

Het Vasculitis Spectrum

Prof. dr. Elisabeth Brouwer,

Internist Reumatoloog

Afdeling reumatologie en klinische immunologie

UMCG:

Disclosure slide

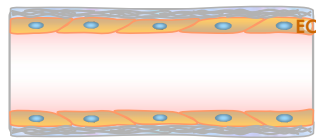
(potentiële) belangenverstremgeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen
<ul style="list-style-type: none">• Sponsoring of onderzoeksgeld• Honorarium of andere (financiële) vergoeding• Aandeelhouder• Andere relatie, namelijk ...	<p>EB as an employee of the UMCG received grants from the Dutch Arthritis Society DAS and the EU/EFPIA/Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking Immune-Image grant no 831514 and received a speaker fee for a talk on GCA at a post EULAR symposium in the Netherlands in 2023 alle were paid to the UMCG.</p> <p>EB = Member Board non profit organization ARCH (Auto-immune Research Hub) in the Netherlands</p>

Indeling

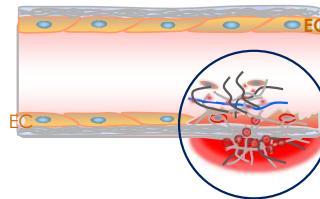
- **Kleine, middelgrote en grote vaten**
- GPSD
- FMS Richtlijn RCA
- ChP geïnduceerde vasculitis
- COVID-19
- Samenwerking

Kleine vaten

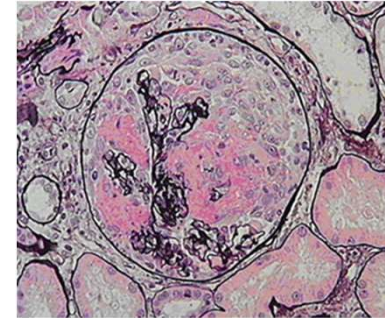
Normaal klein bloedvat



Ontstoken klein bloedvat

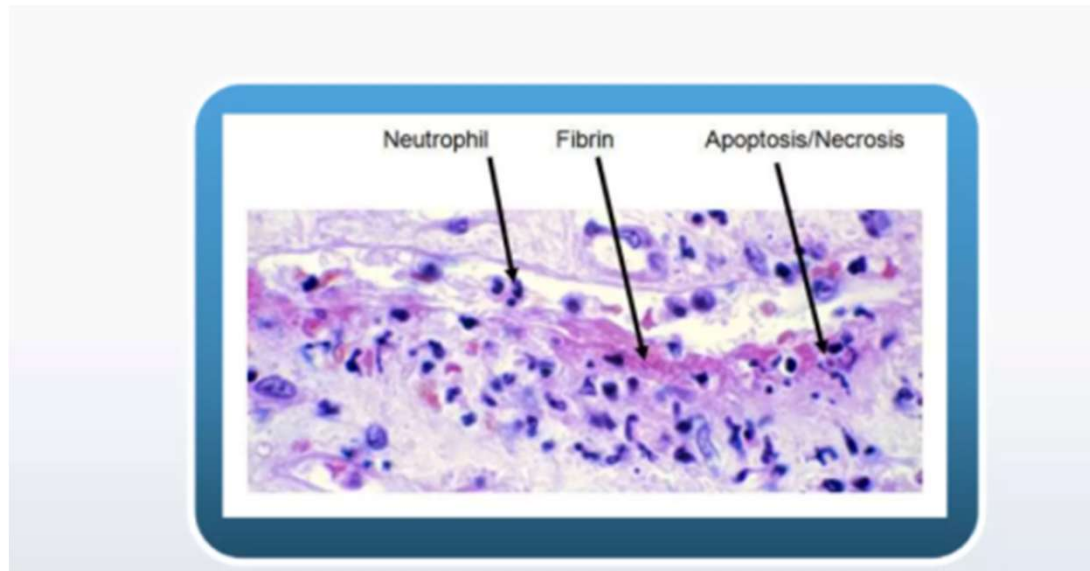


Ontstekin
g



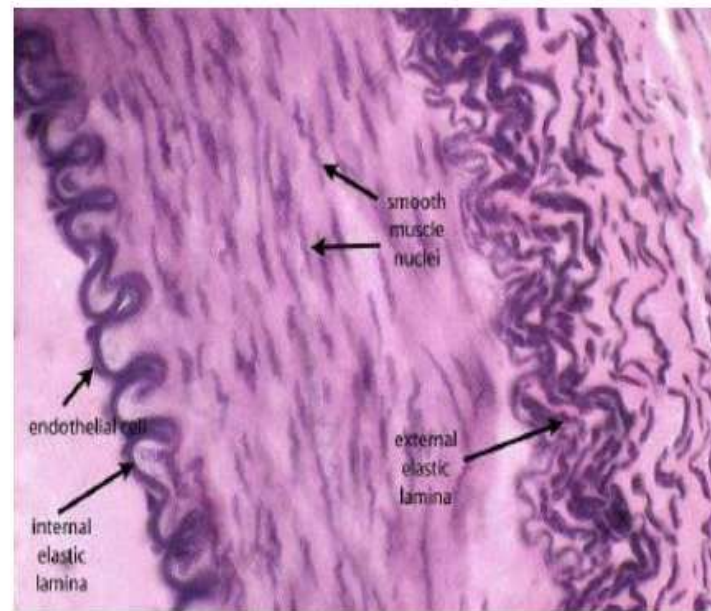
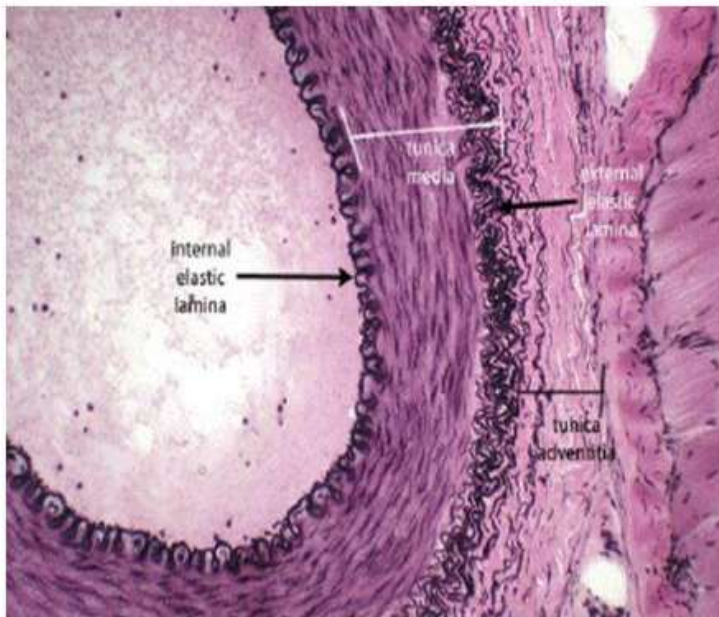
- Kan in principe optreden in elk bloedvat in het lichaam.
- Kan tot gevolg hebben dat organen niet meer goed werken.

Fibrinoide necrose



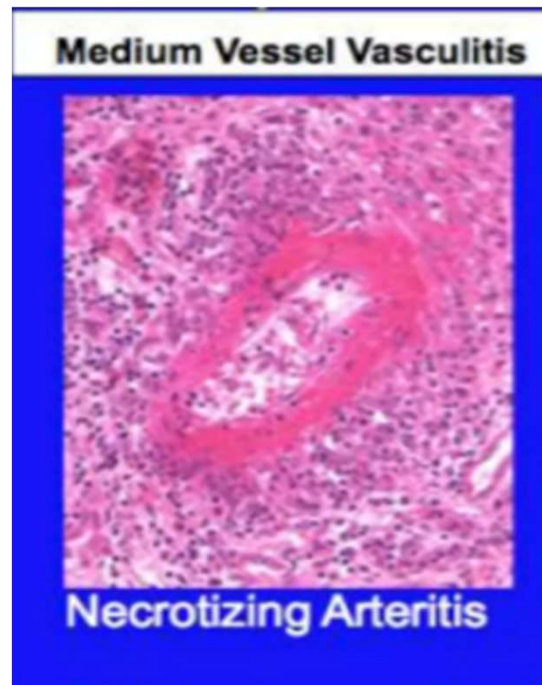
UMCG:

Middelgrote vaten < 0,5 mm



Musculaire arterie duidelijk lamina elastica interna en externa

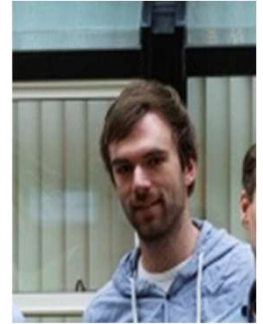
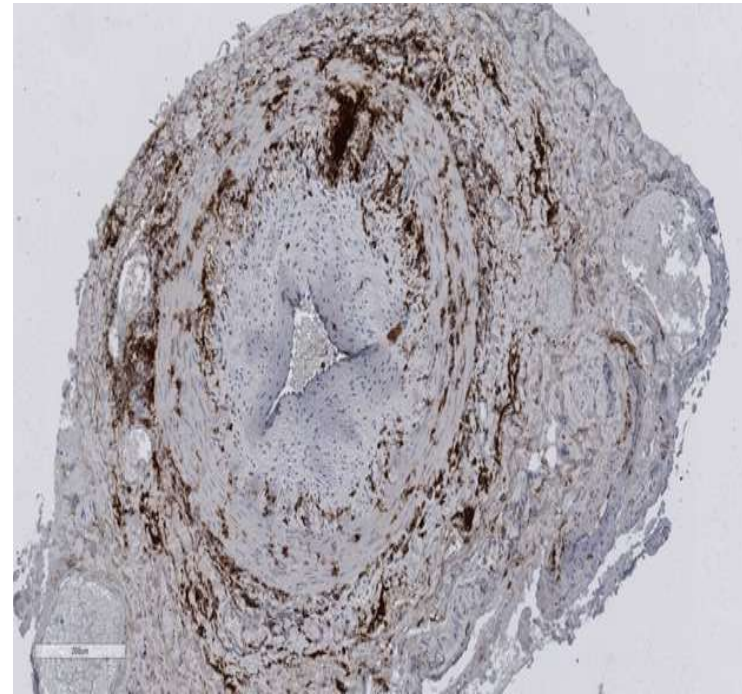
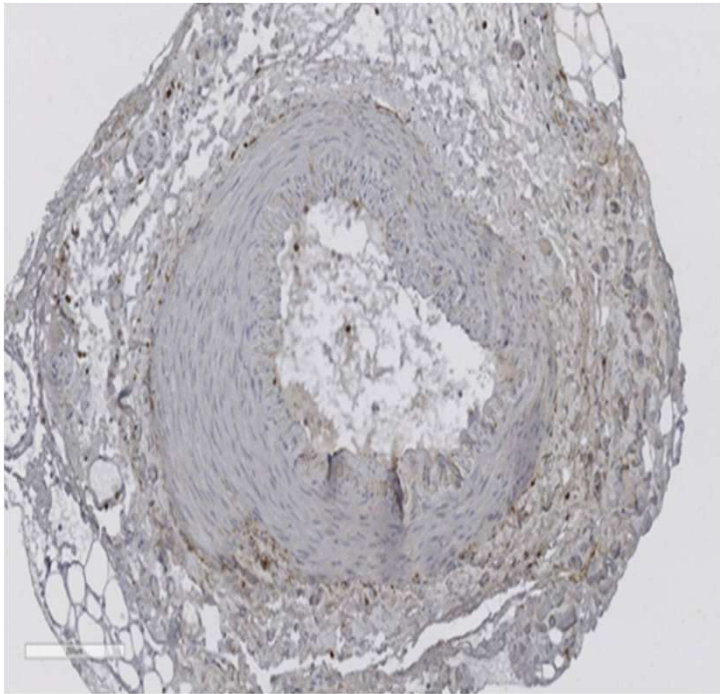
Middelgroot necrotizing arteriitis



UMCG:

Normale temporaal arterie

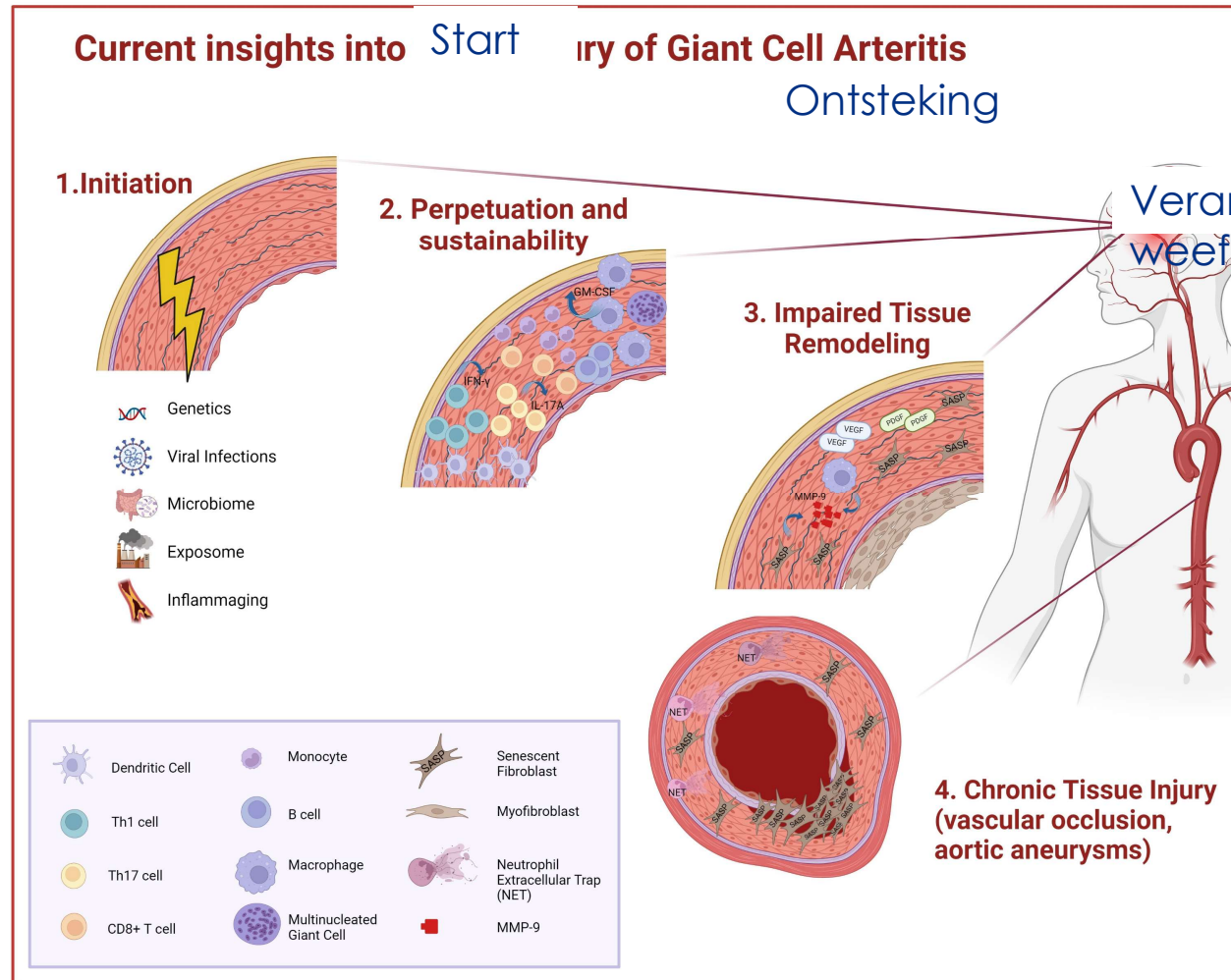
Reuscelarteriitis



Macrophages Temporal Artery Biopsies Van Sleen, 2017

UMCG:

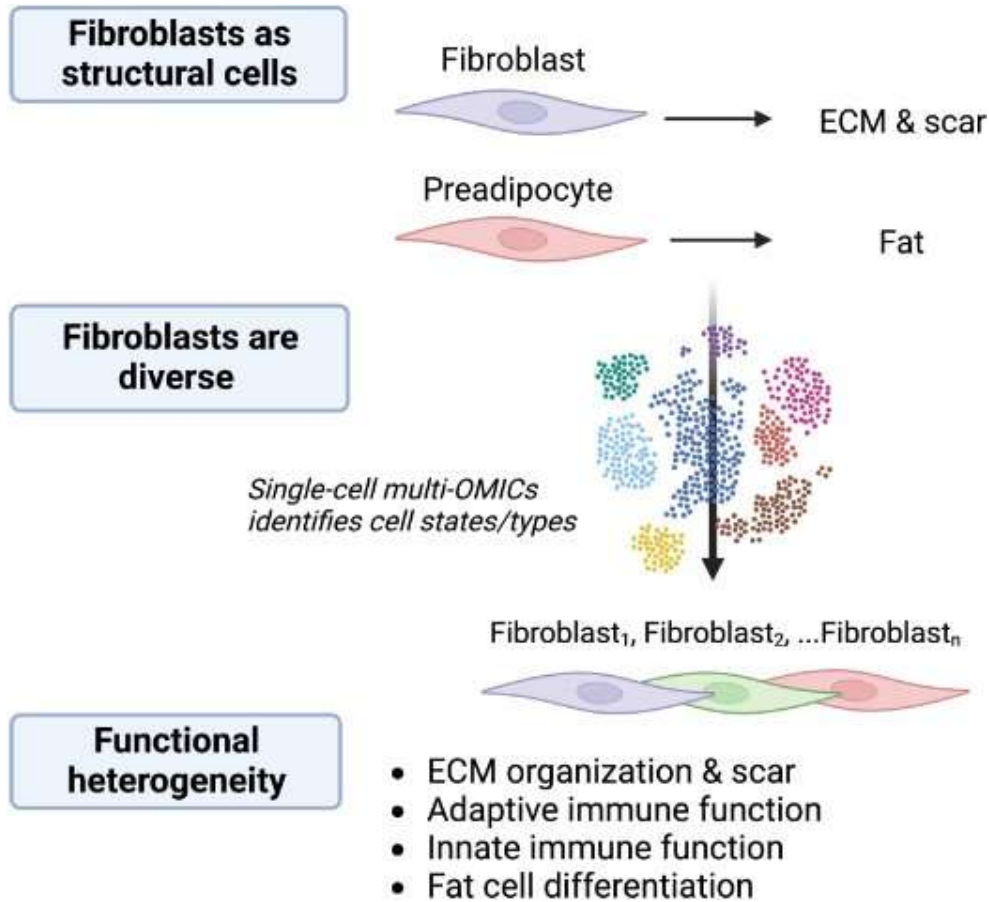
Pathogenese RCA



UMCG:

Anastasios Palamidis et al. 2024.
Cells

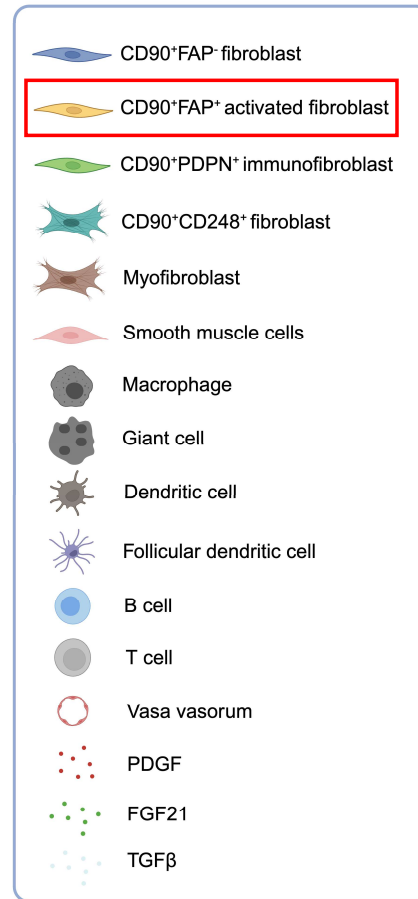
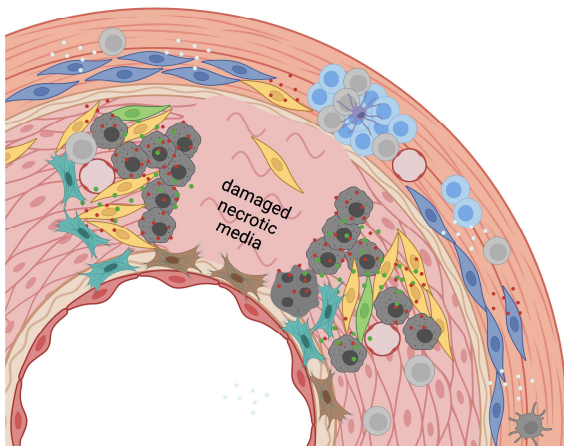
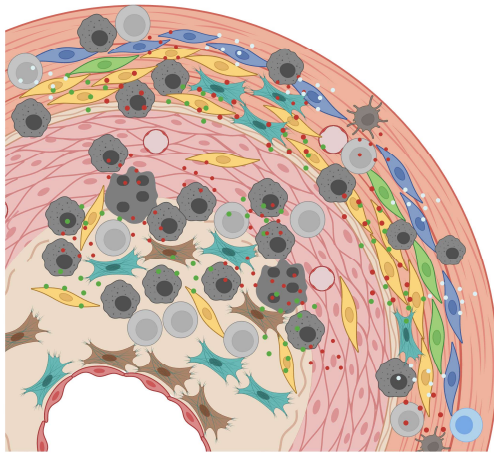
Rol fibroblasten



- Synthesis and renewal of the extracellular matrix
- Source of cytokines, chemokines and growth factors

UMCG:

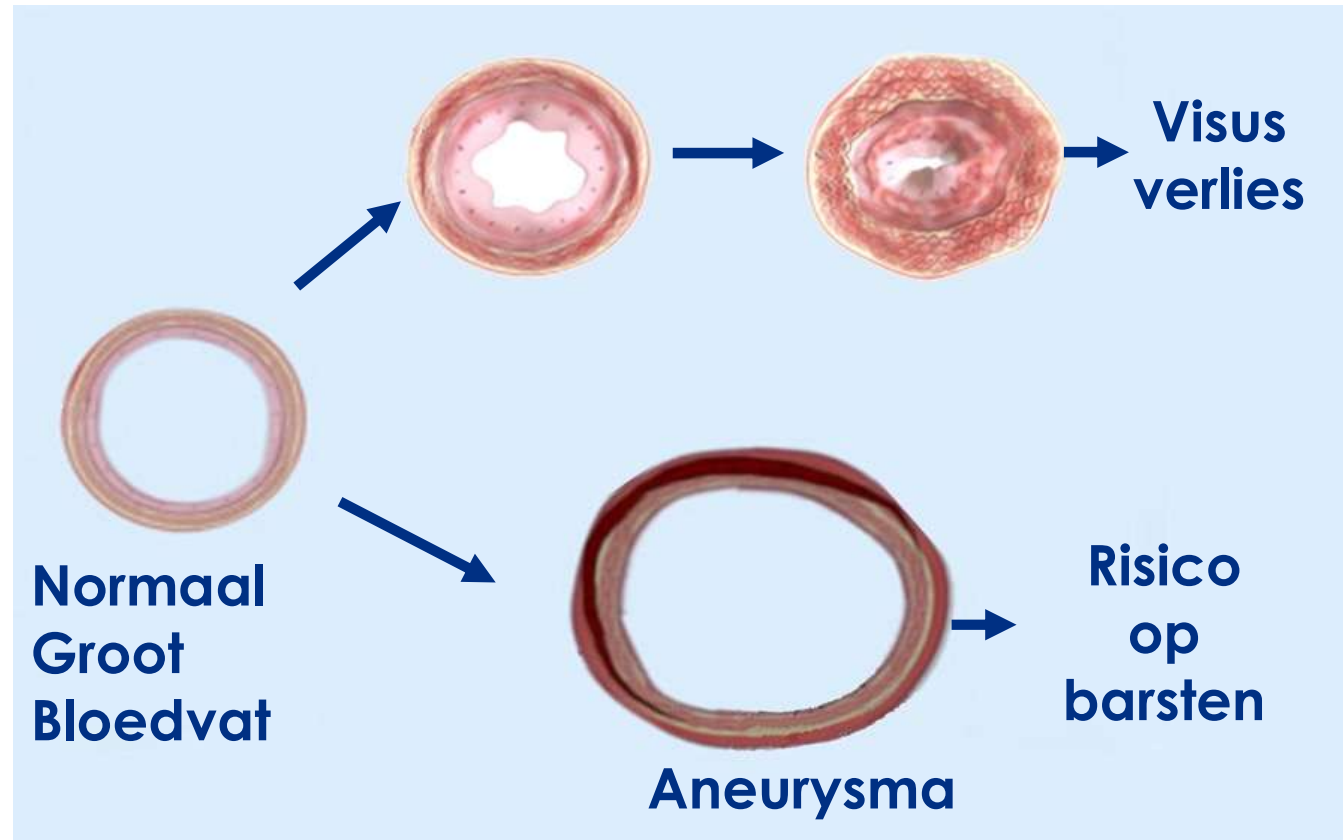
Pathologische Fibroblasten



- Excessive inflammation
- Tissue damage
- Pathological remodeling

UMCG:

Schade door Bloedvatontsteking



Aneurysma

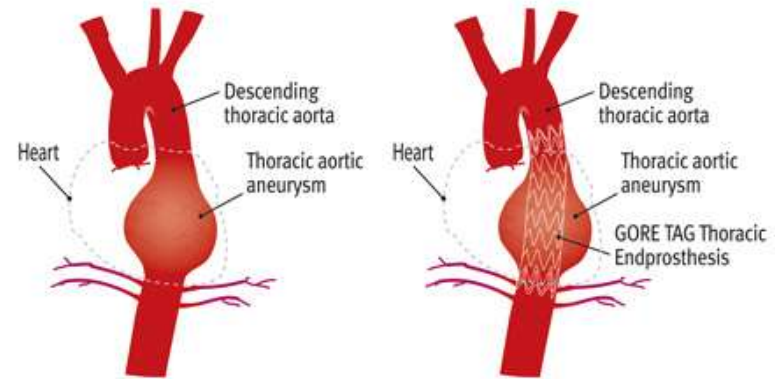
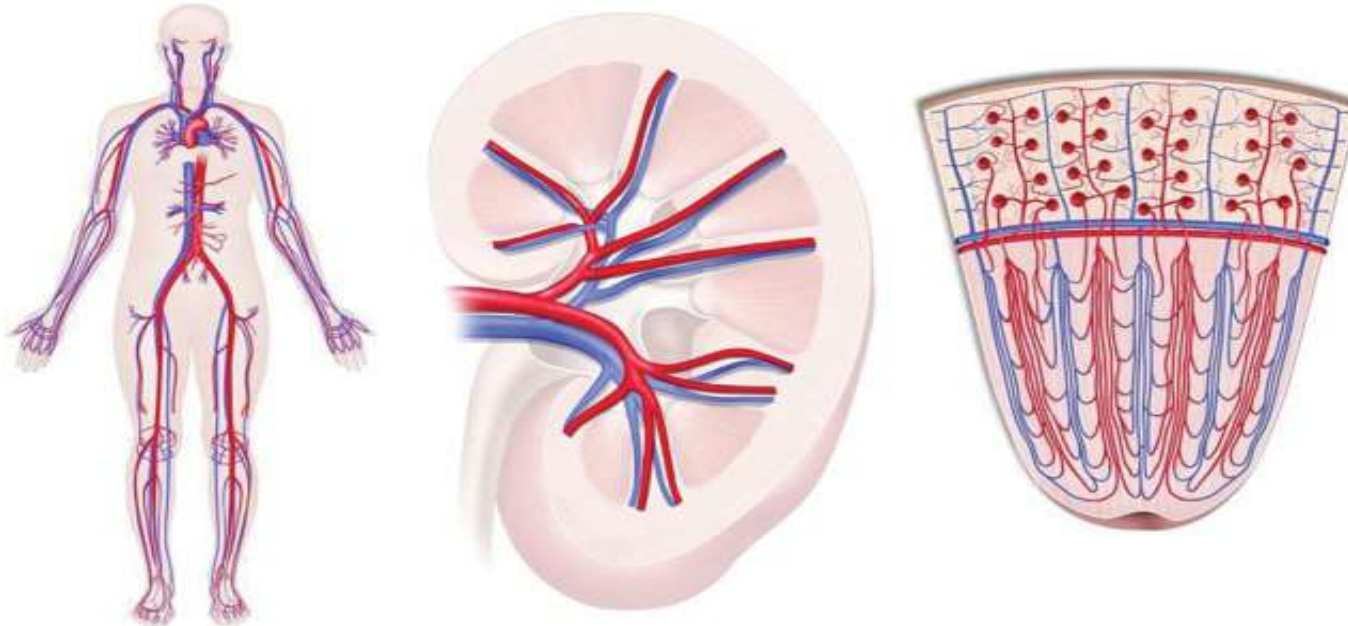


Image courtesy of W. L. Gore & Associates, Inc.

UMCG:

Grote, middelgrote en kleine vaten



Jennette Chapel Hill ClassificationAR2012

UMCG:

Grote vaten zijn klein!

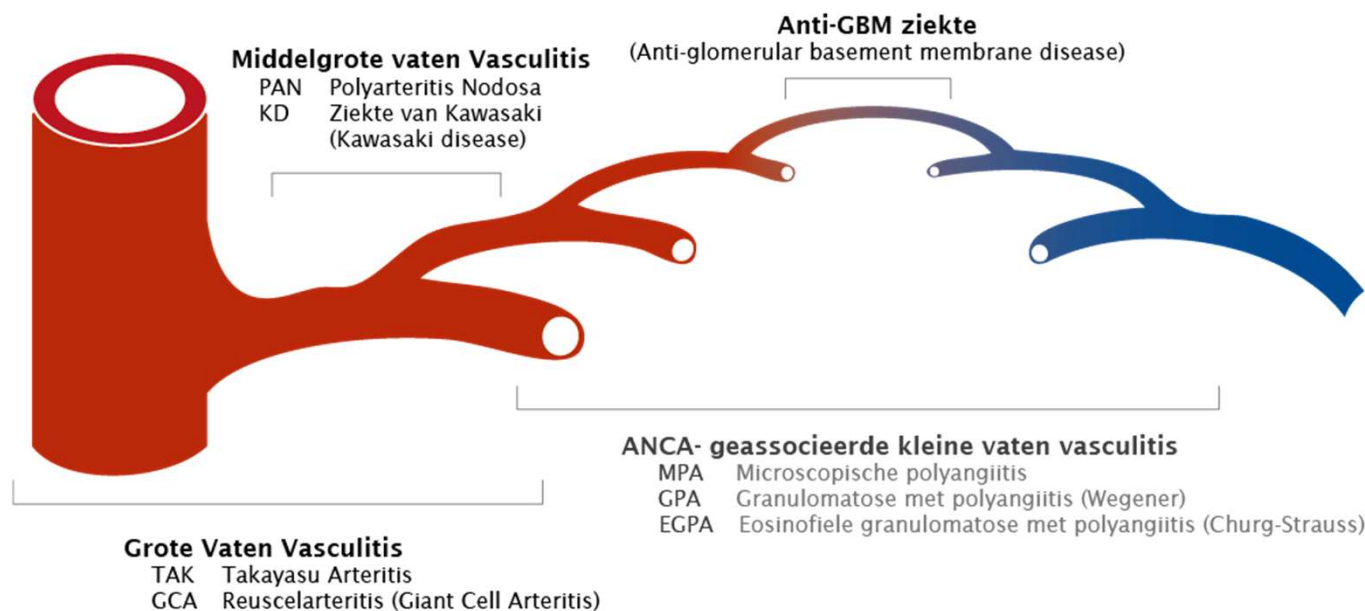
	Diameter	Waatwand
temporalis parietalis	<1 mm	<<0.3 mm
temporalis communis:	2 mm	<0.3 mm
axillaris	6.5 mm	<1 mm
subclavia	10 mm	<2 mm
Aorta	20 mm	<2.5 mm

2012 Chapel Hill Consensus criteria niet gebaseerd op data

KLEINE VATEN VASCULITIS

Immuuncomplex kleine vaten vasculitis

- CV Cryoglobulinemische vasculitis
- IgAV IgA Vasculitis (Henoch Schönlein)
- HUV Hypocomplementische urticariale vasculitis (anti-C1q vasculitis)



2022 ACR / EULAR classificatie GPA

kleine of middelgrote vaten vasculitis is vastgesteld

Klinische criteria	
Neusbetrokkenheid: Bloed bij het snuiten, korsten ulcera, verstopping, defect dan wel perforatie septum	+ 3
Kraakbeen schade (zadel-) neus of oor, hese stem, kraakbeen luchtwegen	+ 2
Gehoorsverlies door defecte geleiding dan wel innervatie	+ 1
Lab imaging en biopsie criteria	
Positive cANCA test of anti-PR3 antistoffen	+ 5
Nodulaire, massa of caverneuze afwijkingen longen	+ 2
Granulomatouze ontsteking en/ of reuscellen	+ 2
Sinusitis of Mastoiditis	+ 1
Pauci-immuun glomerulonefritis	+ 1
Positive pANCA test of anti-MPO antistoffen	- 1
Eosinofiele granulocyten $\geq 1 \cdot 10^9$ /Liter	- 4

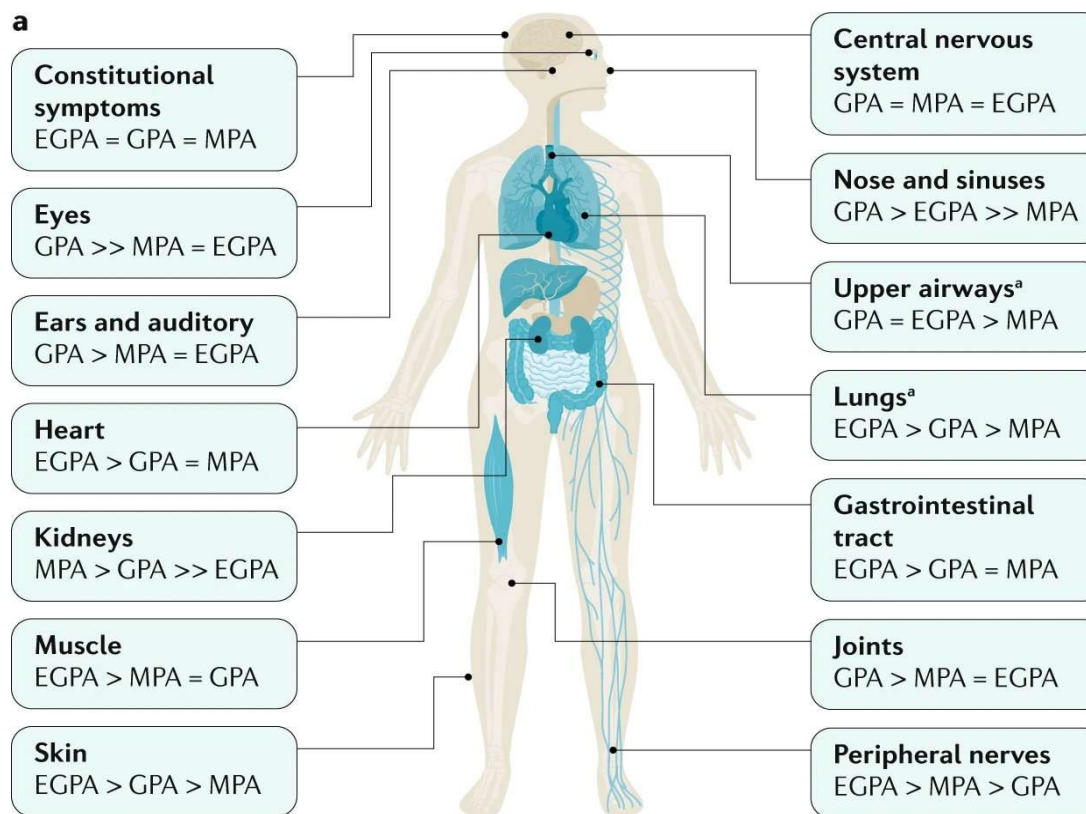
Score ≥ 5 Classificatie GPA

Robson JC, Grayson PC, Ponte C, et al. Ann Rheum Dis
doi:10.1136 2022

UMCG:

Kleine vaten vasculitis

RICHTLIJN DIAGNOSTIEK KLEINE VATEN VASCULITIS CBO 2010



Kitching, A.R., Anders, HJ., Basu, N. *et al.* ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers* 2020

2022 ACR / EULAR classificatie RCA

Grote of middelgrote vaten vasculitis is vastgesteld en patiënt is ouder dan 50 jaar

Aanvullende klinische criteria	
Ochtendstijfheid schouders/ nek	+ 2
Plotseling visus verlies	+ 3
Kaak of tong claudicatie	+ 2
Nieuwe temporale hoofdpijn	+ 2
Pijn bij aanraken hoofdhuid	+ 2
Abnormale temporaal arterie	+ 2
Lab imaging en biopsie criteria	
BSE \geq 50 mm/ uur en CRP \geq 10 mg/L	+ 2
Positieve TAB of HALO sign bij US	+ 5
Bilaterale axillaire betrokkenheid	+ 2
FDG PET activiteit in hele aorta	+ 2

Score \geq 6 Classificatie Reuscelarteriitis

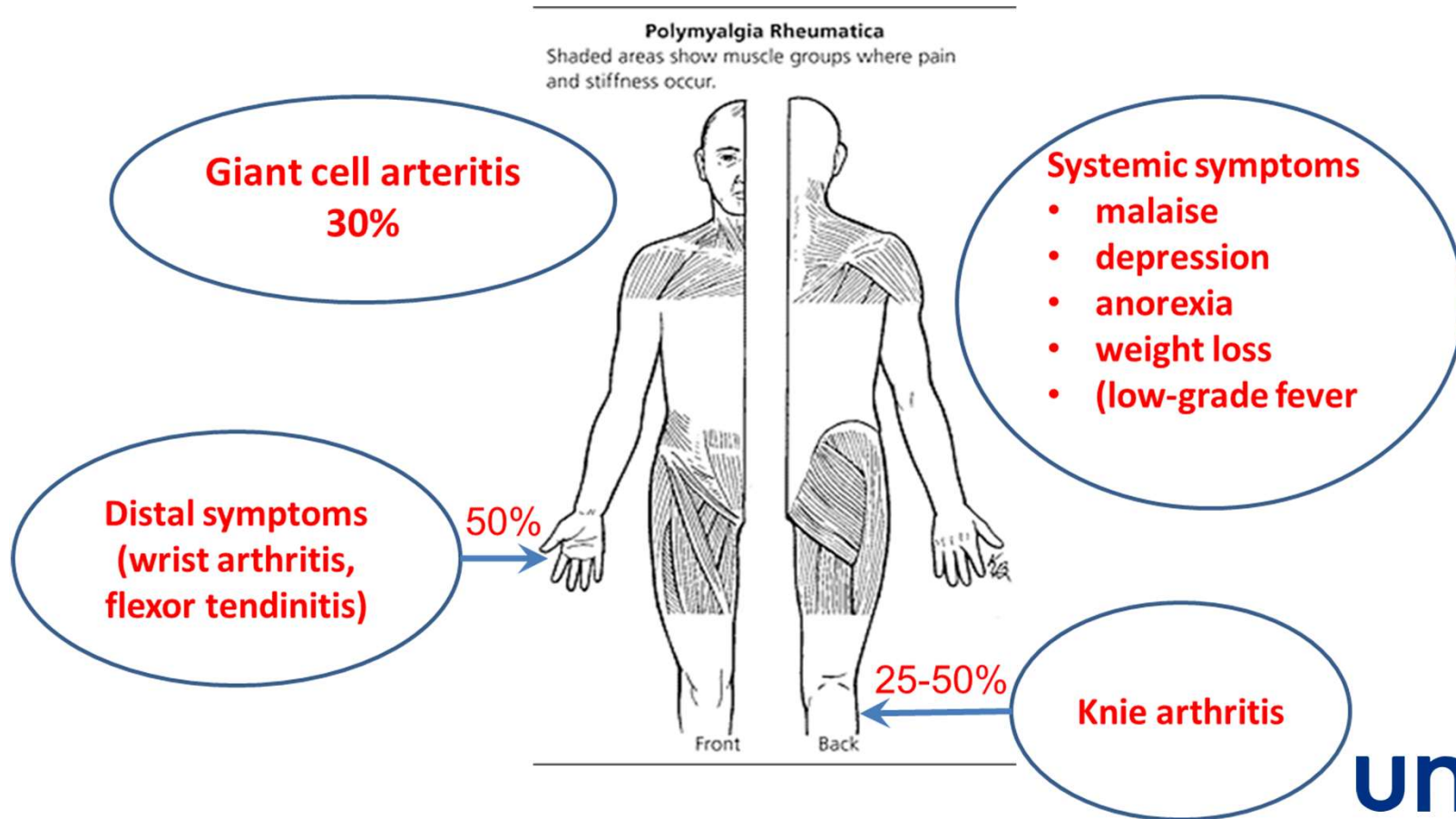
Ponte C, Grayson PC, Robson JC, et al. Ann Rheum Dis
2022;81:1647–1653

UMCG:

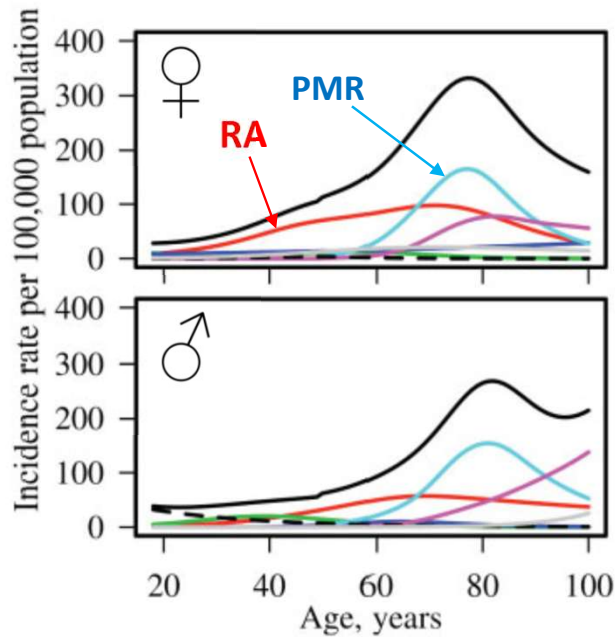
Indeling

- Kleine, middelgrote en grote vaten
- **GPSD**
- FMS Richtlijn RCA
- ChP geïnduceerde vasculitis
- COVID-19
- Samenwerking

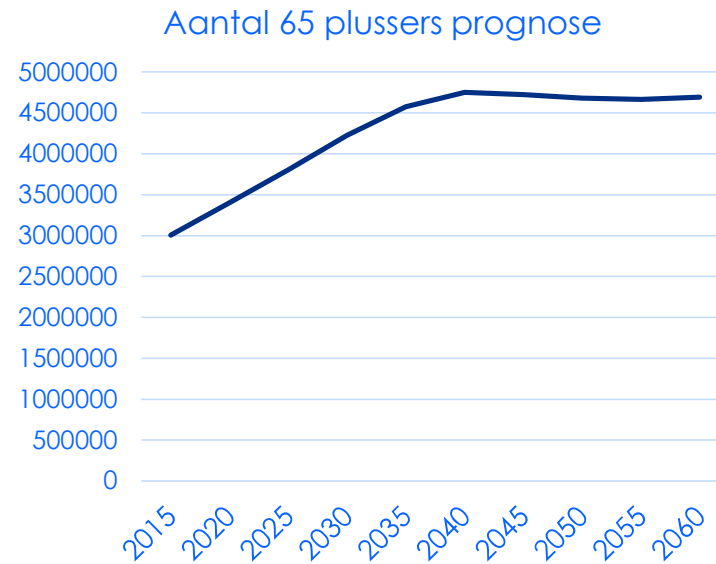
Pijn en Stijfheid PMR?



PMR: een veel voorkomende ziekte



Crowson et al. A&R 2011

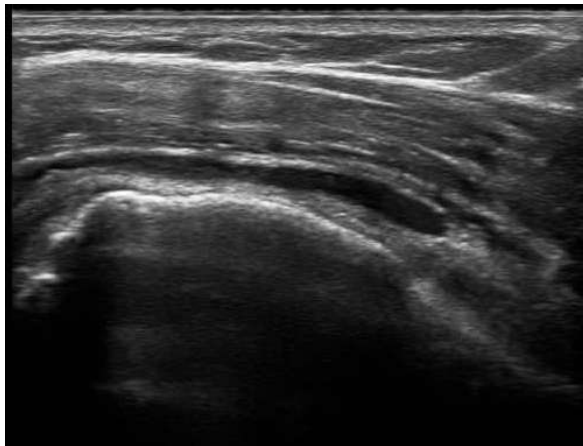


CBS 2017

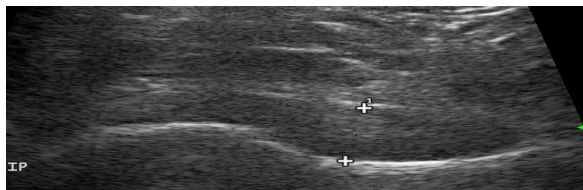
Nieuwe ontwikkelingen Imaging Echografie



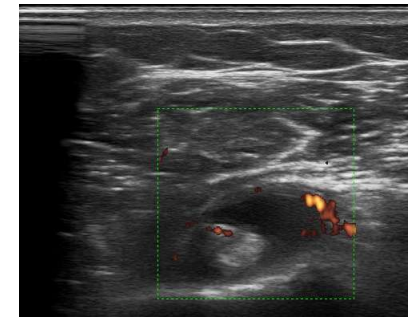
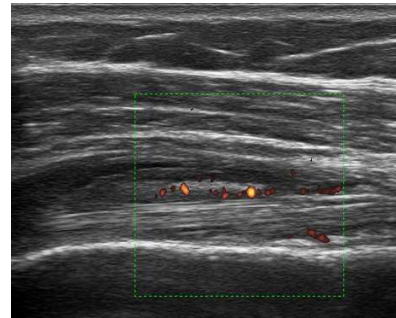
- Subacromial-subdeltoid bursitis



Coxofemorale synovitis



- Biceps tenosynovitis



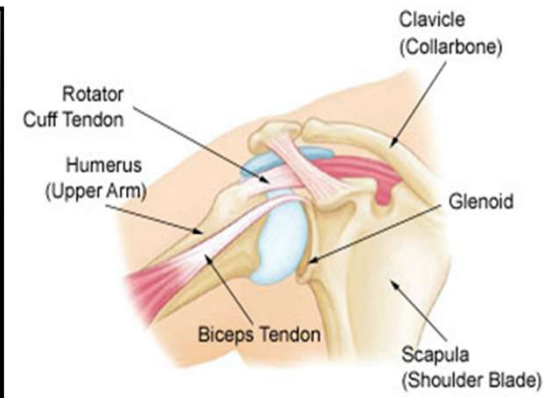
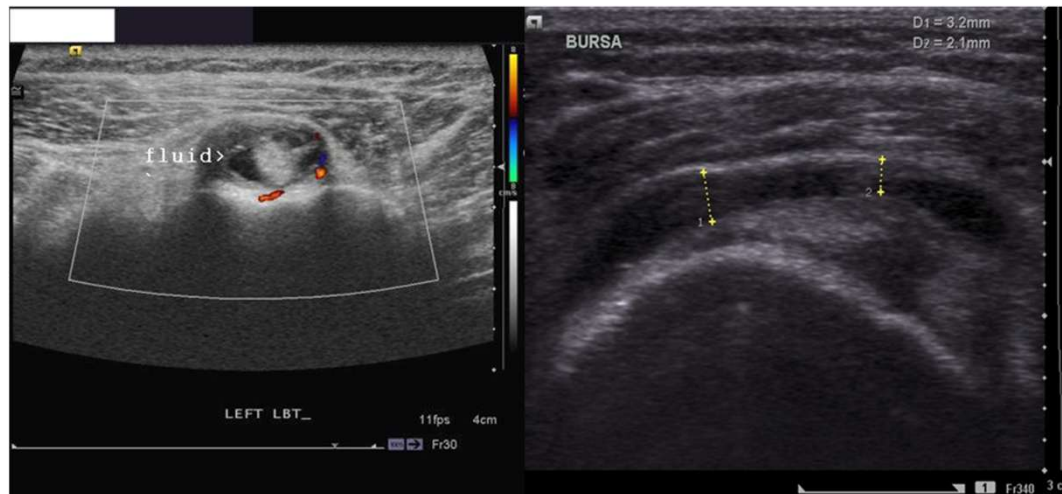
Verder:

Glenohumerale en acromioclaviculaire synovitis

Bursitis subscapularis

Bursitis trochanterica

Tenosynovitis and bursitis



Polymyalgia Rheumatica (PMR)

Disease characterized by:

- **symmetrical** aching and stiffness
- **shoulders and hip girdle**
- worst on arising in **the morning**
- of recent onset (**weeks/months**)
- in a patient **over the age of 50**

♀ : ♂ : **2-3:1**

UMCG:

Criteria van Bird [Bird 1979]

3 of meer van de volgende criteria, of ten minste 1 van de volgende criteria + positieve a.temporalis biopsie:

- bilaterale schouderpijn en/of stijfheid;
- tijdstip van ontstaan van de klachten tot uitgebreid ziektebeeld < 2 weken;
- BSE > 40 mm/uur;
- ochtendstijfheid > 1 uur;
- leeftijd > 65 jaar;
- depressie en/of gewichtsverlies;
- bilaterale pijnlijkheid bovenarmen.

Criteria van Chuang en Hunder [Chuang 1982]

Alle onderstaande criteria:

- leeftijd > 50 jaar;
- BSE > 40 mm/uur;
- bilaterale pijn en stijfheid > 1 maand, waarbij ten minste 2 van de volgende regio's zijn betrokken: nek of torso, schouder of bovenarmen, heupen of bovenbenen;
- exclusie van andere diagnoses.

Criteria Jones en Hazleman [Jones 1981]

Alle volgende criteria:

- pijn schouder- en/of heupgordel;
- ochtendstijfheid > 1 uur;
- BSE > 30 mm/uur of CRP > 6 µg/ml;
- duur van de klachten > 2 maanden;
- afwezigheid van RA;
- afwezigheid van spierziekten;
- snelle verbetering door behandeling met corticosteroïden.

Criteria van Healey [Healey 1984]

Alle onderstaande criteria:

- leeftijd > 50 jaar;
- BSE > 40 mm/uur;
- pijn > 1 maand, waarbij ten minste 2 van de volgende regio's betrokken: nek, schouders, heupgordel;
- exclusie van andere diagnoses;
- snelle verbetering door prednisolon (< 20 mg/dag).

EULAR/ACR 2012 classification criteria for PMR

Table 4. Scoring algorithm with and without optional ultrasound criteria—required criteria: age ≥ 50 years, bilateral shoulder aching, and abnormal CRP and/or ESR*

Criteria	Clinical criteria (without ultrasound)†		Criteria including ultrasound‡	
	Odds ratio (95% CI)	Points	Odds ratio (95% CI)	Points
Morning stiffness duration >45 minutes	6.2 (3.2–11.8)	2	5.0 (2.8–9.1)	2
Hip pain or limited range of motion	2.1 (1.1–4.0)	1	1.4 (0.8–2.6)	1
Absence of RF or ACPA	3.0 (1.3–6.8)	2	5.2 (2.1–12.6)	2
Absence of other joint pain	2.7 (1.4–5.0)	1	2.2 (1.3–4.0)	1
Ultrasound criteria				
At least 1 shoulder with subdeltoid bursitis and/or biceps tenosynovitis and/or glenohumeral synovitis (either posterior or axillary) and at least 1 hip with synovitis and/or trochanteric bursitis			2.6 (1.3–5.3)	1§
Both shoulders with subdeltoid bursitis, biceps tenosynovitis, or glenohumeral synovitis			2.1 (1.2–3.7)	1¶

* CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate; 95% CI = 95% confidence interval; RF = rheumatoid factor; ACPA = anti-citrullinated protein antibody.

† The optimal cut point is 4. A patient with a score of 4 or more is categorized as having polymyalgia rheumatica (PMR).

‡ The optimal cut point is 5. A patient with a score of 5 or more is categorized as having PMR.

*

**

UMCG:

2012 Classification

- Geen gestandaardiseerde classificatiecriteria
 - Heterogene groep patiënten
 - Grote verschillen per ziekenhuis
 - Classificaties worden vaak niet gebruikt
-
- Moeilijk om grote diagnostische en therapeutische studies te doen.

PMR is not always PMR Phenotype GPSD

Table 1 Selected overlapping and mimicking conditions in patients with polymyalgia rheumatica

GPSD	Cranial GCA Extracranial GCA (LVV) Isolated aortitis Ischaemic forms of GCA Subclinical LVV in PMR	
Rheumatological mimickers	Inflammatory diseases	Calcium pyrophosphate deposition disease Inflammatory myopathies Late-onset rheumatoid arthritis Late-onset systemic lupus erythematosus Late-onset spondylarthritis Systemic vasculitis other than GCA
	Non-inflammatory diseases	Chronic pain syndrome Osteomalacia Osteoarthritis Tendinopathies
Non-rheumatological mimickers	Drug-induced conditions	Check point inhibitors-induced PMR Drug-induced myopathies
	Other	Endocrinopathies (eg, thyroid disease and hyperparathyroidism) Infections Malignancies Neurodegenerative diseases (eg, Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis)

GCA, giant cell arteritis; GPSD, GCA-PMR spectrum disease; LVV, large-vessel vasculitis; PMR, polymyalgia rheumatica.

Bond Dejaco Editorial
ARD 2023

umcg:

Indeling

- Kleine, middelgrote en grote vaten
- GPSD
- **FMS Richtlijn RCA**
- ChP geïnduceerde vasculitis
- COVID-19
- Samenwerking



Richtlijn diagnostiek en behandeling reuscelarteriitis (RCA)

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

UMCG:

Prioriteiten voor implementatie / welke aanbevelingen hebben implicaties voor de praktijk



- Organisatie spoed diagnostisch trajecten voor RCA
- Kennis hebben van spoed diagnostisch traject
- Kwaliteitsmonitoring spoed diagnostisch traject
- Uniforme registratie patiënten met RCA
- Evaluatie en aanpassen richtlijn uiterlijk 2028 middels modulair onderhoud

UMCG:

Module Appendix I

Craniële symptomen:

- Nieuwe of veranderde hoofdpijn/druk op het hoofd met name temporaal en frontaal bij betrokkenheid van arteria temporalis en achterhoofd bij betrokkenheid van de a. occipitalis of a. vertebralis. Hoofdpijn kan unilateraal of bilateraal zijn. De pijn is meestal gelokaliseerd alwaar de arterie loopt die betrokken is.
- Zwelling/verdikking van arteria temporalis.
- Haarkampijn/pijn bij aanraken hoofdhuid/brandend gevoel hoofdhuid.
- Kaakpijn/kaakclaudicatio (ontstaan van klachten van pijn of vermoeidheid na paar minuten kauwen en herstel bij stoppen met kauwen).
- Tongclaudicatio (ontstaan van klachten na paar minuten eten).
- Nekpijn.
- Aangezichtspijn (meestal eenzijdig brandend gevoel dat toeneemt bij aanraken gezicht).
- Duizeligheid/andere audio-

Oogheelkundige- en centrale zenuwstelsel (CZS) symptomen:

- Passagère visusverlies/amaurosis fugax.
- Snel progressief altitudinaal gezichtsvelduitval. Dit is meestal irreversibel.
- Passagère of persisterende diplopie.
- Transient ischemic attack (TIA).
- Herseninfarct.
- Centraal visus verlies (CRAO, CRBO).

Carotis symptomen:

- Carotidynie/pijn in de hals.

Systemische klachten:

- Subfebriële temperatuur of koorts.
- Gewichtsverlies (≥ 2 kg).
- Verminderde eetlust.
- Algehele malaise.
- Nachtzweeten.
- Depressie.

Symptomen gerelateerd aan betrokkenheid van de perifere arteriën:

- Armclaudicatio (pijn en/of kramp en/of vermoeid gevoel of temperatuurverschil welke ontstaat bij het bewegen of gebruik van de armen. Klachten herstellen overwegend in rust.).
- Beenclaudicatio (pijn en/of vermoeid gevoel en/of kramp of temperatuurverschil welke ontstaat bij het bewegen van de benen en lopen. Klachten herstellen overwegend in rust.).
- De novo, meestal monofasisch fenomeen van Raynaud (kan uni- of bilateraal zijn) zich uitend in livide verkleuring van de vingers dan wel tenen.

PMR-symptomen:

- Ochtendstijfheid >45 min in nek, schouder- of heupregio gedurende een aantal weken.
- Pijn/stijfheid in nek, schoudergordel/bovenarmen, bekkengordel/bovenbenen en onderrug.
- Moeite met opstaan uit stoel, uit bed komen en aan-/uitkleden gerelateerd aan stijfheid en pijn.
- Distale symptomen, waaronder pijn en zwelling van handen, polsen en knieën kan gezien worden in 25-50% van patiënten.

Andere symptomen

(zeldzaam/weinig voorkomend):

- Neuropathie.
- Droge hoest en dyspnoe.

UMCG:

Module Diagnostiek

- **Module diagnostische testen**

- Voer tenminste één diagnostische test uit bij patiënten met verdenking op reuscelarteriitis en hanteer bij voorkeur het stroomdiagram diagnostiek reuscelarteriitis daarbij (*Figuur 1*).
- Overweeg bij klinische verdenking op reuscelarteriitis zo spoedig mogelijk na het starten van glucocorticoiden een diagnostische test te verrichten, zie Tabel

Diagnostische test	Indicatief termijn na starten GC
TAB	≤ 7 dagen
Echografie	≤ 3 dagen
c-MRI/MRA-scan	≤ 5 dagen
FDG PET/CT-scan	≤ 3 dagen
CT-angiografie (CTA) scan	≤ 3-5 dagen

Module Figuur

NB: Indien een test uitslag niet-conclusief is, wordt aanbevolen om bij een klinische verdenking op RCA een vervolg test (test 2 of 3) uit te voeren.

a Echografie:

- Test van 1ste keuze mits beschikbaar, adequaat echoapparaat en expertise voor RCA aanwezig. Standaard beoordeling a. temporalis communis/frontalis/parietalis + a. axillaris bdz. Op indicatie beoordeling uitbreiden mede afhankelijk van lokalisatie symptomen naar a. facialis, a. occipitalis, a. carotis, a. subclavia, a. vertebralis bdz (zie appendix 1, specifiek over de echografie).
- Alternatieven indien echo niet beschikbaar of onvoldoende expertise: TAB (eerste alternatief), 18F-FDG PET/CT-scan (tweede C-RCA patiënten heeft ook LV-RCA; voor craniële arteriën is een specifiek protocol en expertise vereist), c-MRA (indien er een specifiek protocol beschikbaar is voor de grote arteriën).

b Start bij hoge klinische verdenking alvast glucocorticoiden (GC) in afwachting van resultaat 2e test.

Indicatie termijn test 2 na start GC: echo of 18F-FDG PET/CT-scan binnen 3 dagen, c-MRA binnen 5 dagen en TAB binnen 7 dagen.

c Toelichting opties test 2:

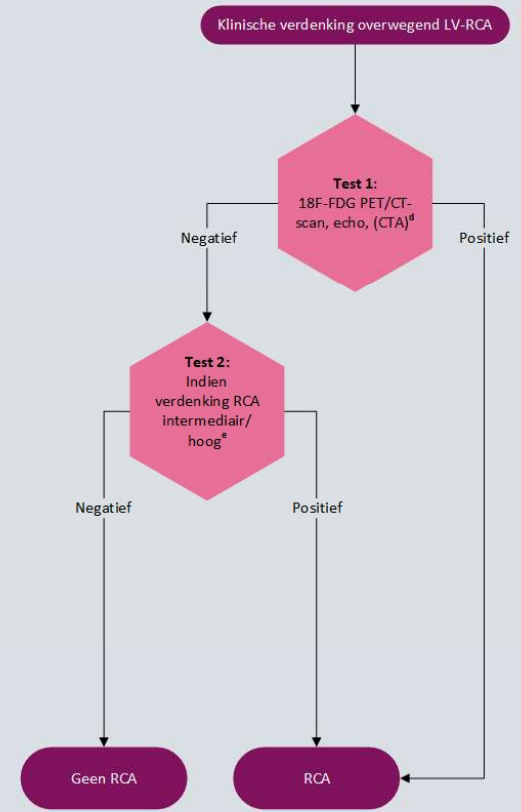
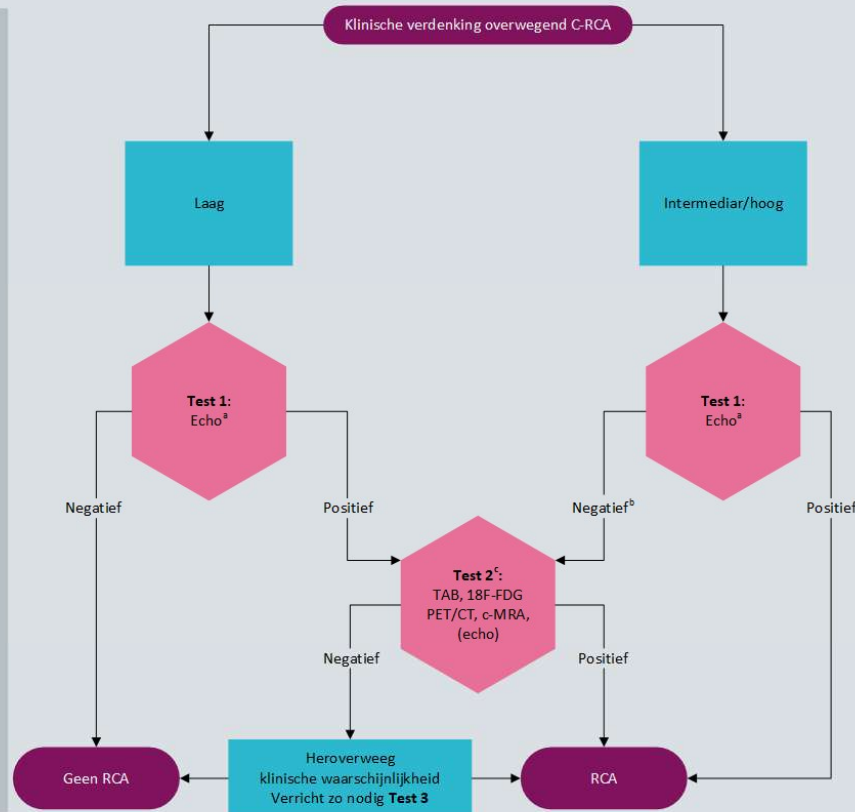
- Keuze uit TAB als eerste alternatief of 18F-FDG PET/CT-scan, c-MRA of echografie indien deze niet reeds als test 1 verricht is.

d Bij verdenking LV-RCA als eerste test 18F-FDG PET/CT of echografie a. temporalis communis/frontalis/parietalis + a. axillaris bdz. Bij beschikbaarheid van 18F-FDG PET/CT-scan en expertise m.b.t. PET/CT LV-RCA beoordeling heeft deze techniek de voorkeur boven echografie omdat het gehele lichaam en dus vrijwel alle potentieel bij LV-RCA betrokken arteriën afgebeeld kunnen worden. Hierbij in acht nemend:

- Advies indien alleen constitutionele symptomen (± verhoogde BSE + normaal CRP): eerst uitsluiten alternatieve oorzaak d.m.v. aanvullend onderzoek zoals laboratorium- en urineonderzoek, X-thorax en echo/CT-abdomen.
- Bij tevens (verdenking) aneurysma aorta of aortadissectie/stenose: verricht (ook) MRA of CTA van de aorta ter anatomische visualisatie (zie module monitoring).
- Echografie kan aanwezigheid van aortitis onvoldoende beoordelen.

e Indien 18F-FDG PET/CT-scan geen vasculitis, overweeg 2e test bij intermediaire dan wel hoge klinische verdenking:

- Indien echografie 1ste test: 18F-FDG PET/CT-scan (1ste keuze) of eventueel CTA voor visualisatie grote arteriën die niet/onvoldoende betrouwbaar te beoordelen zijn met echografie (met name a. carotis, a. vertebralis, aorta, a. iliac en arteriën benen)
- Bij aanwezigheid symptomen verdacht voor C-RCA: echografie, TAB of c-MRA als 2e test.

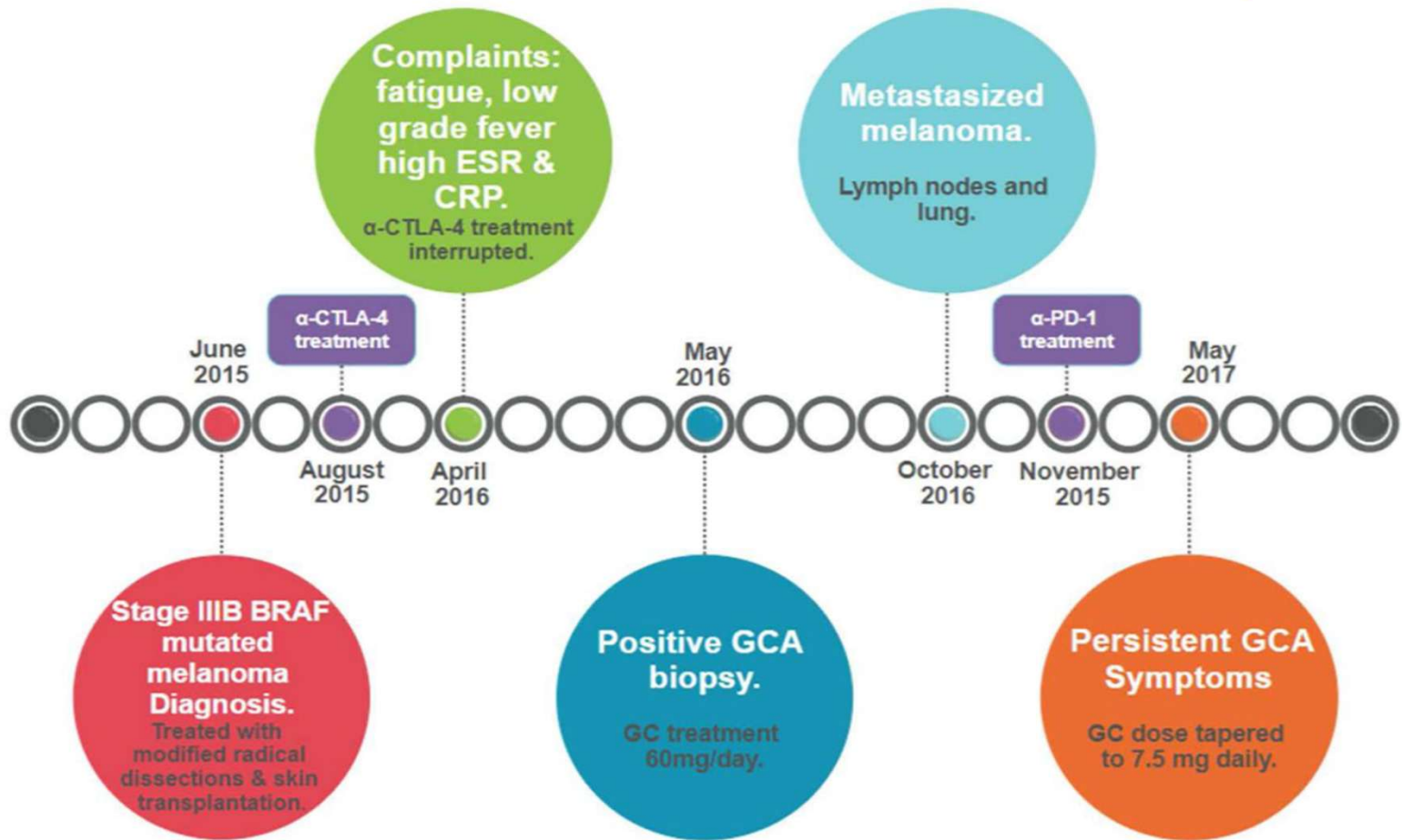


Echo: echografie; TAB: arteria temporalis biopst; c-MRA: craniële MRI/MRA-scan; CTA: CT-angiografie; GC: glucocorticoiden
NB: Indien een test uitslag niet-conclusief is, wordt aanbevolen om bij een klinische verdenking op RCA een vervolg test (test 2 of 3) uit te voeren.

Indeling

- Kleine, middelgrote en grote vaten
- GPSD
- FMS Richtlijn RCA
- **ChP geïnduceerde vasculitis**
- **COVID-19**
- Samenwerking

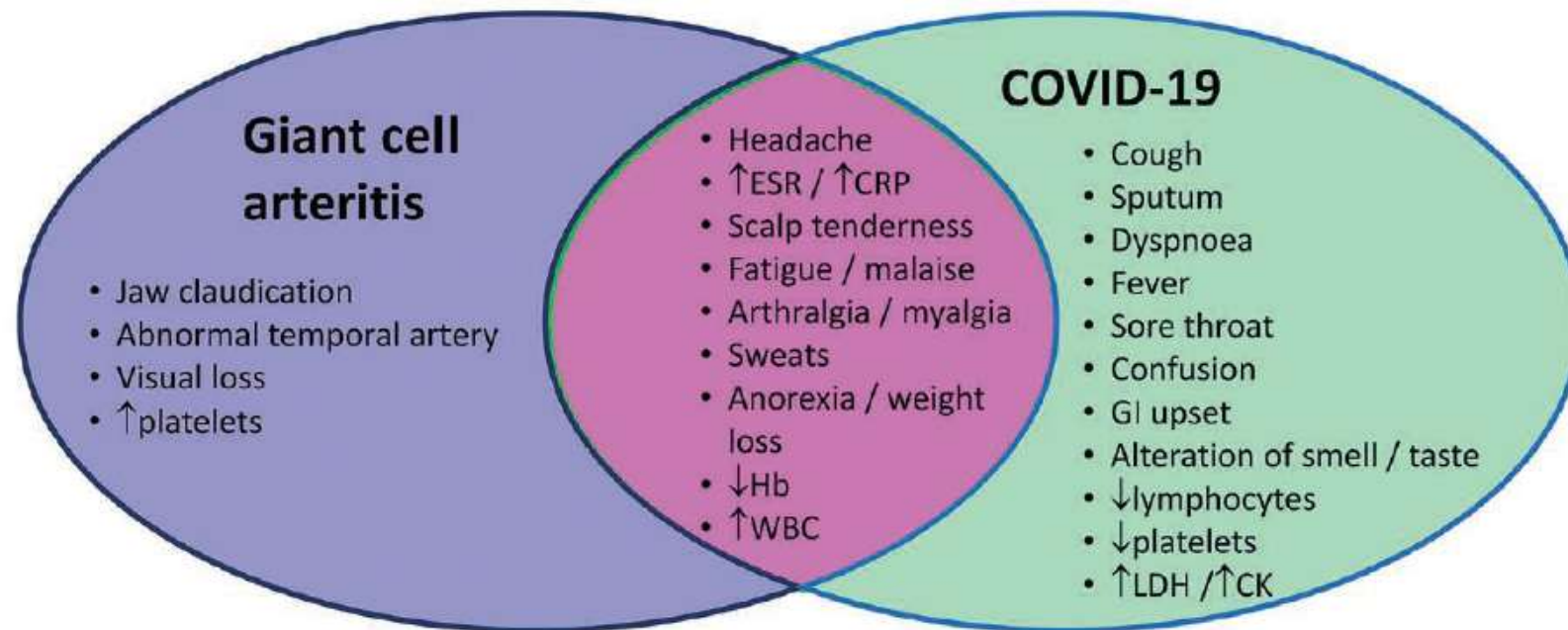
Vasculitis door Immunotherapie



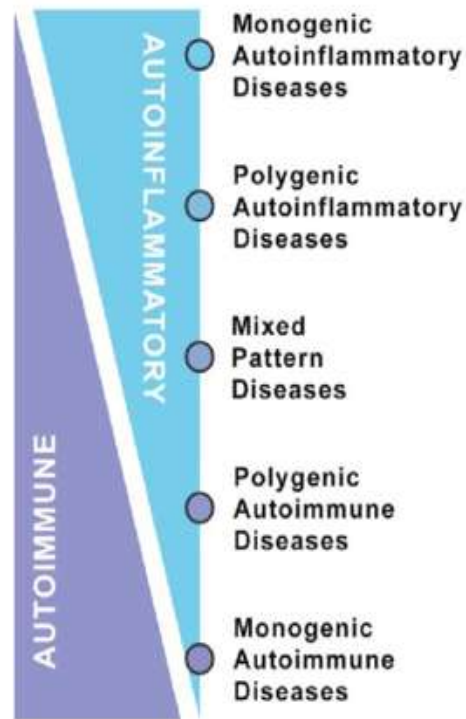
Hid Cadena et al., Front. Immunol, 2018.

UMCG:

COVID-19



Het vasculitis spectrum



- ADA-2 deficiëntie
- Ziekte van Behcet's
- RCA en PMR
- VEXAS UBA-1
- AAV
- CTLA4 and IFN pathies

UMCG:

Adapted McGonagle PlosMed 2006

Summary

- Vasculitis Spectrum
- Zeer diverse groep van aandoeningen
- **Classificatie** ACR EULAR
- **Diagnose** kliniek, lab, imaging en biopt
- ANCA voor AAV
- Groot belang biomerkers voor RCA/ GPSD
- Genetisch onderzoek onderdeel diagnostisch pad

Indeling

- Kleine, middelgrote en grote vaten
- GPSD
- FMS Richtlijn RCA
- ChP geïnduceerde vasculitis
- COVID-19
- **Samenwerking**



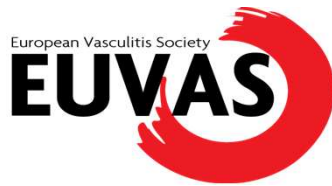
 **ReumaNederland**

UMCG:



Medisch
expertiseplatform
over zeldzame
vormen van reuma

Vasculitis Regio's



www.VasculitisFoundation.org



Bram Rutgers
Ellis Herder
Coen Stegeman



Expertise consult Expertise Consultatie Portaal Digizo Digitaal platform goedgekeurd

The screenshot displays the 'Expertiseconsult' interface. At the top left is the ARCH logo (Autoimmune Research & Collaboration Hub). A search bar contains 'Zoeken'. The user 'Alexander Wijn' is logged in, indicated by a profile icon with 'AW'. The left sidebar contains navigation options: Agenda, Expertiseconsulten (highlighted), Multidisciplinaire teams, Zorgverleners, Patiënten, Patiëntvragen, Vragenlijsten, Ziektebeelden, and Dashboard. The main content area is titled 'Expertiseconsult' and shows a patient profile for 'Man, 19-06-1969'. The patient is associated with 'MDT Zuid-West' (14-09-2023) and 'SSc (Systemische sclerose) Teng, Y.K. Onno - LuVaCs'. A list of documents includes 'SSc Aanmeldformulier' (marked 'Te accorderen'), 'SHAQ', 'EQ-5D-5L', 'Bespreekformulier', and 'Vragen patient'. The central panel displays 'Relevante voorgeschiedenis' (patient with systemic sclerosis and ILD/long fibrose), 'longfunctie' data (VC 3.16 (73%), FEV1 2.8 (90%), TLCO 6.9 (84%) in Aug 2023; VC 3.11 (72%), VEV1 2.9 (93%), TLCO 5.5 (69%) in Dec 2022), 'Samenvatting huidige status' (systemic sclerosis with pulmonary involvement, treated with MMF), and 'Relevant laboratorium/beeldvormend onderzoek' (HR CT thorax: maart 2023). The right panel shows the 'SSc Aanmeldformulier' with fields for patient consent, clinical diagnosis (Limited cutane systemische sclerose), date of diagnosis (04/01/2018), certainty (Zeker), and current disease status (Huidverstrakking).

Kennis overdracht ARCH TV



ARCH TV
IgG4-GERELATEERDE ZIEKTE

WOENSDAG 4 OKTOBER 2023
19:30 TOT 20:30 UUR

VOORZITTERSCHAP
PROF. DR. JAAP VAN LAAR

ARCH B

The banner features a computer monitor on the left showing a man in a suit pointing at a screen with two medical professionals. The background is a gradient of blue and red. The text is white and yellow.



ARCH TV
ZIEKTE VAN BEHÇET

WOENSDAG 13 DECEMBER 2023
19:30 TOT 20:30 UUR

VOORZITTERSCHAP
PROF. DR. JAAP VAN LAAR

ARCH B

The banner features a computer monitor on the left showing a man in a suit pointing at a screen with two medical professionals. The background is a gradient of yellow and red. The text is white and yellow.

umcg:

E learning Reuscelarteriitis

Module 1 klinisch redeneren



- <https://nvr-nascholingen.nl/>
- Deze e-learning is NVR geaccrediteerd met 2 punten en is te volgen door NIV leden
- Een vervolg e-learning (module 2) over de toepassing van echografie bij RCA is tevens dit jaar klaar. Udo Mulder NIV SKMS gelden



Dr. Edgar Colin
Reumatoloog, ZGT



Prof. Dr. Liesbeth Brouwer
Reumatoloog, UMCG



Dr. Niels van der Geest
Reumatoloog, UMCG



Drs. Dennis Boumans
Reumatoloog, ZGT



Vasculitis Expertise Centrum Work in Progress

www.vasculitiscentrum.nl MDO iedere week



UMCG: