

University of Groningen

## Consequences of disease and treatment in ANCA-associated vasculitis

Tuin, Janneke

**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:*

2017

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

*Citation for published version (APA):*

Tuin, J. (2017). *Consequences of disease and treatment in ANCA-associated vasculitis*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. Rijksuniversiteit Groningen.

### Copyright

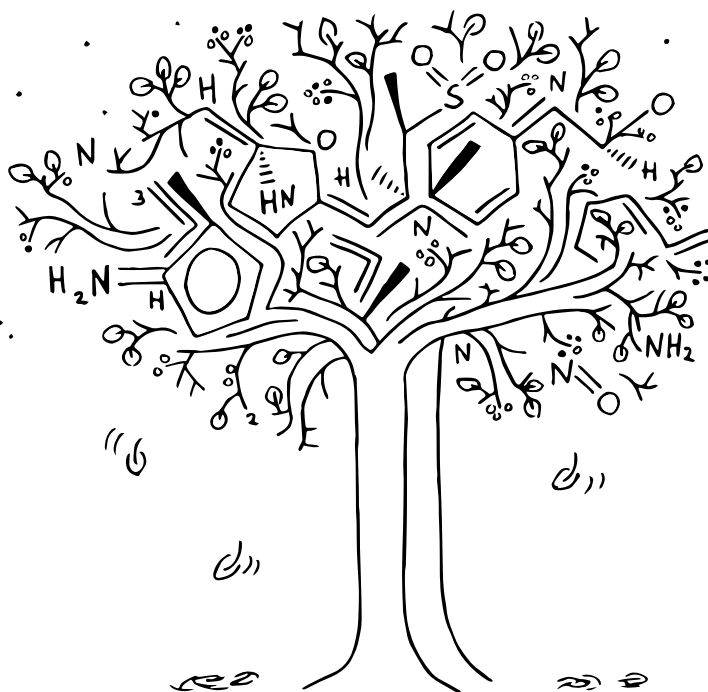
Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

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.



Nederlandse samenvatting



## Nederlandse samenvatting

Vasculitis betekent letterlijk een “ontsteking van bloedvaten”. Vasculitis kan worden veroorzaakt door vele factoren, waaronder medicatie, een infectie of een stoornis in het afweersysteem, ook wel een auto-immuunziekte genoemd. In veel situaties is er echter geen oorzaak aan te tonen. ANCA-geassocieerde vasculitis is een **auto-immuunziekte**.

In een gezonde toestand zorgt het afweersysteem ervoor dat ziekte wordt voorkómen door schadelijke bacteriën en virussen op te sporen en onschadelijk te maken. Bij celverval ruimt het afweersysteem de oude cellen op zonder hierbij een ontstekingsreactie op te wekken. Bij een auto-immuunziekte ziet het afweersysteem onderdelen van het eigen lichaam als schadelijke indringers en brengt hiertegen een afweerreactie op gang. In het geval van ANCA-geassocieerde vasculitis reageert het lichaam tegen eiwitten van de neutrofiële granulocyten (neutrofielen), die onderdeel zijn van het afweersysteem. Neutrofielen helpen bij het opruimen van bacteriën en virussen door gebruik te maken van de eiwitten proteïnase 3 (PR3) en myeloperoxidase (MPO). Bij ANCA-geassocieerde vasculitis worden antistoffen geproduceerd tegen deze eiwitten. Deze antistoffen worden AntiNeutrofiële Cytoplasmatische Antistoffen (**ANCA**) genoemd. Hier dankt de ziekte zijn naam aan. Geactiveerde neutrofielen hechten aan de binnenbekleding van met name de kleine bloedvaten, waardoor de auto-immunreactie met name rond deze kleine bloedvaten leidt tot een ontstekingsreactie en vasculitis.

ANCA-geassocieerde vasculitis kan verspreid door het hele lichaam vóórkomen en verschillende weefsels en organen treffen. Van patiënt tot patiënt kan dit leiden tot zeer uiteenlopende **symptomen** in verschillende mate van ernst. Frequent zijn de neus, de longen en de nieren betrokken in het ziekteproces, maar ook de ogen, huid en het zenuwstelsel kunnen betrokken zijn. In ernstige gevallen is er noodzaak tot beademing of nierfunctievervangende therapie zoals dialyse of niertransplantatie. Bij een kleine minderheid beperken de klachten zich tot het neusgebied en zijn andere organen, zoals de nieren en de longen niet aangedaan.

De **behandeling** van uitgebreide ziekte bestaat uit middelen die het afweersysteem onderdrukken. Eén daarvan is cyclofosfamide. Dit middel onderdrukt helaas niet alleen specifieke cellen in het afweersysteem, maar onderdrukt ook beschermende afweercellen en beschadigt gezonde weefsels in andere organen. Recent is rituximab een goede alternatieve behandelingsoptie gebleken. Dit middel zou minder schadelijke gevolgen kunnen hebben op de lange termijn, maar langdurige onderzoeken moeten dit nog bevestigen. Gelijktijdige behandeling met prednisolon vindt bijna altijd plaats. Dit middel zorgt ook voor onderdrukking van het afweersysteem en heeft helaas ook veel bijwerkingen.

Op dit moment is ANCA-geassocieerde vasculitis voor veel patiënten een chronische ziekte die soms kan recidiveren. Met bovengenoemde medicijnen is de ziekte veelal wel tot rust te brengen (remissie), soms zelfs vele jaren. Bij andere patiënten recidiveert de ziekte frequent en zijn hoge doseringen medicijnen en langdurige behandeling noodzakelijk.

De **gevolgen** van zowel de ziekte als de behandeling zijn aanzienlijk. Tegenwoordig overleeft tot wel 85% van de patiënten de eerste vijf jaar, maar vroege herkenning blijft hierbij essentieel.

Aantasting van de bloedvaten kan onherstelbare schade aanrichten aan de nieren, de longen, het KNO-gebied en vele andere organen. Ook de behandeling met bijvoorbeeld cyclofosfamide en prednisolon geven veel bijwerkingen en schade op lange-termijn. Cyclofosfamide kan bij mannen en vrouwen zorgen voor onvruchtbaarheid en het verhoogd de kans op verschillende vormen van kanker aanmerkelijk. Prednisolon kent op korte termijn vele bijwerkingen, zoals slaapproblemen en ontregeling van de suikerhuishouding. Op langere termijn kan het bijdragen aan het ontstaan van suikerziekte, hoge bloeddruk en gewichtstoename. Zowel cyclofosfamide als prednisolon verhogen de kans op infecties, wat voor patiënten met een onderdrukt afweersysteem aanzienlijk risico's met zich mee kan brengen.

### Dit proefschrift

Om de schadelijke gevolgen van zowel de ziekte als de behandeling te kunnen verminderen, is meer inzicht nodig in de ontstaanswijze van deze gevolgen en de bijdragende factoren. Tevens dient er gezocht te worden naar alternatieve behandelingen of betere afstemming van huidige behandelingen, waardoor over- en onderbehandeling zoveel mogelijk wordt voorkómen. In het eerste deel worden de gevolgen van de ziekte en de behandeling voor vruchtbaarheid en zwangerschap bij vrouwen en kwaliteit van leven in relatie met testosteron bij mannen onderzocht. Deel twee richt zich met name op het vinden van beter afgestemde behandelingen.

In **hoofdstuk 2** beschrijven we 22 zwangerschappen bij veertien vrouwen met ANCA-geassocieerde vasculitis. In tegenstelling tot wat tot nu toe bekend is, verlopen deze zwangerschappen vrijwel ongecompliceerd voor zowel de moeder als het kind. Waarschijnlijk is remissie een belangrijke voorwaarde voor een dergelijke goede uitkomst. De literatuur laat zien dat het aantal complicaties aanzienlijk hoger ligt bij vrouwen die actieve ziekte hadden vlak voor of gedurende de zwangerschap. Onze studie is de grootste beschreven groep tot op heden en draagt daarom bij aan een beter inzicht in het verloop van deze zwangerschappen en helpt bij de overwegingen ten tijde van een kinderverwens van een patiënte met ANCA-geassocieerde vasculitis.

**Hoofdstuk 3** beschrijft het effect van de behandelingen op het intreden van de menopauze. Wij bevestigen dat vrouwen die behandeld zijn met cyclofosfamide eerder menopauzaal zijn dan vrouwen die niet behandeld zijn met cyclofosfamide. De dosis die vrouwen hebben gekregen en de leeftijd waarop ze zijn behandeld blijken van invloed op het tijdstip van de menopauze. Vrouwen behandeld met een lagere dosis komen later in de menopauze dan vrouwen behandeld met een hogere dosis. Jonge vrouwen zijn relatief beschermd tegen het effect van cyclofosfamide, terwijl de menopauze direct aanvangt na het starten van de behandeling bij elke vrouw van 44 jaar of ouder ongeacht de dosis. Wanneer mogelijk dient een behandeling met cyclofosfamide te worden voorkómen bij jonge premenopauzale vrouwen. Wanneer dit toch noodzakelijk is, dan lijken jonge vrouwen die zijn behandeld met een normale therapeutische dosering cyclofosfamide een redelijk lange periode tot de menopauze te hebben en hebben zij mogelijk zelfs na cyclofosfamide behandeling een relatief goede kans op een zwangerschap.

De relatie tussen vermoeidheid en verminderde kwaliteit van leven met testosteron bij mannen die zijn behandeld voor ANCA-geassocieerde vasculitis hebben we onderzocht in **hoofdstuk 4**. Veel van de onderzochte mannen voldeden aan de criteria voor androgeen deficiëntie, wat betekent dat zij een verminderde hoeveelheid mannelijke hormonen produceerden. Deze studie liet zien dat er een verband lijkt te zijn tussen een verminderde hoeveelheid testosteron en vermoeidheid en een lagere kwaliteit van leven. Wij denken daarom dat dit mogelijk één van de bijdragende factoren is voor de lage kwaliteit van leven en vermoeidheid in deze groep patiënten. Of behandeling van androgeen deficiëntie met testosteron daadwerkelijk zal leiden tot minder klachten, zal nog onderzocht dienen te worden.

In **hoofdstuk 5** beschrijven we onze visie met betrekking tot de afstemming van de prednisolon behandeling op de individuele patiënt. Prednisolon is een afweeronderdrukkend medicijn dat de eigen hormoonproductie in de bijnieren van met name cortisol onderdrukt. Indien remissie is bereikt, kan het middel niet plotseling worden gestopt, omdat de eigen hormoonproductie nog een tijd onderdrukt kan zijn. Plotseling stoppen kan tot levensbedreigende tekorten van cortisol leiden. Prednisolon wordt om die reden geleidelijk afgebouwd. Toch blijkt het afbouwen bij veel mensen gepaard te gaan met klachten en symptomen. Een zeer sterke individuele reactie wordt hierbij gezien. Waardoor deze individuele verschillen worden veroorzaakt, is tot op heden niet bekend. Dit patroon van individuele gevoeligheid zien wij ook bij het optreden van bijwerkingen. Waar sommige patiënten bij een hele korte duur en lage dosering al veel bijwerkingen ervaren, blijken andere mensen relatief resistent tegen de nadelige gevolgen van het middel. In dit hoofdstuk zetten wij uiteen op welke niveaus de hormoonregulatie van cortisol beïnvloed wordt en hypothetiseren wij welke invloed individuele regulatie heeft op de individuele gevoeligheid en wat dat voor mogelijke consequenties heeft voor de huidige behandeling. Tevens veronderstellen wij dat deze kennis op termijn kan leiden tot een behandeling die is afgestemd op het individu aan de hand van het individuele gevoeligheids-patroon. Dit zou in theorie tot minder bijwerkingen en een betere effectiviteit van de behandeling leiden.

In **hoofdstuk 6** beschrijven we onze studieopzet om het herstel van de stresshormoon-as, waar cortisol onder valt, tijdens het afbouwen van prednisolon te bestuderen. Op verschillende momenten tijdens het afbouwen van de prednisolon wordt op meerdere tijdstippen per dag het cortisol gehalte in speeksel gemeten. Hierdoor zal het herstel van deze as inzichtelijk worden. Ook worden klachten en symptomen tijdens deze periode vastgelegd, waardoor ook een mogelijke relatie tussen een vertraagd herstel van de stress-as en het ontstaan van klachten gedurende het afbouwen, ontrafeld kunnen worden.

In **hoofdstuk 7** onderzoeken we de mogelijkheid om trimethoprim/sulfamethoxazole, een antibioticum, te gebruiken voor het induceren van remissie bij patiënten met een enkel betrokkenheid van het KNO-gebied. Het blijkt dat een groot gedeelte van de mensen met deze behandeling in remissie komt. Daarmee is een behandeling met schadelijkere middelen voorkómen. Het bleek dat het C-reactieve proteïne (CRP), een laboratoriumwaarde voor ontsteking, bij aanvang van de behandeling succes voorspelt. Mensen met een laag CRP bleken vaker in remissie te komen,

dan mensen met een hoog CRP. Daarom adviseren wij deze behandeling te overwegen bij mensen met een beperkte vorm van de ziekte en een laag CRP.

In **hoofdstuk 8** vergelijken we mycophenolaat mofetil met cyclofosfamide, beide in combinatie met prednisolon, voor inductie van remissie bij recidiverende ziekte bij patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis. De studie laat zien dat patiënten die zijn behandeld met mycophenolaat bijna net zo vaak in remissie komen vergeleken met patiënten die met cyclofosfamide zijn behandeld. Wel zien we dat mycophenolaat minder vaak remissie induceert bij patiënten met zeer ernstige ziekteactiviteit in vergelijking met mensen met mildere ziekteactiviteit. Omdat de studie minder deelnemers had dan aanvankelijk voorgenomen, moeten deze resultaten met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. Onze resultaten geven zeker aanwijzingen dat mycophenolaat een alternatief kan zijn, waarbij dit mogelijk beperkt zou moeten blijven tot patiënten met milde tot matige ziekteactiviteit. Deze observaties zullen in vervolgstudies moeten worden bevestigd.

### **Conclusie en toekomst perspectief**

De toekomst van vasculitis patiënten is in de laatste 50 jaar drastisch veranderd. Waar deze ziekte vroeger bijna onvermijdelijk tot de dood leidde, overleeft nu meer dan 85% van de patiënten de eerste vijf jaar. Deze verandering heeft echter geleid tot nieuwe uitdagingen. Zowel de ziekte als de behandeling geven schade op de korte en de lange termijn. Deze gevolgen kunnen aanleiding geven tot een sterk afgenomen levenskwaliteit en noodzaak tot medicatie of behandeling. De huidige uitdaging ligt dan ook op het gebied van het voorkómen en behandelen van deze gevolgen zonder de effectiviteit van de huidige behandeling te verliezen. Onderzoek en kennis van vroege ziekteherkenning, inzicht in de bijdragende factoren en ontstaanswijze van schade en onderzoek naar minder schadelijke medicijnen zijn hiervoor onontbeerlijk. In dit proefschrift laten we zien dat er weldegelijk verbetering is in de toekomst van ANCA-geassocieerde vasculitis patiënten. Waar de literatuur veel complicaties gedurende de zwangerschap beschrijft, laten wij zien dat met de juiste voorzorgsmaatregelen de uitkomst zeer goed kan zijn. Verder laten wij zien dat de hedendaagse doseringen van cyclofosfamide bij met name jonge vrouwen niet direct zal leiden tot de menopauze en er zeer waarschijnlijk later mogelijkheden zijn voor zwangerschap. Tevens vonden wij een mogelijk bijdragende factor, namelijk androgeen deficiëntie, voor de verminderde kwaliteit van leven en hoge mate van vermoeidheid bij mannen met ANCA-geassocieerde vasculitis. Verder onderzoek zal moeten laten zien in hoeverre behandeling hiervan bijdraagt aan verbetering. In het tweede deel van dit proefschrift onderzoeken we diverse mogelijkheden als alternatief voor cyclofosfamide. Zowel het gebruik van mycophenolaat mofetil als trimethoprim/sulfamethoxazole laten bemoedigende resultaten zien. Ook doen wij verder onderzoek naar de optimalisatie van de prednisolonbehandeling om met een beter afgestemde behandeling de nadelige gevolgen van dit middel te beperken. Verdere studies op deze gebieden zullen onvermijdelijk leiden tot meer kennis en inzicht. Daarnaast zou ik willen stellen dat de toekomst niet alléén ligt in het voorkómen en behandelen van de gevolgen van deze ernstige ziekte. Ik heb er vertrouwen in dat het fundamentele onderzoek ooit zal leiden tot de sleutel tot het ontstaan van deze ziekte en dat genezing een reële doelstelling mag worden voor elke patiënt.





