

University of Groningen

## Treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis

Hessels, Arno

**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:*

2019

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

*Citation for published version (APA):*

Hessels, A. (2019). *Treatment outcomes in ANCA-associated vasculitis: Determinants of efficacy and toxicity*. [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

---

## **Vasculitis en het Vasculitis Expertise Centrum Groningen**

Vasculitis betekent ontsteking van de bloedvatwand. Dit verschijnsel kan optreden bij ontstekingsziekten zoals lupus en reumatoïde artritis, na gebruik van bepaalde medicatie, of bij infecties met bacteriën (bijvoorbeeld streptokokken en stafylokokken) of virussen (bijvoorbeeld hepatitis B en C). Wanneer er echter geen duidelijke oorzaak of onderliggende ziekte aanwezig is, wordt gesproken van 'primaire' of 'idiopathische' vasculitis.

Vasculitis kan optreden in alle bloedvaten, van de grootste (aorta) tot aan de kleinste haarvaten. Dit levert een veelheid aan verschillende verschijnselen en ziektebeelden op. Vaak is bij een bepaalde vorm van vasculitis een specifiek type of kaliber van bloedvat het meest aangezien. Daarom wordt vasculitis vaak op de grootte van de betrokken bloedvaten ingedeeld.

Antineutrofiel cytoplasma antistoffen- (ANCA-) geassocieerde vasculitis is de naam voor een groep aandoeningen die met name ontstekingen van de kleinere bloedvaten geven. Kenmerkend is de aanwezigheid van bepaalde antistoffen in het bloed, de ANCA's, gericht tegen eiwitten in de witte bloedcel. Mede vanwege deze antistoffen wordt ANCA-geassocieerde vasculitis een auto-immuunziekte genoemd. De ANCA's zijn in 1985 ontdekt in Groningen door onder anderen dr. F. van der Woude (1953-2006). Jaren later is het Universitair Medisch Centrum Groningen nog steeds een belangrijk expertisecentrum op het gebied van vasculitis.

Er zijn verschillende vormen van ANCA-geassocieerde vasculitis. De meest voorkomende in Nederland is granulomatose met polyangiïtis (GPA), voorheen de ziekte van Wegener genoemd. Andere vormen zijn microscopische polyangiïtis (MPA) en eosinofiele granulomatose met polyangiïtis (EGPA), voorheen de ziekte van Churg-Strauss.

## Symptomen

In principe kan elk orgaan bij ANCA-geassocieerde vasculitis aangedaan worden, maar bepaalde symptomen komen veel vaker voor dan andere. Welke organen het meest betrokken zijn verschilt per vorm van vasculitis. GPA geeft vooral klachten van het keel-neus-oor gebied (zoals neusbloedingen) en de longen, maar ook ontstekingen van de nieren komen vaak voor. MPA geeft vooral longbloedingen en ontsteking van de nieren. EGPA geeft vooral neuspoliepen en astma, met soms ontsteking van de hartspier of de darmen.

In plaats van in diagnosen (GPA, MPA, EGPA) kunnen patiënten ook ingedeeld worden op ANCA type. Er zijn twee belangrijke soorten ANCA die gemeten kunnen worden in het bloed, de PR3-ANCA (antistoffen gericht tegen proteinase-3 (PR3)) en de MPO-ANCA (antistoffen gericht tegen myeloperoxidase (MPO)). Over het algemeen hebben patiënten met PR3-ANCA meer klachten passend bij GPA en hebben ze grotere kans op opvlammingen van vasculitis. Patiënten met MPO-ANCA hebben meer klachten passend bij MPA en hebben volgens sommige onderzoeken een grotere kans op nierfalen en overlijden. Bij EGPA patiënten wordt in de helft van de gevallen geen ANCA gevonden. EGPA patiënten die wel ANCA in het bloed hebben, hebben vaker longbloedingen en nierontstekingen.

## Vóórkomen en risicofactoren

ANCA-geassocieerde vasculitis is zeldzaam. Naar verwachting krijgen jaarlijks 13-20 per miljoen mensen de diagnose, in Nederland komt dit neer op tussen de 225 en 345 mensen per jaar. De ziekte doet iets meer mannen dan vrouwen aan. Het kan op elke leeftijd ontstaan, maar treedt vooral op bij oudere patiënten (ouder dan 60 jaar).

De ziekte en het meest voorkomende ANCA type is niet in elk land of regio hetzelfde. In Noord-Europa, het Midden Oosten en India komt PR3-ANCA het meeste voor. In Japan en China heeft juist de meerderheid van de patiënten MPO-ANCA. Zowel erfelijke aanleg als omgevingsfactoren spelen waarschijnlijk een rol bij de verschillen. Voorbeelden van omgevingsfactoren zijn *Staphylococcus aureus* (deze bacterie wordt vaak in de neus van GPA patiënten gevonden) en de breedtegraad/blootstelling aan UV licht (verder van de evenaar en in landen met minder zon komt meer ANCA-geassocieerde vasculitis voor). Bij mensen van Aziatische afkomst komt MPO-ANCA het meest voor, terwijl bij Kaukasiërs juist PR3-ANCA meer voorkomt. Bij mensen van Afrikaanse komaf komt ANCA-geassocieerde vasculitis nauwelijks voor. In een grootschalig DNA onderzoek zijn een aantal genen gevonden die meer bij ANCA-geassocieerde vasculitis patiënten aanwezig zijn dan bij gezonde mensen. Deze genen verklaren echter maar een klein deel van het voorkomen, dus ANCA-geassocieerde vasculitis is geen duidelijk erfelijke ziekte.

## Behandeling

Onbehandeld is ANCA-geassocieerde vasculitis een in veel gevallen dodelijke ziekte. Toen er nog geen behandeling was, overleed 80-90% van de patiënten binnen een jaar. Hier kwam in de jaren '60 en '70 van de vorige eeuw verandering in, toen een gecombineerde behandeling met cyclofosfamide (in hogere doseringen ook gebruikt voor chemotherapie) en prednisolon werd geïntroduceerd. Met deze behandeling kan de ziekte bij de meeste patiënten tot rust worden gebracht en is de kans op overlijden veel kleiner geworden. Tegenwoordig is meer dan 80-90% van de patiënten na 5 jaar nog in leven.

---

Helaas geeft de behandeling ook veel bijwerkingen. Voorbeelden van bijwerkingen bij cyclofosfamide zijn beschadiging van het blaasslijmvlies, tekort aan witte bloedcellen (waardoor er een verhoogd risico bestaat op infecties) en later mogelijk ook verhoogde kans op blaaskanker en mogelijk enkele andere vormen van kanker. Bijwerkingen van prednisolon zijn onder andere forse gewichtsstijging, suikerziekte, botontkalking en verlies van spiermassa. Schade door de behandeling stapelt zich op door de jaren heen, zeker als de ziekte een of meerdere keren weer opvlamt en opnieuw moet worden behandeld. De schade door cyclofosfamide is teruggebracht door na het tot rust brengen van de ziekte te wisselen naar een minder schadelijke onderhoudsbehandeling, meestal met azathioprine. Tevens blijkt rituximab voor een deel van de patiënten een potentieel minder schadelijk alternatief dan cyclofosfamide bij de behandeling van actieve ziekte. Dit middel blijkt net zo goed te werken als cyclofosfamide. Met uitzondering van de vruchtbaarheid geeft rituximab helaas niet minder bijwerkingen op korte en middellange termijn, waardoor het als een gelijkwaardig alternatief wordt gezien. Recente onderzoeken suggereren dat rituximab als onderhoudsbehandeling beter werkt dan azathioprine. Helaas zijn op dit moment de lange termijn bijwerkingen van rituximab nog niet goed bekend, maar de verwachting is dat naast het ontbreken van aantasting van de vruchtbaarheid ook het risico op kanker niet door rituximab wordt verhoogd.

Nieuwe medicijnstudies bij ANCA-geassocieerde vasculitis richten zich op het vinden van een gerichtere behandeling. In plaats van middelen die breed werken en daardoor veel bijwerkingen hebben, zoals cyclofosfamide, azathioprine en prednisolon, wordt met nieuwe medicijnen geprobeerd meer specifiek de ontsteking die bij vasculitis optreedt te remmen. Een voorbeeld van zo'n mogelijk nieuw medicijn is avacopan, dat zich richt op een deel van de aangeboren afweer (complementsysteem) dat extra actief is bij ANCA-geassocieerde vasculitis. In onderzoeken wordt gekeken of dit middel in de toekomst prednisolon (deels) kan vervangen.

### **Uitdagingen bij de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis**

Zoals genoemd zijn de huidige inductie- en onderhoudsbehandeling effectief in het tot rust brengen van vasculitis en het tegengaan van overlijden. Er zijn nog wel een aantal uitdagingen.

Zo krijgt zeker 35% van de patiënten een opvlamming van de ziekte binnen 5 jaar na diagnose. Deze opvlamming moet op tijd herkend en behandeld worden. Daarom blijft controle nodig, zelfs nadat de ziekte tot rust is gekomen.

Hoewel de overgrote meerderheid van de patiënten niet meer overlijdt aan vasculitis, is de sterfte nog steeds hoger dan bij gezonde leeftijdsgenoten. In het verleden overleden patiënten vooral aan de vasculitis zelf die onvoldoende onder controle was te krijgen. Nu zijn bijwerkingen van de behandeling de belangrijkste doodsoorzaak. Overlijden in het eerste jaar komt vooral door infecties die optreden als complicatie bij de afweer-onderdrukkende medicijnen. In latere jaren lijkt ook het risico op hart- en vaatziekten en bepaalde vormen van kanker (o.a. blaaskanker, huidkanker), waarschijnlijk mede ten gevolge van de behandeling met prednisolon en cyclofosfamide, iets verhoogd.

Door opvlammingen van de ziekte en bijwerkingen van de behandeling lopen veel vasculitis patiënten schade op. Uiteindelijk heeft na 5 jaar 90% van de patiënten een vorm van schade opgelopen. Schade bij MPA patiënten is veelal nierschade. GPA patiënten hebben relatief vaak gehoorschade, chronische klachten van de neus/neusbijholten en schade aan zenuwen. Circa twee derde van de patiënten krijgt schade of zwakte die mede te wijten kan zijn aan de behandeling, zoals hoge bloeddruk, botontkalking of suikerziekte.

Het is niet verbazingwekkend dat veel ANCA-geassocieerde vasculitis patiënten door de opgelopen schade beperkingen ondervinden in het dagelijks leven, zelfs nadat de ontstekingen tot rust zijn gekomen. Vooral patiënten die ouder zijn en/of schade aan zenuwen hebben geven meer beperkingen aan. Daarnaast is een veelgehoorde klacht van patiënten vermoeidheid, waardoor ze niet hun oude niveau van functioneren kunnen halen.

### **Dit proefschrift**

Dit proefschrift richt zich op de ontwikkeling van een behandeling op maat bij ANCA-geassocieerde vasculitis. We streven ernaar om met zo min mogelijk bijwerkingen zo goed mogelijk de vasculitis te behandelen.

Na een inleiding in **hoofdstuk 1** worden de verschillende onderzoeken besproken. Deze onderzoeken zijn in twee overkoepelende thema's verdeeld.

In het **eerste thema** kijken we naar genen die de gevoeligheid voor de medicijnen gebruikt bij vasculitis behandeling zouden kunnen beïnvloeden. Het uiteindelijke doel is om op basis van analyse van deze genen de behandeling met ontstekingsremmende medicijnen beter op de individuele patiënt af te stemmen. Nu krijgt iedere patiënt min of meer hetzelfde behandelingschema. Mogelijk is op grond van analyse van de set genen een meer passende behandeling per patiënt te geven.

In **hoofdstuk 2** kijken we naar een gen dat de gevoeligheid voor de effecten van azathioprine beïnvloedt. Draggers van een afwijkende versie van dit gen kunnen de actieve vorm van azathioprine minder snel afbreken. Bij de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa krijgen patiënten die drager zijn van het afwijkende gen een lagere dosis azathioprine, omdat ze anders meer bijwerkingen hebben van azathioprine. De behandeling bij ANCA-geassocieerde vasculitis patiënten is echter anders. Patiënten krijgen namelijk andere sterke ontstekingsremmers zoals cyclofosfamide en prednisolon, waardoor de invloed van azathioprine op bijwerkingen kleiner is. Daarom vroegen wij ons af of drager zijn van een afwijkend gen bij ANCA-geassocieerde vasculitis ook meer bijwerkingen geeft. Dit blijkt niet zo te zijn, mede door de strenge controle van het bloedbeeld, vooral de witte bloedlichaampjes, die we standaard hanteren. We concluderen dat de startdosis van azathioprine niet aangepast hoeft te worden bij ANCA-geassocieerde vasculitis patiënten met één afwijkende kopie van het gen, als maar regelmatig de witte bloedlichaampjes gecontroleerd worden en zo nodig de azathioprine dosering wordt verlaagd. Op basis van eerder onderzoek is het wel belangrijk om patiënten met twee afwijkende kopieën van het gen op te sporen. Patiënten met deze zeldzame combinatie van genen hebben namelijk een zeer sterk verhoogde kans op ernstige problemen met de witte bloedli-

---

chaampjes. Bij deze patiënten is het beter een ander middel te geven of anders een sterk verlaagde dosering van azathioprine.

In **hoofdstuk 3** kijken we naar verschillende genen die de prednisolon gevoeligheid beïnvloeden. We laten zien dat sommige van deze genen invloed hebben op de ernst van de ontsteking, de kans op opvlammingen van en overlijden aan vasculitis en de kans op bijwerkingen van prednisolon (specifiek een verhoogd cholesterol). We concluderen dat genetisch bepaalde prednisolon gevoeligheid invloed heeft op het beloop van ziekte en behandeling. In theorie zou aanpassen van de behandeling op prednisolon gevoeligheid kunnen zorgen voor minder nierfalen en overlijden door vasculitis, minder opvlammingen van vasculitis en minder bijwerkingen van prednisolon. De bevindingen moeten wel eerst bevestigd worden in onafhankelijk onderzoek. Daarna moet onderzocht worden of aanpassen van de behandeling op grond van de vooraf gedane gen bepalingen inderdaad het gewenste effect heeft.

In **hoofdstuk 4** zoeken we in de literatuur naar andere genen die mogelijk gebruikt kunnen worden voor een behandeling op maat bij ANCA-geassocieerde vasculitis. We vinden verschillende genen die werking en bijwerkingen van cyclofosfamide en rituximab beïnvloeden. Mogelijk kan aanpassing van de behandeling op basis van bepaling van deze genen dus zorgen voor een effectievere behandeling met minder bijwerkingen. We merken wel op dat de meeste effecten in slechts één onderzoek zijn gevonden en vrij beperkt lijken te zijn. Bij voorkeur dienen ze eerst bevestigd te worden in een onafhankelijk onderzoek. Na bevestiging kan gekeken worden of aanpassing van de behandeling op deze genen inderdaad zorgt voor een betere behandeling. Dit zijn langdurige onderzoeken waarbij veel patiënten moeten worden ingesloten, zodat dit in onze ogen alleen uitvoerbaar is door samenwerking tussen meerdere ziekenhuizen en misschien zelfs landen.

In het **tweede thema** beschrijven we verschillen tussen vasculitis patiënten uit verschillende landen, het vóórkomen en de kenmerken van azathioprine overgevoeligheid en de relatie tussen spierkrachtverlies bij vasculitis en het functioneren in het dagelijks leven. Overkoepelend beschrijven deze onderzoeken extra aandachtspunten bij negatieve uitkomsten van de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis.

In **Hoofdstuk 5** vergelijken we ANCA-geassocieerde vasculitis patiënten uit Nederland met patiënten uit Brazilië en China, omdat we benieuwd waren of verschillen in symptomen en beloop komen door de verschillen in het voorkomen van de verschillende typen ANCA die tussen geografische regio's worden gezien. We zien dat verschillende organen niet in elke regio even vaak betrokken zijn. Deze verschillen zijn inderdaad deels, maar niet volledig, te verklaren door meer MPO-ANCA in China en meer PR3-ANCA in Brazilië en Nederland. We zien verder dat Chinese patiënten even vaak opvlammingen hebben als Nederlandse en Braziliaanse patiënten, terwijl ze op basis van bekende risicofactoren minder opvlammingen zouden moeten hebben. We zien ook dat Chinese patiënten vaker overlijden dan Nederlandse en Braziliaanse patiënten. Een goede verklaring hiervoor hebben we in dit onderzoek niet kunnen vinden. Mogelijk gaat het om erfelijke of omgevingsfactoren die in China anders zijn. Een alternatieve verklaring is dat de behandeling tussen de landen verschilt of dat de diagnose in China later wordt gesteld met uitgebreidere ziekte en meer irreversibele schade (nier) tot gevolg en daar-

mee slechtere uitkomst. Helaas zijn de gegevens niet in zodanig detail aanwezig dat dit aangetoond of uitgesloten kan worden.

In **Hoofdstuk 6** beschrijven we een overgevoeligheidsreactie op azathioprine met koorts en klachten als gewrichtspijn, misselijkheid en huiduitslag. Naar ons idee wordt het aantal patiënten met deze reactie onderschat. De reactie wordt vaak aangezien voor een infectie of een opvlamming van vasculitis. Hierdoor worden patiënten onterecht opgenomen in het ziekenhuis of krijgen ze onnodig antibiotica of verhoging van de prednisolon of andere ontstekingsremmers. We zien dat deze reactie op azathioprine bij ongeveer 9% van de patiënten met vasculitis optreedt. Dit is beduidend meer dan de 2% die op basis van een eerder onderzoek bij patiënten met een andere ziekte wordt genoemd. We zien dat de symptomen van de reactie erg lijken op die van een infectie of opvlamming van vasculitis. In het bloed zien we tekenen van ontsteking die ook aanwezig zijn bij een infectie of een opvlamming van vasculitis. De kenmerkende afwijkingen die bij allergieën worden gezien ontbreken vrijwel volledig. De klachten van de reactie verdwijnen binnen enkele dagen na het stoppen van azathioprine en komen binnen een paar uur terug bij hervatten van het middel. We concluderen dat artsen rekening moeten houden met een overgevoeligheidsreactie op azathioprine als patiënten binnen een maand na starten van dit middel koorts en andere bijpassende klachten ontwikkelen. Omdat de klachten snel verdwijnen na het stoppen van azathioprine, kan tijdige herkenning onnodige opnames en behandelingen van patiënten besparen.

In **Hoofdstuk 7** onderzoeken we of de beperkingen die vasculitis patiënten ervaren ondanks rustige ziekte deels te verklaren zijn door spierkrachtverlies bij prednisolon en ontsteking. We zien inderdaad dat spierkracht, vooral in de benen, verminderd is bij vasculitis, dat deze afneemt tijdens behandeling met prednisolon en na opvlammingen van vasculitis, en samengaat met door de patiënt aangegeven beperkingen in het dagelijks leven. Ook zien we dat patiënten die per week meer bewegen minder beperkingen ervaren. Helaas is door de opzet van het onderzoek niet duidelijk of minder bewegen leidt tot meer beperkingen of juist dat patiënten met meer beperkingen minder gaan bewegen. We concluderen dat het interessant is om te onderzoeken of trainen van spierkracht en inspanningsvermogen tijdens de behandeling met prednisolon zorgt voor minder beperkingen in het dagelijks leven van ANCA-geassocieerde vasculitis patiënten.

### **Conclusie en toekomstperspectief**

In de afgelopen halve eeuw is ANCA-geassocieerde vasculitis veranderd van een vrijwel zonder uitzondering op korte termijn dodelijke ziekte naar een chronische ziekte met een veel betere levensverwachting. Dit heeft geleid tot nieuwe uitdagingen in de behandeling van deze ziekte. Zo krijgen veel patiënten nog opvlammingen van de ziekte, wat weer leidt tot schade door actieve vasculitis en door bijwerkingen van medicatie. Door deze schade ervaren patiënten beperkingen in het dagelijks leven, zelfs na succesvolle behandeling van ziekte. Een behandeling op maat zou de balans tussen het effect op de ziekte en de bijwerkingen van de behandeling kunnen verbeteren. In dit proefschrift hebben we genen gevonden die de gevoeligheid voor medicijnen beïnvloeden en laten we zien dat sommige hiervan inderdaad effect en bijwerkingen van de medicatie beïnvloeden. Als dit bevestigd wordt in onafhankelijk onderzoek en als een interventie studie laat zien dat aanpassen van de behandeling op basis van deze genen helpt, kan in de toekomst

---

een behandeling op maat gegeven worden die met zo min mogelijk bijwerkingen zo goed mogelijk de vasculitis behandelt.

We hebben laten zien dat indeling op basis van ANCA type belangrijk is, maar ook dat er verschillen tussen geografische gebieden zijn die niet door het soort ANCA alleen worden verklaard. Patiënten die azathioprine onderhoud krijgen hebben een grotere kans op overgevoeligheid voor dit middel dan eerder gedacht. Aangezien de klachten erg lijken op een infectie en opvlamming is het belangrijk beducht te zijn op deze bijwerking, die eenvoudig behandeld kan worden door stoppen en vervangen van azathioprine. Tenslotte is, gezien onze gegevens en ook enkele studies van anderen, onderzoek belangrijk naar een revalidatietraject of trainingsprogramma ter verbetering van het dagelijks functioneren. Omdat elke vasculitis patiënt anders is, onder andere door verschillen in betrokken organen, moet hiervoor naar de individuele patiënt gekeken worden en kan niet worden volstaan met één trainingsprogramma voor alle vasculitis patiënten.



