
Ziekte van Wegener: systeemvasculitis

De ziekte van Wegener is een autoimmuun vasculitis. Meerdere orgaansystemen kunnen bij de ziekte betrokken zijn, waaronder de luchtwegen. Genetische en omgevingsfactoren spelen een belangrijke rol bij het ontstaan. Deze aandoening wordt behandeld met krachtige immuunosuppressiva.

DOOR PROF. DR. J.W. COHEN TERVAERT

De ziekte van Wegener is een vorm van systeem vasculitis van middelgrote en kleine vaten. Men onderscheidt een gegeneraliseerde vorm, waarbij behalve de luchtwegen ook de nieren aangetast zijn, en een gelimiteerde vorm, waarbij de afwijkingen beperkt zijn tot de luchtwegen. De ziekte van Wegener wordt tegenwoordig gerekend tot de autoimmuun ziekten. In de regel worden bij patiënten met deze ziekte anti-neutrofielencytoplasmatische autoantistoffen (ANCA) gevonden.^{1,2} Bij ca. 80-90% van de patiënten zijn deze antistoffen gericht tegen proteinase 3 (PR3), een component van cytoplasmatische granula van de neutrofielen. Wanneer bij patiënten geen PR3-ANCA gevonden worden kunnen meestal wel ANCA gevonden worden die gericht zijn tegen myeloperoxidase (MPO), een andere component van de granula. In zeldzame gevallen zijn de ANCA gericht tegen zowel PR3 als MPO. In dat geval zijn ook vaak elastase ANCA aantoonbaar en is er sprake van een door medicamenten veroorzaakte vorm van de ziekte van Wegener. De meest beruchte medicamenten zijn Propylthiouracil

(PTU) en/of Strumazol. Tenslotte kan een sterk op de gelimiteerde vorm van de ziekte van Wegener gelijkende ziekte veroorzaakt worden door cocaïne gebruik. Bij deze vorm wordt vrijwel zonder uitzondering een elastase ANCA gevonden.¹

Klinisch beeld en diagnose

De ziekte van Wegener wordt gekenmerkt door necrotiserende granulomateuze ontstekingen in bovenste en onderste luchtwegen, een gegeneraliseerde vasculitis en een locale focale glomerulonefritis. In de beginfase van het ziektebeeld zijn de symptomen zeer heterogeen. De ziekte kan namelijk in vrijwel elk orgaan beginnen, nog zonder dat andere organen zijn aangetast. Met name de bovenste luchtwegen zijn aangetast. Korstvorming in de neus, bloedneuzen, neusobstructie, rhinitis en sinusitis zijn vaak beginsymptomen.³ De lagere luchtwegen zijn echter ook vaak in het ziekteproces betrokken en symptomen van trachea- en/of bronchusstenose kunnen op de voorgrond staan. Daarnaast kunnen infiltratieve longafwijkingen en noduli (al dan niet met centrale necrose) bij röntgenonderzoek van de thorax gevonden worden. Een ernstige manifestatie is alveolaire hemorragie, die



Jan Willem Cohen Tervaert

specialiseerde zich na zijn studie geneeskunde in Groningen tot internist/nefroloog/klinisch immunoloog. Tijdens zijn opleiding was hij betrokken bij de ontdekking van antistoffen bij patiënten met

*vasculitis (ANCA), promoveerde in 1990 hierop (cum laude). Hij werkte een aantal jaren op Harvard (Boston, USA) als post doc. In 2000 werd hij benoemd tot hoogleraar interne geneeskunde in het bijzonder de Immunologie aan de Universiteit Maastricht. Hij is bestuurslid van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (voorzitter sectie wetenschap), lid van de commissie farmaceutische hulp (CFH) van het college voor zorgverzekeringen (CVZ) en mede organisator van diverse congressen. Hij is (co-)auteur van meer dan 300 wetenschappelijke artikelen. Tevens is hij lid van de Editorial Board van een viertal tijdschriften.
email: jw.cohentervaert@maastrichtuniversity.nl*

niet zelden tot respiratoire insufficiëntie leidt. Tenslotte kunnen patiënten zich met een interstitieel longbeeld presenteren.^{4,5} Daarnaast zijn oren, nieren, gewrichten, ogen, huid, hart en centraal en perifeer zenuwstelsel vaak betrokken bij het ziekteproces.

Door het aantonen van ANCA, die in hoge mate specifiek zijn voor de ziekte van Wegener en/of een van de andere vormen van vasculitis van middelgrote en/of kleine vaten, is tegenwoordig de verdenking op deze ziekte aanwezig voordat het klassieke beeld van de gegeneraliseerde vorm zich heeft kunnen ontwikkelen. In deze gevallen kan de diagnose gesteld worden bij aanwezigheid van typische klinische manifestaties zonder dat histologische bevestiging heeft plaatsgevonden.⁶ Histologisch onderzoek in deze fase, vooral van de bovenste luchtwegen, laat meestal uitsluitend chronische ontsteking met necrose zien zonder specifieke kenmerken.

Epidemiologie

De jaarlijkse incidentie van ANCA geassocieerde vasculitis is vergelijkbaar in Noord-, Midden- en Zuid Europa.

De incidentie varieert van 11 tot 47 patiënten per miljoen inwoners. Van Noord naar Zuid is er een afnemende incidentie van de ziekte van Wegener en een toename van de incidentie van microscopische polyangiïtis (MPA). Ook in Nederland is dit merkbaar: in Groningen is de verhouding PR3-ANCA geassocieerde ziekte van Wegener versus MPO- ANCA geassocieerde MPA ongeveer 3:1, terwijl deze verhouding in Maastricht 1:1 is. Deze topografische verschillen in incidentie suggereren een verschil in pathogenese tussen de ziekte van Wegener en microscopische polyangiïtis. Genetische verschillen zouden hierbij een rol kunnen spelen. Zo komt in China en Japan vrijwel geen PR3-ANCA geassocieerde vasculitis voor en zijn er talloze patiënten met MPO-ANCA geassocieerde vasculitis.

Wellicht nog belangrijker dan genetische factoren zijn omgevingsfactoren. Er lijkt een duidelijke seizoensgebonden invloed te bestaan. De ziekte van Wegener wordt vaker in de winter gediagnosticeerd dan in de zomer. Wegener-specialisten hebben het vooral druk tijdens de kerstdagen en in de periode tussen kerst en oud en nieuw.

Belangrijke triggers voor de ziekte van Wegener zijn silica, *S. Aureus*, virussen en geneesmiddelen. Silica is wellicht de best bestudeerde omgevingsfactor die een mogelijk pathofysiologische rol speelt bij de ontwikkeling van ANCA geassocieerde vasculitis.⁷

Mogelijke triggers

Rol van silica

Silicaten (SiO₄) spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van de ziekte. Silicaten komen onder andere voor in glas en cement, maar ook in kiezelzuur wat onder andere zit in grondwater en grassen. Al lang was bekend dat mensen met banen, waarbij de expositie aan silica veelvuldig voorkomt, risico lopen op de ontwikkeling van ANCA geassocieerde vasculitis. Voorbeelden zijn mijnwerkers, constructiewerkers en pottenbakkers. Aangezien het vooral MPO-ANCA geassocieerde vasculitis is die bij dit soort expositie optreedt, is het niet te verwonderen dat de relatie MPO-ANCA versus PR3-ANCA in Zuid-Limburg (waar de mijnen zijn) ten gunste van MPO-ANCA is verschoven. Ook silica zoals voorkomt in zand, gras, katoen en kwarts vormt echter een risicofactor. Derhalve zijn beroepen als boer, molenaar en zandstraler ook beroepen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van de ziekte van Wegener. Timmerlieden en medewerkers in de textielindustrie hebben eveneens een verhoogd risico. Een bijzondere observatie is dat na een aardbeving de incidentie van ANCA geassocieerde vasculitis omhoog gaat. Mogelijk is dit ook een gevolg van de silica blootstelling. In Nederland hebben we te maken gehad met het neerstorten van een El Al vliegtuig op de Bijlmer. Na dit ongeluk leek er een toename van MPO-ANCA geassocieerde vasculitis in het AMC in Amsterdam gevonden te worden.

Hoe silica een ANCA geassocieerde vasculitis uitlokt is niet bekend. Wellicht produceren macrofagen, die geactiveerd zijn door silica, cytokines die vervolgens

neutrofiële granulocyten en endotheelcellen kunnen activeren met als gevolg de ontwikkeling van vasculitis. Aan de andere kant kunnen alveolaire macrofagen die aan silica bloot gesteld zijn grote hoeveelheden lysosomale enzymen zoals PR3 en MPO uitscheiden en het immuunsysteem stimuleren. Dit wordt nog weer versterkt doordat silica apoptose van macrofagen kan veroorzaken. Ten slotte speelt de toxische werking van silica op lymfocyten nog een rol en het is bekend dat auto-immuunziekten frequenter voorkomen bij lymfopenie.

Rol van infecties

Zowel bacteriële als virale infecties zijn geassocieerd met de ontwikkeling van de ziekte van Wegener. Daarnaast kunnen infecties ook recidieven van de ziekte uitlokken. Hepatitis B, hepatitis C en HIV zijn vooral geassocieerd met een polyarteritis nodosa vorm van vasculitis. Parvo B19 en *S. Aureus*, daarentegen, zijn vooral geassocieerd met de ziekte van Wegener.⁸ Parvo B19 is geassocieerd met de ontwikkeling van de ziekte van Wegener. Grote studies, echter, hebben aangetoond dat deze relatie incidenteel is en dat parvo B19 niet een zeer belangrijke trigger is voor deze ziekte. Anders is het met *S. Aureus*. Chronisch dragerschap voor *S. Aureus* is bij gezonde personen zeldzaam. Bij de ziekte van Wegener is echter 50-75% van de patiënten chronisch drager. Bovendien is chronisch dragerschap van *S. Aureus* geassocieerd met een sterk verhoogde kans op het terugkeren van de ziekte. Nadere typering van de *S. Aureus* heeft uitgewezen dat met name toxic shock syndrome toxine-1 positieve stafylokokken een risicofactor vormen. In een prospectieve gerandomiseerde studie konden wij aantonen dat een chronische behandeling met co-trimoxazol 2 x 960 mg het optreden van recidieven met 66% verminderde bij patiënten met de ziekte van Wegener.⁹ Dit effect is waarschijnlijk te danken aan het antibacteriële effect van co-trimoxazol.

Rol van medicijnen

Ook medicijnen en/of cocaïne kunnen een vorm van de ziekte van Wegener uitlokken. De belangrijkste medicijnen zijn thyreostatica zoals propylthiouracil en/of carbimazol. Na stoppen van thyreostatica kunnen de verschijnselen van vasculitis geheel verdwijnen. Toch komt het regelmatig voor dat immuunsuppressieve behandeling zoals bij de klassieke vorm van de ziekte van Wegener gegeven wordt, gestart moet worden.¹⁰ Andere geneesmiddelen die verdacht zijn voor inductie van ANCA-geassocieerde vasculitis zijn hydralazine, D-Penicillamine, allopurinol, sulfazalazine en minocycline. Bij deze laatste geneesmiddelen is de associatie echter lang niet zo sterk als de relatie tussen thyreostatica en het optreden van ANCA-geassocieerde vasculitis.

Behandeling

De standaard behandeling van de ziekte van Wegener bestaat uit cyclofosfamide 2-2,5 mg per kg per dag per os in combinatie met prednisolon 1 mg per kg per dag per os.¹¹ Deze therapie werd eind jaren 60 van de vorige eeuw geïntroduceerd en heeft ervoor gezorgd dat de ziekte van Wegener van een vrijwel altijd fatale aandoening een goed behandelbare ziekte is geworden. Richtlijnen voor behandeling zijn recent opgesteld door de EULAR (European League against Rheumatism) werkgroep.¹² Men onderscheidt een inductiefase en een onderhoudsfase. De gouden standaard van de inductiefase is cyclofosfamide oraal. Vanwege de toxiciteit van cyclofosfamide wordt deze slechts kortdurend gegeven (3-6 maanden). Cumulatieve doseringen > 36 gram verhogen het risico sterk op leukemie en blaaskanker. Vandaar dat het noodzakelijk is om op zoek te gaan naar alternatieven. Een alternatief is het geven van cyclofosfamide via infuus. In de recent afgesloten CYCLOPS studie kon aangetoond worden dat pulse IV cyclofosfamide net zo effectief is als oraal cyclofosfamide. Met de pulse IV cyclofosfamide is een halvering van de totale cumulatieve dosering te bereiken.

Een alternatief voor cyclofosfamide is rituximab.¹³ Rituximab is in juni 1998 in Europees verband geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een non-Hodgkin-lymfoom, die resistent zijn voor chemotherapie of die een tweede of volgende recidief ondervinden na chemotherapie. Het actieve bestanddeel van rituximab is een genetisch geconstrueerd chimere muis/humaan monoclonaal antilichaam dat is gericht tegen het CD20-antigeen. Het antilichaam bindt met grote nauwkeurigheid aan het CD20-eiwit. Het is bijgevolg actief tegen alle B-lymfocyten die CD20 in hun membraan dragen. De ziekte van Wegener is gekenmerkt door de aanwezigheid van ANCA, die door deze lymfocyten geproduceerd worden. In een recent afgesloten studie naar het effect van Rituximab is aangetoond dat inductietherapie met rituximab niet onder doet voor inductietherapie met cyclofosfamide.

Het volgende voorbeeld uit de praktijk illustreert dat.

Een 45-jarige man presenteerde zich aanvankelijk met klachten van hoesten en kortademigheid. Hij gaf geelgroen sputum op met af en toe een sliertje bloedbijmenging. Al enkele maanden had hij last van verspringende gewrichtsklachten en neusverstopping. Bij laboratorium onderzoek valt een sterk verhoogde C-reactive proteïne (CRP; 187 mg/l) en een verhoogd creatinine (226 µmol/l) in het serum op. Bij het urineonderzoek worden veel erythrocyten gevonden, die dysmorf zijn en er is sprake van 1.2 gram/24 uur proteïnurie. De ANCA test is sterk positief (C-ANCA; titer 1:512; PR3-ANCA 197 U/ml). De thoraxfoto laat afwijkingen in de linker bovenkwab zien, welke worden bevestigd op de high resolution CT (HRCT) scan. Analyse van bronchoalveolaire lavage (BAL) vloeistof toont een positieve ijzerkleuring, duidend op actieve vasculitis. De diagnose ziekte van Wegener wordt gesteld. Aanvankelijk wordt hij op de gebruikelijke wijze behandeld met cyclofosfamide. Echter vanwege frequente

recidieven en de ontwikkeling van blaaskanker kan dit middel niet meer gebruikt worden. Uiteindelijk wordt hij tien jaar na de eerste presentatie, bij een ernstig recidief van zijn ziekte, op 55-jarige leeftijd behandeld met 60 mg Prednisolon en 4 infusies met Rituximab (375 mg/m²). Deze behandeling resulteert in een compleet herstel.



Figuur 1. Thoraxfoto waarop een consolidatie in de linker bovenkwab te zien is.



Figuur 2. HRCT waarop een consolidatie met cavitaties in de linker bovenkwab zichtbaar is.

Als cyclofosfamide en/of rituximab niet gebruikt kan worden, kan eventueel mycofenolaat mofetil ingezet worden. Bij gelimiteerde vormen van de ziekte van Wegener waarbij de nieren niet betrokken zijn in het ziekteproces kan methotrexaat gegeven worden. Bovengenoemde immuunsuppressiva worden steeds gecombineerd met corticosteroiden. Corticosteroiden worden kortdurend in hoge doseringen gegeven en vervolgens geleidelijk verlaagd, zodat de meeste patiënten na 6-9 maanden van de prednisolon “af” zijn. Met de inductietherapie kan in de regel een remissie bereikt worden. Indien cyclofosfamide als inductietherapie gegeven is, wordt deze na 3-6 maanden gestaakt en vervangen door azathioprine. Alternatieven zijn methotrexaat en mycofenolaat mofetil. In vergelijkende studies is aangetoond dat methotrexaat even effectief is maar minder veilig en mycofenolaat mofetil even veilig maar minder effectief. In zeldzame gevallen kan leflunomide overwogen worden als onderhoudsbehandeling. Ter preventie van recidieven is co-trimoxazol effectief.⁹

Voor de praktijk

De ziekte van Wegener is een autoimmuun ziekte, die veroorzaakt wordt door ANCA. Genetische en omgevingsfactoren spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van de ziekte. Speciale aandacht is er voor silica, bacteriële en virale infecties. Ook van cocaïne en bepaalde geneesmiddelen is bekend dat ze de ziekte van Wegener kunnen uitlokken. De aandoening is over het algemeen goed te behandelen met krachtige immuunsuppressiva. Cyclofosfamide is met name een erg effectief middel gebleken in de benadeling van deze ziekte. Echter gezien de toxiciteit van cyclofosfamide met name bij langdurig gebruik, is het noodzakelijk om alternatieve behandelingen te ontwikkelen. In geval van cyclofosfamide intolerantie is Rituximab een zeer veel belovend middel gebleken om remissie te bewerkstelligen.

Referenties

1. Cohen Tervaert JW, Damoiseaux J. Fifty years of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) testing: do we need to revise the international consensus statement on testing and reporting on ANCA? *APMIS* 117 (Suppl. 127) 2009: 55-59.
2. Wilde B, et al. T cells in ANCA-associated vasculitis: what can we learn from lesional versus circulating T cells? *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 204.
3. Cohen Tervaert JW, et al. De ziekte van Wegener: een ernstige aandoening met een sluipend begin. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987; 131: 1391-94.
4. Cohen Tervaert JW, et al. Pulmonary manifestation of systemic vasculitides. In: *Autoimmune aspects of lung disease*, ed. Isenberg DA, Spiro SG, Birkhäuser Verlag, Basel-Boston-Berlin, 1998; 53-85.
5. Hervier B, et al. Pulmonary fibrosis associated with ANCA-positive vasculitides. Retrospective study of 12 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 404-07.
6. Watts R, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 222-27.
7. Cohen Tervaert JW, et al. Silicon exposure and vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*, 1998; 10: 12-17.
8. Popa E, Cohen Tervaert JW. The relation between staphylococcus aureus and Wegener's Granulomatosis: Current knowledge and future directions. *Int Med* 2003; 42: 711-80.
9. Stegeman CA, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (Co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med*, 1996; 335: 16-20.
10. Slot M, et al. Occurrence of antineutrophil cytoplasmic antibodies and associated vasculitis in patients with hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a long-term followup study. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 108-13.
11. Cohen Tervaert JW, et al. Behandeling van patiënten met de ziekte van Wegener, dan wel ANCA-geassocieerde vasculitis. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003; 147: 2265-67.
12. Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 310-17.
13. Jones RB, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA associated renal vasculitis. *New Engl J Med* 2010; 363: 211-20.

Zie ook

FRIEDRICH WEGENER Stichting: www.vasculitis.nl



Rederij Stiphout

Partners in gastvrijheid in en om Maastricht

De 5 passagiersschepen van Rederij Stiphout bevaren dagelijks de Maas en het Albertkanaal en tonen u de mooiste plekjes van onze streek. U kunt een keuze maken uit het uitgebreide lijndienstprogramma of een eigen boot charteren voor uw gezelschap.

Voor actuele afvaartijden kunt u kijken op www.stiphout.nl of bellen naar **Stiphout Informatie & Reserveringen: 043-3515300.**

Maaspromenade 58 - 6211 HS Maastricht
T: +31 (0)43 351 53 00 - F: +31 (0)43 321 79 58

www.stiphout.nl