

De waarde van duplex bij systemische reuscelvasculitis

Gepubliceerd: 03-07-2012 Laatst bijgewerkt: 26-04-2024

Dit onderzoek heeft als doel de bruikbaarheid van duplex bij systemische reuscelvasculitis in kaart te brengen. In het stellen van de diagnose zal de duplex worden vergeleken met de huidige gouden standaard, de 18F-FDG PET-CT, waarbij gekeken wordt...

Ethische beoordeling	Goedgekeurd WMO
Status	Werving gestopt
Type aandoening	Auto-immuunziekten
Onderzoekstype	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen

Samenvatting

ID

NL-OMON39324

Bron

ToetsingOnline

Verkorte titel

De waarde van duplex bij systemische reuscelvasculitis

Aandoening

- Auto-immuunziekten
- Vaataandoeningen NEG

Synoniemen aandoening

reuscelarteriitis, vaatonsteking

Betreft onderzoek met

Mensen

Ondersteuning

Primaire sponsor: Sint Elisabeth Ziekenhuis

Overige ondersteuning: Geen extra geldstroom.

Onderzoeksproduct en/of interventie

Trefwoord: reuscelvasculitis duplex, serummarkers follow-up

Uitkomstmaten

Primaire uitkomstmaten

De verdenking op een systemische reuscelvasculitis wordt gebaseerd op zaken als verhoogde onstekingsparameters, redelijkerwijs uitsluiten van infectie, maligniteit en andere systeemziekten, klachten van malaise en/of koorts dan wel aanwezigheid van claudicatio en/of ischemie. Diagnose wordt gesteld op basis van de gouden standaard tot op heden: 18F-FDG PET-CT.

Eindpunten zullen zijn:

1. Sensitiviteit/Specificiteit duplex (t.o.v. Gouden standaard: PET)
 - a. Verder te specificeren naar specifieke vaten
2. Waarde van duplex tijdens follow-up
 - a. Toename oedeem = exacerbatie vasculitis?
 - b. Afname oedeem = herstellende vasculitis? (en beïnvloed therapie?)

Secundaire uitkomstmaten

1. Indien de duplex aanwijzingen voor een reuscelvasculitis, halo*s, laat zien zal de duplex op vaste tijdstippen na start van de behandeling worden herhaald om te zien hoe lang deze halo*s zichtbaar blijven en hoe ze veranderen. Dit zal gebeuren na 4 en 8 weken en elke 8 weken hierna tot verdwijnen afwijkingen. Tevens wordt de duplex herhaald bij een exacerbatie van de vasculitis om te zien hoe de afwijkingen eruit zien en/of veranderen.

2. Hoe systemisch is de vasculitis?

Toelichting onderzoek

Achtergrond van het onderzoek

Reuscelvasculitis is een (middel)grote vaten vasculitis. Meest bekende subgroep binnen de reuscelvasculitis is de arteriitis temporalis. Deze aandoening werd voor het eerst beschreven in 1890 door Hutchinson. De exacte etiologie van reuscelvasculitis is onbekend. Meerdere hypothesen zijn gepostuleerd waaronder infectieus (parvo virus B19), genetisch (HLA-DRB1 en HLA-DR4) en auto-immuun.^{1,2} De pathogenese betreft een T-cel gemedieerde vasculitis welke geactiveerd wordt door de in de adventitia gelegen dendritische cellen. Bij microscopisch onderzoek wordt dit gezien als een transmuraal en segmentaal granulomateus (mononucleair) ontstekingsinfiltraat bestaande uit o.a. CD4+ T-cellen en reuscellen. Deze reuscellen zijn echter niet obligaat en worden slechts bij zo'n 50% van de patiënten gezien.^{3,4} Dit alles leidt tot intimahyperplasie, wat uiteindelijk weer kan leiden tot stenosering en occludering met ischemie als gevolg.⁵ Laatste jaren komt er steeds aandacht voor de meer systemische *variant*⁶, een vorm waarvan nog veel onbekend is. Onduidelijk is o.a. de exacte relatie tot de (typische) arteriitis temporalis, betreffen het twee aparte entiteiten of zal over enkele jaren blijken dat we over één systemische ziekte spreken? Er komen steeds meer aanwijzingen voor dit laatste. Bij meer dan 50%⁷ tot 75%⁸ van de nieuw diagnosticeerde arteriitis temporalis is er al echt sprake is van betrokkenheid van de grote vaten en dus een systemische reuscelvasculitis. In zo'n 15% van de gevallen is er bij diagnose van een arteriitis temporalis zelfs al een dilatatie van de aorta⁸. Naast de betrokkenheid van al veelvuldig beschreven vaten zoals de aorta en de extracraniele aftakkingen, kunnen zo goed als alle arteriën meedoen⁸. Maar ook omgekeerd kan de arterie temporalis (asymptotisch) mee doen met de systemische reuscelvasculitis⁹. Hoe vaak de a. temporalis betrokken is en in hoeverre je dus bij verdenking op systemische ziekte bijvoorbeeld de a. temporalis als diagnosticum kunt gebruiken is onbekend. Ook vele andere manifestaties van reuscelarteritis zijn beschreven, van een mega-aorta syndroom¹⁰ tot aangedane relatief kleine arteriën in o.a. de ovaria en cervix¹¹. Maar ook van hepatogene betrokkenheid¹² tot aangedane extremiteiten of mammae¹³. De incidentie en prevalentie van systemische reuscelvasculitis is moeilijk te bepalen, met name ook gezien er in de literatuur verschillende benamingen worden gebruikt (arteriitis en vasculitis, systemisch en extra-craniaal), waarbij dan ook geen onderscheid wordt gemaakt in de maat van het systemisch aanwezig zijn van ziekte. Vaak worden prevalenties uitgedrukt per aangedane arterie in plaats van per individu. Daarnaast wordt het ziektebeeld mogelijk nog onvoldoende herkend (zoals bij primaire oorzaken van aneurysmata¹⁴) of zijn er ook subklinische vormen welke we helemaal niet

onderkennen.

Gezien het feit dat een systemische reuscelvasculitis zich op zeer veel verscheidene locaties kan manifesteren, betekent dit ook dat de presentatie van het ziektebeeld zeer atypisch en gevarieerd is. Het hangt dan ook echt van de clinicus af of en wanneer er aan systemische reuscelvasculitis wordt gedacht. Met name ook omdat er geen diagnostische criteria voor deze *variant* zijn vastgelegd. Veel beschreven symptomen zijn vermoeidheid, (sub)febriele temperatuur, gewichtsverlies, malaise en een verhoogde BSE. Minder vaak presenteren patiënten zich met tekenen van claudicatio of ischemie. Gezien het feit dat er geen eenduidige presentatie bestaat is het interessant om de oorspronkelijke presentatie eens (retrospectief) te gaan bekijken middels dit onderzoek. Wanneer er bij deze patiëntenpopulatie dan vervolgens na redelijkerwijs uitsluiten van een infectie, maligniteit of andere systeemziekte een PET-CT wordt verricht, blijkt er dan vaak sprake te zijn van een reuscelvasculitis¹⁵. Soms dus pas in een laat stadium onderkent, terwijl literatuur aangetoond dat het stellen van een vroege diagnose reuscelarteritis de prognose kan beïnvloeden¹⁶. Meest beschreven complicaties van een (laat gediagnosticeerde) reuscelvasculitis zijn blindheid a.g.v. anterieure ischemische opticus neuropathie (AION)(15-30%), TIA*s en herseninfarcten (3-4%), aneurysmavorming en dissectie van de thoracale aorta (<15%).^{2,4,17,18,19,20} Om het diagnostisch proces en eventuele late diagnose te kunnen beïnvloeden hebben we alternatieve laagdrempelige diagnostiek nodig welke tevens ook minder invasief en belastend is voor een patiënt, maar waarbij er in een vroeg(er) stadium een reuscelvasculitis onderkend wordt en misschien wel andere invasieve diagnostiek voorkomt of misschien zelfs wel ondergediagnosticeerde patiënten ondervangt.

Voor de diagnose systemische reuscelvasculitis bestaan nog geen diagnostische criteria. Tot op heden is de gouden standaard nog de 18F-FDG PET-CT, ongeacht met welke symptomen of afwijkingen patiënt zich presenteert. Verscheidene onderzoeken tonen dat een PET-CT goed bruikbaar blijkt als een diagnosticum²¹ van een reuscelarteritis maar veel minder goed ter follow-up of relapse ^{21,22}. Gezien het feit dat diagnose volledig op beeldvorming gebaseerd wordt, lijken gestandaardiseerde richtlijnen of diagnostische criteria hiervoor essentieel. Ook al zijn er meerdere pogingen gedaan om hier middels scoringsystemen of vergelijkingen met intensiteit van de lever meer eenheid in te krijgen ^{23, 24, 25}, er blijft nog behoefte aan een universele methode²⁵. Naast het feit dat er nog geen uniformiteit bestaat bij het stellen van de diagnose middels een PET, blijkt ook de sensitiviteit van een PET-scan voor reuscel-arteriitis sterk afhankelijk van de mate van ontstekingsactiviteit²⁶, mist de PET betrokkenheid van de temporaal arteriën vanwege de kleine diameter en de lokalisatie naast de hersenen en tenslotte is de PET-CT ook nog eens invasief, belastend, niet (zeer) laagdrempelig bruikbaar en ook nog eens niet goedkoop, iets wat het stellen van deze diagnose ook niet bepaald bevordert. Des te meer een reden om ook bij deze systemische vorm van reuscelarteritis alternatieve meer gestandaardiseerde onderzoeksmethodes te ontwikkelen zoals mogelijk een echo duplex, waarvan reeds goede resultaten beschreven zijn, o.a. ook met 100% aantonen van aangedane vaten in bovenste en/of onderste extremiteiten bij deze

patientengroep²⁷. Er is steeds meer bekend over de aanvullende waarde van duplex onderzoek van de arteria temporalis bij het stellen van de diagnose arteriitis temporalis. Bij duplex onderzoek kunnen halo*s worden gezien, toename van stroomsnelheid en stenosen en occlusie. Hierbij is met name de halo belangrijk gezien stenosen en occlusies van de arteria temporalis frequent wordt gezien bij de oudere populatie, o.a. als teken van atherosclerose. Stenosen en occlusies van de arteria temporalis zijn derhalve niet specifiek voor de ziekte.^{28,29} Deze halo*s hebben bij een arteriitis temporalis een sensitiviteit variërend van 40-86% en een specificiteit variërend van 78-100%, hierbij is er een positief voorspellende waarde van 75-92% en een negatief voorspellende waarde van 64-96%.^{30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40} Over de toepasbaarheid van een duplex in de systemische reuscelvasculitis is echter nog zeer weinig bekend. Aangezien het een relatief weinig invasief, laagdrempelig verkrijgbaar en goedkoop diagnosticum is, willen we middels dit onderzoek trachten meer inzicht te krijgen in de positie van de duplex in de diagnosestelling, behandeling en follow-up van systemische reuscelvasculitis. Hierbij zal ook getracht worden inzicht te krijgen welke vaten het vaakst aangedaan zijn en dus bruikbaar in de kliniek. Mede gebaseerd op het feit dat bij 29% van de arteriitis temporalis patiënten bij duplexonderzoek tevens afwijkingen van de grotere vaten, waaronder a. carotis communis, -externa en -interna, a. subclavia en a. femoralis, met name vaatwandoedeem / halo*s, laten zien, duidend op vasculitis.^{41,42} Gezien het feit dat bekend is dat een duplex vals-positief kan zijn bij een infectie, maligniteit, vasculitis anderszins en afwezige flow in naastgelegen vene,^{33,34,43} is het van belang ook een controle groep op te gebruiken om eenduidige conclusies te kunnen trekken. In de follow-up fase trachten we gebruik te maken van het feit dat er een beloop zit in de mate van oedeem. Waarbij we in acht moeten nemen dat de duplex vals-negatief kan zijn in het beginstadium (als er nog geen vaatwandoedeem is) en in de late fase van de inflammatie (afname oedeem vaatwand).³⁰ Uit de literatuur is gebleken dat duplex afwijkingen worden gezien tot circa 16 (7-56) dagen na start van behandeling met corticosteroiden, wij willen bij onze populatie bekijken of dit geldt voor alle behandelde patiënten en wat de gemiddelde duur is dat de duplex afwijkingen zicht

baar blijven.^{30,33,35,36,37} Hierbij willen wij tevens bekijken of gedurende de behandeling de duplex afwijkingen afnemen en of bij recidief klachten of toename van bloedafwijkingen de afwijkingen bij duplex weer zichtbaar zijn dan wel progressie laten zien.

Naast de PET-CT bestaat het aanvullende diagnostiek op dit moment nog uit laboratoriumonderzoek, waarbij een verhoogde BSE en CRP het meest gebruikt wordt. De BSE heeft een sensitiviteit van 76-82%, maar slechts een specificiteit van 9%. 60% van de patiënten heeft een BSE > 100 mm/uur, 89% een BSE > 50mm/uur; 95% een BSE > 40 mm/uur. Het CRP heeft een sensitiviteit oplopend tot 97,5%. Het CRP kan geïsoleerd verhoogd zijn, zonder verhoging van BSE. Tevens kan een anemie, thrombocytopenie en stijging van leverenzymen worden gezien (20-30%).^{17,36} Ondanks de relatief hoge sensitiviteit, zijn betere serummarkers zeer wenselijk, zowel als diagnosticum (met hopelijk ook betere specificiteit) als ter follow-up. Vanuit de pathofysiologie van reuscelvasculitis is inmiddels bekend geworden dat bij de activatie van de dendritische cel inflammatoire cytokines vrijkomen zoals IL6 en IL8, welke vervolgens de activatie van T-cellen en inflammatie weer stimuleren. Daarnaast laten ook macrofagen verscheidene cytokines vrij zoals IL1 en IL6, welke bijdragen aan de systemische kenmerken van arteritis temporalis. Juist deze cytokines lijken een belangrijke rol te spelen in de pathogenese van de reuscelarteritis. Iets wat recente therapeutische onderzoeken, met de zogehete IL6 inhibitoren, reeds lijken te ondersteunen⁴⁴. Naast de IL-6 zijn ook aanwijzingen dat andere serummarkers mogelijk bruikbaar zijn bij reuscelarteriitis. Een van de grotere studies hierin⁴⁵ toont dat er een significante titerstijging is van BSE, CRP, InterCellular Adhesion Molecule (ICAM)-1 en PDGF (wat een maat is van weefselreparatie) tussen patiënten met een relapse en andere controlepatiënten zonder relapse. Wanneer je binnen 1 patiënt gaat kijken tussen het moment van relapse en stabiele ziekte, zijn de volgende markers juist significant: BSE (77 vs 20 mm/h), CRP (1.90 vs 0.5 mg/dl), ICAM-1 (298.33 vs 235.70 ng/ml), TNF-a (10.95 vs 2.45 pg/ml) and IL-12p40 (60.06 vs 7.80 pg/ml)⁴⁵. Deze studie kon geen significantie aantonen voor IL-6 stijging, in tegenstelling tot een andere studie, waarbij IL-6 mogelijk zelfs sensitiever dan BSE zou zijn⁴⁶. Tenslotte zijn er ook nog aanwijzingen dat anti-cardiolipine antistoffen mogelijk een goede marker zouden zijn⁴⁷. Al met al tot op heden nog geen nieuwe consensus over eventuele nieuwe (en betere) markers en nog genoeg onderzoek ook op dit gebied gewenst. Reden genoeg om ook bij dit onderzoek bepaling van nieuwe serummarkers te betrekken.

Doel van het onderzoek

Dit onderzoek heeft als doel de bruikbaarheid van duplex bij systemische reuscelvasculitis in kaart te brengen. In het stellen van de diagnose zal de duplex worden vergeleken met de huidige gouden standaard, de ¹⁸F-FDG PET-CT, waarbij gekeken wordt naar de sensitiviteit en specificiteit de duplex ten opzichte van de controle groep zonder een systemische reuscelvasculitis. Getracht zal worden dit verder te specificeren naar subgroepen van vaten voor zover dit mogelijk gaat zijn. Verder zal de waarde van duplex tijdens de

follow-up fase bekeken worden, waarbij met name geëvalueerd zal worden in hoeverre afname/toename van oedeem te beoordelen is en in hoeverre dit respectievelijk overeen komt herstel danwel exacerbatie van vasculitis, waarbij een verhoogde BSE de controle zal moeten zijn, zoals dit ook op dit moment geldt. Interessant is dan ook hieruit af te leiden of het mogelijk zou moeten zijn hier behandeling op aan te passen en misschien wel eerder te kunnen afbouwen met prednisolon. Tenslotte zal geëvalueerd worden hoe systemisch de meeste reuscelvasculitiden nu zijn en zal eenmalig bij diagnose spijserserum afgenomen worden om om in later stadium zo mogelijk nog nieuwe serummarkers uit kunnen bepalen.

Primary Objective:

- Sensitiviteit en specificiteit van het duplex onderzoek bij een systemische reuscelvasculitis ten op zichte van de huidige gouden standaard (18F-FDG PET-CT)
- Waarde van duplex tijdens follow-up
 - o Toename oedeem = exacerbatie vasculitis?
 - o Afname oedeem = herstellende vasculitis? (en beïnvloed therapie?)

Secondary Objective(s):

- Specificeren sensitiviteit en specificiteit duplex naar aangedane vaten
- Hoe systemisch is de vasculitis?
- Rol van nieuwe serum markers in het diagnosticeren van een systemische reuscelvasculitis en de a. temporalis.
- Duur dat duplex afwijkingen aanwezig blijven na start van therapie met corticosteroiden
- Retrospectief initiële presentatie systemische reuscelvasculitis bekijken

Onderzoeksopzet

In deze prospectieve, cohort studie zullen wij alle patiënten met een 18F-FDG PET-CT bewezen reuscelvasculitis onderzoeken. Alleen patiënten gezien binnen het St. Elisabeth Ziekenhuis of TweeSteden Ziekenhuis te Tilburg door een neuroloog, internist, reumatoloog of oogarts worden geïncludeerd.

Flowchart:

1. Alle patiënten met 18F-FDG PET-CT bewezen reuscelvasculitis, gezien door de neuroloog, internist, reumatoloog of oogarts.

*

2. Duplex onderzoek en bloedonderzoek volgens protocol

*

3. Behandeling en follow-up volgens richtlijn gestart

*

4. Bij een afwijkende duplex met aanwezigheid van halo*s, zal een controle duplex worden verricht 4 weken en 8 weken (en elke 8 weken hierna bij nog persistenten afwijkingen) na start van therapie met corticosteroiden. Indien er een exacerbatie van de vasculitis wordt vermoed (toename klachten of toename bloedafwijkingen) zal een controle duplex worden verricht.

*

5. Poliklinisch controle na laatste duplex, verdere follow up volgens richtlijn

*

6. Analyse resultaten bij beëindigen onderzoek

Inschatting van belasting en risico

Belasting bestaat uit enkele extra duplexonderzoeken en afname van één extra buisje bloed.

Contactpersonen

Publiek

Sint Elisabeth Ziekenhuis

Hilvarenbeekse weg 60
Tilburg 5022GC
NL

Wetenschappelijk

Sint Elisabeth Ziekenhuis

Hilvarenbeekse weg 60
Tilburg 5022GC
NL

Locaties

Landen waar het onderzoek wordt uitgevoerd

Netherlands

Deelname eisen

Leeftijd

Volwassenen (18-64 jaar)
65 jaar en ouder

Belangrijkste voorwaarden om deel te mogen nemen (Inclusiecriteria)

PET-CT bewezen reuscelvasculitis (en bij de controle groep dus enkel een PET zonder vasculitis)

Belangrijkste redenen om niet deel te kunnen nemen (Exclusiecriteria)

Wilsonbekwame patienten

Onderzoeksopzet

Opzet

Type:	Observationeel onderzoek, zonder invasieve metingen
Onderzoeksmodel:	Anders
Toewijzing:	Niet-gerandomiseerd
Blinding:	Open / niet geblindeerd
Controle:	Geneesmiddel
Doel:	Diagnostiek

Deelname

Nederland	
Status:	Werving gestopt
(Verwachte) startdatum:	07-10-2012
Aantal proefpersonen:	100
Type:	Werkelijke startdatum

Ethische beoordeling

Goedgekeurd WMO	
Datum:	03-07-2012
Soort:	Eerste indiening

Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)
Goedgekeurd WMO
Datum: 13-04-2013
Soort: Amendement
Toetsingscommissie: METC Brabant (Tilburg)

Registraties

Opgevolgd door onderstaande (mogelijk meer actuele) registratie

Geen registraties gevonden.

Andere (mogelijk minder actuele) registraties in dit register

Geen registraties gevonden.

In overige registers

Register	ID
CCMO	NL40657.008.12