerd in **hoofdstuk 3** van dit proefschrift. In vergelijking met patiënten zonder KNO-manifestaties hadden patiënten met KNO-manifestaties minder chronische laesies in de nierbipten en een betere nierfunctie tijdens de diagnose en 5 jaar na de diagnose. Andere manifestaties die ook tot een snellere diagnose kunnen leiden, zoals gewrichtsklachten, vasculitis van de huid en vasculitis van de longen (zich onder andere uitend door het opgeven van bloed), waren niet geassocieerd met de nierfunctie tijdens de diagnose en 5 jaar na de diagnose. Hieruit volgt dat de betere renale uitkomsten bij patiënten met KNO-betrokkenheid waarschijnlijk niet worden veroorzaakt doordat deze patiënten vroeger gediagnosticeerd en behandeld worden. KNO-betrokkenheid was nog steeds geassocieerd met de nierfunctie in een subgroep-analyse waarin alleen PR3-ANCA positieve patiënten waren geïncludeerd. KNO-betrokkenheid lijkt dus een belangrijke klinische parameter te zijn die, onafhankelijk van ANCA-serotype, geassocieerd is met een betere nierfunctie.

De histopathologische classificatie van ANCA-geassocieerde glomerulonefritis

Bij circa 80 tot 90 procent van de patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis zijn de nieren betrokken bij het ziekteproces. Dat juist de nieren zo vaak aangetast worden door de vasculitis is niet verwonderlijk. Het filtersysteem van de nieren bestaat namelijk uit kluwens van kleine bloedvaatjes, de glomeruli. Bij de patiënten waarbij de nieren betrokken zijn bij het ziekteproces ontsteken deze bloedvaatjes. Hierdoor kunnen de nieren op den duur schadelijke afvalstoffen niet meer uitscheiden en hopen deze stoffen zich in het lichaam op. Bij ernstige nierfunctiestoornissen is nierfunctievervangende therapie in de vorm van dialyse of niertransplantatie op den duur noodzakelijk.

In 2010 werd de histopathologische classificatie van ANCA-geassocieerde glomerulonefritis (ziektemanifestaties van vasculitis in de nier) ontwikkeld door een internationale werkgroep van nefropathologen en nefrologen. De histopathologische classificatie heeft als voornaamste doel het bijdragen aan een betere inschatting van de prognose van patiënten met ANCA-geassocieerde glomerulonefritis. Het classificatiesysteem is opgebouwd rondom glomerulaire pathologie en onderscheidt vier categorieën:

- De focale categorie; in deze categorie zijn minimaal 50 procent van de glomeruli niet aangetast door vasculitis.
- De crescentische categorie; in deze categorie tonen minimaal 50 procent van de glomeruli cellulaire crescents.

- De gemengde categorie; in deze categorie is geen van de karakteristieke afwijkingen dominant.
- De sclerotische categorie; in deze categorie zijn minimaal 50 procent van de glomeruli globaal gescleroseerd (verlittekend).

Een validatiestudie toonde aan dat deze categorieën in de genoemde volgorde geassocieerd zijn met oplopende ernst van nierfunctieverlies op de lange termijn.

Tot op heden is de histopathologische classificatie van ANCA-geassocieerde glomerulonefritis gevalideerd in 21 studies afkomstig uit Azië, Noord-Amerika, Australië en Europa. In **hoofdstuk 4** worden de bevindingen uit deze validatiestudies bediscussieerd en in breder perspectief geplaatst. De resultaten van deze studies bevestigen de voorspellende waarde van de focale en sclerotische categorieën voor de nierfunctie op de lange termijn. De verschillende validatiestudies toonden echter bij de crescentische en gemengde categorieën tegenstrijdige resultaten. In sommige studies hadden de patiënten met een nierbiopsie in de crescentische categorie betere renale uitkomsten dan patiënten met een nierbiopsie in de gemengde categorie. In andere studies was dit andersom en hadden patiënten met een nierbiopsie in de gemengde categorie een betere nierfunctie. De gemengde categorie in haar huidige vorm lijkt dan ook te divers van aard te zijn om een voorspellende waarde voor de nierfunctie op de lange termijn te hebben.

Behandeling en langetermijnuitskomst

Zoals hiervoor besproken is behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis van levensbelang. Zonder behandeling is één jaar na de diagnose slechts één op de vijf patiënten in leven. Bij de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis wordt onderscheid gemaakt tussen de initiële therapie om de vasculitis te onderdrukken (inductietherapie) en de therapie om de vasculitis onderdrukt te houden (onderhoudstherapie). De inductietherapie bestaat klassiek uit het afweeronderdrukkend medicijn cyclofosfamide in combinatie met prednison (een corticosteroïde). De onderhoudstherapie bestaat uit azathioprine of methotrexaat waarbij de prednison wordt afgebouwd en waar mogelijk wordt gestopt. Azathioprine en methotrexaat zijn afweeronderdrukkende medicijnen die milder zijn dan cyclofosfamide. Met deze behandeling is 90 procent van de patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis één jaar na het stellen van de diagnose nog in leven.

De behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis is erg effectief maar gaat helaas ook gepaard met ernstige complicaties. Een mogelijke complicatie van het langdurig gebruik van afweeronderdrukkende medicijnen is het optreden van maligniteiten. In **hoofdstuk 5** van dit proefschrift werd het risico op

maligniteiten onderzocht bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis die zijn behandeld met cyclofosfamide. De patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis hadden een tweemaal hoger risico op het ontwikkelen van maligniteiten ten opzichte van leeftijdsgenoten uit de algemene bevolking. Het risico op maligniteiten hield direct verband met de cumulatieve dosis cyclofosfamide die een patiënt kreeg; hoe meer cyclofosfamide, des te hoger het risico op het ontwikkelen van een maligniteit. Alleen het risico op het ontwikkelen van basaalcelcarcinomen en plaveiselcelcarcinomen van de huid was verhoogd. In tegenstelling tot oudere studies was in de studie gepresenteerd in **hoofdstuk 5** het risico op blaaskanker, leukemie en lymfomen niet verhoogd. Deze vooruitgang is waarschijnlijk het resultaat van internationale inspanningen (onder andere door middel van het uitvoeren van grote internationale klinische trials) om de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis effectiever en veiliger te maken. Dit werd onder andere verwezenlijkt door een sterke verlaging van de totale dosis cyclofosfamide bij de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis.

Cyclofosfamide blijft echter nog altijd ongunstige bijwerkingen hebben, met risico's op onder andere infecties, onvruchtbaarheid en, bij patiënten met veel cyclofosfamidegebruik, maligniteiten. In de wetenschappelijke wereld wordt dan ook voortdurend gezocht naar nieuwere en veiligere therapieën. Onlangs is rituximab met succes geïntroduceerd in de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis. Twee klinische trials (RITUXVAS en RAVE) demonstreerden dat rituximab effectief is in de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis en relatief weinig bijwerkingen heeft. Deze studies leidden echter wel tot zorgen over een mogelijk verhoogd risico op maligniteiten bij de ANCA-geassocieerde vasculitispatiënten die met rituximab werden behandeld.

Hoofdstuk 6 beschrijft de eerste langetermijnstudie waarin het risico op maligniteiten wordt onderzocht bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis die worden behandeld met rituximab. Patiënten die werden behandeld met cyclofosfamide hadden een ruim vier en een half maal hoger risico op het ontwikkelen van maligniteiten ten opzichte van de patiënten die werden behandeld met rituximab. Het risico op maligniteiten was bij de patiënten die werden behandeld met cyclofosfamide ruim 3 maal hoger ten opzichte van leeftijdsgenoten uit de algemene bevolking. Daarentegen hadden de patiënten die werden behandeld met rituximab geen verhoogd risico op het ontwikkelen van maligniteiten ten opzichte van leeftijdsgenoten uit de algemene bevolking. De cumulatieve dosis cyclofosfamide hield – net zoals in de studie beschreven in **hoofdstuk 5** – ook in deze studie direct verband met het risico op het ontwikkelen van maligniteiten. Concluderend laten de resultaten van de studie gepresenteerd in **hoofdstuk 6** zien dat, wat betreft het risico op maligniteiten, rituximab een veiliger alternatief is dan cyclofosfamide in de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis.

Toekomstperspectieven

De resultaten uit dit proefschrift tonen aan dat genetische factoren betrokken zijn bij het ontstaan van ANCA-geassocieerde vasculitis. Vervolgstudies zullen de precieze rol van deze genetische varianten in het ziekteproces moeten vaststellen. Deze (epi)genetische studies zullen hopelijk niet alleen leiden tot diepere inzichten in het ontstaan van ANCA-geassocieerde vasculitis, maar ook tot therapie gericht op specifieke karakteristieken van de individuele patiënt (*personalized medicine*).

Daarnaast tonen de resultaten uit dit proefschrift ook aan dat PR3-ANCA vasculitis en MPO-ANCA vasculitis verschillende genetische achtergronden hebben. Deze bevinding ondersteunt de noodzaak voor een nieuw classificatiesysteem van ANCA-geassocieerde vasculitis. Dit nieuwe classificatiesysteem behoort primair gebaseerd te zijn op ANCA-serotype in plaats van klinische diagnose. In dit classificatiesysteem zal dus gesproken worden van PR3-ANCA vasculitis en MPO-ANCA vasculitis in plaats van GPA en MPA. De genetische verschillen tussen patiënten met PR3-ANCA en MPO-ANCA impliceren ook dat toekomstige genetische en klinische studies zodanig opgezet moeten worden dat afzonderlijke analyse van deze patiëntengroepen zinvol is.

Bij de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis wordt momenteel een deel van de specifieke patiënt- en ziektekenmerken buiten beschouwing gelaten. De resultaten van genetische en klinische studies impliceren echter dat het afstemmen van de behandeling op specifieke patiënt- en ziekteparameters tot betere behandelresultaten zal leiden. Mogelijke parameters die, nu of in de toekomst, in aanmerking komen voor het realiseren van ‘therapie op maat’ zijn: genetische markers, ANCA-serotype (PR3-ANCA of MPO-ANCA), scores die de ziekte-ernst weergeven en markers die een terugval voorspellen.

De resultaten uit dit proefschrift suggereren dat rituximab veelbelovend is in de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis. De langetermijneffecten van rituximab bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis zijn echter onbekend en zullen door middel van vervolgstudies onderzocht moeten worden. Daarnaast wordt steeds duidelijker dat corticosteroiden verantwoordelijk zijn voor een substantieel deel van de, aan therapie gerelateerde, complicaties die patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis ervaren. Toekomstige studies zullen dan ook verschillende doseringsschema's met betrekking tot de werkzaamheid en veiligheid van corticosteroiden moeten onderzoeken. Tot slot zullen toekomstige studies ook moeten uitwijzen of bevindingen in het nierbiopt van patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis direct bruikbaar zijn om de therapeutische besluitvorming te sturen.

