

# ANCA-geassocieerde vasculitis met renale betrokkenheid

Nederlandse federatie voor Nefrologie

2018

**Auteurs:**

Dr. H.H.F. Remmelts, internist-nefroloog, Meander Medisch Centrum, Amersfoort

Dr. B. van Dam, internist-nefroloog, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar

Dr. C.E. Douma, internist-nefroloog, Spaarne Gasthuis, Haarlem

**Verantwoordelijke leden van de NFN richtlijnencommissie:**

Dr. B. van Dam, [b.van.dam@nwz.nl](mailto:b.van.dam@nwz.nl)

Dr. C.E. Douma, [CDouma@spaarnegasthuis.nl](mailto:CDouma@spaarnegasthuis.nl)

**Geen belangenverstrengeling**

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

**Colofon**

RICHTLIJN ANCA-GEASSOCIEERDE VASCULITIS MET RENALE BETROKKENHEID

©2018

Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN)

Moreelsepark 1, 3511 EP Utrecht

088-7705500

Email: [secre@nefro.nl](mailto:secre@nefro.nl)

# Inhoudsopgave

Voorwoord	p 3
Samenvatting van de richtlijn	p 5
Hoofdstuk 1. Inleiding	p 9
Hoofdstuk 2. Diagnose	p 10
Hoofdstuk 3. Inductiebehandeling	p 16
Hoofdstuk 4. Onderhoudsbehandeling	p 25
Hoofdstuk 5. Behandeling van een relapse	p 30
Hoofdstuk 6. Behandeling bij therapieresistente ziekte	p 32
Hoofdstuk 7. Monitoring	p 33
Hoofdstuk 8. ANCA-geassocieerde vasculitis en niertransplantatie	p 34
Hoofdstuk 9. ANCA-geassocieerde vasculitis, fertiliteit en zwangerschap	p 35
Bijlagen:	
1. Birmingham Vasculitis Activity Score version 3 (BVAS-3)	p 40
2. Afkortingen	p 44
Referenties	p 45

# Voorwoord

## 1. Onderwerp

Deze richtlijn behandelt de diagnostiek en therapie van ANCA-geassocieerde vasculitis. Daarbij ligt de nadruk op ANCA-geassocieerde vasculitis met nierbetrokkenheid. De richtlijnencommissie van de Nederlandse federatie voor Nefrologie (NFN) is van mening dat ANCA-geassocieerde vasculitis met renale betrokkenheid (mede) door een nefroloog behandeld dient te worden.

## 2. Doel van de richtlijn

De werkgroep die deze richtlijn heeft ontwikkeld, heeft zich tot doel gesteld meer duidelijkheid te verschaffen over de diagnose en behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis met nierbetrokkenheid. Daarnaast heeft de werkgroep ernaar gestreefd een beschrijving te geven van het diagnostische traject van mensen bij wie aan ANCA-geassocieerde vasculitis met nierbetrokkenheid gedacht zou moeten worden. Het uiteindelijke doel hiervan is het bekorten van de tijd tot het stellen van de juiste diagnose en het eerder starten met de aangewezen behandeling. Daarbij is ook aandacht voor het vinden van de juiste balans tussen effectiviteit van behandeling en potentiële complicaties in de remissie-inductie- en onderhoudsfase.

## 3. Beoogde gebruikers van de richtlijn

De richtlijn is bedoeld voor nefrologen die patiënten met ANCA-geassocieerde vasculitis met nierbetrokkenheid behandelen.

## 4. Samenstelling van de werkgroep

De richtlijnwerkgroep ANCA-geassocieerde vasculitis bestaat uit leden van de NFN en de NFN-richtlijnencommissie:

Dr. H.H.F. Remmelts, internist-nefroloog i.o., Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht; per sept 2018 internist-nefroloog Meander MC, Amersfoort

Dr. B. van Dam, internist-nefroloog, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar

Dr. C.E. Douma, internist-nefroloog, Spaarne Gasthuis, Haarlem.

In samenwerking met de richtlijnencommissie NFN.

## 5. Verantwoording en werkwijze

In het beginstadium van de ontwikkeling van deze richtlijn is het onderwerp zoveel mogelijk afgebakend waarbij deelonderwerpen zijn vastgesteld, welke per hoofdstuk zijn uitgewerkt. De KDIGO richtlijn betreffende pauci-immuun glomerulonefritis en de EULAR/ERA-EDTA richtlijn betreffende ANCA-geassocieerde vasculitis hebben als basis voor deze richtlijn gediend. Daarnaast is aanvullend literatuuronderzoek verricht.

De aanbevelingen zijn tot stand gekomen door zorgvuldige literatuurbeoordeling en aansluitende meningsvorming binnen de werkgroep en na plenaire besprekingen van de conceptversies in de richtlijnencommissie. De conceptrichtlijn is voor commentaar voorgelegd aan de Klinische leden van de NFN, aan de Werkgroep vasculitis van de Landelijke Werkgroep Systemziekten en aan de Vasculitis Stichting.

De ontvangen commentaren zijn door de werkgroep verwerkt in de definitieve richtlijn, die door de richtlijnencommissie is geaccordeerd.

Implementatie

De richtlijn wordt gepubliceerd op de website van de NFN, [www.nefro.nl](http://www.nefro.nl) en is ook via de website van Nefrovisie te bereiken, [www.nefrovisie.nl](http://www.nefrovisie.nl).

## **6. Procedure herziening**

Een levende richtlijn is een richtlijn waarvan het onderhoud op continue basis plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn is de volgende procedure voor het actueel houden opgesteld. De richtlijn vasculitis zal vijfjaarlijks worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door de ANCA-geassocieerde vasculitis werkgroep die in zijn huidige samenstelling zal doorgaan. De werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om tussentijdse peilingen bij de beroepsgroep te verrichten naar behoefte voor herziening(en) van de huidige richtlijn.

# Samenvatting van de richtlijn

## 1. Inleiding

- ANCA-geassocieerde vasculitis (AAV) is een necrotiserende vaatwandontsteking, met weinig of geen immuuncomplexneerslagen, waarbij de kleinste vaten betrokken zijn en die geassocieerd is met een verhoogde proteïnase-3 (PR3-ANCA) of myeloperoxidase (MPO-ANCA)-spiegel.
- Er kan onderscheid gemaakt worden tussen de subtypes Granulomatosis met polyangiitis (GPA), Microscopische polyangiitis (MPA) en Eosinofiele granulomatosis met polyangiitis (EGPA).
- De Richtlijncommissie is van mening dat AAV met renale betrokkenheid mede door een nefroloog behandeld moet worden.

## 2. Diagnose

### *Diagnostiek*

- De diagnose vasculitis dient overwogen te worden bij onverklaarde algehele achteruitgang, artritis of artralgie, huidafwijkingen, polymyalgie, episcleritis, neuropathie, (microscopische) niet-urologische hematurie, proteïnurie, longinfiltraten of noduli en astma of bovensteluchtwegklachten die pas op volwassen leeftijd ontstaan.
- Hoogkwalitatieve immunoassays voor ANCA-testen kunnen gebruikt worden als screeningsmethode. Een tweede immuno-assay of indirecte immunofluorescentie (IIF)test kan worden overwogen bij een negatieve testuitslag en hoge klinische verdenking, of in geval van een lage antistofspiegel.
- De Richtlijncommissie adviseert de zorg rondom AAV-patiënten zo te regelen dat de uitslag van de ANCA- en anti-GBM-bepaling uiterlijk binnen 24 uur bekend is, indien bij een positieve uitslag aansluitend wordt overgegaan tot plasmawisselingen (plasmaferese/-filtratie).
- Verricht een nierbiopt bij (een vermoeden op) de diagnose AAV met renale betrokkenheid, tenzij de risico's van een nierbiopt onverantwoord hoog zijn.
- Indien sprake is van een typische klinische presentatie met een hoge ANCA-spiegel en er geen twijfel is over aanwezigheid van nierbetrokkenheid kan overwogen worden een nierbiopt achterwege te laten.
- Het nierbiopt dient op gestructureerde en gestandaardiseerde wijze verslagen te worden.

### *Nadere typering na het stellen van de diagnose*

- AAV kan nader getypeerd worden op 3 verschillende domeinen: stadium van ziekte, aandeel actieve ziekte en chronische schade, en kwaliteit van leven.
- Voor de keuze van behandeling zijn 3 categorieën van belang, namelijk: niet-orgaanbedreigende ziekte, orgaanbedreigende ziekte, en ANCA-geassocieerde vasculitis met snel-progressieve nierfunctieverslechtering en dreigend terminaal nierfalen, ernstige longbloedingen of ANCA/anti-GBM-overlapziekte.
- De Richtlijncommissie is van mening dat bij renale betrokkenheid de snelheid van nierfunctieachteruitgang en algehele klinische conditie van patiënt zwaarder gewogen moet worden dan een specifiek afkappunt voor de kreatiniewaarde in het bepalen van de juiste behandelcategorie.
- De Richtlijncommissie adviseert om te spreken van remissie van ziekte indien sprake is van afwezigheid van ziekteactiviteit en stabiele of verbeterende nierfunctie en proteïnurie. In tegenstelling tot de KDIGO richtlijn acht de Richtlijncommissie afwezigheid van glomerulaire

hematurie geen criterium voor remissie, aangezien microscopische (glomerulaire) hematurie lang kan persisteren ondanks bereiken van ziekteremissie.

- De Richtlijncommissie suggereert de BVAS-3-score te gebruiken om ziekteactiviteit te meten: bijvoorbeeld jaarlijks, en tussendoor bij sleutelmomenten in de behandeling, bij medicatiewijzigingen en bij mogelijke toename van ziekteactiviteit.
- De Richtlijncommissie ziet geen meerwaarde van standaard afnemen van de SF-36-kwaliteit-van-leven-vragenlijst buiten studieverband. Aanbevolen wordt om wel aandacht te besteden aan de kwaliteit-van-leven-belemmerende en -bevorderende factoren. Het valt wel te overwegen om de mate van vermoeidheid actief uit te vragen en te vervolgen.

### 3. Inductiebehandeling

#### *Inductiebehandeling bij ANCA-geassocieerde vasculitis*

- De Richtlijncommissie adviseert methotrexaat of mycofenolaat mofetil te reserveren voor niet-orgaanbedreigende ziekte.
- Bij iedere vorm van renale betrokkenheid of andere orgaanbedreiging wordt inductiebehandeling met prednisolon in combinatie met cyclofosfamide of rituximab geadviseerd.
- Bij iedere vorm van renale betrokkenheid of andere orgaanbedreiging kan worden overwogen om 3 pulsen methylprednisolon i.v. toe te voegen aan de inductiebehandeling.
- De Richtlijncommissie adviseert om de ernst van de ziektepresentatie mee te laten wegen bij de keuze voor de dosis methylprednisolon (500 of 1000 mg per gift).
- De Richtlijncommissie laat ruimte voor variatie in de keuze voor prednisonafbouwschema; factoren zoals de mate van immuunsuppressie gegeven tijdens de remissie-inductiefase en het geschatte *relapse* risico kunnen worden meegewogen in de beslissing om prednison langzamer of juist sneller af te bouwen
- De Richtlijncommissie adviseert, gezien de risico's die verbonden zijn aan een hoge cumulatieve dosis cyclofosfamide, de behandelduur met cyclofosfamide in principe te beperken tot maximaal 6 maanden. Na 6 maanden behandeling dient de afweging gemaakt te worden of de grotere kans op stabiele remissie opweegt tegen de risico's op (late) complicaties van behandeling met een hogere cumulatieve dosis cyclofosfamide.
- De Richtlijncommissie adviseert om de cumulatieve dosis cyclofosfamide veiligheidshalve niet groter te laten zijn dan 25 gram.
- De Richtlijncommissie acht behandeling met intraveneus en oraal cyclofosfamide gelijkwaardig aan elkaar.
- De Richtlijncommissie adviseert een (mogelijk toekomstige) kinderwens mee te laten wegen in de keuze voor inductiebehandeling. Daarbij geldt dat in alle gevallen inductiebehandeling met cyclofosfamide een verhoogd risico op infertiliteit geeft, waardoor behandeling met rituximab de voorkeur verdient.
- De Richtlijncommissie beschouwt rituximab als een gelijkwaardig alternatief voor cyclofosfamide voor de categorie orgaanbedreigende ziekte, maar niet voor de categorie snel progressieve nierfunctieverslechtering met dreigend nierfalen dan wel ernstige longbloedingen.
- De Richtlijncommissie adviseert voorafgaand aan de behandeling met rituximab een chronische hepatitis B of C infectie alsmede een doorgemaakte tuberculose infectie uit te sluiten.
- Vooraf aan iedere nieuwe cyclus rituximab en bij recidiverende infecties moet overwogen worden serum immuunglobulines te meten, vanwege het risico op ontstaan van hypogammaglobulinemie.
- De Richtlijncommissie adviseert bij snel progressieve nierfunctie verslechtering of ernstige longbloedingen te overwegen om plasmawisselingen toe te voegen aan de behandeling met prednisolon en cyclofosfamide. Bij ANCA/anti-GBM-overlapziekte is een indicatie voor extra plasmawisselingen.

- Het door KDIGO geadviseerde plasmasubstitutievolume van 60ml/kg/sessie is hoger dan in de meeste centra wordt gehanteerd. De Richtlijncommissie adviseert om tenminste het gehele plasmavolume te wisselen. Dit kan berekend worden middels de formule  $\text{Plasmavolume} = (0.065 * \text{ideaalgewicht}) * (1 - \text{hematocriet})$ .
- De Richtlijncommissie adviseert *Pneumocystis Jiroveci Pneumonie* (PJP) profylaxe met cotrimoxazol tijdens de inductiefase en onderhoudsbehandeling totdat de prednisondosering <10 mg per dag is.
- Bij patiënten met nasale betrokkenheid en *Staphylococcus aureus* dragerschap kan behandeling met lokale antibiotica zoals mupirocine overwogen worden.

#### *Blaastoxiciteit en Mesna in ANCA-geassocieerde vasculitis*

- De Richtlijncommissie adviseert vanwege het risico op blaastoxiciteit na behandeling met cyclofosfamide bij ieder polikliniekbezoek een urinesediment te controleren voor de volledige duur van follow-up.
- De Richtlijncommissie concludeert dat er onvoldoende evidence is om Mesna routinematig toe te dienen ter preventie van blaastoxiciteit.
- Bij patiënten met een hoog risico op blaastoxiciteit kan toediening van Mesna wel overwogen worden; voorbeelden zijn patiënten met een gestoorde blaaslediging, blaasretentie, gebruik van anticholinergica, of een voorgeschiedenis van hemorragische cystitis of bestraling van het kleine bekken.

#### 4. Onderhoudsbehandeling

- De Richtlijncommissie adviseert om op basis van de primaire klinische presentatie en risicofactoren van de betreffende patiënt de duur van onderhoudsbehandeling te bepalen. Ook de wijze van inductiebehandeling kan worden meegewogen in het bepalen van de duur van onderhoudsbehandeling.
- Bij patiënten met *end stage renal disease* (ESRD) en chronische dialyse, zonder tekenen van extrarenale ziekteactiviteit, wordt geadviseerd niet routinematig onderhoudstherapie te starten.
- De Richtlijncommissie adviseert om in aansluiting op de inductiebehandeling met cyclofosfamide onderhoudstherapie te starten bestaande uit prednison in combinatie met een ander immunosuppressivum. Azathioprine is het middel van eerste keus.
- Er zijn diverse alternatieven voor azathioprine beschikbaar: rituximab, methotrexaat en mycofenolaat mofetil. Bij het bepalen van de juiste keuze moeten een aantal factoren worden afgewogen zoals de kans op relapse, potentiële bijwerkingen/ toxiciteit en de kosten.
- De Richtlijncommissie adviseert de keuze voor wel of geen onderhoudsbehandeling na inductie met rituximab af te laten hangen van de risicofactoren van de individuele patiënt. Eventuele onderhoudsbehandeling na rituximab-inductietherapie te starten op tijdstip 4 maanden.
- De Richtlijncommissie suggereert aanvullende onderhoudsbehandeling met cotrimoxazol bij patiënten met bovensteluchtwegbetrokkenheid in therapeutische dosering (2dd960mg, zo nodig aan te passen aan de nierfunctie), ter vermindering van het aantal bovensteluchtweg *relapses*.

#### 5. Behandeling van een relapse

- *Relapse* wordt gedefinieerd als toegenomen ziekteactiviteit na een periode van gedeeltelijke of volledige remissie.
- De Richtlijncommissie adviseert rituximab als eerste keuze voor de behandeling van een *major relapse* AAV indien de patiënt in eerste instantie behandeld is geweest met cyclofosfamide. Voor

het effect bij behandeling van *major relapses* en veiligheid op de lange termijn is echter nog wel meer onderzoek nodig.

- Een *minor relapse* kan worden behandeld met (verhoging van de dosis) corticosteroiden, azathioprine of mycofenolaat mofetil, alleen of in combinatie. Er zijn geen RCT's die deze behandelingen ondersteunen.

#### 6. Behandeling bij therapieresistente ziekte

- Er wordt gesproken van *therapieresistente ziekte*, wanneer tijdens intensieve behandeling systemische of renale manifestaties van vasculitis persistenten of ontstaan.
- De Richtlijncommissie adviseert patiënten met therapieresistente ziekte te verwijzen naar of te behandelen in nauwe samenwerking met een expertisecentrum.

#### 7. Monitoring

- De Richtlijncommissie adviseert regelmatig leverwaarden, bloedbeeld, nierfunctie, CRP, urineonderzoek en eventueel de BVAS-3-score te bepalen.
- De Richtlijncommissie adviseert de ANCA-spiegel te bepalen bij het stellen van de diagnose, bij het bereiken van remissie en daarna op indicatie.
- De Richtlijncommissie adviseert in geval van een stijging van de ANCA-spiegel de monitoring te intensiveren, om een klinische relapse zo vroeg mogelijk te detecteren.

#### 8. ANCA-geassocieerde vasculitis en niertransplantatie

- De Richtlijncommissie adviseert geen niertransplantatie uit te voeren in de eerste 12 maanden na bereiken van remissie.
- Een persistent verhoogde ANCA-spiegel is geen reden om de transplantatie uit te stellen.

#### 9. ANCA-geassocieerde vasculitis, fertiliteit en zwangerschap

- Fertiliteitsstoornissen ten gevolge van AAV zelf zijn zeldzaam, maar zijn voornamelijk gerelateerd aan voorgaande behandeling met cyclofosfamide
- De Richtlijncommissie adviseert bij patiënten in de fertiele levensfase sterk te overwegen rituximab te geven als remissie-inductiebehandeling, in plaats van cyclofosfamide.
- Bij patiënten in de fertiele levensfase die toch met cyclofosfamide behandeld gaan worden moet sterk overwogen worden door te verwijzen naar een gespecialiseerde gynaecoloog (afdeling fertiliteit) voor counseling over fertiliteit (preservatie). Bij mannelijke patiënten met (mogelijk toekomstige) kinderswangerschap dient semenpreservatie overwogen te worden vooraf aan behandeling met cyclofosfamide dan wel methotrexaat.
- Zwangerschappen bij patiënten met AAV zijn relatief zeldzaam. In de richtlijn worden handvatten aangereikt voor behandeling en begeleiding van patiënten met AAV rondom de zwangerschap.



## Hoofdstuk 1. Inleiding

ANCA-geassocieerde vasculitiden (AAV) zijn zeldzame systemische aandoeningen gekarakteriseerd door vaatwandontsteking. De prognose van deze ziektebeelden is aanzienlijk verbeterd sinds de behandeling met immunosuppressieve therapie. Echter, er is nog steeds een aanzienlijke morbiditeit door *relapses* van ziekte, chronische laaggradige ziekteactiviteit, of cumulatieve schade van eerdere ziekteactiviteit of medicamenteuze behandeling.

Op de Chapel Hill Consensus Conferentie 2012 zijn de volgende namen en definities opgesteld voor ANCA-geassocieerde vasculitiden:(1)

- Granulomatosis met polyangiitis (GPA): necrotiserende granulomateuze ontsteking, meestal in de bovenste en onderste luchtwegen en necrotiserende vasculitis in vooral de kleinste tot middelgrote vaten. Een necrotiserende glomerulonefritis komt vaak voor.
- Microscopische polyangiitis (MPA): necrotiserende vasculitis, met weinig tot geen immuuncomplexdeposities, voornamelijk in de kleinste vaten, maar soms ook in kleine en middelgrote arteriën. Een necrotiserende glomerulonefritis komt zeer vaak voor. Er is vaak sprake van longbetrokkenheid. Granulomateuze ontsteking is afwezig.
- Eosinofiele granulomatosis met polyangiitis (EGPA): eosinofiel-rijke en granulomateuze ontsteking, vaak aanwezig in de luchtwegen, en necrotiserende vasculitis met name in kleine tot middelgrote vaten, geassocieerd met astma en eosinofilie. Bij een verhoogde ANCA-spiegel is meestal ook sprake van glomerulonefritis.

In 1990 zijn classificatiecriteria voor vasculitis opgesteld door de American College of Rheumatology (ACR).(2) Diagnostische criteria voor AAV ontbreken.

Op dit moment wordt in een grote wereldwijde studie, de Diagnostic and Classification Criteria for VASculitis (DCVAS) studie, gewerkt aan het opstellen en valideren van diagnostische criteria en het optimaliseren en valideren van de oude ACR classificatiecriteria.(3)

Het belang van het maken van onderscheid tussen de verschillende klinische subtypes, met name tussen MPA en GPA, staat momenteel ter discussie. In het vervolg van deze richtlijn worden de verschillende subtypes samengenomen onder de term ANCA-geassocieerde vasculitis (AAV).

De Richtlijncommissie is van mening dat AAV met renale betrokkenheid door een nefroloog (mede)behandeld dient te worden.

### Advies NFN:

- **De Richtlijncommissie adviseert gebruik te maken van de term ANCA-geassocieerde vasculitis. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen de subtypes Granulomatosis met polyangiitis (GPA), Microscopische polyangiitis (MPA) en Eosinofiele granulomatosis met polyangiitis (EGPA).**
- **De Richtlijncommissie is van mening dat ANCA-geassocieerde vasculitis met renale betrokkenheid door een nefroloog behandeld moet worden.**

## Hoofdstuk 2. Diagnose

### 2.1 Etiologie

ANCA-geassocieerde vasculitis (AAV) is een necrotiserende vaatwandontsteking, met weinig of geen immuuncomplexneerslagen, waarbij de kleinste vaten betrokken zijn (arteriolen, capillairen en venulen), en die geassocieerd is met een verhoogde proteïnase-3 (PR3-) of myeloperoxidase (MPO-)ANCA-spiegel. Bij renale betrokkenheid ontstaat het beeld van een pauci-immuun glomerulonefritis. Er kan sprake zijn van een pauci-immuun vasculitis zonder verhoogde ANCA-spiegel. Het aandeel patiënten met ANCA-negatieve pauci-immuun glomerulonefritis wordt geschat op 10%, maar is de laatste jaren mogelijk lager door gevoeligere testen die zijn ontwikkeld.(4)

De adviezen voor behandeling van een ANCA-negatieve AAV verschillen niet van die van de ANCA-positieve AAV.

In slechts 40% van de patiënten met eosinofiele granulomatosis met polyangiitis (EGPA) is sprake van een positieve ANCA-spiegel. De klinische presentatie lijkt hier verschillend: bij een ANCA-positieve EGPA staat de vasculitis op de voorgrond, terwijl bij een ANCA-negatieve EGPA weefselinfiltratie met eosinofielen meer op de voorgrond staat. Derhalve is mogelijk sprake van twee verschillende ziektes.(5)

### 2.2 Diagnostiek

In de vroege fase van de ziekte kan het stellen van de diagnose AAV lastig zijn. De diagnose vasculitis dient overwogen te worden bij onverklaarde algehele achteruitgang, artritis of artralgie, huidafwijkingen, polymyalgie, episcleritis, neuropathie, (microscopische) niet-urologische hematurie, proteïnurie, longinfiltraten of noduli en astma of bovensteluchtwegklachten die pas op volwassen leeftijd ontstaan. Uitgebreide informatie en aanbevelingen m.b.t. de diagnostiek van vasculitis is terug te vinden in de Richtlijn Diagnostiek Kleine Vaten Vasculitis, opgesteld door een multidisciplinaire werkgroep van vertegenwoordigers van diverse specialismen in 2010 (via website [www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl)).(6)

Nierbetrokkenheid bij een patiënt die zich presenteert met AAV komt zeer frequent voor en uit zich in (microscopische) hematurie, proteïnurie en/of gestoorde nierfunctie. Deze uitingen zijn in de regel asymptomatisch. Een klein tot zeer klein deel van de patiënten heeft bij presentatie een nefrotisch syndroom, maar in weinig studies wordt een aantal of percentage genoemd. Indien duidelijk verhoogde anti-neutrofiel cytoplasmatische antistoffen met specificiteit voor PR3 of MPO worden aangetoond in het serum van een patiënt met erythrocyturie en proteïnurie met een progressieve nierfunctiestoornis, is zeer waarschijnlijk sprake van AAV met nierbetrokkenheid.(7;8)

Volgens een recent consensus statement over ANCA-testen kunnen hoogkwalitatieve immunoassays gebruikt worden als screeningsmethode.(9) Een tweede immunoassay of indirecte immunofluorescentie(IIF)test kan worden overwogen bij een negatieve testuitslag en hoge klinische verdenking, of in geval van een lage antistofspiegel.

Bij verdenking op AAV met renale betrokkenheid is spoedige bepaling van de ANCA-spiegel in combinatie met anti-GBM-bepaling nodig.(10) De Richtlijncommissie adviseert de zorg rondom AAV-patiënten zo te regelen dat de uitslag van de ANCA- en anti-GBM-bepaling uiterlijk binnen 24 uur bekend is, wanneer bij een positieve uitslag aansluitend overgegaan wordt tot plasmawisselingen (plasmaferese/-filtratie). De mogelijke aanwezigheid van ANCA/anti-GBM-overlapziekte benadrukt nog meer de spoedindicatie voor ANCA- spiegel en anti-GBM-antistofbepaling: zo vroeg mogelijke start van plasmawisselingen kan de prognose van deze groep met overlapziekte verbeteren.(4;11;12)

Het verkrijgen van een nierbiopt kan in belangrijke mate bijdragen aan de diagnose omdat histopathologisch bewijs zeer gewenst is voor het stellen van de diagnose AAV. Daarnaast is het van

groot belang om aan te tonen dan wel uit te sluiten dat er sprake is van nierbetrokkenheid omdat het in belangrijke mate de behandeling en prognose beïnvloedt. Indien er aanwijzingen zijn voor renale betrokkenheid heeft een nierbiopt de grootste diagnostische opbrengst (sensitiviteit tot 91,5%). Daarnaast verschaft een nierbiopt informatie over de mate van ziekteactiviteit en eventuele chronische schade; uitgebreide glomerulosclerose is geassocieerd met een slechtere prognose. Derhalve kan een nierbiopt ook het besluit steunen om een risicovolle behandeling achterwege te laten. De start van behandeling dient echter niet vertraagd te worden door het wachten op de uitslag van het nierbiopt.(12)

In sommige gevallen kan overwogen worden om een nierbiopt achterwege te laten. De combinatie van erythrocyturie en proteïnurie met een snel progressieve nierfunctiestoornis maakt het aannemelijk dat er sprake is van een actieve glomerulonefritis bij patiënten met reeds een serologisch en histologisch aangetoonde AAV buiten de nier. Daarnaast moeten per patiënt de risico's van een nierbiopsie met een kleine kans op serieuze complicaties afgewogen worden (2-3% significante bloedingen waarvan ongeveer 1% met noodzaak tot ingrijpen, 0,5-1,0% op AV-fistels, ≤ 0,2% kans op verlies van een nier). Een gestoorde stolling, hypertensie, anatomische variatie, (functionele) mononier, liggingsvariaties of cysten in de nieren zijn contra-indicaties voor een nierbiopt.

Het nierbiopt dient op gestructureerde en gestandaardiseerde wijze te worden verslagen, enerzijds om de patiëntenzorg te optimaliseren en anderzijds om de data uit verschillende zorginstellingen beter te kunnen vergelijken voor bijvoorbeeld researchdoeleinden. Het basisformat voor het pathologieverslag staat beschreven in Tabel 2.(13;14)

<b>Table 2. Basic format of kidney biopsy report</b>
(1) Specimen type: needle biopsy, wedge, etc.
(2) Diagnosis
Primary diagnosis
Disease process/pathogenic type (e.g., IgA nephropathy, lupus GN, ANCA GN, C3 GN)
Pattern of glomerular injury (e.g., mesangial proliferative, membranoproliferative, necrotizing/crescentic, and focal and segmental sclerosing)
Histologic scores or grade (e.g., Oxford/MEST for IgA nephropathy and ISN/RPS for lupus nephritis)
Additional features (e.g., degree of global glomerulosclerosis, IFTA, vascular sclerosis, clinical modifiers, such as cryoglobulin/clinical HCV, bacterial endocarditis/clinical, staphylococcal cellulitis/clinical)
Secondary diagnoses (list; e.g., acute interstitial nephritis and diabetic glomerulosclerosis); these are not felt to be part of the primary disease
(3) Comment/narrative
Can be used for summarizing/clarifying morphologic basis of primary and/or secondary diagnoses or clinicopathologic correlations, providing prognostic information, discussing differential diagnosis, and providing appropriate references
(4) Summary of clinical data
(5) Gross description
(6) LM description
(7) IF/IHC
(8) EM
(9) Addendum for special studies
MEST, mesangial hypercellularity, endocapillary hypercellularity, segmental sclerosis, interstitial fibrosis/tubular atrophy; ISN/RPS, International Society of Nephrology/Renal Pathology Society; EUVAS, European vasculitis study group; HCV, hepatitis C virus.

*Uit Sethi et al. 2016 (14)*

#### Advies NFN:

- De diagnose vasculitis dient overwogen te worden bij onverklaarde algehele achteruitgang, artritis of artralgie, huidafwijkingen, polymyalgie, episcleritis, neuropathie, (microscopische) niet-urologische hematurie, proteïnurie, longinfiltraten of noduli en astma of bovensteluchtwegklachten die pas op volwassen leeftijd ontstaan.
- Hoogkwalitatieve immuno-assays voor ANCA-testen kunnen gebruikt worden als screeningsmethode. Een tweede immuno-assay of indirecte immunofluorescentie(IIF)test kan worden overwogen bij een negatieve testuitslag en hoge klinische verdenking, of in geval van een lage antistofspiegel.
- Cito bepaling van de ANCA-spiegel en anti-GBM-titer is geïndiceerd indien bij een positieve uitslag aansluitend overgegaan wordt tot plasmawisselingen (plasmaferese/-filtratie); een cito uitslag moet uiterlijk binnen 24 uur bekend zijn.
- Verricht een nierbiopt bij (een vermoeden op) de diagnose ANCA-geassocieerde vasculitis met renale betrokkenheid, tenzij de risico's van het verkrijgen van een nierbiopt onverantwoord hoog zijn.
- Indien sprake is van een typische klinische presentatie met een hoge ANCA-spiegel en er geen twijfel is over aanwezigheid van nierbetrokkenheid kan overwogen worden een nierbiopt achterwege te laten.
- Het nierbiopt dient op gestructureerde en gestandaardiseerde wijze verslagen te worden.

### 2.3 Nadere typering na het stellen van de diagnose

De KDIGO richtlijn geeft geen adviezen over nadere typering na het stellen van de diagnose.(4) De richtlijn van de British Society of Rheumatology (BSR) en de EULAR/ERA-EDTA adviseren gebruik te maken van een gevalideerd hulpmiddel om ziekteactiviteit en uitgebreidheid van de ziekte te meten. Ook wordt geadviseerd regelmatig kwaliteit van leven te meten.(11;15)

Hoewel er geen trials verricht zijn waarbij de inductiebehandeling afhangt van nadere typering van de ziekte is het voor de verdere begeleiding van patiënten met AAV wel van belang dat op 3 domeinen nadere typering plaatsvindt:(5)

- Het stadium van de ziekte
- Aandeel actieve ziekte en chronische schade
- Kwaliteit van leven (QOL)

#### Stadium van de ziekte

De EULAR/ERA-EDTA richtlijn onderscheidt de volgende categorieën van ziekte:(16)

- *gelimiteerde ziekte*: indien alleen de bovenste en/of onderste luchtwegen zijn aangedaan zonder andere systemische betrokkenheid of B-symptomen
- *vroege systemische ziekte*: wanneer meerdere organen betrokken zijn, maar geen sprake is van dreigende orgaanuitval of een vitale bedreiging voor de patiënt
- *gegeneraliseerde ziekte*: wanneer sprake is van renale betrokkenheid, met een serum kreatinine < 500 umol/L, dan wel andere orgaanbedreigende ziekte
- *levensbedreigende ziekte*: wanneer sprake is van nierfalen (serum kreatinine > 500 umol/L) of falen van een ander vitaal orgaan

- *therapieresistente ziekte*: indien er geen respons is op standaard inductiebehandeling

De Richtlijncommissie is van mening dat voor de keuze van behandeling 3 categorieën van belang zijn, namelijk: niet-organbedreigende ziekte, organbedreigende ziekte, en AAV met snel progressieve nierfunctieverslechtering en dreigend terminaal nierfalen dan wel ernstige longbloedingen, of ANCA/anti-GBM-overlapziekte (zie Figuur 1).

De Richtlijncommissie is van mening dat bij renale betrokkenheid de snelheid van nierfunctieachteruitgang en algehele klinische conditie van patiënt zwaarder gewogen moet worden dan een specifiek afkappunt voor de kreatinewaarde in het bepalen van de juiste behandelcategorie.

Een *actieve glomerulonefritis* wordt door KDIGO gedefinieerd als een progressieve achteruitgang van de nierfunctie, in combinatie met aanhoudende proteïnurie, dysmorphe erythrocyten en erythrocytencilinders in het urinesediment.

*Remissie* wordt door KDIGO gedefinieerd als de afwezigheid van ziekteactiviteit en tekenen van glomerulonefritis, dat wil zeggen afwezigheid van microscopische hematurie en stabiele of verbeterde nierfunctie en proteïnurie.(4) In de CYCLOPS studie wordt gesproken van remissie indien sprake is van afwezigheid van klinische ziekteactiviteit (score 0 punten) gemeten met de BVAS-3-scorelijst (zie Bijlage 1), de kreatinewaarde stabiel is of daalt en erythrocytencilinders in het urinesediment afwezig zijn. In deze studie werd een normaal CRP gebruikt om complete remissie te ondersteunen.(17)

De Richtlijncommissie wil hierbij aanmerken dat in de dagelijkse praktijk vaak sprake is van persisterende microscopische hematurie van glomerulaire origine, terwijl wel aan de overige criteria van remissie wordt voldaan. Tevens kan hematurie van niet-glomerulaire origine ontstaan, bijvoorbeeld ten gevolge van een hemorragische cystitis na behandeling met cyclofosfamide.

*Relapse* wordt gedefinieerd door KDIGO als het optreden van toegenomen ziekteactiviteit na een periode van gedeeltelijke of volledige remissie. Een relapse kan worden herkend aan een hogere BVAS-3 score en oplopende inflammatiewaarden. De waarde van het routinematig monitoren van ANCA-spiegels (zowel PR3-ANCA als MPO-ANCA) om een relapse eerder te ontdekken is controversieel.(18-20) Wel is aangetoond dat persisterende PR3-ANCA-positiviteit (in tegenstelling tot MPO-ANCA) aan het eind van de remissie-inductiefase een verhoogd risico op relapse geeft, vergeleken met patiënten bij wie de ANCA-spiegel negatief is aan het einde van de remissie-inductie fase.(21;22) Daarnaast kan een ANCA-spiegelstijging de klinische diagnose van een relapse versterken.(23) Van een *major relapse* wordt gesproken als daarbij sprake is van een levens- of orgaanbedreiging. Voorbeelden hiervan zijn actieve glomerulonefritis, ernstige longbloedingen, een visusbedreigende retro-orbitale massa of een ernstige subglottische stenose. Het opnieuw ontstaan van (glomerulaire) hematurie na het bereiken van remissie kan duiden op een major relapse.

#### Aandeel actieve ziekte en chronische schade

Gestructureerde klinische beoordeling van de patiënt is geïndiceerd tijdens ieder polikliniekbezoek, aangezien bij AAV vaak sprake is van multi-orgaanbetrokkenheid. De Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) is een veelgebruikt middel om de ziekteactiviteit vast te stellen.(24) Deze score is gevalideerd en gebruikt als uitkomstparameter in veel trials. De BVAS score is recent verbeterd (BVAS-3) en opnieuw gevalideerd (zie Bijlage 1).(25) In de BVAS-3 wordt onderscheid gemaakt tussen restschade en actieve ziekte. De Richtlijncommissie adviseert om bij iedere patiënt regelmatig een BVAS-3-score af te nemen. Studies naar de juiste frequentie van afname van de BVAS-3-score ontbreken. De Richtlijncommissie suggereert om tenminste jaarlijks een BVAS-3-score af te nemen, en tussendoor bij sleutelmomenten in de behandeling, bij medicatiewijzigingen en aanwijzingen voor mogelijke ziekteactiviteit.

Chronische schade wordt gedefinieerd als een irreversibele verandering die het gevolg is van littekenvorming en tenminste 3 maanden bestaat. Deze kan worden gekwantificeerd middels de Vasculitis Damage Index (VDI).(26;27) Het vervolgen van de VDI kan een idee geven van de delay die is opgetreden in het stellen van de diagnose en van de reversibiliteit van klachten/orgaanuitval ten tijde van actieve ziekte.

#### Kwaliteit van leven

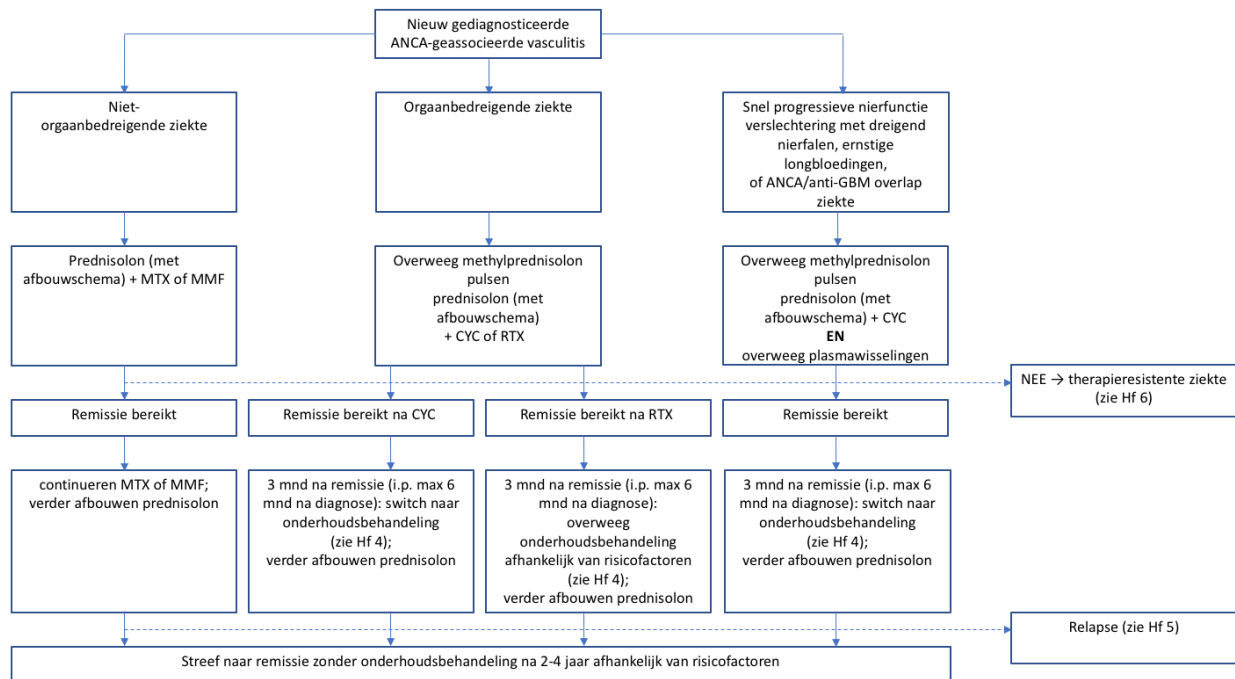
Kwaliteit van leven (QOL) is de meest relevante uitkomstmaat vanuit het perspectief van de patiënt. Hiervoor kan de SF-36-vragenlijst worden gebruikt.(28) Er is een correlatie tussen QOL met verandering van BVAS-3-score en klinische variabelen zoals CRP, maar dit verband is zwak. Er is een sterker verband met biopsychosociale factoren, in het bijzonder vermoeidheid.(5)

De Richtlijncommissie ziet geen meerwaarde van het standaard afnemen van de SF-36-vragenlijst buiten studieverband. De mate van vermoeidheid actief uitvragen kan in korte tijd relevante informatie opleveren. Aanbevolen wordt om aandacht te besteden aan kwaliteit-van-leven-belemmerende en -bevorderende factoren.

#### **Advies NFN:**

- **ANCA-geassocieerde vasculitis kan nader getypeerd worden op 3 verschillende domeinen: stadium van ziekte, aandeel actieve ziekte en chronische schade, en kwaliteit van leven.**
- **Voor de keuze van behandeling zijn 3 ziektecategorieën van belang: niet-organbedreigende ziekte, organbedreigende ziekte, en AAV met snel progressieve nierfunctieverslechtering en dreigend terminaal nierfalen, ernstige longbloedingen of ANCA/anti-GBM-overlapziekte.**
- **De Richtlijncommissie is van mening dat bij bepalen van de juiste behandeling in geval van renale betrokkenheid de snelheid van nierfunctieachteruitgang en algehele klinische conditie van patiënt zwaarder wegen dan een specifiek afkappunt voor de kreatinewaarde.**
- **De Richtlijncommissie is van mening dat gesproken mag worden van remissie van ziekte, indien sprake is van afwezigheid van ziekteactiviteit en tekenen van glomerulonefritis, dat wil zeggen afwezigheid van erythrocytencilinders en stabiele of verbeterde nierfunctie en proteïnurie. Microscopische hematurie kan persisteren ondanks bereiken van ziekteremissie.**
- **De Richtlijncommissie adviseert om te spreken van remissie van ziekte indien sprake is van afwezigheid van ziekteactiviteit en stabiele of verbeterende nierfunctie en proteïnurie. In tegenstelling tot de KDIGO richtlijn acht de Richtlijncommissie afwezigheid van glomerulaire hematurie geen criterium voor remissie, aangezien microscopische (glomerulaire) hematurie lang kan persisteren ondanks bereiken ziekteremissie.**
- **De Richtlijncommissie adviseert de BVAS-3-score te gebruiken om ziekteactiviteit te meten: bijvoorbeeld jaarlijks, en tussendoor bij sleutelmomenten in de behandeling, bij medicatiewijzigingen en bij mogelijke toename ziekteactiviteit.**
- **De Richtlijncommissie ziet geen meerwaarde van standaard afnemen van de SF-36-kwaliteit-van-leven-vragenlijst buiten studieverband. Aanbevolen wordt om wel aandacht te besteden aan kwaliteit-van-leven-belemmerende en -bevorderende factoren. Het valt wel te overwegen om de mate van vermoeidheid actief uit te vragen en te vervolgen.**

Figuur 1. Flowschema voor de behandeling van nieuw gediagnosticeerde ANCA-geassocieerde vasculitis



## Hoofdstuk 3. Inductiebehandeling

Bij de behandeling van AAV wordt onderscheid gemaakt tussen een remissie-inductiefase, een onderhoudsfase en een fase van intensieve follow-up.

### 3.1 Inductiebehandeling bij ANCA-geassocieerde vasculitis

De KDIGO geeft de volgende adviezen voor remissie-inductiebehandeling bij volwassenen met een pauci-immun focale en segmentele necrotiserende glomerulonefritis met of zonder systemische verschijnselen en met of zonder circulerende ANCA-spiegel.<sup>(4)</sup>

#### ***13.1: Initial treatment of pauci-immune focal and segmental necrotizing GN***

**13.1.1: We recommend that cyclophosphamide and corticosteroids be used as initial treatment. (1A)**

**13.1.2: We recommend that rituximab and corticosteroids be used as an alternative initial treatment in patients without severe disease or in whom cyclophosphamide is contraindicated. (1B)**

#### ***13.2: Special patient populations***

**13.2.1: We recommend the addition of plasmapheresis for patients requiring dialysis or with rapidly increasing serum creatinine. (1C)**

**13.2.2: We suggest the addition of plasmapheresis for patients with diffuse pulmonary hemorrhage. (2C)**

**13.2.3: We suggest the addition of plasmapheresis for patients with overlap syndrome of ANCA vasculitis and anti-GBM glomerulonephritis, according to proposed criteria and regimen for anti-GBM glomerulonephritis. (2D)**

**13.2.4: We suggest discontinuing cyclophosphamide therapy after 3 months in patients who remain dialysis dependent and who do not have any extrarenal manifestations of disease. (2C)**



Tabel 1. Advies t.a.v. inductiebehandeling voor ANCA-geassocieerde vasculitis met glomerulonefritis (naar analogie van de KDIGO en EULAR/ERA-EDTA richtlijnen)

Middel	Route	Dosis
Cyclofosfamide	i.v.	<p>3 giften van 15 mg/kg (maximaal 1.2 gram per gift) elke 2 weken, gevolgd door 15 mg/kg elke 3 weken tot 3 maanden na bereiken remissie (in principe maximaal 6 maanden)</p> <p>Dosisreductie voor leeftijd, eGFR en leukocyten nadir (zie Tabel 2)</p> <p>In hemodialysepatiënten: dosis conform eGFR&lt;10ml/min, gift minimaal 12 uur vooraf aan HD sessie.</p>
Cyclofosfamide	p.o.	<p>1.5-2 mg/kg/dag (maximaal 200 mg per dosis) tot 3 maanden na bereiken remissie (in principe maximaal 6 maanden)</p> <p>Dosisreductie voor leeftijd, eGFR en leukocytengetal (zie Tabel 2)</p> <p>In hemodialysepatiënten: dosis conform eGFR&lt;10ml/min, gift minimaal 12 uur vooraf aan HD sessie.</p>
Methylprednisolon	i.v.	Overweeg pulsen met 500-1000 mg/dg gedurende 3 dagen
Prednisolon	p.o.	1 mg/kg/dag (maximaal 60 mg) gedurende 2 weken, daarna afbouwen (voorbeeld afbouwschema zie Hoofdstuk 4)
Rituximab	i.v.	375 mg/m <sup>2</sup> per week gedurende 4 weken
Plasmaferese/-filtratie		<p>Substitutievolume 40-60 ml/kg*</p> <p>Samenstelling: 5% albumine, 150-300ml fresh frozen plasma toevoegen na iedere sessie bij longbloedingen, na recente operatie of na nierbiopt</p> <p>Vasculitis: 7 behandelingen in 14 dagen, bij ernstige longbloedingen dagelijks tot stop bloeding, daarna om de dag, in totaal 7-10 keer</p> <p>ANCA/anti-GBM-overlapziekte: dagelijks gedurende 14</p>

dagen of tot verdwijnen anti-GBM-antistoffen		
<b>Algemene maatregelen</b>		
<i>Pneumocystis Jiroveci</i> <i>Pneumoniae</i> (PJP) profylaxe	p.o.	Cotrimoxazol 1dd480mg (tot prednisolon <10 mg/dag)  Alternatief: pentamidineinhalaties 300 mg/maand of 150 mg/2weken, of atovaquon
Maagbescherming	p.o.	Protonpompremmer
Osteoporose profylaxe	p.o.	Calcium/D3 1 dd 500 mg/800 IE
	p.o.	Alendroninezuur 1x/week 70 mg (indien eGFR >30 ml/min)
Cardiovasculair risico	p.o.	Statine bij LDL > 2,5 mmol/L, target bloeddruk < 130/80 mmHg, zoutbeperking, stop met roken
Semenpreservatie <sup>^</sup>		Overwegen bij mannen met (mogelijke) kinderwens vooraf aan start cyclofosfamide of methotrexaat
Fertiliteitspreservatie <sup>^</sup>		Bij vrouwen in fertiele levensfase vooraf aan start cyclofosfamide spoedverwijzing gynaecoloog overwegen voor counseling over de opties

\* Het door KDIGO geadviseerde plasma-substitutievolume van 60 ml/kg/sessie is hoger dan in de meeste centra wordt gehanteerd. De Richtlijncommissie adviseert om tenminste het gehele plasmavolume te wisselen. Dit kan berekend worden middels de formule  $\text{plasmavolume} = (0.065 * \text{ideaalgewicht}) * (1 - \text{hematocriet})$ .

<sup>^</sup> Zie ook hoofdstuk 9.1 'ANCA-geassocieerde vasculitis en fertiliteit'

Tabel 2. Dosisaanpassing cyclofosfamide naar analogie van de CYCLOPS studie:(17)

<b>Cyclofosfamide i.v. (dosis mg/kg per toediening), maximaal 1.2 gram per dosis</b>		
<b>Leeftijd (jaren)</b>	<b>eGFR &gt;20ml/min</b>	<b>eGFR &lt;20ml/min</b>
<60	15 mg/kg	12.5 mg/kg
60-70	12.5 mg/kg	10 mg/kg
>70	10 mg/kg	7.5 mg/kg
<b>Leukocyten nadir (x10<sup>9</sup>/L) op dag 10-14</b>		<b>Dosisverlaging</b>
1-2x10 <sup>9</sup> /L		40%
2-3x10 <sup>9</sup> /L		20%
<b>Cyclofosfamide p.o. (dosis % per dag), dosis mg/kg, maximaal 200 mg per dosis</b>		
<b>Leeftijd (jaren)</b>	<b>eGFR&gt;20ml/min</b>	<b>eGFR&lt;20ml/min</b>
<60	2 mg/kg	1.75 mg/kg
60-75	1.75 mg/kg	1.5 mg/kg
>75	1.5 mg/kg	1.25 mg/kg
<b>Leukocyten getal* (x10<sup>9</sup>/L)</b>		<b>Dosisverlaging</b>
<4x10 <sup>9</sup> /L		staak CYC tot normalisatie van bloedbeeld, en hervat in lagere dosis (minus 25%)

\* Check bloedbeeld wekelijks in de 1<sup>e</sup> maand na start cyclofosfamide, 2-wekelijks in de 2<sup>e</sup> maand, nadien maandelijks

Bovenstaande behandeladviezen betreffen uitsluitend patiënten bij wie sprake is van AAV met renale betrokkenheid. De EULAR/ERA-EDTA richtlijn stelt dat indien er sprake is van gelimiteerde ziekte zonder renale betrokkenheid methotrexaat in een dosis van 20-25 mg/week of mycofenolaat mofetil (2 gram/dag) de voorkeur heeft.(12;15) In de NORAM-trial werd onderzocht of bij patiënten met gegeneraliseerde ziekte en minimale renale betrokkenheid methotrexaat gelijkwaardig is aan cyclofosfamide. In de groep patiënten behandeld met methotrexaat bleek echter een groter risico op relapse te bestaan.(29)

**Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert methotrexaat of mycofenolaat mofetil alleen te gebruiken voor gelimiteerde ziekte zonder renale betrokkenheid.**
- **Bij iedere vorm van renale betrokkenheid of andere orgaanbedreiging wordt inductiebehandeling met prednisolon en cyclofosfamide of rituximab geadviseerd.**

Corticosteroiden

*Intraveneus* - In veel studies wordt methylprednisolon in een dosis van 1000 mg gedurende 3 dagen gegeven, gevolgd door prednisolon oraal. De toegevoegde waarde van methylprednisolon inductietherapie is nooit direct getoetst in een RCT. De enige gerandomiseerde studie naar methylprednisolon betreft de MEPEX trial, waarin methylprednisolon (3 giften van 1000 mg) werd vergeleken met plasmaferese, als aanvulling op orale cyclofosfamide en corticosteroiden. In deze studie bleek plasmaferese superieur t.o.v. methylprednisolon voor het behoud van nierfunctie.(30) Er zijn evenmin studies verricht naar de juiste dosering methylprednisolon. De KDIGO suggereert methylprednisolon in een dosis van 3 x 500 mg te geven in plaats van 3 x 1000 mg om de toxiciteit van hoge doses steroïden te beperken.(4) Deze redenatie van de KDIGO klinkt logisch, echter vergelijkende

studies naar het effect van 3 x 500 mg versus 3 x 1000 mg methylprednisolon ontbreken. In veel Nederlandse centra wordt 3 x 1000 mg methylprednisolon gegeven in de remissie-inductiefase. Derhalve spreekt de Richtlijncommissie geen voorkeur uit voor een bepaalde dosis.

*Oraal* - De geadviseerde startdoseringsprednisolon is 1 mg/kg/dag. KDIGO adviseert daarbij in navolging van de belangrijkste interventiestudies een maximale dosering van 60 mg/dag, en adviseert om na 4 weken af te bouwen.(4) De EULAR/ERA-EDTA adviseert maximaal 80 mg/dag, vanaf 2 weken af te bouwen.(12) In de protocollen van de belangrijkste studies wordt de dosis prednisolon afgebouwd vanaf de derde week. Zie Hoofdstuk 4 voor een voorbeeld prednisonafbouwschema, gebaseerd op het gemiddelde van de prednison afbouwschema's zoals gebruikt in de belangrijkste studieprotocollen in ANCA-geassocieerde vasculitis.

De Richtlijncommissie laat ruimte voor variatie in de keuze voor prednison afbouwschema; factoren zoals de mate van immuunsuppressie gegeven tijdens de remissie-inductiefase en het geschatte *relapse* risico kunnen worden meegewogen in de beslissing om prednison langzamer of juist sneller af te bouwen.

**Advies NFN:**

- **Bij iedere vorm van renale betrokkenheid of andere orgaanbedreiging kan worden overwogen om 3 pulsen methylprednisolon i.v. toe te voegen aan de inductiebehandeling.**
- **De Richtlijncommissie adviseert om de ernst van de ziektepresentatie mee te laten wegen bij de keuze voor de dosis methylprednisolon (500 of 1000 mg per gift).**
- **De Richtlijncommissie laat ruimte voor variatie in de keuze voor het prednisonafbouwschema; factoren zoals de mate van immuunsuppressie gegeven tijdens de remissie-inductiefase en het geschatte *relapse* risico kunnen worden meegewogen in de beslissing om prednison langzamer of juist sneller af te bouwen.**

Cyclofosfamide

De toevoeging van cyclofosfamide (2 mg/kg/dag, maximaal 200 mg/dag) aan corticosteroiden als inductietherapie heeft geleid tot een grote verbetering van de prognose. De kans op het bereiken van remissie is toegenomen van 58% naar 90%, en de kans op *relapses* is gedaald.

KDIGO adviseert tenminste 3 maanden en maximaal 6 maanden te behandelen met cyclofosfamide.(4) In de CYCLOPS studie werd doorbehandeld tot 3 maanden na bereiken van remissie voor een maximale duur van 12 maanden. In de orale arm werd 2 mg/kg cyclofosfamide gegeven totdat remissie was bereikt voor een maximale duur van 9 maanden, waarna cyclofosfamide nog 3 maanden werd gegeven in een dosis van 1.5 mg/kg (consolidatiefase). In de intraveneuze arm werd i.v. cyclofosfamide gegeven in een maximale dosis van 15 mg/kg, de eerste 3 giften in 2-wekelijkse intervallen, de overige giften met 3-wekelijkse intervallen.(17)

Het gebruik van cyclofosfamide gaat gepaard met aanzienlijke morbiditeit. In de acute fase kan een hemorragische cystitis optreden en is er een groot risico op leukopenie. In de latere fase blijft sprake van een verhoogd risico op maligniteiten, met name blaaskanker. Dit risico neemt exponentieel toe vanaf een cumulatieve levenslange expositie van 36 gram.(31) De BSR adviseert de cumulatieve dosis cyclofosfamide niet groter te laten zijn dan 25 gram.(15) Hierbij dient aangemerkt te worden dat deze afkapwaarde van 25 gram niet goed op wetenschappelijke data terug te voeren is. Een literatuurreview uit 2010 rapporteert een verhoogd risico op blaaskanker bij een cumulatieve cyclofosfamidedosering >30 gram.(32) Bij lagere doseringen cyclofosfamide ontstaat al een verhoogd risico op infertiliteit bij zowel mannen als vrouwen, zie Hoofdstuk 9.1.

In de CYCLOPS studie werd onderzocht of door het geven van i.v. cyclofosfamide in pulsen in vergelijking met een dagelijkse orale dosis de cumulatieve expositie aan cyclofosfamide beperkt kon worden. In beide groepen was de kans op het bereiken van remissie gelijk; in de pulse i.v. groep werd wel een hoger *relapse* risico gezien in de onderhoudsfase.(17;33) Er was echter geen verschil in overleving tussen beide groepen, en evenmin een verschil in nierfunctie op lange termijn.

De KDIGO geeft geen voorkeur aan voor i.v. versus oraal cyclofosfamide. De EULAR/ERA-EDTA adviseert primair het i.v. schema uit de CYCLOPS studie te volgen.

De Richtlijncommissie adviseert, gezien de risico's die verbonden zijn aan een hoge cumulatieve dosis cyclofosfamide, om na 6 maanden behandeling de afweging te maken of de grotere kans op stabiele remissie opweegt tegen de risico's op (late) complicaties van behandeling met een hogere cumulatieve dosis cyclofosfamide. Tevens adviseren zij om de cumulatieve dosis cyclofosfamide veiligheidshalve niet groter te laten zijn dan 25 gram. De Richtlijncommissie spreekt geen voorkeur uit voor i.v. versus oraal cyclofosfamide.

Een (mogelijk toekomstige) kinderwens moet meegewogen worden in de keuze voor inductiebehandeling. Daarbij geldt dat in alle gevallen inductiebehandeling met cyclofosfamide een verhoogd risico op infertiliteit geeft, waardoor behandeling met rituximab de voorkeur verdient.

**Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert, gezien de risico's die verbonden zijn aan een hoge cumulatieve dosis cyclofosfamide, om na 6 maanden behandeling de afweging te maken of de grotere kans op stabiele remissie opweegt tegen de risico's op (late) complicaties van behandeling met een hogere cumulatieve dosis cyclofosfamide.**
- **De Richtlijncommissie adviseert om de cumulatieve dosis cyclofosfamide veiligheidshalve niet groter te laten zijn dan 25 gram.**
- **De Richtlijncommissie acht behandeling met intraveneus en oraal cyclofosfamide gelijkwaardig aan elkaar.**
- **De Richtlijncommissie adviseert een (mogelijk toekomstige) kinderwens mee te laten wegen in de keuze voor inductiebehandeling. Daarbij geldt dat in alle gevallen inductiebehandeling met cyclofosfamide een verhoogd risico op infertiliteit geeft, waardoor behandeling met rituximab de voorkeur verdient.**

Rituximab

In de RAVE studie werd rituximab toegediend in giften à 4 weken met een dosis van 375 mg/m<sup>2</sup>. In deze studie bleek inductiebehandeling met rituximab in combinatie met corticosteroiden en zonder onderhoudsbehandeling met azathioprine gelijkwaardig aan inductie met corticosteroiden/cyclofosfamide.(34) Dit betrof zowel de kans op het bereiken van remissie als de kans op het krijgen van een relapse. Rituximab was superieur bij patiënten die een relapse doormaakten na behandeling met cyclofosfamide.

In de RITUXVAS studie werd rituximab vergeleken met cyclofosfamide als inductietherapie bij nieuw gediagnosticeerde AAV met renale betrokkenheid. Alle patiënten ontvingen eenzelfde corticosteroidregime. De rituximabgroep kreeg rituximab toegediend in een dosering van 375 mg/m<sup>2</sup>/week gedurende 4 weken, naast 2 i.v. cyclofosfamidepulsen van 15 mg/kg in week 1 en 3. Deze patiënten kregen geen azathioprine onderhoudstherapie. De controlegroep kreeg i.v. cyclofosfamide toegediend gedurende 3-6 maanden, gevolgd door azathioprine onderhoudstherapie. In deze studie was een rituximab-behandelregime niet superieur aan standaard i.v. cyclofosfamide. De remissie *rate* op t=12

maanden was gelijk in beide groepen (76% versus 82%,  $p=0.68$ ). Ernstige adverse events kwamen even vaak voor in beide groepen.(35)

KDIGO adviseert rituximab primair te gebruiken bij patiënten met een contra-indicatie voor cyclofosfamide (o.a. onvoltooid gezin). Daarnaast acht KDIGO het een gelijkwaardig alternatief om toe te passen als inductiebehandeling bij een major relapse.(4)

De EULAR/ERA-EDTA acht rituximab gelijkwaardig aan cyclofosfamide bij inductiebehandeling en geeft de voorkeur aan rituximab bij een *major relapse* indien de eerste inductiebehandeling gegeven is met cyclofosfamide en geeft cyclofosfamide de voorkeur indien de eerste inductiebehandeling gegeven is met rituximab.(12)

Rituximab kan volgens KDIGO en EULAR/ERA-EDTA niet worden toegepast bij patiënten met ernstige alveolaire bloeding waarvoor noodzaak tot beademing of patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen met een serum kreatinine  $>354$   $\mu\text{mol/L}$ , aangezien de RAVE studie deze groep patiënten heeft geëxcludeerd.

De Richtlijncommissie ziet rituximab als een gelijkwaardig alternatief voor cyclofosfamide voor de categorie orgaanbedreigende of levensbedreigende ziekte, maar niet voor de categorie snel-progressieve nierfunctiever slechtering met dreigend nierfalen dan wel ernstige longbloedingen.

De Richtlijncommissie adviseert voorafgaand aan de behandeling met rituximab een chronische hepatitis B of C infectie alsmede een doorgemaakte tuberculose-infectie uit te sluiten. Daarnaast is het zinvol om vooraf aan iedere nieuwe cyclus rituximab en bij recidiverende infecties serum immuunglobulines te meten, vanwege het risico op ontstaan van hypogammaglobulinemie.

Rituximab is in studieverband gegeven in de dosering van  $357\text{mg/m}^2$  per week gedurende 4 weken (of  $500\text{mg}$  per week gedurende 4 weken); in meerdere centra in Nederland wordt ook wel gekozen voor  $1000\text{mg}$  per 2 weken gedurende 4 weken. Hier zijn geen studies naar gedaan.

In bovengenoemde grote studies naar remissie-inductiebehandeling met rituximab werd geen standaard onderhoudsbehandeling gegeven na de remissie-inductiefase. De Richtlijncommissie adviseert na remissie-inductiebehandeling met rituximab een inschatting te maken van het *relapse* risico, en daarop de keuze te baseren voor al dan niet starten van onderhoudsbehandeling met azathioprine dan wel rituximab, naast het afbouwschema prednison.

Voor rituximab is ook een biosimilar beschikbaar. Hoewel niet in studieverband getest in patiënten met AAV is het aannemelijk dat de biologische effecten gelijk zijn.

**Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie beschouwt rituximab als een gelijkwaardig alternatief voor cyclofosfamide voor de categorie orgaanbedreigende of levensbedreigende ziekte, maar niet voor de categorie snel-progressieve nierfunctiever slechtering met dreigend nierfalen dan wel ernstige longbloedingen.**
- **De Richtlijncommissie adviseert voorafgaand aan de behandeling met rituximab een chronische hepatitis B of C infectie alsmede een doorgemaakte tuberculose-infectie uit te sluiten.**
- **De Richtlijncommissie adviseert vooraf aan iedere nieuwe cyclus rituximab en bij recidiverende infecties serum immuunglobulines te meten, vanwege het risico op ontstaan van hypogammaglobulinemie.**

### Plasmawisselingen

Toevoeging van plasmawisselingen wordt geadviseerd indien sprake is van een snel progressieve glomerulonefritis met ernstig nierfalen of ernstige longbloedingen. Daarbij wordt door zowel KDIGO als EULAR/ERA-EDTA een serum kreatinine > 500 umol/L aangehouden.(4;12) Naar mening van de Richtlijncommissie is de snelheid van progressie van nierschade daarbij belangrijker dan de exacte kreatininewaarde.

In de MEPEX trial bleken meer patiënten dialyseafhankelijk te zijn na 3 maanden behandeling indien gestart was met plasmaferese (naast oraal cyclofosfamide en prednisolon) t.o.v. de groep patiënten die behandeld was met een combinatie van methylprednisolon en cyclofosfamide.(30) De overlevingskansen bij langdurige follow-up verbeterden echter niet.(36) In een andere RCT met patiënten met snel progressieve glomerulonefritis en een serum kreatinine <500 umol/L bleek plasmaferese ook de kans op achteruitgang van nierfunctie of dialyseafhankelijkheid te verminderen.(37) Deze studie toonde evenmin een overlevingsvoordeel op lange termijn voor patiënten die waren behandeld met plasmaferese.

Het is aannemelijk dat plasmawisselingen van nut zijn bij AAV-patiënten die ook anti-GBM-antistoffen hebben, vooral indien sprake is van lineaire deposities van IgG op de glomerulaire basaalmembraan. De EULAR/ERA-EDTA stelt dan ook dat bij deze patiënten plasmawisselingen snel gestart dienen te worden.(12) De KDIGO adviseert deze patiënten te behandelen conform de behandeling van anti-GBM-geassocieerde glomerulonefritis.(4) Zie Tabel 1 voor de adviezen t.a.v. frequentie en behandelduur van plasmawisselingen voor de verschillende indicaties.

Binnenkort worden de resultaten van de PEXIVAS studie verwacht. Dit is een gerandomiseerde trial naar de toegevoegde waarde van plasmawisselingen bij de inductietherapie van patiënten met ernstige AAV.(38)

#### **Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert bij snel-progressieve nierfunctiever slechtering met dreigend nierfalen of ernstige longbloedingen te overwegen om plasmawisselingen toe te voegen aan de behandeling met prednisolon en cyclofosfamide of rituximab.**
- **Bij ANCA/anti-GBM-overlapziekte is er een indicatie voor extra plasmawisselingen.**
- **Het door KDIGO geadviseerde plasma-substitutievolume van 60ml/kg/sessie is hoger dan in de meeste centra wordt gehanteerd. De Richtlijncommissie adviseert om tenminste het gehele plasmavolume te wisselen. Dit kan berekend worden middels de formule  $\text{Plasmavolume} = (0.065 * \text{ideaalgewicht}) * (1 - \text{hematocriet})$ .**

### Antibiotische profylaxe

Tijdens de inductiefase en onderhoudsbehandeling wordt *Pneumocystis Jiroveci Pneumoniae* (PJP) profylaxe geadviseerd met cotrimoxazol 1 maal daags 480mg of 3x/week 960 mg. Bij verminderde nierfunctie (GFR 15-30 ml/min) dosisreductie naar 3x/week 480 mg.(39) Dit dient gecontinueerd te worden totdat de prednisondosering minder dan 10 mg per dag is. Bij gebruik van methotrexaat wordt cotrimoxazol afgeraden vanwege ernstige interacties. Bij nierinsufficiëntie en oligurie (kreatinineklaring < 15 ml/min) is cotrimoxazol gecontra-indiceerd (Farmacotherapeutisch Kompas). Cave hyperkaliëmie bij aanwezigheid van andere risicofactoren.(40)

Alternatief voor cotrimoxazol is pentamidine-vernevelingen (300 mg/maand, of 150 mg/2 weken), of atovaquon.

Bij patiënten met nasale betrokkenheid kan behandeling met lokale antibiotica zoals mupirocine worden overwogen bij chronisch dragerschap van *Staphylococcus aureus* in de neus.(41)

**Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert *Pneumocystis Jiroveci Pneumoniae* (PJP)-profylaxe met cotrimoxazol tijdens de inductiefase en onderhoudsbehandeling totdat de prednisondosering <10 mg per dag is.**
- **Bij patiënten met nasale betrokkenheid en *Staphylococcus aureus* dragerschap kan behandeling met lokale antibiotica zoals mupirocine worden overwogen.**

Cardiovasculair risicomangement

Een actieve ANCA-geassocieerde vasculitis is geassocieerd met een zeer sterk verhoogd cardiovasculair risico.(42) Derhalve adviseert de Richtlijncommissie patiënten te behandelen met een statine bij een LDL>2.5mmol/L en de bloeddruk strikt te reguleren.

**3.2 Blaastoxiciteit en Mesna in ANCA-geassocieerde vasculitis**

Blaastoxiciteit (hemorragische cystitis en blaascarcinoom) is een bekende complicatie van cyclofosfamidetherapie.(43-46) Blaastoxiciteit kan ontstaan binnen maanden na start cyclofosfamidetherapie, maar ook vele jaren na het einde van therapie.(46;47) De EULAR/ERA-EDTA en BSR richtlijnen adviseren na cyclofosfamidede behandeling periodiek de urine te analyseren gedurende de volledige lengte van follow-up. In het geval van non-glomerulaire hematurie of tekenen van recidiverende cystitis moet spoedige verwijzing naar de uroloog plaatsvinden voor cystoscopie.(15;16)

Tijdens behandeling met cyclofosfamide dienen patiënten te worden geïnstrueerd veel te drinken, dan wel adequate intraveneuze pre- en posthydratie te ontvangen, om de concentratie van toxische metabolieten in de urine te verlagen.(16) De KDIGO, BSR en EULAR/ERA-EDTA richtlijnen adviseren tevens natrium 2-mercaptoethaan sulfaat (Mesna) te overwegen als blaasprotectie bij alle patiënten die behandeld worden met cyclofosfamide.(4;15;16) Mesna grijpt specifiek aan in de blaas op acroleïne, de inactieve toxische metaboliet van cyclofosfamide.

Het wetenschappelijk bewijs voor gebruik van Mesna ter voorkoming van blaastoxiciteit is beperkt, en komt vooral voort uit dierexperimenten en oncologische/hematologische studies waarbij veelal hogere doseringen cyclofosfamide en ifosfamide werden gebruikt. Bewijs voor het uroprotectieve effect van Mesna bij vasculitis en andere reumatische aandoeningen ontbreekt.(32;47) Daarnaast laten studies zien dat blaastoxiciteit bij de huidige lage cumulatieve cyclofosfamidedoseringen die gebruikt worden voor auto-immuun indicaties nauwelijks meer voorkomt.(32) Een gunstig effect van Mesna kan niet worden uitgesloten, maar het probleem van blaastoxiciteit in de betreffende populatie lijkt tegenwoordig erg klein. Derhalve suggereert de Richtlijncommissie dat de standaardtoediening van Mesna rondom cyclofosfamidede behandeling achterwege gelaten kan worden. Bij patiënten met een hoog risico op blaastoxiciteit kan Mesna wel overwogen worden; voorbeelden zijn patiënten met een gestoorde blaasleiding, blaasretentie, gebruik van anticholinergica, of een voorgeschiedenis van hemorragische cystitis of bestraling van het kleine bekken.

**Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert vanwege het risico op blaastoxiciteit na behandeling met cyclofosfamide bij ieder polikliniekbezoek een urinesediment te controleren tijdens de volledige duur van follow-up.**
- **De Richtlijncommissie concludeert dat bij patiënten met AAV er onvoldoende evidence is om Mesna routinematig toe te dienen ter preventie van blaastoxiciteit. Bij patiënten met een hoog risico op blaastoxiciteit kan Mesna-toediening wel overwogen worden (indien er geen geschikt alternatief voor cyclofosfamide is).**



## Hoofdstuk 4. Onderhoudsbehandeling

### 13.3: Maintenance therapy [KDIGO guideline](4)

**13.3.1: We recommend maintenance therapy in patients who have achieved remission. (1B)**

**13.3.2: We suggest continuing maintenance therapy for at least 18 months in patients who remain in complete remission. (2D)**

**13.3.3: We recommend no maintenance therapy in patients who are dialysis-dependent and have no extra renal manifestations of disease. (1C)**

Het doel van onderhoudstherapie is het verlagen van de incidentie en de ernst van een relapse vasculitis. Placebo-gecontroleerde RCT's ontbreken; de te behalen winst van onderhoudstherapie lijkt af te hangen van de kans op een relapse. Onderhoudstherapie met immunosuppressiva is gerechtvaardigd bij patiënten met een hoog risico op een relapse, maar de mogelijke winst van onderhoudstherapie zal klein zijn bij patiënten met een laag risico op een relapse. Het is belangrijk een goede afweging te maken van de kans op recidief en de mogelijke bijwerkingen van de onderhoudstherapie.

Tabel 3. Risicofactoren voor een relapse.(15)

Klinische presentatie	ANCA serologie	Medicatiegebruik
AAV subtype: GPA	PR3-ANCA	Stoppen van steroiden
KNO betrokkenheid	ANCA positief na remissie-inductie therapie	Stoppen van immuunsuppressie
Behouden nierfunctie (sCr<200)	Stijging in ANCA spiegel	Lage cyclofosfamide expositie

Een recente observationele studie toonde aan dat het risico op relapse meer geassocieerd is met de klinische presentatie (GPA meer dan MPA) dan met ANCA-type (MPO of PR3).(48) De klinische subtypering kan dus van belang zijn voor de prognose.

Een andere recente post-hoc analyse van 6 Europese multicenter trials heeft laten zien dat intraveneuze toediening van cyclofosfamide (versus oraal), PR3-ANCA (versus MPO-ANCA of geen) en een hoger serum creatinine ten tijde van diagnose geassocieerd zijn met relapses.(49) De KDIGO adviseert de onderhoudsbehandeling bij patiënten die in remissie zijn 18 maanden te continueren. Er zijn aanwijzingen dat in de eerste 18 maanden na inductietherapie de kans op relapses het grootst is. Daarom wordt 18 maanden onderhoudstherapie gesuggereerd.(4) Echter, in een retrospectieve studie met 157 GPA-patiënten hadden patiënten die langer dan 18 maanden werden behandeld 29% verdere afname in relapse risico. Patiënten die langer dan 36 maanden werden behandeld toonden 66% verdere afname in relapse risico. In deze studie werd een omgekeerde relatie tussen duur van onderhoudsbehandeling en relapse risico gevonden.(50)

In de recente EULAR/ERA-EDTA richtlijn wordt 24 maanden onderhoudsbehandeling geadviseerd en wordt geadviseerd bij PR3-ANCA-positiviteit 36 maanden te overwegen. De EULAR/ERA-EDTA baseert dit advies op de resultaten van een meta-analyse van 13 studies waarin het continueren van glucocorticoïden geassocieerd was met minder relapses. (16;51)

In een recente prospectief gerandomiseerde Nederlandse studie werd bij patiënten die PR3-ANCA-positief zijn bij remissie na inductie met orale cyclofosfamide (2 mg/kg) en prednison (1 mg/kg) geen significante toename van de relapse vrije overleving gezien bij langer continueren van de azathioprine, 4 jaar na diagnose. De standaardbehandeling was 1.5-2 mg/kg tot 1 jaar na diagnose waarna werd afgebouwd met 25 mg per 3 maanden. De verlengde behandeling was 1.5-2 mg/kg tot 4 jaar na diagnose,

waarna werd afgebouwd).(52) Op grond van deze studie wordt door de auteurs azathioprine onderhoudstherapie geadviseerd gedurende 1 jaar waarna wordt afgebouwd. Echter, een andere recente prospectief gerandomiseerde studie onderzocht eveneens het nut van langer doorbehandelen vanaf 2 jaar na diagnose. Daarbij werden 117 patiënten geïncludeerd die 18-24 maanden na diagnose stabiel in remissie waren. 53% was ANCA-positief. Zij waren behandeld met cyclofosfamide (onbekende toedieningsroute / cumulatieve dosis) en prednison inductie, gevolgd door azathioprine en prednison onderhoudsbehandeling. In de ene groep werd 24 maanden na de diagnose onderhoudsbehandeling met azathioprine-prednison afgebouwd tot stop. In de andere groep werd de behandeling 48 maanden gecontinueerd (azathioprine 1mg/kg/dag, prednison afbouwschema). In de groep die langer werd doorbehandeld met azathioprine traden meer ernstige bijwerkingen op (9 versus 3), maar waren de renale uitkomsten beter (0 versus 4 patiënten met eindstadium nierfalen). Er was geen verschil in overleving tussen beide groepen. Een persisterend verhoogde ANCA-spiegel (MPO-ANCA dan wel PR3-ANCA) op het moment van randomisatie was geassocieerd met een verhoogd risico op het ontstaan van een relapse (51 versus 29%).(53)

Een zeer recent verschenen post-hoc analyse van 6 grote Europese multicenter studies waarin patiënten onderhoudsbehandeling kregen met azathioprine toonde aan dat continueren van azathioprine >18 maanden na diagnose niet effectiever was in het voorkomen van relapses dan onderhoudsbehandeling met azathioprine <18 maanden.(49)

Een belangrijke limitatie van deze studie is dat er geen informatie beschikbaar is over de dosis en duur van glucocorticoïdbehandeling naast azathioprine. Dit kan de uitkomsten hebben beïnvloed. Een grote meta-analyse heeft tenslotte laten zien dat langer continueren van glucocorticoïden geassocieerd is met minder relapses. (51)

Bovengenoemde studies suggereren dat de duur van corticosteroidtherapie wellicht belangrijker is voor *relapse* risicoreductie dan de duur van azathioprine onderhoudsbehandeling.

De Richtlijncommissie adviseert om de duur van de onderhoudsbehandeling te bepalen op basis van de primaire klinische presentatie en risicofactoren van de betreffende patiënt (zie Tabel 3). Ook de wijze van inductiebehandeling kan hierin worden meegewogen.

Bij patiënten met *end stage renal disease* (ESRD) is de frequentie van *relapses* circa 60% lager, maar de frequentie van infecties bijna 2 maal hoger. Mortaliteit t.g.v. infectie is hoger in de groep met ESRD. Vanwege deze *risk-benefit ratio* wordt geadviseerd bij patiënten met AAV en chronische dialyse, zonder extrarenale ziekteactiviteit, de onderhoudstherapie niet routinematig te continueren. Bovendien is de kans op herstel van nierfunctie erg laag na 4 maanden.

Een belangrijk punt waar de komende jaren nog meer duidelijkheid over moet komen is de noodzaak tot onderhoudstherapie na inductiebehandeling met rituximab. In de belangrijkste studies naar rituximab als inductietherapie, namelijk de RAVE studie en de RITUXVAS studie, werd geen onderhoudsbehandeling gegeven na inductiebehandeling met rituximab. De duur van follow-up in de RAVE studie (6 maanden) is echter te kort om iets te zeggen over het *relapse* risico zonder onderhoudsbehandeling. (34) Van de RITUXVAS studie zijn langere follow-up data bekend, namelijk 24 maanden.(35) Echter in deze studie werd volledige rituximab-inductie gegeven in combinatie met 2 pulsen iv cyclofosfamide.(54) Derhalve kan uit deze studies onvoldoende worden opgemaakt of het veilig is om onderhoudsbehandeling achterwege te laten na inductie met alleen rituximab/prednison. Hiervoor zijn aanvullende studies nodig. Een belangrijke studie die onderweg is, is de RITAZAREM studie. De RITAZAREM is een internationale multicenter RCT waarbij patiënten die vanwege een relapse AAV behandeld zijn met rituximab en corticosteroiden als inductietherapie, worden gerandomiseerd op tijdstip 4 maanden naar

onderhoudsbehandeling met rituximab (1000 mg/4 maanden, 5 maal) of azathioprine (2 mg/kg/dag).(55)  
De resultaten van de studie zijn nog niet bekend.

De Richtlijncommissie adviseert de keuze voor wel of geen onderhoudsbehandeling na inductie met rituximab af te laten hangen van de risicofactoren van de individuele patiënt. Eventuele onderhoudsbehandeling na rituximab inductietherapie te starten op tijdstip 4 maanden, zoals ook in studieverband wordt gedaan.

**Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert om op basis van de primaire klinische presentatie en risicofactoren van de betreffende patiënt de duur van onderhoudsbehandeling te bepalen. Ook de wijze van inductiebehandeling kan worden meegewogen in het bepalen van de duur van onderhoudsbehandeling.**
- **Bij patiënten met *end stage renal disease* (ESRD) en chronische dialyse, zonder tekenen van extrarenale ziekteactiviteit, wordt geadviseerd niet routinematig onderhoudstherapie te starten.**
- **De Richtlijncommissie adviseert de keuze voor wel of geen onderhoudsbehandeling na inductie met rituximab af te laten hangen van de risicofactoren van de individuele patiënt. Eventuele onderhoudsbehandeling na rituximab-inductietherapie te starten op tijdstip 4 maanden.**

**13.4: Choice of agent for maintenance therapy [KDIGO guideline](4)**

**13.4.1: We recommend azathioprine 1-2 mg/kg/d orally as maintenance therapy. (1B)**

**13.4.2: We suggest that MMF, up to 1 g twice daily, be used for maintenance therapy in patients who are allergic to, or intolerant of, azathioprine. (2C)**

**13.4.3: We suggest trimethoprim-sulfamethoxazole as an adjunct to maintenance therapy in patients with upper respiratory tract disease. (2B)**

**13.4.4: We suggest methotrexate (initially 0.3mg/kg/wk, maximum 25mg/wk) for maintenance therapy in patients intolerant of azathioprine and MMF, but not if GFR is <60 ml/min per 1.73m<sup>2</sup>. (1C)**

**13.4.5: We recommend not using etanercept as adjunctive therapy. (1A)**

Prednison

Prednison wordt in combinatie gegeven met een ander immunosuppressivum. De optimale behandelduur van prednison is onbekend en het afbouwschema varieert. De EULAR/ERA-EDTA richtlijn adviseert prednison af te bouwen tot 7.5-10 mg/dag tijdens remissie, waarbij 10 mg wordt gegeven bij circa 19 weken en 7.5 mg bij circa 21 weken.(16) Dit zou inhouden dat de dosis prednison sneller afgebouwd wordt dan in de meeste studieprotocollen, waarbij het gemiddeld 5 maanden duurt alvorens een dagdosis van 7.5-10 mg bereikt is.

In de CYCLOPS studie start het afbouwen van prednison na 1 week tot 12.5 mg/dag aan het eind van maand 3, tot uiteindelijk 5 mg/dag gedurende maand 15-18.(17)

Overweeg bij (te verwachten) complicaties ten gevolge van prednison om sneller af te bouwen.

Tabel 3. Mogelijk afbouwschema prednison (dosering in mg per dag), gebaseerd op de EULAR/ERA-EDTA richtlijn (12)

Tijd na diagnose	Mg prednison per dag
1, 2 weken	60
3, 4 weken	40
5, 6 weken	30
7, 8 weken	20
9,10 weken	15
3,4 maanden	12.5
5,6 maanden	10
7-12 maanden	7.5
Vanaf 1 jaar	5

### Azathioprine

In de WEGENT trial werden alle patiënten behandeld met 3 dagen methylprednisolon i.v. gevolgd door prednison 1 mg/kg/dag p.o. gedurende 3 weken, wat daarna in 27 maanden werd afgebouwd tot 0 mg. Cyclofosfamide werd gegeven in pulsen tot het bereiken van remissie, daarna 3 aanvullende “consolidatiepuls”. Patiënten die in remissie waren werden na de 3<sup>e</sup> “consolidatiepuls” gerandomiseerd naar azathioprine 2 mg/kg/dag p.o. of methotrexaat 0.3 mg/kg/week p.o. opgebouwd tot 25 mg/week gedurende 12 maanden. In deze studie werd bevestigd dat azathioprine en methotrexaat even effectief zijn om in remissie te blijven bij GPA of MPA.(56)

Thiopurine methyltransferase (TPMT) deficiëntie is geassocieerd met ernstige beenmergdepressie bij gebruik van azathioprine. Circa 1 op de 300 mensen heeft een verlaagde TPMT-activiteit en dientengevolge een verhoogd risico op beenmergdepressie. Diverse medicamenten kunnen de TPMT-spiegel beïnvloeden, waaronder salicylzuur en lisdiuretica.(57) Omdat het grootste deel van de patiënten die beenmergdepressie krijgen geen afwijkende TPMT-activiteit hebben zal bij alle patiënten die met azathioprine worden behandelend regelmatig het bloedbeeld en de leverfunctie moeten worden bepaald.(58)

De richtlijncommissie suggereert dat bij aanwijzingen voor azathioprinetoxiciteit overwogen kan worden om de TPMT-activiteit te bepalen. Afbouwen van azathioprine gaat in stappen van 25 mg per 3 maanden.

### Methotrexaat

Het effect van methotrexaat en azathioprine op het aantal relapses is gelijk, maar van methotrexaat worden ernstigere bijwerkingen gemeld. Daarom wordt methotrexaat niet geadviseerd bij een MDRD <30 ml/min en moet de dosering worden aangepast bij een MDRD <60 ml/min. Het Renal Drug Handbook adviseert bij een GFR 20-50 ml/min 50-100% van de dosis te geven.

Na 3 maanden remissie wordt de weekdosering iedere 3 maanden verlaagd met 2.5 mg; na 12-18 maanden methotrexaat stoppen. Bij stomatitis en/of bloedbeeldafwijkingen wordt foliumzuur geadviseerd in een dosering van 1 maal daags 0.5 mg gedurende 5 dagen per week (niet op dag van methotrexaattoediening en de daaropvolgende dag). De dosering methotrexaat moet worden aangepast bij leverfunctiestoornissen (zie Farmacotherapeutisch kompas).

### Mycofenolaat mofetil

In de studie van Hiemstra *et al.* werden 155 patiënten met AAV, in remissie na behandeling met cyclofosfamide en prednison, gerandomiseerd naar onderhoudsbehandeling met mycofenolaat mofetil (2 gr/dag) of azathioprine (2 mg/kg/dag). In de mycofenolaat mofetil groep werd een groter aantal *relapses*

gezien. Daarom is mycofenolaat mofetil geen eerste keus voor onderhoudstherapie bij AAV. Er wordt gesuggereerd mycofenolaat mofetil te gebruiken bij allergie of intolerantie voor azathioprine.(59)

#### Rituximab

In de MAINRITSAN studie werden 115 patiënten met GPA, MPA of “renal-limited” AAV na het bereiken van complete remissie met cyclofosfamide/prednison gerandomiseerd voor een onderhoudsbehandeling.(60) Groep 1 werd behandeld met 500 mg rituximab op dag 0 en 14, en maand 6, 12 en 18. Groep 2 kreeg na de inductiefase dagelijks azathioprine tot maand 22. Na 28 maanden was het aantal relapses in de rituximabgroep lager (3 patiënten, 5%) dan in de azathioprinegroep (17 patiënten, 29%; p=0.002). Aantal en ernst van de bijwerkingen was vergelijkbaar.

Recent is de langetermijnfollow-up van de MAINRITSAN studie gepubliceerd.(61) Ook na 60 maanden follow-up bleef rituximab superieur t.o.v. azathioprine: de major relapse free survival rate was significant hoger in de rituximabgroep dan in de azathioprinegroep (71.9% versus 49.4%). Tevens was de overall survival rate hoger in de rituximabgroep dan in de azathioprinegroep (100% versus 93%).

Beperking van de MAINRITSAN studie is wel dat de dosis azathioprine al vanaf 12 maanden werd afgebouwd en niet pas na 2 jaar. Derhalve is het niet mogelijk om op basis van deze studie te stellen dat rituximab superieur is t.o.v. de standaard onderhoudsbehandeling met azathioprine.

Een retrospectieve cohortstudie naar onderhoudsbehandeling met rituximab (dosis meestal 1000mg per gift, iedere 4 maanden) liet een vergelijkbaar laag *relapse* risico zien onder continue B-celdepletie (major relapse in 9/172 pten, 5%).(62) Er is nog maar weinig informatie over de langetermijneffecten van behandeling met rituximab.

#### Leflunomide

De EULAR/ERA-EDTA meldt dat leflunomide (Arava) effectiever lijkt dan methotrexaat om in remissie te blijven, maar het heeft meer bijwerkingen.(63)

#### Cotrimoxazol als relapse-preventie

Onderhoudsbehandeling met cotrimoxazol wordt gegeven om de kans op een relapse te verkleinen: 2 maal daags 960 mg is geassocieerd met afname van het aantal bovensteluchtweg *relapses*. Het heeft geen effect op het aantal relapses in andere organen.(64) De dosering moet worden aangepast aan de nierfunctie.

#### **Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert om in aansluiting op de inductiebehandeling met cyclofosfamide onderhoudstherapie te starten bestaande uit prednison in combinatie met een ander immunosuppressivum. Azathioprine is het middel van eerste keus.**
- **Er zijn diverse alternatieven voor azathioprine beschikbaar: rituximab, methotrexaat en mycofenolaat mofetil. Bij het bepalen van de juiste keuze moeten een aantal factoren worden afgewogen zoals de kans op relapse, potentiële bijwerkingen/ toxiciteit en de kosten.**
- **De Richtlijncommissie suggereert aanvullende onderhoudsbehandeling met cotrimoxazol in therapeutische dosering (2dd960mg, zo nodig aan te passen aan de nierfunctie) bij patiënten met bovensteluchtwegbetrokkenheid, ter vermindering van het aantal bovensteluchtweg *relapses*.**

## Hoofdstuk 5. Behandeling van een relapse

### 13.5: Treatment of relapse [KDIGO guideline](4)

**13.5.1: We recommend treating patients with severe relapse of ANCA vasculitis (life- or organ threatening) according to the same guidelines as for the initial therapy (see Section 13.1). (1C)**

**13.5.2: We suggest treating other relapses of ANCA vasculitis by reinstating immunosuppressive therapy or increasing its intensity with agents other than cyclophosphamide, including instituting or increasing dose of corticosteroids, with or without azathioprine or MMF. (2C)**

#### Commentaar:

Relapse wordt gedefinieerd als toegenomen ziekteactiviteit na een periode van gedeeltelijke of volledige remissie.

Er wordt gesproken van een *major relapse* bij hernieuwde of de novo major orgaanbetrokkenheid, veroorzaakt door actieve vasculitis, zoals:(17)

- > 30% stijging serum kreatinine of afname kreatinineklaring > 25% binnen een periode van 3 maanden, of histologisch aangetoonde actieve, focale, necrotiserende glomerulonefritis
- klinisch, radiologisch of bronchoscopisch bewijs voor longbloeding of granuloomvorming
- bedreigde visus, bijvoorbeeld door toegenomen orbitale granuloomvorming of retinale vasculitis
- significante subglottische of bronchiale stenose
- cerebrale vasculitis
- motorische mononeuritis multiplex
- gastro-intestinale bloeding of perforatie

Er wordt gesproken van een *minor relapse* bij minder ernstige, hernieuwde ziekte-uitingen, veroorzaakt door actieve vasculitis, zoals:(17)

- KNO klachten, zoals epistaxis, crustae, pijn, nieuwe doofheid, actieve nasale ulceratie of proliferatieve massa bij nasale endoscopie
- orale ulcera
- huiduitslag
- myalgie, artralgie, artritis
- episcleritis of scleritis
- pulmonale klachten zonder of met slechts milde radiologische afwijkingen, zoals hoesten, piepen, dyspnoe

De aanwezigheid van B symptomen of een stijging van het CRP kan de diagnose relapse ondersteunen. Een relapse is geassocieerd met een verhoogd risico op eindstadium nierfalen (onafhankelijk van o.a. leeftijd, ANCA specificiteit of nierfunctie ten tijde van eerste biopt) en ernstige of levensbedreigende extrarenale schade.

Relapses responderen op immunosuppressieve behandeling met corticosteroiden en cyclofosfamide met een vergelijkbaar resultaat als bij de initiële behandeling.(4) De noodzaak om opnieuw te behandelen met cyclofosfamide wordt bepaald door de ernst van de relapse, waarbij rekening moet worden gehouden met de cumulatieve dosis cyclofosfamide. Bij een cumulatieve dosis >25 gram neemt het risico op maligniteiten toe (zie ook Hoofdstuk 3.1). De RAVE trial heeft aangetoond dat bij een relapse na inductie met cyclofosfamide rituximab effectiever is dan opnieuw cyclofosfamide.(34) Bij patiënten in de RAVE trial

met een niet ernstige *relapse* na 1 tot 18 maanden leidde verhoging van de dosis prednison (dosering naar inzicht van de behandelaar) bij 80% van de patiënten tot remissie. Wel traden er regelmatig opnieuw relapses op (bij 70%) in relatief korte tijd (gemiddeld ruim 9 maanden).(48)

De Richtlijncommissie adviseert om een eerste *major relapse* AAV te behandelen met rituximab of cyclofosfamide. Indien de patiënt in eerste instantie behandeld is geweest met cyclofosfamide, gaat de voorkeur uit naar rituximab. Voor het effect bij behandeling van *major relapses* en veiligheid op de lange termijn is echter nog wel meer onderzoek nodig. Een *minor relapse* kan behandeld worden met (verhoging van de dosis) corticosteroïden (bijvoorbeeld naar 0.5mg/kg/dag, te verlagen naar 15mg/dag in 4 weken), azathioprine of mycofenolaat mofetil, alleen of in combinatie.

In een retrospectieve studie in een heterogene groep AAV-patiënten met een ziekte relapse of therapieresistente ziekte had het gebruik van IVIG een positief effect op de kans op remissie. De meest gebruikte dosering was 1 g/kg/dag gedurende 2 dagen of 0.5 g/kg/dag gedurende 4 dagen. Van de 92 patiënten kregen 11 patiënten slechts 1 gift, de exacte reden hiervoor werd niet vermeld. Van alle patiënten kreeg 33% bijwerkingen, wat bij 7% leidde tot staken van de behandeling.(65) Eerder toonden 2 kleinere prospectieve studies ook een positief effect van IVIG op de BVAS-score en de kans op remissie.(66;67) Bij nierinsufficiëntie dient saccharosevrije IVIG gegeven te worden vanwege het risico op acute nierinsufficiëntie; in de meest gangbare formuleringen in Nederland (zoals bijvoorbeeld Nanogam, Kiovig) zit geen saccharose als hulpstof verwerkt. Indien behandeling met IVIG wordt overwogen en/of wanneer er sprake is van meerdere *relapses* adviseren wij om te overleggen met een expertise centrum.

**Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert rituximab als eerste keuze voor de behandeling van een *major relapse* AAV indien de patiënt in eerste instantie behandeld is geweest met cyclofosfamide. Voor het effect bij behandeling van *major relapses* en veiligheid op de lange termijn is echter nog wel meer onderzoek nodig.**
- **Een *minor relapse* kan worden behandeld met (verhoging van de dosis) corticosteroïden, azathioprine of mycofenolaat mofetil, alleen of in combinatie. Er zijn geen RCT's die deze behandelingen ondersteunen.**
- **Bij een *relapse* tijdens behandeling met azathioprine of mycofenolaat mofetil kunnen i.v. immunoglobulines worden overwogen (bij nierinsufficiëntie saccharosevrij i.v.m. risico op acute nierinsufficiëntie).**

## Hoofdstuk 6. Behandeling van therapieresistente ziekte

### 13.6: Treatment of resistant disease [KDIGO Guideline](4)

**13.6.1: In ANCA glomerulonephritis resistant to induction therapy with cyclophosphamide and corticosteroids, we recommend the addition of rituximab (1C), and suggest i.v. immunoglobulin (2C) or plasmapheresis (2D) as alternatives.**

Wanneer tijdens intensieve behandeling systemische of renale manifestaties van vasculitis persisteren of ontstaan, spreken we van therapieresistentie. Het aanwezig blijven van dysmorphe erythrocyten en rode bloedcelcilinders in de urine zijn geassocieerd met een progressieve afname van nierfunctie.(4) De richtlijncommissie adviseert bij patiënten met therapieresistente ziekte een expertisecentrum te consulteren.

#### Rituximab

In enkele kleine casestudies bij patiënten met therapieresistente AAV werd na behandeling met rituximab (375 mg/m<sup>2</sup> i.v. of 500 mg i.v. wekelijks gedurende 4 weken) gecombineerd met corticosteroiden remissie bereikt bij het grootste deel van de patiënten.(68-70)

#### Immunoglobuline

Immunoglobulines i.v. zorgen voor een snelle afname van ziekteactiviteit, maar na 3 maanden is er geen significant voordeel meer in termen van ziekteactiviteit of relapse frequentie.(66)

#### Plasmawisselingen

Er zijn geen trials met plasmawisselingen bij therapieresistente AAV, maar de MEPEX studie en andere studies suggereren verbetering van de nierfunctie en afname van de mortaliteit bij patiënten met diffuse alveolaire bloedingen.(70-72)

#### Overige

Over behandeling met anti-TNF middelen zijn nog weinig data bekend. Infliximab en adalimumab zijn mogelijk effectief om steroïden te sparen. Etanercept is niet effectief gebleken bij persisterende ziekte. (73)

Leflunomide kan worden overwogen, maar uitgebreide data ontbreken.(63)

#### **Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert bij patiënten met therapieresistente ziekte een expertisecentrum te consulteren.**



## Hoofdstuk 7. Monitoring

### 13.7: Monitoring [KDIGO Guideline](4)

#### 13.7.1: We suggest not changing immunosuppression based on changes in ANCA titers alone. (2D)

##### *Commentaar:*

Bij 50-60% van de patiënten wordt de ANCA-spiegel negatief tijdens de behandeling. Als de PR3-ANCA na 1 jaar nog positief is, is de kans op een recidief binnen 5 jaar 2 tot 3 maal verhoogd. Recidieven worden vaak voorafgegaan door een spiegelstijging van de ANCA. De spiegelstijging kan echter meer dan 6 maanden eerder plaatsvinden. Na een stijging van de ANCA-spiegel van meer dan 4 maal wordt bij ruim 50% van de patiënten een recidief binnen 18 maanden gezien. Vooral bij patiënten met renale en/of pulmonale betrokkenheid zijn er aanwijzingen dat een stijging van de ANCA-spiegel de kans op een relapse vergroot. (74) In deze situatie is het raadzaam de monitoring te intensiveren teneinde een eventuele relapse zo vroeg mogelijk te detecteren. Daarnaast kan worden overwogen om de onderhoudsbehandeling niet verder af te bouwen.

Een recidief zonder positieve ANCA-spiegel, bij patiënten die eerder wel een positieve ANCA-spiegel hadden, is zeer ongebruikelijk.

De EULAR/ERA-EDTA adviseert om naast de leverwaarden, bloedbeeld, nierfunctie, CRP en urineonderzoek ook regelmatig een klinisch assessment te doen, bijvoorbeeld middels de BVAS-3 score (zie ook Hoofdstuk 2.3 / Bijlage 1). (16)

##### **Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert regelmatig leverwaarden, bloedbeeld, nierfunctie, CRP, urineonderzoek en de BVAS-3-score te bepalen.**
- **De Richtlijncommissie adviseert de ANCA-spiegel te bepalen bij het stellen van de diagnose, bij remissie en daarna op indicatie.**
- **De Richtlijncommissie adviseert in geval van een stijging van ANCA-spiegel de monitoring te intensiveren, om een klinische relapse zo vroeg mogelijk te detecteren.**

## Hoofdstuk 8. ANCA-geassocieerde vasculitis en niertransplantatie

### 13.8: Transplantation [KDIGO Guideline](4)

13.8.1: We recommend delaying transplantation until patients are in complete extrarenal remission for 12 months. (1C)

13.8.2: We recommend not delaying transplantation for patients who are in complete remission but are still ANCA-positive. (1C)

#### Commentaar:

Over niertransplantatie bij patiënten met AAV zijn slechts weinig data beschikbaar. In een retrospectieve studie bij 107 transplantatiepatiënten werd een *relapse* vasculitis gezien bij 5% van de patiënten.(75) Niertransplantatie binnen 12 maanden na het bereiken van remissie was geassocieerd met toegenomen mortaliteit. Een positieve ANCA-spiegel tijdens transplantatie had geen effect op de overleving van de nier of de patiënt, of op de frequentie van *relapses*.

In een recente studie van Geetha *et al.* werd gevonden dat bij 18 ANCA-positieve transplantatiepatiënten de kans op een *relapse* bij PR3-ANCA-positiviteit 2 maal zo groot was als bij MPO-ANCA-positiviteit.(76) De Nederlandse DUTRAVAS studie toonde een kleine kans op *relapse* AAV in de transplantaatnier (2.8% per patiëntjaar). Echter wanneer de ziekte optreedt in de transplantaatnier is de kans op transplantaatfalen binnen 5 jaar na transplantatie groot (36%).(77)

#### Advies NFN:

- De Richtlijncommissie adviseert geen niertransplantatie uit te voeren in de eerste 12 maanden na bereiken van remissie.
- Een persisterend verhoogde ANCA-spiegel is geen reden om transplantatie uit te stellen.

## Hoofdstuk 9. ANCA-geassocieerde vasculitis, fertiliteit en zwangerschap

### 9.1 ANCA-geassocieerde vasculitis en fertiliteit

Fertiliteitsstoornissen ten gevolge van AAV zelf zijn zeldzaam. Bij mannen met GPA is orchitis of epididymo-orchitis beschreven. Intra-testiculaire inflammatie is meestal reversibel na behandeling, maar testiculaire ischemische necrose is mogelijk.(78;79)

Fertiliteitsstoornissen bij patiënten met AAV zijn voornamelijk gerelateerd aan voorgaande behandeling met cyclofosfamide. Bij vrouwen leidt behandeling met cyclofosfamide in 20-85% van de gevallen tot subfertiliteit of infertiliteit; het risico hangt af van de leeftijd en de cumulatieve cyclofosfamidedosis.(80;81) Een studie bij vrouwen met borstkanker heeft laten zien dat de cumulatieve cyclofosfamidedosering waarbij prematuur ovarieel falen optreedt lager ligt bij patiënten van hogere leeftijd: 20.4g voor vrouwen van 20-30 jaar, 9.3g voor vrouwen van 30-40 jaar, en 5.2g voor vrouwen ouder dan 40 jaar. Uit studies in patiënten met lupusnephritis is gebleken dat leeftijd >30jaar en cumulatieve cyclofosfamidedosering >300mg/kg voorspellers zijn voor persisterende amenorroe.(82) Op basis van de beschikbare literatuur is niet te voorspellen boven welke exacte cumulatieve dosis sub- of infertiliteit zal optreden in een individuele patiënt.

Bij mannen leidt behandeling met cyclofosfamide in 50-90% van de gevallen tot oligo- of azoöspermie.(83;84) Herstel van de spermatogenese treedt op in 70% van de patiënten met een cumulatieve cyclofosfamidedosis <7.5g/m<sup>2</sup>, vergeleken met 10% van de patiënten met een hogere dosis.(85;86)

Bij methotrexaatgebruik zijn reversibele afwijkingen in de spermatogenese beschreven.(81;87;88) Corticosteroiden, azathioprine, mycofenolaat mofetil, TNF- $\alpha$  blockers en rituximab zijn niet geassocieerd met fertiliteitsstoornissen.(81)

Op basis van bovenstaande dient bij een patiënt met AAV in de fertiele levensfase sterk overwogen te worden om rituximab in plaats van cyclofosfamide te geven als remissie-inductiebehandeling (zie ook Hoofdstuk 3.1).(4;81)

Indien toch besloten wordt tot behandeling met cyclofosfamide bij een vrouw in de vruchtbare levensfase met (mogelijk toekomstige) kinderwens, dient doorverwijzing naar een gespecialiseerde gynaecoloog te worden overwogen voor counseling over alle opties rondom fertiliteit(spreservatie). Er zijn meerdere mogelijkheden op het gebied van fertiliteitspreservatie. De keuze voor een bepaalde vorm van fertiliteitspreservatie hangt samen met de leeftijd, diagnose, type behandeling, beschikbare tijd, algehele conditie en prognose. De meeste ervaring is opgedaan met cryopreservatie van embryo's. Hiervoor is wel een mannelijke partner nodig. Cryopreservatie van oöcyten (middels vitrificatie) heeft anno 2017 nog de voorkeur boven de experimentele methode van cryopreservatie van ovariumweefsel. Oöcyt cryopreservatie is alleen mogelijk in postmenarchale vrouwen met een cyclus. Zowel cryopreservatie van embryo's als eicellen behoeft ovariële hormonale stimulatie. De procedure neemt circa 2-3 weken in beslag. Dit zal in de praktijk gezien de urgentie van de vasculitisbehandeling vaak tijds technisch niet haalbaar zijn. Voor een procedure ten behoeve van cryopreservatie van ovariumweefsel zijn slechts enkele dagen nodig. Deze techniek wordt nog als experimenteel beschouwd, en er gelden strikte selectiecriteria: leeftijd <35 jaar, een reële kans op 5 jaar overleving en minstens 50% risico op ovarieel falen.(81;89)

Er is geen bewijs dat orale anticonceptie ter voorkoming van ovarieel falen zinvol is. Er is zwak bewijs dat GnRH-agonisten kunnen bijdragen aan gonadale bescherming.(90;91)

Bij patiënten met operabel hormoonreceptor-negatieve borstkanker is de effectiviteit van een GnRH-agonist op het voorkomen van ovarieel falen wel aangetoond.(92)

Bij een mannelijke patiënt met (mogelijk toekomstige) kinderwens die behandeld gaat worden met cyclofosfamide dan wel methotrexaat dient cryopreservatie van sperma te worden overwogen.(81)

**Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert bij patiënten in de fertiele levensfase sterk te overwegen rituximab te geven als remissie-inductiebehandeling, in plaats van cyclofosfamide.**
- **De Richtlijncommissie adviseert om patiënten in de fertiele levensfase die met cyclofosfamide behandeld gaan worden door te verwijzen naar een gespecialiseerde gynaecoloog (afdeling fertiliteit) voor counseling over fertiliteit(spreservatie)**
- **De Richtlijncommissie adviseert bij mannelijke patiënten met (mogelijk toekomstige) kinderwens semenpreservatie te overwegen vooraf aan behandeling met cyclofosfamide dan wel methotrexaat.**

## **9.2 ANCA-geassocieerde vasculitis en zwangerschap**

In noch de KDIGO, noch de EULAR/ERA-EDTA als de BSR/BHPR richtlijnen worden specifieke aanbevelingen gedaan m.b.t. zwangerschap en AAV.(4;15;16)

Zwangerschappen bij patiënten met AAV zijn relatief zeldzaam. Enerzijds doordat de eerste ziektepresentatie vaak optreedt bij mensen ouder dan 40 jaar. Anderzijds is er bij AAV-patiënten een verhoogd risico op fertiliteitsstoornissen door immunosuppressivagebruik en het vaak voorkomen van ESRD.(93;94) Het aantal studies naar zwangerschap en AAV is dan ook beperkt. Het merendeel van het beschikbare wetenschappelijk bewijs gaat over zwangerschap en vasculitis in het algemeen, en gerandomiseerde studies ontbreken. Dit bemoeilijkt het opstellen van evidence-based aanbevelingen. Om toch handvatten te bieden voor de dagelijkse praktijk, is getracht op basis van de beschikbare literatuur een aantal belangrijke punten te bespreken, waarbij rekening moet worden gehouden met bovengenoemde beperkingen.

Algemene adviezen t.a.v. de nefrologische behandeling en begeleiding van zwangere patiënten met een nierziekte worden opgenomen in de NFN richtlijn 'Zwangerschap en Nierziekten', welke in ontwikkeling is.

### **9.2.1 Invloed vasculitis op maternale en foetale zwangerschapsuitkomst**

Wanneer de diagnose vasculitis reeds is gesteld voor de zwangerschap en de ziekte in remissie is, zijn de uitkomsten voor moeder en neonat meestal goed, hoewel het risico op vroeggeboorte mogelijk verhoogd is.(81;95;96)

Vrouwen met actieve vasculitis tijdens conceptie of eerste ziektepresentatie tijdens de zwangerschap hebben een verhoogd risico op complicaties tijdens de zwangerschap. De maternale complicaties tijdens zwangerschap zijn voornamelijk te wijten aan schade van eerdere ziekteactiviteit / chronische schade. Voorbeelden hiervan zijn chronische nierschade potentieel leidend tot hypertensie(ve complicaties zoals (pre-)eclampsie) in GPA en MPA, astma en cardiale schade in EGPA, en subglottische en/of bronchiale stenose in GPA.

Het risico op spontane vroeggeboorte (laat pre-term) is verhoogd, wat grotendeels verklaard wordt door pre-term gebroken vliezen. In een Australisch cohort van patiënten met auto-immuunziekten was het risico op premature partus (<37 weken amenorroeduur) 18%, vergeleken met 7% in de algemene obstetrische populatie.(90) Het maternale hypertensierisico ligt rond 15% in hetzelfde cohort (versus 9% in de

algemene obstetrische populatie). Naast een verhoogd risico op spontane vroeggeboorte, is ook het risico op iatrogene vroeggeboorte verhoogd, met in sommige gevallen een abnormale placenta gepaard gaande met intra-uteriene groeivertraging en een laag geboortegewicht.(81;96-100)

Zwangerschap dient pas gepland te worden bij geen of slechts minimale vasculitisactiviteit onder zwangerschapsveilige medicatie gedurende minimaal 3 maanden en idealiter 6 maanden.(81;95;96;100) In geval van ernstige ziekteactiviteit die agressieve behandeling vereist met bijvoorbeeld cyclofosfamide, wordt geadviseerd zwangerschap uit te stellen tot minstens 1 jaar na bereiken van ziekteremissie.(100) Hierbij moet wel een goede balans gezocht worden tussen de implicatie van de steeds ouder wordende moeder, en het bereiken van volledige versus partiële ziekteremissie.(81)

**Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert om zwangerschap pas te plannen bij afwezigheid of slechts minimale vasculitisactiviteit gedurende minimaal 3 maanden en idealiter 6 maanden, onder zwangerschapsveilige medicatie zoals azathioprine/prednison.**
- **De Richtlijncommissie adviseert om in geval van ernstige ziekteactiviteit die agressieve behandeling met bijvoorbeeld cyclofosfamide vereist, de zwangerschap uit te stellen tot minstens 1 jaar na bereiken van ziekteremissie.**
- **De Richtlijncommissie suggereert om laagdrempelig overleg te hebben met een gespecialiseerd centrum.**

### **9.2.2 Vasculitis onderhoudsbehandeling rondom conceptie en zwangerschap**

Onderstaande informatie over gebruik van specifieke geneesmiddelen tijdens de zwangerschap is afkomstig van de website van Bijwerkingencentrum Lareb: <http://www.lareb.nl/Teratologie/Naslagwerk-GZB/GZB---Zwangerschap>.

In de literatuur wordt geadviseerd onderhoudsmedicatie rondom de conceptie en tijdens de zwangerschap te continueren en niet af te bouwen om het risico op een *relapse* te beperken. Tijdens een *relapse* zijn de zwangerschapsuitkomsten minder goed, derhalve dient het belang van continueren van onderhoudsmedicatie in een pre-conceptioneel consult benadrukt te worden. Corticosteroïden, azathioprine en intraveneuze immuunglobuline (IVIG) kunnen worden gebruikt rondom conceptie en zwangerschap.(81;101)

Binnen de groep corticosteroïden gaat tijdens de zwangerschap de voorkeur uit naar predniso(lo)n dan wel hydrocortison. Deze middelen worden grotendeels geïnactiveerd in de placenta. Tegen een stootkuur corticosteroïden is geen bezwaar. Chronisch gebruik in hoge doseringen kan resulteren in intra-uteriene groeivertraging. Chronisch gebruik in het derde trimester kan neonatale bijnierschorsuppressie veroorzaken. Het is onduidelijk of er een verhoogd risico bestaat op het ontstaan van schisis bij systemische toediening van glucocorticoïd bij de mens; als er al sprake is van een verhoogd risico, dan is het risico klein.(102) Er is geen goede informatie te vinden over een relatie tussen dosis van systemische corticosteroïden en eventuele teratogeniteit. Op basis van bovenstaand lijkt zo laag mogelijk doseren van steroïden gewenst, ook gezien het immunosuppressieve effect met daardoor verhoogd infectierisico. Overweeg een corticosteroïd stress-schema rondom de bevalling bij chronisch corticosteroïdgebruik.

Bij gebruik van azathioprine tijdens de zwangerschap is neonatale immunosuppressie, leukopenie en pancytopenie gemeld, waarbij maternale leukopenie in het 3<sup>e</sup> trimester als voorspellende factor wordt beschouwd. Het advies is het bloedbeeld bij de moeder in het derde trimester te monitoren, en indien

nodig de dosering van de medicatie te verlagen. Er zijn tot nu toe geen duidelijke aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

Methotrexaat, cyclofosfamide en mycofenolaat mofetil zijn teratogeen in dieren en mensen, en moeten worden gestaakt of vervangen vóór conceptie (moment van staken afhankelijk van het middel).(81;101)

Er is op dit moment nog onvoldoende ervaring met gebruik van rituximab tijdens de zwangerschap; dit middel dient eveneens gestaakt te worden. Er is nauwelijks transplacentale passage van rituximab tijdens het eerste trimester, maar wel (in toenemende mate) tijdens het tweede en derde trimester. Door de lange halfwaardetijd kunnen deze middelen nog maanden in het lichaam van het kind aanwezig zijn. Neonatale B-cel depletie en immuunsuppressie zijn gerapporteerd. Er zijn tot op heden geen duidelijke aanwijzingen voor teratogeniteit. Echter, de beschikbare data zijn nog onvoldoende om gebruik tijdens de zwangerschap als veilig te beschouwen.(103;104)

Cotrimoxazolgebruik dient in het eerste trimester zoveel mogelijk te worden vermeden, aangezien de literatuur niet eenduidig is over de mogelijke relatie tussen het gebruik van deze foliumzuurantagonisten en een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Indien in het eerste trimester toch een harde indicatie voor cotrimoxazol bestaat, wordt foliumzuursuppletie aanbevolen (in de dosering die wordt aanbevolen voor alle zwangeren).

Gebruik tijdens het derde trimester alleen op strikte indicatie aangeraden. Op theoretische gronden zou cotrimoxazolgebruik vlak voor de partus het risico op hyperbilirubinemie in de neonatale periode kunnen verhogen.

Bij vrouwen met systemische vasculitis, met name in geval van renale betrokkenheid, chronische nierschade en/of hypertensie in de voorgeschiedenis wordt geadviseerd een lage dosis aspirine te geven ter vermindering van het risico op pre-eclampsie, intra-uteriene groeivertraging en vroeggeboorte. Nadelige effecten van lage dosis aspirine tijdens de zwangerschap zijn niet aangetoond.(100;105-107) Acetylsalicylzuur dient bij een zwangerschapsduur van 36 weken gestaakt te worden, ter voorkoming van bloedingsproblematiek rondom de partus. Er is overigens geen verhoogd risico op bloedingen aangetoond indien de partus zich eerder aandient. Ascal 80-100 mg dient zo vroeg mogelijk na 8 weken amenorroeduur gestart te worden, nadat de eerste echo heeft plaatsgevonden (placentatie vindt plaats bij een amenorroeduur van 8-16 weken); inname bij voorkeur in de avond.(108-110) De waarde van de resultaten van de recente RCT naar het effect van hoge dosering aspirine (1dd150mg) op het risico van vroege pre-eclampsie moet nog bepaald worden door de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG).(110) De landelijke richtlijn van Obstetrie en Gynaecologie voor de indicatiestelling van ascal tijdens de zwangerschap is in ontwikkeling.

**Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert onderhoudsmedicatie rondom de conceptie en tijdens de zwangerschap te continueren en niet af te bouwen om het risico op een ziekte relapse te beperken.**
- **Corticosteroïden, azathioprine en intraveneuze immuunglobuline (IVIG) kunnen worden gebruikt rondom conceptie en zwangerschap.**
- **De Richtlijncommissie adviseert bij patiënten met systemische vasculitis, met name bij renale betrokkenheid, chronische nierschade en/of hypertensie in de voorgeschiedenis, onderhoudsbehandeling met lage dosis aspirine 1dd80-100mg te geven tussen 8-36 weken zwangerschapsduur.**
- **De Richtlijncommissie adviseert gebruik van cotrimoxazol te vermijden in het eerste en derde trimester van de zwangerschap, tenzij sprake is van een harde indicatie. Bij dringende indicatie voor cotrimoxazol in het eerste trimester dient de laagst mogelijke dosis voorgeschreven te worden en foliumzuursuppletie te worden toegevoegd.**

noodzakelijk zijn en gaat de gezondheid van de moeder boven die van de foetus zolang de foetus nog niet levensvatbaar is (vóór de 24<sup>e</sup> week).

Zoals eerder genoemd, kunnen corticosteroïden, azathioprine en IVIG gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Met deze middelen kunnen milde ziekte relapses behandeld worden. In geval van een ernstige *relapse* kunnen plasmawisselingen worden overwogen, echter winst t.a.v. overleving en orgaanherstel op lange termijn is niet aangetoond in gerandomiseerde trials.(113;114) Data m.b.t. gebruik van biologicals tijdens de zwangerschap zijn beperkt; deze middelen, zoals rituximab, moeten alleen gebruikt worden wanneer het risico van ziekteactiviteit voor de moeder opweegt tegen de potentiële risico's voor de zwangerschap. In zeer ernstige en levensbedreigende vasculitisactiviteit kan cyclofosfamide de enige optie zijn. Cyclofosfamide is teratogeen in het eerste trimester, en kan leiden tot spontane abortus. Er is casuïstiek beschreven over succesvol gebruik tijdens het tweede en derde trimester zonder negatieve effecten voor de foetus.(81;115;116)

**Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert in geval van ziekte *relapse* tijdens de zwangerschap de keus voor een bepaalde behandeling te baseren op de mate van ziekteactiviteit en eventuele orgaanbetrokkenheid, hierbij strevend naar de minst toxische behandeling met zo kort mogelijke behandelduur.**
- **De Richtlijncommissie adviseert milde *relapses* te behandelen met corticosteroïden, azathioprine of IVIG.**
- **De Richtlijncommissie suggereert bij een ernstige *relapse* in het 1<sup>e</sup> trimester behandeling met rituximab te overwegen (gezien nauwelijks transplacentale passage van rituximab tijdens het eerste trimester) en bij een ernstige *relapse* in het 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> trimester cyclofosfamide te overwegen (op basis van succesvolle casuïstiek uit de literatuur), met adequate counseling over voor- en nadelen van dergelijke behandeling.**

**8.2.4 Postpartum**

Het risico op een vasculitis *relapse* postpartum is mogelijk verhoogd. Medicatie moet niet te snel gestaakt worden na de partus en intensieve monitoring lijkt geïndiceerd gedurende 6-12 weken postpartum.(74;100)

**Advies NFN:**

- **De Richtlijncommissie adviseert postpartum intensief te monitoren gedurende 6-12 weken, ter detectie van een eventuele *relapse* vasculitis.**

# Bijlage 1. Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3)

Link naar online BVAS-3-calculator: <http://golem.ndorms.ox.ac.uk/calculators/bvas.html>

**Patient ID:** \_\_\_\_\_ **Date of birth:** \_\_\_\_\_ **Total score:** \_\_\_\_\_

**Assessor:** \_\_\_\_\_ **Date of assessment** \_\_\_\_\_

Tick an item <b>only</b> if attributable to active vasculitis. If there are no abnormalities in a section, please tick 'None' for that organ-system.		If <b>all</b> abnormalities are due to persistent disease (active vasculitis which is not new/worse in the prior 4 weeks), tick the <b>PERSISTENT</b> box at the bottom right corner	
Is this the patient's first assessment?		Yes <input type="radio"/>	
None	Active disease	None	Active disease
<b>1. General</b>	<input type="radio"/>	<b>6. Cardiovascular</b>	<input type="radio"/>
Myalgia	<input type="radio"/>	Loss of pulses	<input type="radio"/>
Arthralgia / arthritis	<input type="radio"/>	Valvular heart disease	<input type="radio"/>
Fever $\geq 38^{\circ}$ C	<input type="radio"/>	Pericarditis	<input type="radio"/>
Weight loss $\geq 2$ kg	<input type="radio"/>	Ischaemic cardiac pain	<input type="radio"/>
<b>2. Cutaneous</b>	<input type="radio"/>	Cardiomyopathy	<input type="radio"/>
Infarct	<input type="radio"/>	Congestive cardiac failure	<input type="radio"/>
Purpura	<input type="radio"/>	<b>7. Abdominal</b>	<input type="radio"/>
Ulcer	<input type="radio"/>	Peritonitis	<input type="radio"/>
Gangrene	<input type="radio"/>	Bloody diarrhoea	<input type="radio"/>
Other skin vasculitis	<input type="radio"/>	Ischaemic abdominal pain	<input type="radio"/>
<b>3. Mucous membranes / eyes</b>	<input type="radio"/>	<b>8. Renal</b>	<input type="radio"/>
Mouth ulcers	<input type="radio"/>	Hypertension	<input type="radio"/>
Genital ulcers	<input type="radio"/>	Proteinuria $>1+$	<input type="radio"/>
Adnexal inflammation	<input type="radio"/>	Haematuria $\geq 10$ RBCs/hpf	<input type="radio"/>
Significant proptosis	<input type="radio"/>	Serum creatinine 125-249 $\mu\text{mol/L}^*$	<input type="radio"/>
Scleritis / Episcleritis	<input type="radio"/>	Serum creatinine 250-499 $\mu\text{mol/L}^*$	<input type="radio"/>
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis	<input type="radio"/>	Serum creatinine $\geq 500$ $\mu\text{mol/L}^*$	<input type="radio"/>
Blurred vision	<input type="radio"/>	Rise in serum creatinine $>30\%$ or fall in creatinine clearance $>25\%$	<input type="radio"/>
Sudden visual loss	<input type="radio"/>	<b>*Can only be scored on the first assessment</b>	
Uveitis	<input type="radio"/>	<b>9. Nervous system</b>	<input type="radio"/>
Retinal changes (vasculitis / thrombosis / exudate / haemorrhage)	<input type="radio"/>	Headache	<input type="radio"/>
<b>4. ENT</b>	<input type="radio"/>	Meningitis	<input type="radio"/>
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers / granulomata	<input type="radio"/>	Organic confusion	<input type="radio"/>
Paranasal sinus involvement	<input type="radio"/>	Seizures (not hypertensive)	<input type="radio"/>
Subglottic stenosis	<input type="radio"/>	Cerebrovascular accident	<input type="radio"/>
Conductive hearing loss	<input type="radio"/>	Spinal cord lesion	<input type="radio"/>
Sensorineural hearing loss	<input type="radio"/>	Cranial nerve palsy	<input type="radio"/>
<b>5. Chest</b>	<input type="radio"/>	Sensory peripheral neuropathy	<input type="radio"/>
Wheeze	<input type="radio"/>	Mononeuritis multiplex	<input type="radio"/>
Nodules or cavities	<input type="radio"/>	<b>10. Other</b>	<input type="radio"/>
Pleural effusion / pleurisy	<input type="radio"/>	a.	<input type="radio"/>
Infiltrate	<input type="radio"/>	b.	<input type="radio"/>
Endobronchial involvement	<input type="radio"/>	c.	<input type="radio"/>
Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage	<input type="radio"/>	d.	<input type="radio"/>
Respiratory failure	<input type="radio"/>	<b>PERSISTENT DISEASE ONLY:</b>	
		(Tick here if <b>all</b> the abnormalities are due to persistent disease)	<input type="checkbox"/>

**References:**

**Version 1:** Luqmani, RA, et al. (1994). "Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis." QJM 87(11):671-8.

**Version 2:** Luqmani, RA, et al. (1997). "Disease assessment and management of the vasculitides." Baillieres Clin Rheumatol 11(2): 423-46.

**Version 3:** Mukhtyar C, et al (2008). "Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3) (unpublished)



## GLOSSARY AND SCORING FOR BVAS version 3

### Rules for scoring BVAS

1. Disease manifestations are scored **only when they are attributable to active vasculitis**. The manifestation should not be scored if there is reasonable evidence of another aetiology for the symptoms e.g. infection, drug reaction, other co-morbidity.
2. Tick "Persistent Disease" box if **all** the abnormalities are due to active (but not new or worse) vasculitis.
3. Specialist opinion, or the results of laboratory or imaging investigations will be required for some items. Excepting those circumstances, the whole form should be completed at the time of the consultation.
4. The bands of serum creatinine should be scored **only** on the first visit.
5. Items marked with an asterisk (\*) are not compatible with 'persistent' disease. These manifestations always suggest new or worse disease when due to active vasculitis.

Manifestation	Definition	Persistent	New / Worse
<b>1. General</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Myalgia	Pain in the muscles	1	1
Arthralgia or arthritis	Pain in the joints or joint inflammation	1	1
Fever $\geq 38^{\circ}$ C	Documented oral / axillary temperature. If rectal temperature is measured, raise threshold to $38.5^{\circ}$ C	2	2
Weight Loss $\geq 2$ kg	Loss of dry body weight without dieting	2	2

<b>2. Cutaneous</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Infarct	Area of tissue necrosis or splinter haemorrhages	1	2
Purpura	Subcutaneous or submucosal haemorrhage in the absence of trauma	1	2
Ulcer	A disruption in the continuity of the skin	1	4
Gangrene	Extensive tissue necrosis	2	6
Other skin vasculitis	Livedo reticularis, subcutaneous nodules, erythema nodosum, etc	1	2

<b>3. Mucous Membranes / eyes</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Mouth ulcers / granulomata	Aphthous stomatitis, deep ulcers, strawberry gingival hyperplasia	1	2
Genital ulcers	Ulcers on the genitalia or perineum	1	1
Adnexal inflammation	Salivary or lacrimal gland inflammation.	2	4
Significant proptosis	$>2$ mm protrusion of the eyeball	2	4
Scleritis / Episcleritis	Inflammation of the sclera	1	2
Conjunctivitis / Blepharitis / Keratitis	Inflammation of the conjunctiva, eyelids or cornea - but not due to sicca syndrome	1	1
Blurred vision	Deterioration of visual acuity from previous or baseline	2	3
Sudden visual loss*	Acute loss of vision	*	6
Uveitis	Inflammation of the uvea (iris, ciliary body, choroid)	2	6
Retinal changes (vasculitis, thrombosis / exudate / haemorrhage)	Sheathing of retinal vessels or evidence of retinal vasculitis on fluorescein angiography; thrombotic retinal arterial or venous occlusion; soft retinal exudate (exclude hard exudates) / retinal haemorrhage	2	6

<b>4. ENT</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Bloody nasal discharge / crusts / ulcers /	Bloody, mucopurulent, nasal secretion, light or dark brown crusts frequently obstructing the nose, nasal	2	4

granulomata	ulcers or granulomatous lesions observed on rhinoscopy		
Paranasal sinus involvement	Tenderness or pain over paranasal sinuses (usually confirmed by imaging)	1	2
Subglottic stenosis	Stridor or hoarseness due to inflammation and narrowing of the subglottic area observed by laryngoscopy	3	6
Conductive hearing loss	Hearing loss due to middle ear involvement (usually confirmed by audiometry)	1	3
Sensorineural hearing loss	Hearing loss due to auditory nerve or cochlear damage (usually confirmed by audiometry)	2	6

<b>5. Chest</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Wheeze	Wheeze on clinical examination	1	2
Nodules or cavities*	New lesions detected on imaging	*	3
Pleural effusion / pleurisy	Pleural pain and/or friction rub on clinical assessment; radiologically confirmed pleural effusion.	2	4
Infiltrate	Detected on chest X-ray or CT scan	2	4
Endobronchial involvement	Endobronchial pseudotumor or ulcerative lesions. NB: smooth stenotic lesions to be included in VDI; subglottic lesions to be recorded in the ENT section.	2	4
Massive haemoptysis / alveolar haemorrhage	Major pulmonary bleeding, with shifting pulmonary infiltrates	4	6
Respiratory failure	The need for artificial ventilation	4	6

<b>6. Cardiovascular</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Loss of pulses	Clinical absence of peripheral arterial pulsation in any limb	1	4
Valvular heart disease	Clinical or echo detection of aortic / mitral / pulmonary valve involvement	2	4
Pericarditis	Pericardial pain / friction rub on clinical assessment	1	3
Ischaemic cardiac pain	Typical clinical history of cardiac pain leading to myocardial infarction or angina.	2	4
Cardiomyopathy	Significant impairment of cardiac function due to poor ventricular wall motion confirmed on echocardiography	3	6
Congestive cardiac failure	Heart failure by history or clinical examination	3	6

<b>7. Abdominal</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>4</b>	<b>9</b>
Peritonitis	Typical abdominal pain suggestive of peritoneal involvement	3	9
Bloody diarrhoea	Of recent onset	3	9
Ischaemic abdominal pain	Typical abdominal pain suggestive of bowel ischaemia, confirmed by imaging or surgery	2	6

<b>8. Renal</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>6</b>	<b>12</b>
Hypertension	Diastolic >95 mm Hg	1	4
Proteinuria	>1+ on urinalysis or >0.2g/24 hours	2	4
Haematuria	'Moderate' on urinalysis or ≥10 RBC per high power field, usually accompanied by red cell casts	3	6
Serum creatinine 125-249 µmol/L	At first assessment only	2	4
Serum creatinine 250-499 µmol/L		3	6
Serum creatinine ≥500 µmol/L		4	8

>30% rise in creatinine or >25% fall in creatinine clearance *	Progressive worsening of renal function. Can be used at each assessment if the renal function has deteriorated from prior value	*	6
--	---	---	---

<b>9. Nervous system</b>	<b>Maximum scores</b>	<b>6</b>	<b>9</b>
Headache	Unaccustomed & persistent headache	1	1
Meningitis	Clinical evidence of meningism	1	3
Organic confusion	Impaired orientation, memory or other intellectual function in the absence of metabolic, psychiatric, pharmacological or toxic causes.	1	3
Seizures (not hypertensive)	Clinical or EEG evidence of aberrant electrical activity in the brain	3	9
Stroke	Focal neurological signs lasting >24 hours due to a CNS vascular event	3	9
Spinal cord lesion	Clinical or imaging evidence of spinal cord involvement	3	9
Cranial nerve palsy	Clinical evidence of cranial nerve palsy – score VIII nerve palsy as sensorineural hearing loss, do not score ocular palsies if they secondary to pressure effects	3	6
Sensory peripheral neuropathy	Objective sensory deficit in a non-dermatomal distribution	3	6
Mononeuritis multiplex	Single or multiple specific motor nerve palsies	3	9

## Bijlage 2. Afkortingen

AAV	ANCA-geassocieerde vasculitis
ACE remmer	angiotensin-converting-enzyme-remmer
ACR	American College of Rheumatology
ANCA	anti-neutrofiel cytoplasmatische auto-antistoffen
ARB	angiotensin receptor blocker
BHPR	British Health Professionals in Rheumatology
BSR	British Society for Rheumatology
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
BVAS-3	Birmingham Vasculitis Activity Score version 3
CRP	C-reactive protein
EGPA	Eosinofiele Granulomatose met Polyangiitis
EULAR	European League Against Rheumatism
ERA-EDTA	European Renal Association –European Dialysis and Transplant Association
ESRD	end-stage-renal-disease
GBM	glomerulaire basaal membraan
GN	glomerulonefritis
GPA	granulomatosis with polyangiitis
IgG	immuunglobuline G
i.v.	intraveneus
IVIG	intravenous immuunglobuline
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MESNA	natrium 2-mercaptoethaan sulfonaat
MMF	Mycofenolaat mofetil
MPA	microscopische polyangiitis
MTX	methotrexaat
NFN	Nederlandse Federatie voor Nefrologie
PJP	Pneumocystis Jiroveci Pneumonie
p.o.	per os
RCT	randomized controlled trial
Scr	serum creatinin
SLE	systemische lupus erythematosus
QOL	quality of life
VDI	Vasculitis Damage Index

## Reference List

1. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:603-6.
2. Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, McShane DJ, Arend WP, Calabrese LH et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Patients and methods. *Arthritis Rheum* 1990;33:1068-73.
3. Craven A, Robson J, Ponte C, Grayson PC, Suppiah R, Judge A et al. ACR/EULAR-endorsed study to develop Diagnostic and Classification Criteria for Vasculitis (DCVAS). *Clin Exp Nephrol* 2013;17:619-21.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int* 2012;2:139-274.
5. Kallenberg CG. Key advances in the clinical approach to ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:484-93.
6. Thio HB, Balak DM, Meilof JF, Stegeman CA, Voskuyl AE; 'Consensus diagnostic small-vessel vasculitis' Workgroup. Guideline 'Diagnostics of small-vessel vasculitis'. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A4317.
7. Houben E, Bax WA, van Dam B, Sliker WA, Verhave G, Frerichs FC et al. Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA positive patients: A retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5096.
8. Damoiseaux J, Csernok E, Rasmussen N, Cohen Tervaert JW, Bossuyt X. Antineutrophil cytoplasmic antibodies: reporting and diagnostic strategies. *Ann Rheum Dis* 2017;76:647-653.
9. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suarez LF, Guillevin L et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCAs in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13:683-92.
10. Rutgers A, Heeringa P, Damoiseaux JG, Tervaert JW. ANCA and anti-GBM antibodies in diagnosis and follow-up of vasculitic disease. *Eur J Int Med* 2003;14:287-295.
11. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 2004;66:1535-40.
12. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1583-94.
13. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, Joh K et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1628-36.
14. Sethi S, Haas M, Markowitz GS, D'Agati VD, Rennke HG, Jennette JC et al. Mayo Clinic/Renal Pathology Society Consensus Report on Pathologic Classification, Diagnosis, and Reporting of GN. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1278-87.
15. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D'Cruz D, Harper L, Jayne D et al. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2014;53:2306-9.
16. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, Dasgupta B, de GK, Gross W et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:310-7.
17. de Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-80.
18. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CG et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2025-33.
19. Finkelman JD, Merkel PA, Schroeder D, Hoffman GS, Spiera R, St Clair EW et al.

- Antiproteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies and disease activity in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 2007;147:611-9.
20. Nowack R, Grab I, Flores-Suarez LF, Schnulle P, Yard B, van der Woude FJ. ANCA titres, even of IgG subclasses, and soluble CD14 fail to predict relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1631-7.
  21. Morgan MD, Szeto M, Walsh M, Jayne D, Westman K, Rasmussen N et al. Negative anti-neutrophil cytoplasm antibody at switch to maintenance therapy is associated with a reduced risk of relapse. *Arthritis Res Ther* 2017;19:129.
  22. Sanders JS, Huitma MG, Kallenberg CG, Stegeman CA. Prediction of relapses in PR3-ANCA-associated vasculitis by assessing responses of ANCA titres to treatment. *Rheumatology* 2006;45:724-9.
  23. Verstockt B, Bossuyt X, Vanderschueren S, Blockmans D. There is no benefit in routinely monitoring ANCA titres in patients with granulomatosis with polyangiitis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(2 Suppl 89):S-6.
  24. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM* 1994;87:671-8.
  25. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). *Ann Rheum Dis* 2009;68:1827-32.
  26. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40:371-80.
  27. Flossmann O, Bacon P, de GK, Jayne D, Rasmussen N, Seo P et al. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:283-92.
  28. Bacon PA, Moots RJ, Exley A, Luqmani R, Rasmussen N. VITAL (Vasculitis Integrated Assessment Log) assessment of vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 1995;13:275-8.
  29. de Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:2461-9.
  30. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, Abramowicz D, Ferrario F, Guillevin L et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180-8.
  31. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, Loft AG, Thomsen BS, Tvede N et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008;35:100-5.
  32. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010;62:9-21.
  33. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoggund P, Westman K, Flossmann O et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955-60.
  34. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:221-32.
  35. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20.
  36. Walsh M, Casian A, Flossmann O, Westman K, Hoggund P, Pusey C et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int* 2013;84:397-402.
  37. Szpirt WM, Heaf JG, Petersen J. Plasma exchange for induction and cyclosporine A for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis--a clinical randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:206-13.
  38. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt W, Guillevain L, Pusey CD et al. PEXIVAS

- Investigators. Plasma exchange and glucocorticoid dosing in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis (PEXIVAS): protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2013;14:73. doi: 10.1186/1745-6215-14-73
39. Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest* 2015;45:346-68.
  40. Higashioka K, Niuro H, Yoshida K, Oryoji K, Kamada K, Mizuki S et al. Renal Insufficiency in Concert with Renin-angiotensin-aldosterone Inhibition Is a Major Risk Factor for Hyperkalemia Associated with Low-dose Trimethoprim-sulfamethoxazole in Adults. *Intern Med* 2016;55:467-71.
  41. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;120:12-7.
  42. Berti A, Matteson EL, Crowson CS, Specks U, Comec D. Risk of Cardiovascular Disease and Venous Thromboembolism Among Patients With Incident ANCA-Associated Vasculitis: A 20-Year Population-Based Cohort Study. *Mayo Clinic Proc* 2018;93:597-606.
  43. Knight A, Askling J, Granath F, Sparen P, Ekbohm A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1307-11.
  44. Pedersen-Bjergaard J, Ersboll J, Hansen VL, Sorensen BL, Christoffersen K, Hou-Jensen K et al. Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1988;318:1028-32.
  45. Stillwell TJ, Benson RC, Jr., DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1988;31:465-70.
  46. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124:477-84.
  47. Yilmaz N, Emmungil H, Gucenmez S, Ozen G, Yildiz F, Balkarli A et al. Incidence of Cyclophosphamide-induced Urotoxicity and Protective Effect of Mesna in Rheumatic Diseases. *J Rheumatol* 2015;42:1661-6.
  48. Miloslavsky EM, Lu N, Unizony S, Choi HK, Merkel PA, Seo P et al. Myeloperoxidase-ANCA-positive and ANCA-negative Patients with Granulomatosis with Polyangiitis: Distinct Patient Subsets. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2945-52.
  49. de Joode AAE, Sanders JSF, Puechal X, Guillevin LP, Hiemstra TF, Flossmann O et al. Long term azathioprine maintenance therapy in ANCA-associated vasculitis: combined results of long-term follow-up data. *Rheumatology* 2017;56:1894-901.
  50. Springer J, Nutter B, Langford CA, Hoffman GS, Villa-Forte A. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): impact of maintenance therapy duration. *Medicine* 2014;93:82-90.
  51. Walsh M, Merkel PA, Mahr A, Jayne D. Effects of duration of glucocorticoid therapy on relapse rate in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: A meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2010;62:1166-73.
  52. Sanders JS, de Joode AA, DeSevaux RG, Broekroelofs J, Voskuyl AE, van Paassen P et al. Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1453-9.
  53. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, Groot K, Puechal X, Tervaert JW et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1662-8.
  54. Jones RB, Furuta S, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1178-82.
  55. Gopaluni S, Smith RM, Lewin M, McAlear CA, Mynard K, Jones RB et al. Ritazarem Investigators. Rituximab versus azathioprine as therapy for maintenance of remission for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis (RITAZAREM): study protocol for a

- randomized controlled trial. *Trials* 2017;18:112.
56. Puechal X, Pagnoux C, Perrodeau E, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X et al. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:690-701.
  57. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut* 2002; 51:143-6.
  58. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1025-30.
  59. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de GK, Harper L et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;30:2381-8.
  60. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O, Cohen P et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014;371:1771-80.
  61. Terrier B, Pagnoux C, Perrodeau E, Karras A, Khouatra C, Aumaitre O et al. Long-term efficacy of remission- maintenance regimens for ANCA-associated vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2018 May 3. pii: annrheumdis-2017-212768. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212768. [Epub ahead of print]
  62. Pendergraft WF, III, Cortazar FB, Wenger J, Murphy AP, Rhee EP, Laliberte KA et al. Long-term maintenance therapy using rituximab-induced continuous B-cell depletion in patients with ANCA vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:736-44.
  63. Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de GK, Hellmich B et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2007;46:1087-91.
  64. Stegeman CA, Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:16-20.
  65. Crickx E, Machelart I, Lazaro E, Kahn JE, Cohen-Aubart F, Martin T et al. Intravenous Immunoglobulin as an Immunomodulating Agent in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitides: A French Nationwide Study of Ninety-Two Patients. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:702-12.
  66. Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D et al. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM* 2000;93:433-9.
  67. Martinez V, Cohen P, Pagnoux C, Vinzio S, Mahr A, Mouthon L et al. Intravenous immunoglobulins for relapses of systemic vasculitides associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: results of a multicenter, prospective, open-label study of twenty-two patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:308-17.
  68. Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med* 2005;257:540-8.
  69. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2005;52:262-8.
  70. Stasi R, Stipa E, Del PG, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology* 2006;45:1432-6.
  71. Klemmer PJ, Chalermkulrat W, Reif MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1149-53.
  72. Lauque D, Cadranet J, Lazor R, Pourrat J, Ronco P, Guillevin L et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature.



- Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P). *Medicine* 2000;79:222-33.
73. Silva-Fernandez L, Loza E, Martinez-Taboada VM, Blanco R, Rua-Figueroa I, Pego-Reigosa JM et al. Biological therapy for systemic vasculitis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:542-57.
  74. Kemna MJ, Damoiseaux J, Austen J, Winkens B, Peters J, van Paassen P et al. ANCA as a predictor of relapse: useful in patients with nonrenal disease. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:537-42.
  75. Little MA, Hassan B, Jacques S, Game D, Salisbury E, Courtney AE et al. Renal transplantation in systemic vasculitis: when is it safe? *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3219-25.
  76. Geetha D, Lee SM, Shah S, Rahman HM. Relevance of ANCA positivity at the time of renal transplantation in ANCA associated vasculitis. *J Nephrol* 2017;30:147-53.
  77. Goceroglu A, Rahmattulla C, Berden AE, Reinders ME, Wolterbeek R, Steenbergen EJ et al. The Dutch Transplantation in Vasculitis (DUTRAVAS) Study: Outcome of Renal Transplantation in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Glomerulonephritis. *Transplantation* 2016;100:916-24.
  78. Barber TD, Al-Omar O, Poulik J, McLorie GA. Testicular infarction in a 12-year-old boy with Wegener's granulomatosis. *Urology* 2006;67:846-10.
  79. Davenport A, Downey SE, Goel S, Maciver AG. Wegener's granulomatosis involving the urogenital tract. *Br J Urol* 1996;78:354-7.
  80. Boumpas DT, Austin HA, III, Vaughan EM, Yarboro CH, Klippel JH, Balow JE. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:366-9.
  81. Pagnoux C, Mahendira D, Laskin CA. Fertility and pregnancy in vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013;27:79-94.
  82. Slater CA, Liang MH, McCune JW, Christman GM, Laufer MR. Preserving ovarian function in patients receiving cyclophosphamide. *Lupus* 1999;8:3-10.
  83. Fairley KF, Barrie JU, Johnson W. Sterility and testicular atrophy related to cyclophosphamide therapy. *Lancet* 1972;1(7750):568-9.
  84. Watson AR, Rance CP, Bain J. Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1457-60.
  85. Ioannidis JP, Katsifis GE, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2002;29:2129-35.
  86. Meistrich ML, Wilson G, Brown BW, da Cunha MF, Lipshultz LI. Impact of Cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer* 1992;70:2703-12.
  87. Martinez Lopez JA, Loza E, Carmona L. Systematic review on the safety of methotrexate in rheumatoid arthritis regarding the reproductive system (fertility, pregnancy, and breastfeeding). *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:678-84.
  88. Semet M, Paci M, Saias-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H et al. The impact of drugs on male fertility: a review. *Andrology* 2017;5:640-63.
  89. Donnez J, Dolmans MM. Fertility Preservation in Women. *N Engl J Med* 2017;377:1657-65.
  90. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Pharmacological interventions for fertility preservation during chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:803-11.
  91. Clowse ME, Behera MA, Anders CK, Copland S, Coffman CJ, Leppert PC et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health* 2009;18:311-9.
  92. Moore HC, Unger JM, Phillips KA, Boyle F, Hitre E, Porter D et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:923-32.
  93. Bolignano D, Coppolino G, Crasci E, Campo S, Aloisi C, Buemi M. Pregnancy in uremic

- patients: an eventful journey. *J Obstet Gynaecol Res* 2008;34:137-43.
94. Doria A, Bajocchi G, Tonon M, Salvarani C. Pre-pregnancy counselling of patients with vasculitis. *Rheumatology* 2008;47 Suppl 3:iii13-iii15.
  95. Croft AP, Smith SW, Carr S, Youssef S, Salama AD, Burns A et al. Successful outcome of pregnancy in patients with anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated small vessel vasculitis. *Kidney Int* 2015;87:807-11.
  96. Fredi M, Lazzaroni MG, Tani C, Ramoni V, Gerosa M, Inverardi F et al. Systemic vasculitis and pregnancy: a multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 prospectively followed pregnancies. *Autoimmun Rev* 2015;14:686-91.
  97. Chen JS, Roberts CL, Simpson JM, March LM. Pregnancy Outcomes in Women With Rare Autoimmune Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:3314-23.
  98. Clowse ME, Richeson RL, Pieper C, Merkel PA. Pregnancy outcomes among patients with vasculitis. *Arthritis Care Res* 2013;65:1370-4.
  99. Langford CA, Kerr GS. Pregnancy in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:36-41.
  100. Ostensen M, Andreoli L, Brucato A, Cetin I, Chambers C, Clowse ME et al. State of the art: Reproduction and pregnancy in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2015 May;14(5):376-86.
  101. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:470-5.
  102. Xiao WL, Liu XY, Liu YS, Zhang DZ, Xue LF. The relationship between maternal corticosteroid use and orofacial clefts-a meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2017;69:99-105.
  103. Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood* 2011;117:1499-506.
  104. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2014;1317:32-8.
  105. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369 (9575):1791-8.
  106. Henderson JT, Whitlock EP, O'Conner E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-dose Aspirin for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia. A systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare research and Quality (US); 2014.
  107. Sangle SR, Vounotrypidis P, Briley A, Nel L, Lutalo PM, Sanchez-Fernandez S et al. Pregnancy outcome in patients with systemic vasculitis: a single-centre matched case-control study. *Rheumatology* 2015;54:1582-6.
  108. Ayala DE, Ucieda R, Hermida RC. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int* 2013;30:260-79.
  109. Roberge S, Nicolaides K, Demers S, Hyett J, Chaillet N, Bujold E. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:110-20.
  110. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco MC et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med* 2017; 377:613-22.
  111. Koukoura O, Mantas N, Linardakis H, Hajjiioannou J, Sifakis S. Successful term pregnancy in a patient with Wegener's granulomatosis: case report and literature review. *Fertil Steril* 2008;89:457-5.
  112. Tuin J, Sanders JS, de Joode AA, Stegeman CA. Pregnancy in women diagnosed with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: outcome for the mother and the child. *Arthritis Care Res* 2012;64:539-45.
  113. Guillevin L, Pagnoux C. Indication for plasma exchange for systemic necrotizing vasculidities. *Transfus Apher Sci* 2007;36:179-85.
  114. Harber MA, Tso A, Taheri S, Tuck SM, Burns A. Wegener's granulomatosis in pregnancy—the therapeutic dilemma. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1789-91.
  115. Dayoan ES, Dimen LL, Boylen CT. Successful treatment of Wegener's granulomatosis

- during pregnancy: a case report and review of the medical literature. *Chest* 1998;113:836-8.
116. Enns GM, Roeder E, Chan RT, Ali-Khan CZ, Cox VA, Golabi M. Apparent cyclophosphamide (cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* 1999; 86:237-41.