

University of Groningen

Disease-activity in ANCA-associated vasculitis

Sanders, Johannes Stephanus Franciscus

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:

2009

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

Citation for published version (APA):

Sanders, J. S. F. (2009). *Disease-activity in ANCA-associated vasculitis*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [s.n.].

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.

Samenvatting

ANCA-GEASSOCIEERDE VASCULITIS

Dit proefschrift gaat over ANCA-geassocieerde vasculitis. Bij deze zeldzame ziekte zijn de kleinste bloedvaten ontstoken. Bloedvaten door het hele lichaam kunnen betrokken zijn, maar meestal betreft het de nieren en luchtwegen. Het is nog onduidelijk wat de eerste aanzet geeft tot het ontstaan van de ontsteking. De ontsteking zelf is het gevolg van een ontsporing van het afweerapparaat ook wel immuunsysteem genoemd. Normaal beschermt het afweerapparaat tegen indringers van buitenaf (bacteriën, virussen, parasieten). Hiervoor heeft het afweerapparaat de beschikking over verschillende onderdelen met verschillende tactieken. Er is een snelle algemene reactie en een langzamere meer specifieke respons. Bij een aantal zogenaamde auto-immuun ziekten wordt het eigen lichaam door het afweerapparaat als “vreemd” herkend. Een van deze auto-immuun ziekte is ANCA-geassocieerde vasculitis. Deze ziekten zijn verder opgedeeld in een viertal aandoeningen die enigszins van elkaar verschillen. Dit zijn de ziekte van Wegener, microscopische polyangiitis, tot de nier beperkte vasculitis en Churg-Strauss syndroom.

ANCA

Kenmerkend voor de ziekten is de aanwezigheid van ANCA, antistoffen gericht tegen een specifieke groep witte bloedcellen, de neutrofiële granulocyten. Antistoffen worden normaliter gemaakt als langzame reactie tegen een specifiek onderdeel van indringers van buitenaf. ANCA antistoffen zijn echter gericht tegen specifieke onderdelen van het eigen lichaam. Er zijn verschillende soorten ANCA. De twee belangrijkste ANCA zijn gericht tegen respectievelijk proteinase 3 (PR3) en myeloperoxidase (MPO). Proteinase 3 en myeloperoxidase zijn beide eiwitten die opgeslagen zijn in neutrofiële granulocyten. De neutrofiële granulocyt is van groot belang in de snelle algemene reactie van het lichaam tegen met name bacteriën. Om deze aan te vallen en te doden maakt de neutrofiële granulocyt gebruik van opgeslagen eiwitten, waaronder proteinase 3 en myeloperoxidase. Het vrijkomen van deze eiwitten beschadigt niet alleen de bacteriën maar ook de omgeving, leidend tot een ontsteking. Bij vasculitis verzamelen neutrofiële granulocyten zich in de vaatwand en storten hun schadelijke stoffen uit wat leidt tot beschadiging van de bloedvaten. Door ANCAs wordt de ontstekingsreactie in de bloedvaten verder verhevigd.

De ontdekking van ANCA is belangrijk gebleken voor het groeperen en herkennen van ANCA-geassocieerde vasculitis. Het aantonen van ANCA in het bloed van een patiënt

met vaatontsteking maakt de diagnose ANCA-geassocieerde vasculitis heel waarschijnlijk. ANCA tegen PR3 komen met name voor bij patiënten met de ziekte van Wegener, ANCA tegen MPO komen vaker voor bij microscopische en tot de nier beperkte vasculitis.

BEHANDELING

Dankzij een betere behandeling zijn de ANCA-geassocieerde vasculitiden tegenwoordig chronische ziekten, met variatie in activiteit. Er zijn perioden waarbij de ziekte in rustig vaarwater is en patiënten nauwelijks klachten hebben, maar ook perioden van nieuwe ziekte-activiteit, zogenaamde opvlammingen of recidieven. Opvlammingen van de ziekte leiden tot nieuwe schade en vergen intensivering van de toxische therapie. In de voorgaande decennia is onderzoek gedaan naar het beloop van ANCA en het beloop van de ziekte. Dit heeft tot tegengestelde resultaten geleid. In ieder geval kan gesteld dat een patiënt die eerder ANCA positief was en negatief is geworden op dat moment waarschijnlijk geen actieve ziekte heeft. Ook moet een patiënt die ANCA negatief was en ANCA positief wordt nauwkeurig in de gaten worden gehouden op verschijnselen van ziekte-activiteit. Echter behandeling op geleide van ANCA in plaats van ziekte-activiteit is niet effectief gebleken.

Bij actieve ziekte worden patiënten behandeld met medicijnen die het afweersysteem sterk onderdrukken: cyclofosfamide (merknaam endoxan) en prednisolon. Deze medicijnen zijn erg effectief, maar ook schadelijk. Deze schade betreft onder mee vatbaarheid voor infecties en het ontstaan van kanker. Daarom wordt er tegenwoordig voor gekozen als de ziekte een tijd in rustig vaarwater is de cyclofosfamide te vervangen door azathioprine (merknaam imuran). In een grote Europese studie was deze therapie gelijkwaardig aan het doorzetten van de cyclofosfamide.

HET PROEFSCHRIFT

In het eerste deel van het proefschrift zijn risicofactoren van opvlammingen onderzocht. **Hoofdstuk 2** beschrijft de risicofactoren die samenhangen met het optreden van een opvlamming. Het is gebleken dat patiënten met ANCA gericht tegen PR3 een groter risico op opvlammingen hebben dan patiënten met ANCA tegen MPO. In **hoofdstuk 3** richtten we ons dan ook op patiënten met PR3-ANCA geassocieerde vasculitis en de relatie tussen PR3-ANCA en het optreden van opvlammingen. Patiënten bij wie PR3-ANCA aantoonbaar

bleven gedurende het eerste jaar na diagnose ondanks het verdwijnen van ziekte-activiteit hadden een verhoogd risico op een opvlamming. In **hoofdstuk 4** hebben we andere merkers van ontstekingsactivatie in het bloed van patiënten met PR3-ANCA geassocieerde vasculitis gemeten. Ook deze merkers van ontstekingsactiviteit identificeerden patiënten met een verhoogd risico op een opvlamming, maar minder goed dan de PR3-ANCA-antistoffen. Patiënten die ANCA positief waren of opnieuw werden hadden verhoogde spiegels van ontstekingsmerkers in het bloed. Blijkbaar is er bij deze patiënten een aanhoudende onderliggende ontstekingsreactie.

In **hoofdstuk 5 en 6** werden twee behandelingen vergeleken. Voor 1996 werden patiënten met ANCA-geassocieerd vasculitis behandeld met cyclofosfamide en prednisolon. Vanaf 1996 werden patiënten aanvankelijk behandeld met cyclofosfamide en 3 maanden na het bereiken van remissie omgezet naar het minder schadelijk geachte azathioprine. Een eerdere Europese studie heeft aangetoond dat deze behandelingen tot anderhalf jaar na diagnose gelijkwaardig waren. Wij vergeleken de uitkomsten op langere termijn van onze patiënten die onderhoudsbehandeling kregen met cyclofosfamide met hen die behandeld werden met azathioprine. Er waren geen verschillen in het aantal opvlammingen van ziekte-activiteit. Er waren ook geen verschillen in bijwerkingen, met name niet in het aantal patiënten met kanker en infecties. Onderhoudsbehandeling met azathioprine en cyclofosfamide lijken dus gelijkwaardig.

Het tweede deel van het proefschrift behandelt matrix metalloproteinases. Dit zijn eiwitten die bindweefsel afbreken en daarom belangrijk zijn bij ontstekingsreacties. In **hoofdstuk 7** hebben wij deze eiwitten aangetoond in nierweefsel van patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis. Deze matrix metalloproteinases worden geproduceerd door ontstekingscellen en de hoeveelheid hangt samen met de ernst van de ontsteking. Vervolgens hebben we in **hoofdstuk 8** in bloed en urine matrix metalloproteinases en remmers van matrix metalloproteinases gemeten. In zowel bloed als urine konden we matrix metalloproteinases en hun remmers aantonen, maar de hoeveelheid was niet gerelateerd aan de hoeveelheid in de nier en ook niet aan de mate van ontsteking in de nier.

VERDER ONDERZOEK

In vervolg op bovengenoemd onderzoek en binnen de onderzoekslijn “vasculitis” van het UMCG zal ook in de toekomst verder onderzoek gedaan worden naar ANCA-geassocieerde vasculitis. Onderzoek dat zich richt op het ontstaan van vasculitis, de verschillende onderdelen van het afweerapparaat en merkers die duiden op ziekte-activiteit. Daarnaast zijn er op dit moment in Nederland een aantal lopende onderzoeken waarin geprobeerd wordt de behandeling van patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis verder te verbeteren. Een ervan is een studie waarin langdurige behandeling tot vier jaar na diagnose met azathioprine in patiënten met PR3-ANCA geassocieerde vasculitis die ANCA positief blijven wordt vergeleken met de standaardbehandeling met azathioprine tot anderhalf jaar na diagnose. Het doel hiervan is het aantal opvlammingen te verminderen. In een andere behandelstudie wordt de effectiviteit van MMF (merknaam cellcept) bij een opvlamming vergeleken met cyclofosfamide. Hopelijk is MMF even effectief als cyclofosfamide en minder schadelijk. Tenslotte wordt in een internationale studie rituximab dat een specifieke ontstekingscel remt, de zogenaamde B-cel, vergeleken met standaardbehandeling met cyclofosfamide en prednisolon. Dit zou een alternatief bieden voor behandeling met cyclofosfamide.

Ik hoop dat mijn onderzoek en bovengenoemd vervolgonderzoek een bijdrage zal leveren aan een betere uitkomst voor patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis

