

Consensusdocument ‘Zorgpad ANCA geassocieerde Vasculitis (AAV) voor medici’

INHOUDSOPGAVE

1. INLEIDING

- 1.1. *Aanleiding voor ontwikkeling van dit zorgpad*
- 1.2. *Doelstelling*
- 1.3. *Werkwijze*
- 1.4. *Gebruikers zorgpad*
- 1.5. *Samenstelling werkgroep*

2. DIAGNOSESTELLING:

- 2.1. *Uitgangsvragen*
- 2.2. *Wanneer moet de diagnose AAV overwogen worden?*
- 2.3. *Welke diagnostiek is nodig bij de verdenking op AAV?*
 - 2.3.1. *Aanbevelingen minimale diagnostiek bij verdenking AAV*
 - 2.3.2. *Toelichting minimale diagnostiek bij verdenking AAV*
- 2.4. *Welke orgaanspecifieke diagnostiek is nodig bij de verdenking op AAV?*
 - 2.4.1. *Aanbevelingen minimale diagnostiek bij verdenking AAV - orgaanspecifiek*
 - 2.4.2. *Toelichting minimale diagnostiek bij verdenking AAV – orgaanspecifiek*
 - 2.4.2.a. *Nieren*
 - 2.4.2.b. *Longen*
 - 2.4.2.c. *KNO*
 - 2.4.2.d. *Perifeer Zenuwstelsel*
 - 2.4.2.e. *Huid*
 - 2.4.2.f. *Gewrichtsklachten*
 - 2.4.2.g. *Oog & orbita*

2.4.2.h. Gastro-intestinaal

2.4.2.i. Zeldzamere symptomatologie

2.5. Welke diagnostiek is minimaal benodigd *na* het stellen van de diagnose AAV?

2.5.1. Aanbevelingen minimale diagnostiek *na* het stellen van de diagnose AAV

2.5.2. Toelichting minimale diagnostiek *na* het stellen van de diagnose AAV

3. FOLLOW-UP:

3.1. Uitgangsvraag

3.2. Welke diagnostiek is minimaal aanbevolen voor de follow-up van AAV patiënten?

3.2.1. Aanbevelingen minimale diagnostiek voor follow-up AAV patiënten

3.2.2. Aanbevelingen voor orgaanspecifiek aanvullend onderzoeken

3.2.3. Aanbevelingen t.a.v. risicomanagement i.h.k.v. immuunsuppressie

3.2.4. Aanbeveling t.a.v. screening comorbiditeit

3.2.5. Aanbevelingen t.a.v. frequentie

3.2.6. Toelichting minimaal aanbevolen diagnostiek voor de follow-up van AAV patiënten

4. THERAPIE

4.1. Uitgangsvragen

4.2. Hoe de verschillende therapeutische mogelijkheden voor GPA/MPA te benaderen

4.2.1. Aanbeveling t.a.v. de benadering van therapeutische mogelijkheden voor GPA/MPA

4.2.2. Toelichting benadering van therapeutische mogelijkheden voor GPA/MPA

4.3. Hoe de verschillende therapeutische mogelijkheden voor eGPA te benaderen

4.3.1. Aanbeveling t.a.v. de benadering van therapeutische mogelijkheden voor eGPA

4.3.2. Toelichting benadering van therapeutische mogelijkheden voor eGPA

5. ZORGORGANISATIE

- 5.1. Uitgangsvragen
- 5.2. Welke minimale vereisten om de kwaliteit van zorg voor AAV patiënten te borgen?
 - 5.2.1. Aanbevelingen t.a.v. organisatie van zorg voor AAV patiënten
 - 5.2.2. Toelichting minimale vereisten om de kwaliteit van de zorg voor AAV patiënten te borgen
- 5.3. Verwijs- en overlegcriteria met expertisecentrum AAV
 - 5.3.1. Aanbevelingen t.a.v. verwijs- en overlegcriteria
 - 5.3.2. Toelichting verwijs- en overlegcriteria
- 5.4. Transitiezorg voor jongvolwassen AAV patiënten
 - 5.4.1. Aanbeveling t.a.v. transitiezorg
 - 5.4.2. Toelichting transitiezorg voor jongvolwassen AAV patiënten
- 5.5. Welke uitkomstmaten zijn relevant voor het meten van kwaliteit van zorg voor AAV patiënten?
 - 5.5.1. Aanbevelingen t.a.v. het meten van uitkomsten van de zorg:
 - 5.5.2. Toelichting essentie om de geleverde zorg te monitoren samen met de patiënt

6. AGENDA WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

- 6.1. Punten voor wetenschappelijk onderzoek

1. INLEIDING

1.1. Aanleiding voor ontwikkeling van een consensusdocument

Naar aanleiding van een brede raadpleging in binnen- en buitenland onder patiënten en zorgverleners, is als belangrijkste knelpunt voor het verbeteren van de zorg voor mensen met een systemische auto-immuunziekte “*het tekort aan georganiseerde expertise op het gebied van deze ziekten*” gesignaleerd. Het landelijk expertiseplatform ARCH, welke gesubsidieerd wordt door het reumafonds (<http://actueel.reumafonds.nl/6-miljoen-voor-nationaal-expertisenetwerk-arch/>), heeft sinds december 2017 de werkgroep ARCH ANCA-geassocieerde vasculitis (ARCH AAV) geïnitieerd (ANCA staat voor ‘antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen’). Het doel van ARCH AAV is om een expertiseplatform te organiseren in Nederland om daarmee de zorg voor patiënten met de zeldzame aandoening ANCA-geassocieerde vasculitis (AAV) in Nederland te verbeteren. De nadruk ligt op het organiseren van een expertiseplatform dat ‘de beste zorg, dichtbij huis’ kan leveren. Om dit doel te bereiken, zijn een aantal essentiële ingrediënten nodig volgens de werkgroep ARCH AAV:

- het organiseren van de AAV behandelaars
- het organiseren van de interactie tussen 2^o en 3^o lijn, patiënten en zorgverleners
- het ontwikkelen van primaire instrumenten om de expertise van het platform aan te tonen, zoals bijvoorbeeld consensus over de zorg voor AAV patiënten.

In dit kader heeft ARCH AAV in samenwerking met de wetenschappelijke verenigingen van de professionals, die betrokken zijn bij de zorg voor AAV patiënten, het initiatief genomen voor de ontwikkeling van een consensusdocument over de zorg voor AAV patiënten.

1.2. Doelstelling

De ARCH AAV werkgroep die dit document heeft beschreven, heeft zich tot doel gesteld meer duidelijkheid te verschaffen over de diagnostiek, follow-up en behandeling van AAV patiënten. Het uiteindelijke doel hiervan is het bekorten van de tijd tot het stellen van de juiste diagnose, het tijdig opsporen van complicaties en het tijdig starten met de aangewezen behandeling. Dit document beschrijft de minimale vereisten rondom de diagnostiek, behandeling, zorgorganisatie en zorguitkomsten van AAV patiënten. Dat gebeurt op een wijze die is toegespitst op de dagelijkse praktijk en het streven dit document zo breed mogelijk toepasbaar te maken. In ultimo zal het document voor medici voorgedragen worden aan betrokken wetenschappelijke verenigingen om onderdeel te worden van de professionele standaard van behandelaars betrokken bij de zorg voor AAV patiënten. Dit document zal een essentiële basis vormen voor de verdere ontwikkeling van het expertiseplatform voor AAV binnen ARCH.

De ARCH AAV werkgroep realiseert zich dat in het zorgveld geen consensus bestaat over de nomenclatuur van zorgbeschrijvende documenten (zoals een ‘professionele standaard’, ‘module’, ‘kwaliteitsstandaard’). De naamgeving van dit document is naar analogie van het door de NVR gepubliceerde ‘zorgpad Sclerodermie voor medici’ (2015) en de werkgroep heeft zich daarbij tot doel gesteld om los van de nomenclaturodiscussie deze zorgbeschrijving voor AAV patiënten een zo breed mogelijk gedragen document maken.

1.3. Werkwijze

Begin 2018 heeft de VSOP (Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties Betrokken Bij Erfelijkheidsvraagstukken) de module 'Organisatie van zorg voor patiënten met een Primaire Systemische Vasculitis' voltooid in opdracht van en in samenwerking met de Vasculitis Stichting en het UMC Groningen. Tegelijkertijd is de conceptrichtlijn 'ANCA-geassocieerde vasculitis' vanuit de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NfN) ter becommentariëring aan haar leden voorgelegd. Daarnaast zijn er reeds bestaande nationale en internationale richtlijnen over de diagnostiek en behandeling van 'ANCA geassocieerde vasculitis': de Nederlandse richtlijn 'Diagnostiek Kleinevatenvasculitis' (DKVV), de richtlijn voor de behandeling van AAV patiënten vanuit de British Society of Rheumatology (BSR) en de aanbevelingen voor de behandeling van AAV patiënten vanuit de gezamenlijke European League against Rheumatism (EULAR) en de Association of European kidney specialists (ERA-EDTA). Deze documenten vormen samen met expert opinion van de werkgroepleden van ARCH AAV het fundament voor het beschrijven van een zorgpad voor ANCA-geassocieerde Vasculitis. De ARCH AAV werkgroep heeft hiermee aanbevelingen voor de praktijk opgesteld. De aanbevelingen worden in dit document op zowel medische inhoud als praktische uitvoerbaarheid toegelicht. Echter is dit document geen vervanging van bestaande richtlijnen en wordt regelmatig verwezen naar diezelfde richtlijnen voor specifieke adviezen.

Tijdens de consensusmeeting in juni 2018 zal dit document worden voorgelegd aan professionals, die betrokken zijn bij de zorg van AAV patiënten. In deze meeting worden de discussiepunten t.a.v. de zorg voor AAV patiënten geïnventariseerd om zo de aanbevelingen van dit document aan te scherpen.

Vervolgens zal dit consensusdocument het fundament zijn voor een onderzoek naar praktijkvariatie van de zorg voor AAV patiënten in Nederland. Dit behelst een retrospectief statusonderzoek van een representatieve groep AAV patiënten in academische en niet-academische ziekenhuizen. Hiermee zal inzicht verkregen worden over de huidige zorg voor AAV patiënten in Nederland en kan deze gestaafd worden aan de aanbevelingen van dit consensusdocument.

Tenslotte zal met ondersteuning van ARCH gestreefd worden om inhoudelijke bijdrage en ondersteuning van betrokken wetenschappelijke verenigingen en de patiëntenorganisatie Vasculitis Stichting te vragen. Daarmee zal uiteindelijk een definitief document ter beoordeling en accordering voorgelegd kunnen worden aan de wetenschappelijke verenigingen, o.a. de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Nederlandse Federatie voor Nefrologie, Nederlandse Internisten Vereniging, Nederlandse Vereniging voor Keel-, Neus- en oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd Halsgebied, Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie, Nederlandse Vereniging voor Immunologie (waaronder het College van Medisch Immunologen), Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Nederlands Oogheelkundig Gezelschap, Nederlandse Vereniging voor Pathologie, Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie, Nederlandse Vereniging voor Radiologie.

1.4. Gebruikers document

Dit consensusdocument is bestemd voor ARCH en het expertiseplatform ARCH AAV. Het document zal gedeeld worden met de medisch specialistische beroepsgroepen die AAV patiënten behandelen, de VSOP en de patiëntenorganisatie Vasculitis Stichting.

1.5. Samenstelling werkgroep

Trekkers:

Dr. Y.K.O. Teng, internist-nefroloog, LUMC (voorzitter), namens NfN

Dr. S. W. Tas, internist-reumatoloog, AMC

Dr. A. Rutgers, internist-klinisch immunoloog, UMCG

De heer P.M.J. Verhoeven, patiëntvertegenwoordiger, Vasculitis Stichting

Kern-werkgroepleden:

Prof. Dr. C. Stegeman, internist-nefroloog, UMCG

Dr. E.C. Hagen, internist-nefroloog, Meander Medisch Centrum

Dr. J. Tekstra, reumatoloog, UMCU

Dr. W.J. Bos, internist-nefroloog, Antoniusziekenhuis

Dr. A.E. Hak, internist-klinisch immunoloog, AMC

Dr. P. van Paassen, internist-nefroloog/immunoloog, MUMC+

Dr. M. Kok, reumatoloog, Maasstadziekenhuis

Werkgroepleden:

Dr. I.M. Bajema, patholoog, LUMC

Prof. Dr. R. Goldschmeding, patholoog, UMCU, namens NVVP

Dr. P.L.A. van Daele, klinisch-immunoloog, EMC, namens NVVI

Drs. L. Ho, oogarts, UMCU, namens NOG

De heer J. Veenendaal (patiëntvertegenwoordiger, GPA)

Mevrouw R. van 't Hoff (patiëntvertegenwoordiger, MPA)

Mevrouw E. Veldman (patiëntvertegenwoordiger, EGPA)

Dr. M. Herenius, reumatoloog, Reade, namens NVR

Dr. B. van Dam, internist-nefroloog, MCA

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

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

Dr. J.S. Sanders, internist-nefroloog, UMCG

Dr. J.G.M.C. Damoiseaux, laboratoriumspecialist medische immunologie, namens CMI

CONCEPT

2. DIAGNOSESTELLING

2.1. Uitgangsvragen:

- Wanneer moet de diagnose AAV overwogen worden?
- Welke diagnostiek is nodig bij de verdenking op AAV?
- Welke orgaanspecifieke diagnostiek is nodig bij de verdenking op AAV?
- Welke diagnostiek is minimaal benodigd *na* het stellen van de diagnose?

2.2. Wanneer moet de diagnose AAV overwogen worden?

Een behandelend arts dient bedacht te zijn op het bestaan van een systemische ANCA-geassocieerde vasculitis (AAV) bij febris e.c.i., artritis of artralgie, huidafwijkingen, polymyalgie/myositis, (epi)scleritis, retro/peri-orbitale inflammatie, neuropathie, (microscopische) niet-urologische hematurie, proteïnurie, longinfiltraten of noduli en astma of bovenste luchtwegklachten waaronder poliepen en bloederige crustae die pas op volwassen leeftijd ontstaan. AAV is een zeldzame aandoening zonder pathognomonische kenmerken. Het is dan ook evident dat vaker voorkomende aandoeningen (zoals infecties, maligniteit of andere [vaker voorkomende] auto-immuunziekten) deze symptomatologie kunnen geven en onderdeel van de differentiële diagnostiek moeten zijn.

De arts dient altijd een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek gericht op interne organen, gewrichten, huid, spier- en zenuwstelsel, oog- en KNO gebied te (laten) verrichten, alsmede laboratorium- en ander aanvullend onderzoek, omdat tezamen met andere symptomen en/of verschijnselen de kans op de aanwezigheid van AAV toeneemt.(1, 2)

Voor de verschillende ziekte-entiteiten die vallen onder AAV worden de definities van de Chapel Hill Consensus Conferentie (2012) (3) gebruikt:

- 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 immuuncomplex deposities, voornamelijk in de kleinste vaten, maar soms ook in kleine en middelgrote arteriën. Een necrotiserende glomerulonefritis komt zeer vaak voor. Er is vaak 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 de kleine tot middelgrote vaten, geassocieerd met astma en eosinofilie. Bij een verhoogde ANCA-spiegel is meestal ook sprake van glomerulonefritis.
- Daarnaast werden de specifieke entiteiten 'Renaal-gelimiteerde AAV' en 'KNO-gelimiteerde AAV' benoemd.

Van de bovenstaande ziekte-entiteiten is met name GPA op klinisch gronden goed te onderscheiden van de anderen. Een combinatie van typische verschijnselen (≥ 2) die de verdenking op een AAV, en met name GPA, ondersteunen, zijn:

- Inflammatie in het KNO gebied: (al dan niet pijnlijke) orale ulcera, of purulente, bloederige nasale korstvorming
- Afwijkende thoraxfoto: noduli, infiltraten of caviterende laesies
- Afwijkende urinesediment: microscopische hematurie (niet van urologische origine) met of zonder dysmorphie/erythrocytencilinders
- Histologisch bewezen granulomateuze inflammatie van een arterie of perivasculair gebied

Deze komen overeen met de ACR-criteria (4), waarbij dient te worden opgemerkt dat classificatiecriteria ontwikkeld zijn om homogene patiënt populaties voor studies te genereren en niet voor het stellen van een klinische diagnose. In het algemeen geldt dat classificatiecriteria laag sensitief zijn voor klinische diagnostiek.

Omdat de aanwezigheid van ANCA bepalend kan zijn voor de diagnose en prognose bij AAV patiënten, dienen ANCA testen overwogen te worden bij de volgende klinische verschijnselen.(5)

- Afwijkend urinesediment passend bij een glomerulonefritis, in het bijzonder bij een snel-progressieve glomerulonefritis
- Pulmonale hemorragie, in het bijzonder bij een pulmono-renaal syndroom
- Cutane vasculitis met systemische verschijnselen
- Multipele long noduli
- Chronisch, destructieve ziekte van bovenste luchtwegen
- Langer bestaande sinusitis of otitis
- Subglottische tracheastenose
- Mononeuritis multiplex of andere onverklaarde perifere polyneuropathie
- Retro-orbitale massa
- Scleritis

2.3. Welke diagnostiek is nodig bij de verdenking op AAV?

2.3.1. Aanbevelingen minimale diagnostiek bij verdenking AAV

Fysische diagnostiek:

- Anamnese & lichamelijk onderzoek gericht op systemische AAV activiteit

Aanvullend onderzoek:

- Volledig bloedbeeld, inclusief leukocytendifferentiatie
- Inflammatieparameters: BSE, CRP
- Ureum, kreatinine, natrium, kalium, calcium, fosfaat, albumine, glucose
- Leverchemie: ASAT, ALAT, GGT, AF, bilirubine
- ANCA testen middels antigeen-specifieke immuno-assays voor MPO- en PR3-ANCA
- Urinesediment incl. kreatinine, totaal eiwit, natrium, eiwit/kreat ratio
- Bij afwijkend urinesediment zijnde de aanwezigheid van erythrocyturie/leukocyturie/proteinurie/(micro)albuminurie
 - 24-uurs urine: kreatinine, totaal eiwit, natrium
 - microscopische beoordeling geïndiceerd
- Thoraxfoto
- Er dient gestreefd te worden naar een histopathologisch bewijs voor de aanwezigheid van vasculitis in een aangedaan orgaan (nierbiopt, longbiopt, neusbiopt, huidbiopt).
- Bij patiënten met een (nieuwe) diagnose AAV wordt aanbevolen de ziekte te classificeren naar het type AAV (3, 6) met daarbij het serologische ANCA type.

2.3.2. Toelichting minimale diagnostiek bij verdenking AAV

De Nederlands richtlijn voor Diagnostiek van Kleine Vaten Vasculitis (DKVV) (1) geeft uitgebreide aanbevelingen op welke manier de diagnostiek benaderd moet worden. In dit document is gekozen om de minimaal noodzakelijk diagnostiek te beschrijven voor zowel het stellen van de diagnose AAV als het classificeren van de ziekte. Dit laatste omdat het subtype AAV in belangrijke mate zowel prognostische als therapeutische consequenties kan hebben, voornamelijk in de follow-up van de behandeling en orgaanspecifieke betrokkenheid.

In lijn met deze definities heeft het Europees Medicijn Agentschap (EMA) een algoritme geadapteerd voor de juiste classificatie van AAV patiënten in het kader van interventiestudies met nieuwe medicijnen.(6) Op basis van kliniek, histologie en ANCA testen worden AAV patiënten deductief geclassificeerd als eGPA, GPA of MPA.

Ten behoeve van ANCA testen wordt gerefereerd aan een recent consensus statement (5) waarbij hoog-kwalitatieve immunoassays gebruikt kunnen worden als screeningsmethode. Een tweede antigeen-specifieke immuno-assay of indirecte immunofluorescentie (IIF) test kan worden overwogen bij een negatieve testuitslag en hoge klinische verdenking (om sensitiviteit te verhogen) of in geval van lage ANCA spiegels (om specificiteit te verhogen).

Samenvattend kunnen AAV patiënten onderverdeeld onder de volgende classificerende diagnoses (tabel 1):

Tabel 1 AAV geïnclassificeerd

Kliniek	ANCA subtype			
		PR3 +	MPO +	Negatief
eGPA		PR3+ eGPA	MPO+ eGPA	ANCA- eGPA
GPA		PR3+ GPA	MPO+ GPA	ANCA- GPA
MPA		PR3+ MPA	MPO+ MPA	ANCA- MPA

2.4. Welke orgaanspecifieke diagnostiek is nodig bij de verdenking op AAV?

2.4.1. Aanbevelingen minimale diagnostiek bij verdenking AAV - orgaanspecifiek

Algemeen: Bij een verdenking op AAV vanwege een orgaanspecifiek symptoom dient altijd een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek verricht te worden, alsmede laboratorium- en ander aanvullend onderzoek, omdat tezamen met andere symptomen en/of verschijnselen de kans op de aanwezigheid van AAV toeneemt.

Nieren: Renale betrokkenheid, activiteit en chronische schade bij AAV is middels nierbiopsie goed vast te stellen en dient te worden overwogen, tenzij op een minder belastende wijze histologisch bewijs voor vasculitis verkregen kan worden.

Longen: Gedetailleerd aanvullend onderzoek middels HRCT-thorax en/of een bronchoalveolaire lavage wordt aanbevolen. Een chirurgisch longbiopt (VATS) kan overwogen worden, tenzij op een minder belastende wijze bewijs voor vasculitis verkregen kan worden.

KNO: Uitgebreid, non-invasief KNO-onderzoek wordt aanbevolen waarbij afhankelijk van de vermoede KNO-lokalisatie audiologisch onderzoek, gedetailleerd beeldvormend onderzoek (CT, MRI), of endoscopisch onderzoek van het betreffende gebied noodzakelijk is.

Indien aanvullend KNO-onderzoek verdacht is voor AAV wordt naast ANCA-testen een goed gericht biopt voor histologisch onderzoek aanbevolen. Er dient bij voorkeur gebiopteerd te worden wanneer de patiënt (nog) vrij is van systemische corticosteroïdmedicatie en/of immuunsuppressie. Daarnaast dient een diepe neuskweek afgenomen te worden om *S. aureus* dragerschap aan te tonen dan wel uit te sluiten.

Perifeer zenuwstelsel: Neurologische evaluatie met EMG onderzoek wordt aanbevolen. Indien deze afwijkend zijn, kan een gericht spier-zenuwbiopsie overwogen worden tenzij op een minder belastende wijze bewijs voor vasculitis verkregen kan worden.

Huid: Een huidbiopsie heeft een zeer gunstige risk-benefit en wordt daarom sterk aanbevolen. Cutane vasculitis van kleine vaten uit zich het meest in palpabele purpura, petechiën, splinterbloedingen, pustels en urticariële laesies. Immunofluorescentie onderzoek kan helpen in de differentiaal diagnose van kleine vaten vasculitis.

Gewrichtsklachten: Radiologie is meestal niet zinvol.

Oog & Orbita: Oogheelkundig onderzoek wordt aanbevolen bij klachten, omdat een vasculitis in principe alle structuren van de orbita kan aantasten.

Gastro-intestinaal: Endoscopisch onderzoek met bipten is slechts beperkt zinvol, omdat vaak verschillende, niet-specifieke bevindingen worden gevonden die niet bijdragen om specifiek de diagnose AAV te stellen.

Myalgie/myopathie: Indien er sprake is van ernstige spierzwakte kan een huid-spier-fasciebiopsie overwogen worden, tenzij op een minder belastende wijze histologisch bewijs voor vasculitis verkregen kan worden. De opbrengst van een *blind* spierbiopsie als screeningmethode voor het stellen van de diagnose vasculitis is minder dan 30% en derhalve niet aan te bevelen.

Centraal zenuwstelsel: Neurologische evaluatie met gedetailleerde beeldvorming middels MRI-MRA wordt aanbevolen en kan aangevuld worden met liquoronderzoek.

2.4.2. Toelichting minimale diagnostiek bij verdenking AAV – orgaanspecifiek

Er is een Nederlandse richtlijn ‘Diagnostiek Kleine Vaten Vasculitis’ (1) waarin uitgebreide adviezen worden gegeven voor orgaanspecifieke diagnostiek bij patiënten met een verdenking op een kleinevatenvasculitis, waaronder AAV valt. Voor het huidige consensusdocument hebben we de aanbevelingen van de DKVV-richtlijn toegespitst op AAV patiënten.

Orgaanspecifieke symptomen komen in verschillende frequenties voor bij AAV patiënten. Onderstaande frequenties zijn de cumulatieve incidenties in verschillende EUVAS studies (CYCLOPS, NORAM, CYCAZAREM, MEPEX, WEGENT) (tabel 2 en 3).

Tabel 2 Orgaanspecifieke symptomen bij GPA en MPA (7)

Orgaan	GPA	MPA
Nier	77%	97%
Long	67%	47%
KNO	84%	21%
Oog	39%	14%
Huid	30%	20%
Neuropathie	28%	19%

Tabel 3 Orgaanspecifieke symptomen bij eGPA (8)

	ANCA+ eGPA	ANCA- eGPA
Glomerulonefritis	29%	9%
Neuropathie	79%	57%
Astma	100%	100%
Eosinofilie	100%	100%
Pulmonale hemorrhagie	4%	4%
KNO	81%	88%
Pulmonale infiltraten	45%	61%
Cardiale betrokkenheid	14%	30%

2.4.2.a Nieren

Nierbetrokkenheid bij een patiënt die zich presenteert met AAV komt zeer frequent voor en uit zich in (microscopische) hematurie, doorgaans van glomerulaire oorsprong, 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. Het aantonen van ANCA met specificiteit voor proteïnase-3 (PR3-ANCA) of myeloperoxidase (MPO-ANCA) in het serum van een patiënt met erythrocyturie en proteïnurie met een progressieve nierfunctiestoornis, heeft een zeer hoge sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van de diagnose AAV.

Het verkrijgen van een nierbiopt kan in belangrijke mate bijdragen aan de diagnose AAV, 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 waarbij 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.

Een ander argument om een nierbiopsie te verrichten, is de twijfel over prognose en reversibiliteit van de functionele renale afwijkingen bij een patiënt die niet of matig op de ingestelde therapie reageert, waarbij een nierbiopt een van de argumenten is voor het intensiveren of staken van intensieve (immunosuppressieve) therapie.

In sommige gevallen kan overwogen worden om de nierbiopsie achterwege te laten. De combinatie van erythrocyturie, proteïnurie met een 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 moet 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, $\leq 0,2\%$ kans op verlies van een nier). Een gestoorde stolling, hypertensie, anatomische variatie, liggingsvariaties of cysten in de nieren zijn contra-indicaties voor een nierbiopsie.

Tot slot dient het nierbiopt op gestructureerde en gestandaardiseerde wijze beoordeeld en verslagen te worden bij voorkeur door een in de nefropathologie gespecialiseerde patholoog.

2.4.2.b. Longen

Pulmonale problemen bij AAV zijn te onderscheiden in adult-onset astma bij eGPA, infiltratieve afwijkingen (soms met holtevorming) bij (e)GPA en diffuse alveolaire hemorrhagie bij voornamelijk GPA en MPA. Klachten variëren van dyspnoe, chronisch hoesten met soms geringe hemoptoë tot massale hemorrhagie. Hierbij dient men zich te realiseren dat de ANCA testen bij slechts 40% van de eGPA patiënten positief uitvalt. (9)

Hemoptoë wordt in de algemene longartsenpraktijk slechts zeer zelden veroorzaakt door een pulmonale vasculitis (waarschijnlijk < 1%), maar veel vaker door een infectie, lekkage vanuit een pathologische tak van de arteriae bronchiales, longmaligniteit, longembolie of andere oorzaak. Bij naar schatting 1/3 van de patiënten met intra-alveolair bloedverlies ten gevolge van een kleinevaten-vasculitis van de long is er geen sprake van het ophoesten van macroscopische hoeveelheden bloedig sputum, maar kan alveolaire hemorragie wel worden aangetoond bij bronchoscopie en/of bronchoalveolaire lavage. De belangrijkste pulmonale klachten en verschijnselen zijn opgesomd in tabel 4. Centraal binnen de diagnostiek staat dan ook een HRCT-thorax, een bronchoalveolaire lavage en eventueel een video assisted thoracic surgery (VATS).

Tabel 4 . De belangrijkste pulmonale klachten en verschijnselen, eventueel o.b.v. aanvullend onderzoek, die kunnen wijzen op een vasculitis in de long

1	aanhoudende (> 1 week) en onverklaarde hemoptoë (meestal niet-massaal; kan progressief zijn)
2	diffuse alveolaire beschaduwing op X-thorax in combinatie met anemie en/of discrepante (verhoogde) diffusiecapaciteit van de long voor koolmonoxide (Dl _{CO})
3	(caviterende) nodules (m.n. wanneer gerelateerd aan vaten) en/of consolidatie(s)/infiltra(a)t(en) > 1 maand bestaand
4	hemorragisch spoelvocht en/of ³ 20% siderofagen bij bronchoalveolaire lavage (lege artis uitgevoerd) (10)
5	endobronchiale pathologie bestaande uit ulceratieve tracheobronchitis, inflammatoire pseudotumor en/of stenose(s) (subglottis en/of segmenteel)
6	therapieresistent en/of op latere leeftijd ontstaan van astma met eosinofilie en zonder kenmerken van atopie
7	verlaagde waarde van het inspiratoire volume in 1 seconde (FIV1) (~ hoge obstructie)

Screening naar de mogelijkheid van een pulmonale vasculitis (doorgaans middels een conventionele röntgenfoto) dient te worden overwogen bij de volgende klachten of symptomen buiten de long:

- ANCA-geassocieerde purpura en splinterbloedingen van de huid (zie ook §2.4.2.e over huid);
- KNO-afwijkingen verdacht voor de ziekte GPA (zie ook §2.4.2.c over KNO);
- Nierafwijkingen verdacht voor ANCA, anti-GBM, of immunocomplexgeassocieerde systemische vasculitis (zie ook §2.4.2.a over nieren);
- Scleritis en retinale vasculopathie (zie ook §2.4.2.g over oog);
- Multipole mononeuropathie (zie ook §2.4.2.d over zenuwstelsel).

2.4.2.c. KNO

Afwijkingen van het KNO gebied komen vooral voor bij het subtype (e)GPA van de AAV. De volgende KNO -afwijkingen zijn in *afnemende* graad suggestief voor GPA:

- Graad-4: Een inwendig pijnlijke verstopte, soms rood-gezwollen neus OF hobbelig rood tandvles OF bloederig neussecreet, bloederige nasale korstvorming
- Graad-3: Stridor met heesheid, in enkele dagen 'spontaan' ontstaan

- Graad-2: Geïsoleerd subacuut gehoorverlies OF pijnlijke zweren in de mond OF chronische nasale korstvorming
- Graad-1: Chronische ontsteking van de neus(bijholten) en/of (liever van één dan van beide) oren

Dit document houdt zich aan de aanbevelingen conform de Nederlandse richtlijn DKVV (1):

- Komt men bij de behandeling van patiënten bij toeval items met de waardering graad-3-respectievelijk graad-2-afwijkingen op het spoor, dan is verwijzing naar de KNO-arts geïndiceerd.
- Hoopt of verwacht men dat de KNO-arts een 'GPA bewijzend' of een 'goed bij GPA passend' biopt kan nemen, dan dient men tot het moment van de biopsie bij voorkeur af te zien van systemische corticosteroïdmedicatie, aangezien daardoor in één tot enkele dagen uit een neusbiopsie kenmerkende histologische items kunnen worden verdreven. Meent men, gezien de ernst van het algemene beeld, corticosteroïdmedicatie niet of nauwelijks te kunnen uitstellen, dan dient de verwijzing naar de KNO-arts een spoedverwijzing te worden ('vandaag nog'), om de mogelijkheid van een betrouwbaar biopsie niet te verliezen.
- Wanneer men vermoedt dat er bij een patiënt mogelijk sprake is van GPA dient het KNO-onderzoek te worden uitgebreid met gericht aanvullend onderzoek. Afhankelijk van de vermoede lokalisatie van de GPA-activiteit zal dat aanvullende onderzoek bestaan uit bijvoorbeeld uitgebreider audiologisch onderzoek, gedetailleerd beeldvormend onderzoek (CT, MRI), endoscopisch onderzoek van het betreffende gebied.
- GPA activiteit komt het vaakst voor in de neus (en omgeving). Een goed KNO-onderzoek op GPA dient daarom altijd endoscopisch onderzoek van de gehele neus, tot in de nasopharynx, te omvatten.
- Wanneer het aanvullende onderzoek het vermoeden op GPA lijkt te ondersteunen dient naast oriënterend bloed- en urineonderzoek ook:
 - een ANCA-test te worden aangevraagd, en
 - dient een goed gericht biopsie genomen te worden voor histologisch onderzoek (1), en
 - dient een diepe neuskweek afgenomen te worden om *S. aureus* dragerschap aan te tonen dan wel uit te sluiten en
 - tevens dient verwijzing plaats te vinden naar een internist of reumatoloog voor aanvullende beoordeling van eventuele vasculitis elders in het lichaam.

2.4.2.d. Perifeer zenuwstelsel

Pijn wordt in 90% van de gevallen als belangrijkste symptoom genoemd als bij vasculitis van het perifere zenuwstelsel. Bij AAV patiënten wordt klassiek een mononeuritis multiplex gezien wat een aandoening is waarbij zowel motorische als sensibele zenuwen zijn aangedaan. Aanvankelijk is de aandoening asymmetrisch, maar in de loop van tijd worden de symptomen steeds meer symmetrisch qua verdeling en begint het symptomencomplex op een polyneuropathie te lijken. Daarom worden bij

AAV vaak een ‘multipale mononeuropathie’ gezien (oftewel een mononeuritis van verschillende, aparte zenuwen) en is een asymmetrische polyneuropathie de meest voorkomende vorm van polyneuropathische vasculitis. Een ‘gewone’ symmetrische sensomotorische polyneuropathie kan soms door een vasculitis veroorzaakt worden, omdat een wat langer bestaande multipale mononeuropathie door meedoen van meerdere zenuwen niet meer te onderscheiden kan zijn van een asymmetrische distale polyneuropathie. Daarentegen is een zuiver motorische polyneuropathie *niet* het gevolg van een vasculitis van het perifere zenuwstelsel (sensitiviteit van 0,6% voor vasculitis), evenals het bestaan van hoofdzakelijk klachten aan de bovenste extremiteiten (5%), een pleiocytose (4%) of verhoogd liquor eiwit >1,1g/L (4%).(11)

De diagnose polyneuropathische vasculitis kent drie stappen. Eerst dient klinisch te worden vastgesteld dat het gaat om het beeld van een (meestal pijnlijke) polyneuropathie. Ten tweede wordt bevestiging gezocht van aantasting van perifere zenuwen middels uitgebreid EMG-onderzoek. Hierbij wordt meteen gekeken of het gaat om een multipale mononeuropathie of een (asymmetrische) sensorische/motorische/sensomotorische polyneuropathie. Vasculitis geeft sensomotorische of sensibele, axonale afwijkingen die multifocaal, asymmetrisch of symmetrisch kunnen voorkomen. Zeldzaam kan ook (axonaal) conductie block gevonden worden. Een demyeliniserende of een puur motorisch neuropathie past niet bij vasculitis. Een normaal EMG van de aangedane zenuwen verricht >2 weken na het ontstaan van de klachten sluit een vasculitis van het perifeer zenuwstelsel redelijkerwijs uit. Een multifocale, asymmetrische en/of ernstige neuropathie heeft een uitgebreide differentiaaldiagnose waarvoor neurologische expertise noodzakelijk is.

Als bij het klinisch beeld van een mononeuropathie middels EMG (subklinische) aantasting van meerdere zenuwen wordt aangetoond is er dus sprake van een multipale mononeuropathie en de kans op vasculitis als oorzaak duidelijk gestegen. De derde stap bestaat uit histologische bevestiging middels een (spier-) zenuwbiopsie. Deze diagnostische stap dient alleen overwogen te worden als op geen andere manier de diagnose AAV bevestigd kan worden. Het aantonen van een vasculitis van een perifere zenuw middels biopsie wordt nog steeds als de gouden standaard gezien voor het stellen van de diagnose polyneuropathische vasculitis. Het advies is om een klinisch en elektrofysiologische aangedane zenuw te biopsieren. In de meeste gevallen betreft dit de n. peroneus superficialis of n. suralis. Ook zenuwechografie kan gebruikt worden om een geschikte locatie voor biopsie te selecteren. Bij zenuwechografie kan zenuwhypertrofie en/of hypervascularisatie gevonden worden. Het gelijktijdig verrichten van een zenuw/spierbiopsie verhoogt de kans op een histologische diagnose en dient daarom de standaard te zijn.

Om de diagnostische zekerheid van een vasculitis neuropathie te classificeren en daarmee de noodzaak voor een zenuwbiopsie af te wegen, kan gebruik gemaakt worden van de Brighton criteria (tabel 5).(12) Een vasculitis van het perifeer zenuwstelsel wordt klinisch waarschijnlijk geacht wanneer er sprake is van:

- klinische of EMG afwijkingen passend bij een perifere neuropathie
- klinische presentatie met:
 - o multifocale of asymmetrische presentatie
 - o sensibele of sensomotorische afwijkingen
 - o benen>armen aangedaan
 - o pijn
 - o een of meer acute episoden van klachten

Tabel 5 Brighton criteria voor vasculitis van het perifeer zenuwstelsel

Level 1 diagnose (goud standaard)	Histopathologische aanwezigheid van vasculitis in zenuwbipt
Level 2 diagnose	Klinisch waarschijnlijke vasculitis van het perifeer zenuwstelsel Histopathologische aanwezigheid van vasculitis in bipt elders (zoals huid, spier) ANCA positieve serologie zonder andere verklaring
Level 3 diagnose (minimum criteria)	Klinisch waarschijnlijke vasculitis neuropathie Geen histopathologische aanwezigheid van vasculitis in zenuwbipt of elders

Op basis van de Brighton criteria kan de diagnose AAV bij patiënten met louter betrokkenheid van perifeer zenuwstelsel alleen met zekerheid gesteld worden als er histopathologisch bewijs is. In het merendeel van de AAV patiënten is echter de diagnose op een andere manier gesteld en/of bevestigd.

2.4.2.e. Huid

Bij patiënten met palpabele purpura moet men altijd denken aan vasculitis. Bij kleinevatenvasculitis zijn met name de volgende verschijnselen te vinden: palpabele purpura, petechiën, splinterbloedingen, en urticariële laesies. De verschillende vormen van huidefflorescenties bieden echter geen aanknopingspunt voor het discrimineren tussen geïsoleerd cutane of systemische vasculitis.

Bij geïsoleerde cutane vasculitis is een verhoogde bloedbezinking, een niet-specifieke bevinding, die dus *niet* per se pleit voor de aanwezigheid van systemische vasculitis. Neurologische verschijnselen in de vorm van multipele mononeuropathie en glomerulonefritis zijn juist *wel* geassocieerd met een onderliggende systeemaandoening, zoals bijv. systemische vasculitiden, bindweefselziekten en cryoglobulinemie. Aangezien een geïsoleerde cutane vasculitis een voorbode van een systeemvasculitis kan zijn, is het zinvol na 2-3 maanden het klinisch, bloed en urine onderzoek te herhalen om vroegtijdig systemische uitbreiding op het spoor te kunnen komen.(13)

Een huidbipt heeft een zeer gunstige risk-benefit ratio en kan derhalve laagdrempelig uitgevoerd worden bij patiënten met huidafwijkingen verdacht voor een vasculitis. Immunofluorescentie onderzoek van het huidbipt is van grote toegevoegde waarde voor de differentiële diagnostiek van verschillende vormen van (systemische) vasculitis.(14, 15)

2.4.2.f. Gewrichtsklachten

Zowel artralgieën als artritis kunnen een begeleidend symptoom en daarmee ook de eerste uitingsvorm zijn van een systemische vasculitis.

Meestal komt bij vasculitis een mono/oligoartritis voor, die niet zeer op de voorgrond staat en niet past in het patroon van een reumatoïde artritis (RA) of artritis psoriatica. Bij het ontstaan van artralgieën of artritis in combinatie met petechiën of purpura is de kans aanwezigheid van vasculitis

sterk verhoogd, en dient specialistisch onderzoek plaats te vinden ter bevestiging c.q. uitsluiting en verdere classificatie van vasculitis.

Bij in korte tijd (enkele weken tot maanden) ontstaan van artralgieën of artritis in combinatie met neuropathische klachten is de kans op aanwezigheid van vasculitis sterk verhoogd, en dient specialistisch onderzoek plaats te vinden ter bevestiging c.q. uitsluiting en verdere classificatie van vasculitis.

2.4.2.g. Oog & orbita

Een vasculitis kan in principe alle structuren van de orbita aantasten en er zou dus bij iedere oogheelkundige ontstekingsaandoening aan vasculitis gedacht moeten worden. De meest voorkomende oculaire verschijnselen bij AAV patiënten zijn (epi)scleritis, dacrocystitis of orbitale pseudotumor. Het blijkt het niet goed mogelijk voorspellende waarden aan symptomen van oogheelkundige vasculitis te verbinden. De frequentie van de primaire vasculitiden is echter zeer laag. Een ontstekingsproces van de orbita, een scleritis al of niet in combinatie met perifere ulceratieve keratitis, een specifieke conjunctivitis, (epi)scleritis, uveïtis, retinale vasculitis, dacryoadenitis en dacryocystitis/dacryostenose kan duiden op één van de vasculitissyndromen. Bij GPA patiënten komt een necrotiserende scleritis het meest voor en wordt tot 15% van de presentaties (uiteindelijk) een GPA gediagnosticeerd. Ongeveer 8-15% van de patiënten met uiteindelijke diagnose GPA presenteren zich met een oogheelkundige afwijking.

Bij iedere patiënt met verdenking op oogheelkundige GPA is een (periodieke) oogheelkundige evaluatie op zijn plaats. Het oogheelkundig onderzoek dient naast bepaling van de visus, de oogdruk en onderzoek van voor- en achtersegment ook een oriënterende evaluatie van de oogbewegingen en de traanwegen te omvatten. Bij afwijkingen kan het onderzoek worden uitgebreid met fluorescentie-angiografie en andere beeldvormende technieken als ultrasonografie, CT-scan en MRI en zo mogelijk een biopsie. Bij retro-orbitale processen is beoordeling van een MRI en eventuele biopsie door een expert van groot belang en verdient verwijzing naar een gespecialiseerd centrum .

2.4.2.h. Gastro-intestinaal

De frequentie van voorkomen van gastro-intestinale lokalisatie bij ANCA-geassocieerde systeemvasculitiden varieert van 10-24% bij GPA, 30-56% bij MPA en 20-50% bij eGPA. Daarnaast wordt bij 40-50% van de IBD patiënten een positieve P-ANCA in een IIF test met, afhankelijk van het gebruikte test-systeem, een laag positieve PR3-ANCA gevonden.(16, 17) Belangrijkste klachten vasculitis tractus digestivus (18, 19):

Buikpijn	97%
Misselijkheid en braken	34%
Diarree	27%
Melena-bloedbraken	16%
Rectale bloeding	6%.

Endoscopie bij een patiënt met een gastro-intestinale vasculitis kan verschillende bevindingen opleveren. De beelden zijn verder niet specifiek voor de diagnose AAV en kunnen lijken op ziekte van Crohn (grillige ulcera zoals bij PAN, ziekte van GPA of ziekte van Behçet), aspecifieke gastritis of duodenitis (syndroom van Henoch-Schönlein, RA-geassocieerde vasculitis).

2.4.2.i. Zeldzamere symptomatologie

Myalgie/myopathie

Myopathische afwijkingen kunnen direct het gevolg zijn van inflammatoire vasculaire afwijkingen (in dat geval wordt gesproken van myositis), maar ook secundair aan de neurogene afwijkingen die kunnen optreden bij vasculitis. Myopathie is slechts zeer zelden een presenterend symptoom van AAV. Vaker is de diagnose AAV op een andere manier reeds vastgesteld en is een spierbipt alleen behulpzaam indien de diagnose systeemvasculitis niet op een andere manier kan worden gesteld. Hierbij moet opgemerkt worden dat de opbrengst van een *blind* spierbipt als screeningmethode voor het stellen van de diagnose vasculitis in brede zin minder dan 30% zelfs wanneer het bipt aan voldoende kwaliteitscriteria voldoet (1) en dus niet aan te bevelen is.

Centraal zenuwstelsel

Betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel is zeer zelden een presenterend symptoom van AAV. Indien het centraal zenuwstelsel betrokken is, betreft dit m.n. hersenzenuwuitval. Cerebrale vasculitis is slechts zeer zelden een uiting van AAV. Over de diagnostiek van cerebrale vasculitis blijkt dat, uitgezonderd een hersenbiopsie, er geen onderzoek is op grond waarvan de diagnose met zekerheid gesteld kan worden. Ook blijkt dat de beschreven klinische verschijnselen geenszins specifiek zijn voor de diagnose en dat de kans dus groot is dat tijdens het aanvullend onderzoek een andere diagnose dan vasculitis wordt gesteld. Het is dan ook belangrijk dat tijdens het diagnostisch proces wordt overwogen of er sprake is van een systemische vasculitis.

In het algemeen moet cerebrale vasculitis overwogen worden als een patiënt zich presenteert met nieuwe neurologische symptomen geassocieerd met ischemische of hemorragische laesies van verschillende ontstaansmomenten en in verschillende stroomgebieden op MRI-hersenen. Het begin van de symptomen is meestal subacuut of chronisch. De symptomatologie van cerebrale vasculitis kan worden ingedeeld in twee grote groepen. Ten eerste een diffuus encefalopathisch beeld met onder andere een veranderd of gedaald bewustzijn, soms epilepsie en tekenen van intracraniale drukverhoging (papiloedeem). Ten tweede focale neurologische uitval zoals een hemiparese en/of afasie, of een ruggenmergsyndroom met tetraparese, vaak ook gepaard gaande met hoofdpijnklachten. Geen van de gevonden symptomencomplexen is uniek voor cerebrale vasculitis. In absolute zin is hoofdpijn (70%) het meest voorkomende maar nooit het enige symptoom. Wel lijkt uit de literatuur naar voren te komen dat er eigenlijk altijd een subacuut beginnende, progressief toenemende neurologische uitval is voordat de diagnose cerebrale vasculitis wordt gesteld. Subacuut in deze context betekent het ontstaan van symptomen in dagen tot weken in tegenstelling tot acuut in minuten tot enkele uren.

Het is aan te bevelen vooraf te overleggen met (en patiënt over te plaatsen naar) een centrum met voldoende neurologische, neurochirurgische en neuropathologische expertise in het stellen van de diagnose (cerebrale) vasculitis.

2.5. Welke diagnostiek is minimaal benodigd na het stellen van de diagnose AAV?

2.5.1. Aanbevelingen minimale diagnostiek na het stellen van de diagnose AAV

Fysische diagnostiek:

- Anamnese & lichamelijk onderzoek gericht op systemische AAV activiteit

Aanvullend onderzoek:

- Nadat de diagnose AAV is gesteld, heeft het nemen van bipten uit andere organen geen meerwaarde.
- Het wordt aanbevolen om *S. aureus* dragerschap aan te tonen dan wel uit te sluiten, met name bij patiënten met KNO betrokkenheid.
- Het wordt aanbevolen om bij hoog risico patiënten middels een mantoux of quantiferon test een (doorgemaakte) TB infectie en middels serologie een (doorgemaakte) virale hepatitis en HIV aan te tonen dan wel uit te sluiten.

2.5.2. Toelichting minimale diagnostiek na het stellen van de diagnose AAV

AAV kan zich als systemische aandoening manifesteren maar ook gelimiteerd kan zijn tot een orgaan. Recidieven zijn frequent en manifesteren zich niet altijd in hetzelfde orgaan als ten tijde van de diagnose. Na het stellen van de diagnose AAV, dient diagnostiek zich te richten op het vervolgen van de ziekteactiviteit, het detecteren van nieuwe opvlammingen en toxiciteit van de therapie. De mate van systemische betrokkenheid van AAV is de belangrijkste leidraad om therapie te bepalen. Derhalve dient een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek verricht te worden, alsmede laboratorium- en ander aanvullend onderzoek geïndiceerd bij AAV patiënten die zich presenteren met symptomen gelimiteerd tot één orgaansysteem. Het is van belang te realiseren dat deze diagnostiek belemmerd wordt door het gebruik van systemische immuunsuppressie.

Omdat behandeling van aureus-dragerschap geassocieerd is met een verminderde frequentie van ziekte-relapse in AAV patiënten, is de diagnostiek hiernaar nuttig losstaand van de immuunsuppressieve behandeling van AAV patiënten.(20) Omdat infectieuze reactivaties bekende complicaties van intensieve steroïdbehandeling en immuunsuppressie zijn, is screening voor (doorgemaakte) TB infectie, virale hepatitis en HIV te overwegen bij hoog risico patiënten.

3. FOLLOW-UP

3.1. Uitgangsvraag

- Welke diagnostiek is minimaal aanbevolen voor de follow-up van AAV patiënten?

3.2 Welke diagnostiek is minimaal aanbevolen voor de follow-up van AAV patiënten?

3.2.1. Aanbevelingen minimale diagnostiek voor follow-up AAV patiënten

Fysische diagnostiek:

- Anamnese & lichamelijk onderzoek gericht op systemische AAV activiteit gebruik makend van een gevalideerd hulpmiddel zoals de Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS-versie 3)

Aanvullend onderzoek

- Bloedbeeld: Hb/MCV, leukocyten (op indicatie leukocytdifferentiatie, trombocyten)
- Inflammatieparameters: BSE, CRP
- Ureum, kreatinine, ALAT
- Op indicatie bij renale betrokkenheid: natrium, kalium, calcium, fosfaat, albumine
- Op indicatie bij steroïdgebruik: glucose
- Urinesediment: kreatinine, totaal eiwit, natrium, albumine/kreat ratio
- Bij afwijkend urinesediment (erythrocyturie/leukocyturie/proteïnurie/(micro)albuminurie):
 - 24-uurs urine: kreatinine, totaal eiwit, natrium
- ANCA spiegel: bij renale betrokkenheid elk half jaar of vaker op indicatie

3.2.2. Aanbevelingen voor orgaan-specifiek aanvullend onderzoek bij follow-up

Slechts indien er sprake is van betrokkenheid van:

- Gewrichten: overweeg reumatologische evaluatie dan wel medebehandeling
- Myalgie/myopathie: creatininekinase bepalen en overweeg reumatologische evaluatie indien een andere diagnose dan AAV wordt vermoed
- Huid: dermatologische evaluatie (m.n. op non-melanoma huidmaligniteiten) op indicatie
- Oog & Orbita: structureel, gericht oogheelkundig onderzoek

- Gastro-intestinaal: op indicatie nadere diagnostiek
- Longen: structurele pulmonale evaluatie
- KNO: voornamelijk op geleide van klachten is non-invasief KNO-onderzoek aan te bevelen afhankelijk van de vermoede KNO -lokalisatie
- Nieren: structureel nefrologische evaluatie
- Centraal zenuwstelsel: neurologische evaluatie
- Perifeer zenuwstelsel: structureel neurologische evaluatie op het optreden van neuropathie

3.2.3. Aanbevelingen t.a.v. risicomanagement i.h.k.v. immuunsuppressie

- Mesna kan overwogen worden bij AAV patiënten die worden behandeld met cyclofosfamide indien zij een hoog risico op blaastoxiciteit hebben (bijv. gestoorde blaasontleding, blaasretentie of recidiverende cystitis). Het structureel vervolgen van het urinesediment helpt bij het detecteren van blaastoxiciteit.(2, 21)
- PCP profylaxe middels cotrimoxazol is geïndiceerd bij alle AAV patiënten die behandeld worden met prednisolon >10mg/dag.(2) Een alternatief met pentamidine inhalaties of atovaquon kan overwogen worden.
- Het wordt aanbevolen de serum immuunglobulines vooraf aan het starten van iedere nieuwe cyclus rituximab te meten of op indicatie.
- Het wordt aanbevolen om AAV patiënten te screenen op maligniteiten volgens de landelijke screeningsprogramma's voor baarmoederhalskanker, borstkanker en darmkanker.
- Het wordt aanbevolen om AAV patiënten te vaccineren tegen pneumococcon infecties en seizoensgebonden influenza.
- Het kan overwogen worden om AAV patiënten voor hepatitis B te vaccineren.
- Het kan overwogen worden om vrouwelijke AAV patiënten voor HPV te vaccineren.

3.2.4. Aanbeveling t.a.v. screening comorbiditeit

- Osteoporoseprofylaxe:
 - start/continueer onderhoudsdosering Ca/D suppletie
 - Geen bisfosfonaat, tenzij:
 - * langdurig prednisolon > 15mg/dag + prevalent fractuur

* prednisolon tussen 7,5-15mg/dag & (postmenopausaal of leeftijd >70jr)

* prednisolon tussen 7,5-15mg/dag & afhankelijk van botdichtheidsmeting

- streef ernaar de zo laag mogelijke, effectieve dosis prednisolon, gericht op het uiteindelijk geheel staken

- een eGFR<35ml/min is een contra-indicatie voor het geven van bisfosfonaten

- Anti-proteïnuretische behandeling en cardiovasculair risico management:
 - Statine bij LDL > 2,5
 - ACEi/ARB + antihypertensiva:
 - Bloeddruk \leq 130/80 indien proteïnurie < 1 g / dag
 - Bloeddruk \leq 125/75 indien proteïnurie > 1 g / dag
 - Zoutbeperking 85 mmol natrium/dag
 - Stoppen met roken
- Het wordt aanbevolen om jaarlijks de comorbiditeit van AAV patiënten vast te leggen middels de Vasculitis Damage Index (VDI)

3.2.5. Aanbevelingen t.a.v. frequentie

- Er dient gestreefd te worden naar controle minstens elke maand gedurende remissie-inductietherapie.
- Er dient gestreefd te worden naar controle minstens elke 4 maanden tijdens onderhoudstherapie.
- Er dient gestreefd te worden naar controle minstens elke 6 maanden tijdens medicatievrije remissie.
- Er dient gestreefd te worden naar een jaarlijks overleg met een AAV expertisecentrum ten aanzien van het gevoerde en te voeren beleid.
- Het wordt aanbevolen AAV patiënten onder controle te houden van een medisch specialist.

3.2.6. Toelichting: Welke diagnostiek is minimaal aanbevolen voor de follow-up van AAV patiënten?

Tijdens de follow-up is het van belang om de systemische verschijnselen van AAV blijvend te evalueren. Om dit te faciliteren is een gevalideerde hulpmiddel ontwikkeld, zoals de Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). Training en certificering in het gebruik van deze tools is sterk aan te bevelen.(2, 22)

Het minimaal aanvullend onderzoek, zoals hieronder aanbevolen, dient per patiënt uitgebreid te worden gericht op orgaan-specifieke manifestaties (bijv. thoraxfoto's of uitgebreid vervolgen van leverwaarden). Daarnaast is te overwegen om op klinische indicatie MPO-ANCA of PR3-ANCA ELISA te bepalen.

AAV patiënten hebben een verhoogde risico op osteoporose en cardiovasculaire comorbiditeit waarvoor de gangbare richtlijnen gelden, respectievelijk de CBO-richtlijn osteoporoseprofylaxe en de CBO-richtlijn cardiovasculair risicomanagement. Het structureel vastleggen van comorbiditeit wordt gefaciliteerd door een gevalideerd hulpmiddel zoals de Vasculitis Damage Index.(2, 22, 23)

AAV patiënten hebben een verhoogd risico op complicaties van immuunsuppressieve therapie waaronder (opportunistische) infecties (zoals o.a. pneumocystis jirovecii [PCP], TB reactivatie en schimmelinfecties), maligniteiten en trombo-embolische complicaties. Het is aan te bevelen om gangbare preventieve maatregelen die (kosten-)effectief zijn, aan elke AAV patiënt aan te bieden.(2, 22, 23)

Tot slot is AAV een chronische ziekte met levenslang risico op opvlammingen ongeacht de (langdurige) respons op therapie. Vanwege de zeldzaamheid van de ziekte dienen AAV patiënten toegang te houden tot specialistische zorg en onder controle te blijven van een medisch specialist. Het is nuttig om een risicoschatting voor een opvlamming te maken bij elke AAV patiënt. Dit kan op basis van de klinische presentatie, ANCA serologie en medicatiegebruik (tabel 6).

Tabel 6 Factoren die het risico op een opvlamming van de ziekte verhogen (23)

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

4. THERAPIE

4.1. Uitgangsvragen

- Hoe de verschillende therapeutische mogelijkheden voor GPA/MPA te benaderen?
- Hoe de verschillende therapeutische mogelijkheden voor eGPA te benaderen?

4.2. Hoe de verschillende therapeutische mogelijkheden voor GPA/MPA te benaderen

4.2.1. Aanbeveling t.a.v. de benadering van therapeutische mogelijkheden voor GPA/MPA

- Bij patiënten met een (nieuwe) diagnose GPA/MPA dient bepaald te worden of er sprake is van ‘gegeneraliseerde ziekte’ of niet. ‘Gegeneraliseerde ziekte’ is gedefinieerd als betrokkenheid van een majeur orgaan zoals nieren, longen, hart of perifeer/centraal zenuwstelsel.
- Bij patiënten met een (nieuwe) diagnose GPA/MPA dient overwogen te worden of er een indicatie voor het starten van plasmaferese is. Indien er een indicatie is voor plasmaferese, dient een patiënt tijdig verwezen te worden naar een centrum die plasmaferesebehandeling kan aanbieden.
- Bij patiënten die behandeld worden voor GPA/MPA wordt aanbevolen remissie vast te stellen met als doel de overgang van inductie- naar onderhoudstherapie en eventueel staken van therapie te sturen. De volgende terminologie wordt aanbevolen: 'klinische remissie', 'remissie onder therapie' of 'medicatie-vrije remissie'.

4.2.2. Toelichting benadering van therapeutische mogelijkheden voor GPA/MPA

Vertraging in het stellen van de diagnose of het initiëren van adequate therapie bij patiënten met een verdenking op GPA/MPA kan schadelijke gevolgen hebben. Het is dan ook noodzakelijk om in een vroeg stadium met behulp van de juiste expertise te bepalen of er sprake is van ‘gegeneraliseerde ziekte’ waarbij majeure organen aangedaan zijn door systemische vasculitis, zoals nieren, longen, hart of het perifeer/centraal zenuwstelsel. Daarbij is het belangrijk tijdig respectievelijk een nefroloog, pulmonoloog, cardioloog en/of klinisch-immunoloog te consulteren. De behandeling van patiënten kan hierop worden afgestemd (zie figuur 1). Het is van belang te vermelden dat de classificatie van AAV patiënten al bij de eerste diagnose aandacht verdient omdat bijv. patiënten met (e)GPA vaker opvlammingen van ziekte hebben dan patiënten met MPA (zie paragraaf 3.2).(22, 23)

Als er sprake is van een levensbedreigende ziekte, dient overwogen te worden om met plasmaferese te starten bovenop de behandeling met intraveneuze methylprednisolon pulse therapie gecombineerd met cyclofosfamide en/of rituximab tijdens de remissie-inductie fase. Bij patiënten met gegeneraliseerde ziekte kan gekozen worden tussen intraveneuze methylprednisolon en orale prednisolon in combinatie met cyclofosfamide of rituximab tijdens de remissie-inductie fase. In specifieke gevallen (bijv. patiënten met een mild progressief beloop) kan worden afgezien van intraveneuze methylprednisolon pulse therapie.

Patiënten met niet-gegeneraliseerde ziekte dienen te starten met hoge doses prednisolon gecombineerd met een steroïd-sparend immuunsuppressivum, zoals methotrexaat of mycofenolaat mofetil tijdens de remissie inductie fase.

Zodra klinische remissie (afwezigheid van ziekteactiviteit, BVAS score van 0) is bereikt, kan na 3 tot 6 maanden na start van de inductietherapie, een onderhoudsbehandeling geïnitieerd worden met als doel opvlammingen van de ziekte te voorkomen. Er zijn 3 definities van remissie, namelijk: 'klinische remissie' (zijnde de afwezigheid van ziekteactiviteit, overeenkomend met een BVAS score van 0), 'remissie onder therapie' (klinische remissie gedurende ≥ 6 maanden bij een prednisolon dosering ≤ 10 mg/dag) en 'medicatie-vrije remissie' (klinische remissie gedurende ≥ 6 maanden zonder enige immuunsuppressieve medicatie). De onderhoudsbehandeling bestaat doorgaans uit een lage dosis steroïden in combinatie met azathioprine, rituximab, methotrexaat of mycofenolaat. Bij patiënten die klinische remissie hebben bereikt na inductietherapie met steroïden en rituximab, kan overwogen zonder onderhoudstherapie te behandelen mede gebaseerd op een risicoclassificatie voor een relapse (zie paragraaf 3.2).(24)

In het verdere beloop wordt er gestreefd naar 'medicatie-vrije remissie' binnen 2-4 jaar na diagnose/start behandeling. De duur van onderhoudsbehandeling wordt mede gebaseerd op een risicoclassificatie voor een relapse (zie paragraaf 3.2).

4.3 Hoe de verschillende therapeutische mogelijkheden voor eGPA te benaderen

4.3.1. Aanbeveling t.a.v. de benadering van therapeutische mogelijkheden voor eGPA

- Bij patiënten met een (nieuwe) diagnose eGPA is doorgaans sprake van 'gegeneraliseerde ziekte'. 'Gegeneraliseerde ziekte' is gedefinieerd als betrokkenheid van een majeur orgaan volgens de definities van de Five Factor Score, zoals longen, hart, maag-darmstelsel, perifeer/centraal zenuwstelsel of nieren.
- Bij patiënten met een (nieuwe) diagnose eGPA kan overwogen worden of er een indicatie voor het starten van plasmaferese is. Indien er een indicatie is voor plasmaferese, dient een patiënt tijdig verwezen te worden naar een centrum die plasmaferesebehandeling kan aanbieden.
- Bij patiënten die behandeld worden voor eGPA wordt aanbevolen remissie vast te stellen met als doel de overgang van inductie- naar onderhoudstherapie en eventueel staken van therapie te sturen. De volgende terminologie wordt aanbevolen: 'klinische remissie', 'remissie onder therapie' of 'medicatie-vrije remissie'.

4.3.2. Toelichting benadering van therapeutische mogelijkheden voor eGPA

Ook bij patiënten met een verdenking op eGPA kan vertraging in het stellen van de diagnose of het initiëren van adequate therapie schadelijke gevolgen hebben. Het is dan ook noodzakelijk om in een vroeg stadium met behulp van de juiste expertise vast te stellen dat er sprake is van 'gegeneraliseerd ziekte' waarbij majeure organen aangedaan zijn door systemische vasculitis zoals longen, hart, maag-

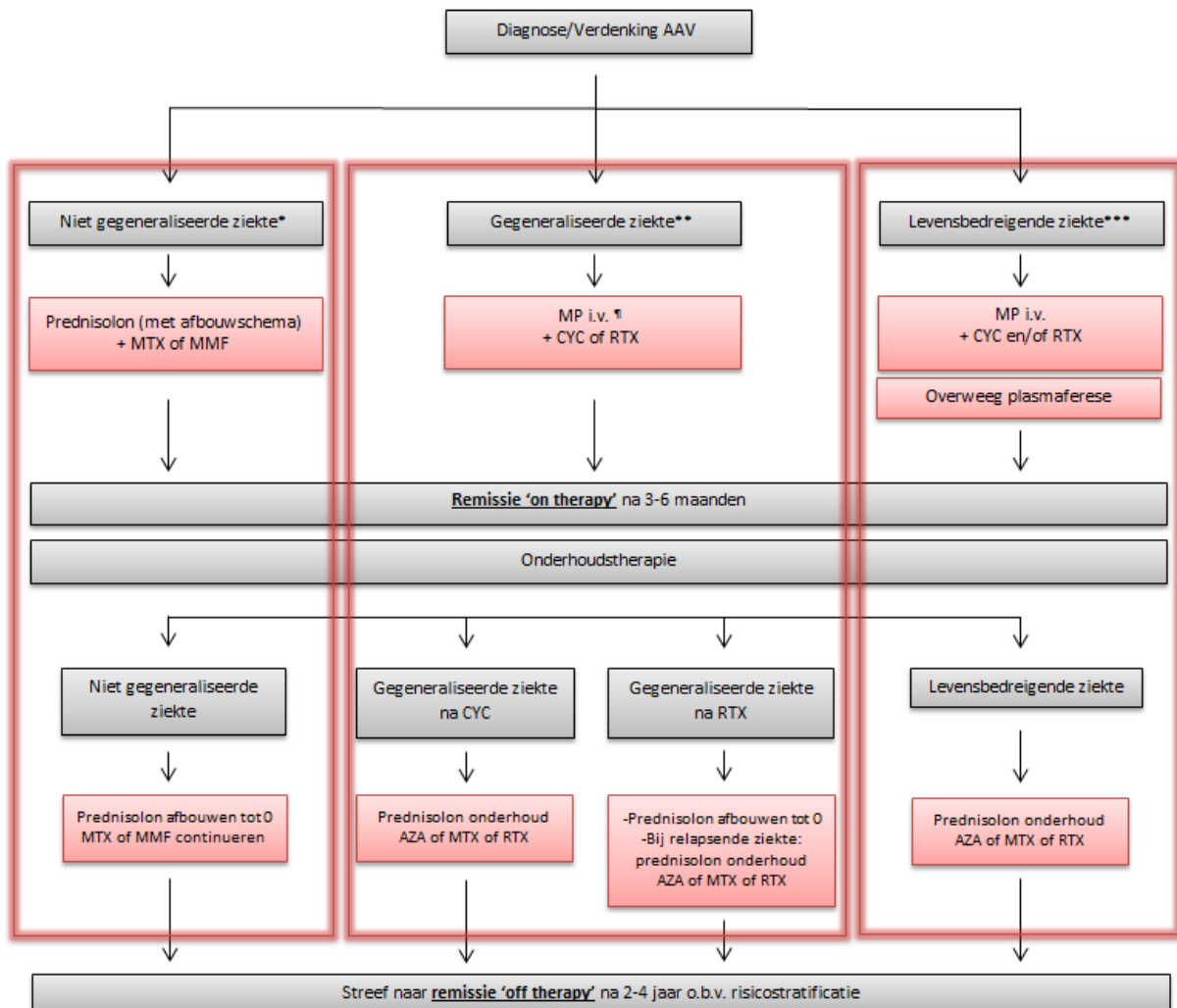
darmstelsel, perifeer/centraal zenuwstelsel of nieren. De zogenoemde Five Factor Score (18) is een gevalideerd hulpmiddel om eGPA patiënten met een slechte prognose te identificeren, die dan ook in aanmerking komen voor intensieve immuunsuppressie. De 5 criteria van de FFS zijn nierinsufficiëntie ($sCr > 140 \mu\text{mol/L}$), proteïnurie $> 1\text{g}$, gastro-intestinale betrokkenheid, centraal zenuwstelsel betrokkenheid en cardiomyopathie. Het is belangrijk tijdig respectievelijk een nefroloog, pulmonoloog, cardioloog en/of klinisch-immunoloog consulteren. Het is van belang te vermelden dat de classificatie van AAV patiënten al bij de eerste diagnose aandacht verdient omdat de aanwezigheid van ANCA positiviteit bij patiënten met (e)GPA van invloed kan zijn op de overwegingen van therapeutische opties, zoals het initiëren van rituximab of plasmaferese.

Patiënten met 'gegeneraliseerde ziekte', ofwel een FFS score ≥ 1 , dienen behandeld te worden met intraveneuze methylprednisolon pulse therapie gecombineerd met cyclofosfamide tijdens de remissie-inductie fase. Als er sprake is van een levensbedreigende ziekte, kan overwogen te worden om bovenop deze behandeling met plasmaferese te starten.

Patiënten met niet-gegeneraliseerde ziekte dienen een adequate behandeling van astma te krijgen en komen in aanmerking voor hoge doses prednisolon. Er kan overwogen worden een steroid-sparend immuunsuppressivum toe te voegen, zoals methotrexaat of mycofenolaat mofetil, bij die patiënten die vanwege chronisch astma langdurig prednisolon gebruiken.

Het bereiken van klinische remissie (afwezigheid van ziekteactiviteit, BVAS score van 0) is bereikt kan meer dan 6 maanden duren na start van de inductietherapie. Indien klinische remissie is bereikt met cyclofosfamide, dient een onderhoudsbehandeling geïnitieerd te worden met als doel opvlammingen van de ziekte te voorkomen. Er zijn 3 definities van remissie, namelijk: 'klinische remissie' (afwezigheid van ziekteactiviteit, BVAS score van 0), 'remissie onder therapie' (klinische remissie gedurende ≥ 6 maanden bij een prednisolon dosering $\leq 10\text{mg/dag}$) en 'medicatie-vrije remissie' (klinische remissie). Er zijn momenteel niet voldoende studies die duur van onderhoudstherapie voor eGPA patiënten adequaat hebben bestudeerd.

Figuur 1 Therapie bij AAV



* overige orgaanbetrokkenheid; anders dan 'gegeneraliseerde ziekte' of 'levensbedreigende ziekte'.

** betrokkenheid van een majeur orgaan zoals nieren, longen, hart of perifeer/centraal zenuwstelsel.

*** snel progressieve nierfunctie verslechtering met dreigend nierfalen; ernstige longbloedingen; ANCA/anti-GBM overlap ziekte

¶ per individuele patiënt kan gekozen worden om pulse(n) methylprednisolon achterwege te laten. Patiënten met bijvoorbeeld een mild progressief beloop kunnen met orale prednisolon behandeld worden.

5. ZORGORGANISATIE

5.1. Uitgangsvragen

- Welke minimale vereisten om de kwaliteit van zorg voor AAV patiënten te borgen?
- Wat zijn de verwijs- en overlegcriteria?
- Wat is belangrijk bij transitiezorg?
- Welke uitkomstmaten zijn relevant voor het meten van kwaliteit van zorg voor AAV patiënten?

5.2. Welke minimale vereisten om de kwaliteit van zorg voor AAV patiënten te borgen?

5.2.1. Aanbevelingen t.a.v. organisatie van zorg voor AAV patiënten

- Ten behoeve van vroege herkenning, diagnose en behandeling van AAV patiënten moeten patiënten met een verdenking op AAV directe toegang tot medisch-specialistische zorg hebben.
- Patiënten bekend met de diagnose AAV dienen directe toegang te hebben tot medisch-specialistische zorg bij een mogelijke verdenking op een opvlamming van de ziekte.
- Er dient naar gestreefd te worden dat elke AAV patiënt op indicatie in een multidisciplinair overleg besproken wordt.
- Elke AAV patiënt dient een regievoerend specialist te hebben in minimaal één behandelcentrum.
- Patiënten met AAV dienen voor optimale en continue informatievoorziening over hun aandoening en de consequenties daarvan geadviseerd te worden om kennis te nemen van het bestaan van de Vasculitis Stichting als patiëntenorganisatie.
- Medisch specialisten betrokken bij de zorg voor AAV patiënten dienen toegang te hebben tot een expertisecentrum voor AAV.
- Een expertisecentrum dient bij- en nascholing over de herkenning, behandeling en begeleiding van patiënten met AAV te verzorgen voor zorgprofessionals.

5.2.2. Toelichting minimale vereisten om de kwaliteit van de zorg voor AAV patiënten te borgen

Het systemische karakter van de zeldzame aandoening AAV en de zeer diverse symptomencomplex waarmee AAV zich kan presenteren, maken het onvermijdelijk dat er meerdere disciplines betrokken zijn bij zowel de diagnose als de behandeling.(22, 23) Organisatie van zorg omvat de regie en adequate afstemming van de complexe, multidisciplinaire zorg en is noodzakelijk om de kwaliteit van zorg voor AAV patiënten te kunnen waarborgen.(25-30)

Om een goede kwaliteit van zorg voor AAV patiënten te borgen is het van belang dat:

- er voldoende kennis over de herkenning van vasculitis bij zorgverleners in de eerste en de tweede lijn aanwezig is;
- er voldoende kennis over de behandeling en begeleiding van de patiënt met AAV is in de tweede en derde lijn;
- de multidisciplinaire zorg voor AAV patiënten goed gecoördineerd wordt;
- er zowel goede afstemming is van de zorg voor de individuele AAV patiënt die binnen het multidisciplinaire team van een ziekenhuis wordt gegeven als van de zorg die door behandelaren van verschillende ziekenhuizen wordt gegeven, en
- er duidelijke uitleg aan de individuele AAV patiënt en zijn/haar mantelzorger wordt gegeven en er in overleg met de patiënt een individueel zorgplan (behandelplan) wordt opgesteld en onderhouden t.a.v. de aandoening, de behandeling en de gevolgen op korte en langer termijn.(22) Hierbij dient ook het psychosociale aspect aan de orde te komen en mogelijke ondersteuning hiervan.

5.3. Verwijs- en overlegcriteria met expertisecentrum AAV

5.3.1. Aanbevelingen t.a.v. verwijs- en overlegcriteria

- Het wordt aanbevolen om de volgende categorieën AAV patiënten met een expertisecentrum te consulteren (en evt. te verwijzen):
 - AAV patiënten met **refractaire ziekte** gedefinieerd als:
 - * onveranderde of toegenomen ziekteactiviteit in de eerste 4 weken van behandeling
 - * minder dan 50% reductie van BVAS ziekteactiviteit na 6 weken behandeling
 - * chronische, persisterende ziekteactiviteit na meer dan 12 weken behandeling
 - AAV patiënten met **relapsende ziekte** gedefinieerd als:
 - * $\geq 2x$ gedocumenteerde relapse
 - * cumulatieve cyclofosfamide dosis > 25 g(2, 23)
 - Bij twijfel over de diagnose AAV of de noodzaak tot orgaan-specifieke, specialistische diagnostiek (zoals eerder toegelicht)
 - Adolescenten en/of jongvolwassenen met AAV
- Deelname aan studies met AAV patiënten dient gestimuleerd te worden

- Het wordt aanbevolen dat expertisecentra een uniforme, geanonimiseerde, landelijke registratie van AAV patiënten bijhouden

5.3.2. Toelichting verwijs- en overlegcriteria

In Nederland zijn er een aantal expertisecentra voor AAV patiënten. In het kader van de zorg voor AAV patiënten en vervolgens eventueel optredende complicaties is voor aanvullende diagnostiek en/of therapiebeslissingen c.q. initiatie van therapie overleg met en/of verwijzing naar een expertisecentrum te overwegen. In sommige gevallen is een verwijzing naar een expertisecentrum aan te bevelen zoals aangegeven.(31)

5.4. Transitiezorg voor jongvolwassen AAV patiënten

5.4.1. Aanbeveling t.a.v. transitiezorg

- Het wordt aanbevolen om een duidelijke afstemming binnen het expertisecentrum te hebben over de transitiezorg van adolescente en/of jongvolwassen AAV patiënten.

5.4.2. Toelichting transitiezorg voor jongvolwassen AAV patiënten

Een ander belangrijk onderdeel van de kwaliteit van zorg voor AAV patiënten is de transitiezorg voor adolescenten en jongvolwassenen met AAV. Er zijn belangrijke verschillen tussen volwassenen en kinderen met AAV. Jongeren met GPA hebben een vijfmaal zo hoge incidentie van een subglottische stenose en een tweemaal zo hoge incidentie van nasale deformiteiten. Betrokkenheid van de nieren kan ontbreken bij het debuut van de ziekte, maar alsnog optreden in de loop van de ziekte. Nefritis aan het begin van de ziekte is vooral aanwezig bij kinderen met een debuutleeftijd > 6 jaar. De lagere incidentie van sinusitis is voor een deel waarschijnlijk toe te schrijven aan de onderontwikkeling van de sinussen bij jonge kinderen. Jongeren met MPA hebben doorgaans een ernstige presentatie van long- en nierbetrokkenheid. (1) Naast verschil in medisch inhoudelijke ziekte presentatie zijn er vooral ook specifieke problemen op het gebied van therapietrouw, zwanger worden, zelfmanagement van chronische aandoening en zinvolle participatie aan de maatschappij (levensfaseproblematiek) waarom transitiezorg van belang is.(32)

5.5 Welke uitkomstmaten zijn relevant voor het meten van kwaliteit van zorg voor AAV patiënten?

5.5.1. Aanbevelingen t.a.v. het meten van uitkomsten van de zorg

- Het wordt aanbevolen de patiënteducatie te bevorderen door middel van de aanwezigheid van een patiëntfolder met informatie over de aandoening, beschrijving van mogelijke opvlammingen en contactgegevens.
- Voor een snelle toegang tot de zorg bij verdenking op een opvlamming moeten de contactgegevens van de hoofdbehandelaar bij de patiënt bekend zijn.

- Het wordt aanbevolen de patiënteducatie te bevorderen door middel van een gedocumenteerde uitleg aan de individuele AAV patiënt t.a.v. de aandoening, de behandeling en de gevolgen op korte en langer termijn structureel. Er kan gebruik gemaakt worden van een hulpmiddel zoals een individueel zorgplan document.
- Er dient gestreefd te worden om jaarlijks PROMs uit te vragen waarbij gebruik gemaakt kan worden van een gevalideerd hulpmiddel zoals SF-36 of EQ-5D.
- Er dient de mogelijkheid te zijn voor AAV patiënten om feedback te geven t.a.v. de kwaliteit van de geleverde zorg.
- Het wordt aanbevolen dat AAV patiënten participeren in wetenschappelijk onderzoek.

5.5.2. Toelichting essentie om de geleverde zorg te monitoren samen met de patiënt

AAV is een systeemziekte die vaak onvoorspelbaar verloopt. Opvlammingen komen regelmatig voor en kunnen resulteren in toename van morbiditeit.(33) Het is dan ook belangrijk om deze te kunnen voorspellen of vroegtijdig te herkennen om zo snel mogelijk te anticiperen en (orgaan)schade te voorkomen of beperken.

Het is bekend dat patiënten met ziekte-inzicht betere uitkomsten hebben. Eerder onderzoek ondersteunt deze gedachte en beveelt aan om met patiënten de verantwoordelijkheid te delen over de ziekte.(34) Er is immers nog geen tool gevonden die het ziektebeloop of de kansen op een opvlamming accuraat kan voorspellen en de klinische presentatie van de patiënt blijft tot op heden nog steeds de belangrijkste aanwijzing.(35) Daarbij is van belang hoe de patiënten de geleverde zorg ervaren en of de behandeling de klachten daadwerkelijk doet verminderen. Vanaf het begin van de ziekte, is de kwaliteit van leven van de AAV patiënt verminderd (36) en opvallend is dat de visie aangaande de behandeldoelen tussen behandelaren en patiënten verschillen. Waar de arts zich meer focust op bijvoorbeeld de nierfunctie, is vermoeidheid voor de patiënt een belangrijkere factor.(37) Patient Reported Outcome Measures (PROMs) kunnen hierbij helpen en zijn een belangrijke tool voor het evalueren van ziekteactiviteit en daarmee in zekere mate ook van de kwaliteit van zorg. PROMs in het algemeen, maar vooral specifiek voor AAV, zijn volop in ontwikkeling, waardoor op moment van schrijven geen resultaten beschikbaar zijn om te vermelden. The Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) Vasculitis Working Group heeft een AAV-specifieke PROM ontwikkeld, de zogeheten AAV-PRO en is recentelijk gevalideerd in het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.(38, 39) Het betreft een vragenlijst over 29 items onderverdeeld in 6 domeinen die belangrijk zijn gebleken voor de kwaliteit van leven van AAV patiënten. De huidige validatie laat zien dat AAV-PRO een goede constructvaliditeit heeft, betrouwbaar en haalbaar is en discrimineert tussen verschillende ziektestadia. Vanaf heden zal de vragenlijst in meer klinische studies gebruikt worden voor verdere validatie binnen verschillende populaties.

Het is belangrijk te constateren dat er momenteel geen (gevalideerde) uitkomstmaten voor AAV patiënten structureel verzameld dan wel gemonitord worden. Het is dan ook niet mogelijk om harde aanbevelingen te maken t.a.v. welke uitkomstmaten gemeten zouden moeten worden die bijdragend zijn aan een betere zorg voor AAV patiënten. Het is wel evident dat PROMs een belangrijke rol (zullen gaan) spelen in het organiseren van ‘value-based’ zorg voor AAV patiënten. Het is

noodzakelijk dat we in Nederland het onderzoek naar het meten van uitkomsten van zorg voor AAV patiënten breed moeten ondersteunen c.q. initiëren.

CONCEPT

6. AGENDA WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

6.1. Punten voor wetenschappelijk onderzoek

- Worden er CD19+ en/of CD20+ B-cellen gemeten? Zo ja, leidt een stijging van deze cellen tot een relapse of retreatment om een relapse te voorkomen?
- Worden immunoglobuline spiegels gemeten? Hoe staan deze spiegels in verhouding tot optredende infecties?
- Wat zijn risicofactoren voor een relapse?

CONCEPT

REFERENTIES

1. Thio HB, Voskuyl AE, van Everdingen JJE, Tuut MK, Bollemeijer JG, Buijter CT, et al. Richtlijn Diagnostiek kleinevatenvasculitis. [internet] Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2010 [Available from: <http://www.nvdv.nl/wp-content/uploads/2014/08/Richtlijn-diagnostiek-kleinevatenvasculitis-2010.pdf>].
2. Remmelts HHF, van Dam B, Douma CE. Conceptrichtlijn: ANCA-geassocieerde vasculitis. 2018.
3. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
4. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA, Calabrese LH, Fauci AS, Fries JF, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1065-7.
5. 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 ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13(11):683-92.
6. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(2):222-7.
7. Mahr A, Katsahian S, Varet H, Guillevin L, Hagen EC, Høglund P, et al. Revisiting the classification of clinical phenotypes of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a cluster analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1003-10.
8. French Vasculitis Study G, editor eGPA: Distinct genetic background according to ANCA. ERA-EDTA; 2018.
9. Giffredi A, Maritati F, Oliva E, Buzio C. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an overview. *Front Immunol.* 2014;5:549.
10. De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, Beaune J, Bernaudin JF, Cordonnier C. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(1):157-63.
11. Collins MP, Dyck PJ, Gronseth GS, Guillevin L, Hadden RD, Heuss D, et al. Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *J Peripher Nerv Syst.* 2010;15(3):176-84.
12. Collins MP, Hadden RD. The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(5):302-16.
13. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr.* 2002;161(4):196-201.
14. Sunderkotter C, Bonsmann G, Sindrilaru A, Luger T. Management of leukocytoclastic vasculitis. *J Dermatolog Treat.* 2005;16(4):193-206.
15. Mekkes JR. Leukocytoclastische vasculitis 2017 [Available from: <https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/vtxt/VasculitisLeukocytoclastisch.htm>].
16. Mulder AH, Broekroelofs J, Horst G, Limburg PC, Nelis GF, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in inflammatory bowel disease: characterization and clinical correlates. *Clin Exp Immunol.* 1994;95(3):490-7.
17. Mahler M, Damoiseaux J, Ballet V, Dillaerts D, Bentow C, Cohen Tervaert JW, et al. PR3-anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in ulcerative colitis. *Clin Chem Lab Med.* 2017;56(1):e27-e30.
18. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(1):19-27.

19. Pagnoux C, Mahr A, Cohen P, Guillevin L. Presentation and outcome of gastrointestinal involvement in systemic necrotizing vasculitides: analysis of 62 patients with polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, or rheumatoid arthritis-associated vasculitis. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84(2):115-28.
20. 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(1):12-7.
21. Bernelot Moens HJ, Derksen RHW. Toepassing MESNA bij Cyclofosfamide voor de behandeling van autoimmuunziekten.: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie; 2012 [Available from: <https://www.nvr.nl/wp-content/uploads/2014/11/NVR-Standpunt-toepassing-MESNA-bij-cyclofosfamide-voor-systeemziekten-2012.pdf>].
22. 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(9):1583-94.
23. 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 (Oxford)*. 2014;53(12):2306-9.
24. Specks U, Merkel PA, Seo P, Spiera R, Langford CA, Hoffman GS, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369(5):417-27.
25. el-Azhary R, Weenig RH, Gibson LE. The dermatology hospitalist: creating value by rapid clinical pathologic correlation in a patient-centered care model. *International journal of dermatology*. 2012;51(12):1461-6.
26. Eustaquio ME, Chan KH, Deterding RR, Hollister RJ. Multilevel airway involvement in children with Wegener's granulomatosis: clinical course and the utility of a multidisciplinary approach. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery*. 2011;137(5):480-5.
27. Hellmich B, Gross WL. Difficult to diagnose manifestations of vasculitis: does an interdisciplinary approach help? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005;19(2):243-61.
28. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, Holle JU, Holl-Ulrich K, Laudien M, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(6):1011-7.
29. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nolle B, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):1021-32.
30. Zhu WH, Shen LG, Neubauer H. Clinical characteristics, interdisciplinary treatment and follow-up of 14 children with Takayasu arteritis. *World J Pediatr*. 2010;6(4):342-7.
31. McGeoch L, Twilt M, Famorca L, Bakowsky V, Barra L, Benseler SM, et al. CanVasc Recommendations for the Management of Antineutrophil Cytoplasm Antibody-associated Vasculitides. *J Rheumatol*. 2016;43(1):97-120.
32. Foster HE, Minden K, Clemente D, Leon L, McDonagh JE, Kamphuis S, et al. EULAR/PRES standards and recommendations for the transitional care of young people with juvenile-onset rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):639-46.
33. Robson J, Doll H, Suppiah R, Flossmann O, Harper L, Hoglund P, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):177-84.
34. Herlyn K, Gross WL, Reinhold-Keller E. [Longitudinal effects of structured patient education programs for vasculitis patients]. *Z Rheumatol*. 2008;67(3):206-10.
35. Tomasson G. Outcome measures for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(1):38-44.

36. Walsh M, Mukhtyar C, Mahr A, Herlyn K, Luqmani R, Merkel PA, et al. Health-related quality of life in patients with newly diagnosed antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(7):1055-61.
37. Herlyn K, Hellmich B, Seo P, Merkel PA. Patient-reported outcome assessment in vasculitis may provide important data and a unique perspective. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(11):1639-45.
38. Robson JC, Dawson J, Doll H, Cronholm PF, Milman N, Kellom K, et al. Validation of the ANCA-associated vasculitis patient-reported outcomes (AAV-PRO) questionnaire. *Ann Rheum Dis*. 2018.
39. Robson JC, Dawson J, Cronholm PF, Milman N, Kellom KS, Ashdown S, et al. Health-related quality of life in ANCA-associated vasculitis and item generation for a disease-specific patient-reported outcome measure. *Patient Relat Outcome Meas*. 2018;9:17-34.

CONCEPT

Document Track-record:

Penvoerders: Ebru Dirikgil, Onno Teng

In samenspraak met Bram Rutgers, Sander Tas, Peter Verhoeven

1^e ronde schriftelijk commentaar ontvangen (van 16-04-2018 tot 17-05-2018)

B. van Dam, C.E. Douma, A.E. Hak, M. Kok, P. van Paassen, H.H.F. Remmelts, J.S. Sanders,
J. Tekstra, P.M.J. Verhoeven, Dhr J. Veenendaal, Mevr. R. van 't Hoff, Mevr. E. Veldman

2^e ronde mondeling commentaar (datum): 18-05-2018

W.J. Bos, A.E. Hak, P. van Paassen, J. Tekstra, P.M.J. Verhoeven, S. W. Tas, O. Teng

3^e ronde schriftelijk commentaar: 30-05-2018

Verstuurd aan:

W.J. Bos, P.L.A. van Daele, B. van Dam, C.E. Douma, R. Goldschmeding, E.C. Hagen, A.E. Hak, M.
Herenius, L. Ho, R. van 't Hoff, M. Kok, P. van Paassen, H.H.F. Remmelts, A. Rutgers, J.S. Sanders,
C. Stegeman, S. W. Tas, J. Tekstra, J. Veenendaal, E. Veldman, P.M.J. Verhoeven

Commentaar ontvangen (van 30-05-2018 tot 17-07-2018):

S. Tas, A. Rutgers, C. Hagen, J.S. Sanders, J. Damoiseaux, R. Goldschmeding