



**Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NfN website**

PDF gemaakt op: 14-04-26 13:01

Initiatiefnemer: NFN

Autorisatiedatum: 2025-04-24

Geautoriseerd door:

## Richtlijninformatie

### Verantwoording

#### Onderwerp

Gebaseerd op KDIGO 2024 "Clinical Practice Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)-Associated Vasculitis"<sup>1</sup>, wat een revisie is van hoofdstuk 9 van de KDIGO richtlijn Glomerulaire ziekten uit 2021.

Werkwijze – de richtlijn is als volgt opgebouwd:

- Korte inleiding in het Nederlands gebaseerd op de tekst in KDIGO met korte toelichting op belangrijkste nieuwe inzichten en mogelijke afwijkingen van de KDIGO.
- Indeling in hoofdstukken volgens KDIGO met bijbehorende nummering
- Alle (relevante) recommendations (op basis van GRADE systematiek) en alle practice points (op basis van expert opinion) letterlijk in het Engels overgenomen (**vet gedrukt en zoals bij KDIGO omkaderd als het een recommendation betreft en zonder kader bij practice points, die ook in tabelvorm of figuur weergegeven kunnen worden**)
- Na één of meerdere aanbevelingen en/of practice points alleen zo nodig korte onderbouwing in Nederlands op basis van de tekst in KDIGO (in standaard tekstvorm). Voor uitgebreide onderbouwing wordt verwezen naar de KDIGO richtlijn
- Na onderbouwing alleen zo nodig commentaar op basis van Nederlandse expert opinion of andere interpretatie van de gebruikte of nieuwe literatuur. Indien van toepassing vervolgens nog specifieke NFN praktijkadviezen.
- Aan het eind van de richtlijn is het hoofdstuk uit de vorige NFN richtlijn 2018 over ANCA vasculitis, fertiliteit en zwangerschap komen te vervallen. Hiertoe is nu een verwijzing opgenomen naar de FMS richtlijn kinderwens en zwangerschap bij CNS. De diagnose EGPA blijft onderbelicht in de huidige richtlijn; hiervoor is een verwijzing opgenomen naar de internationale richtlijn.

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

# Samenstelling werkgroep

Auteurs:

- Dr. B. (Bastiaan) van Dam
- Dr. H.H.F. (Hilde) Remmelts
- Dr. H.W. (Henk) van Hamersvelt

Peer reviewed door Prof. Dr. Y.K.O. (Onno) Teng

Verantwoordelijk leden van de Richtlijnencommissie  
NFN:

- Dr. B. (Bastiaan) van Dam
- Dr. H.H.F. (Hilde) Remmelts

## Belangenverklaringen

Geen belangenverstrengeling

## Samenvatting

### Overzicht van alle aanbevelingen

Belangrijkste KDIGO en NFN praktijkadviezen (cursief)

#### Diagnose:

- *Verricht bij voorkeur een nierbiopsie bij (een vermoeden op) de diagnose ANCA-geassocieerde vasculitis met renale betrokkenheid, tenzij de risico's van het verkrijgen van een nierbiopsie onverantwoord hoog zijn.*
- *Overweeg bij een typische klinische presentatie met een hoge ANCA-spiegel zonder twijfel over aanwezigheid van nierbetrokkenheid een nierbiopsie achterwege te laten.*
- *Bij een klinische presentatie passend bij kleine vaten vasculitis in combinatie met positieve MPO- of PR3-ANCA serologie dient start van de behandeling niet uitgesteld te worden totdat eventuele nierbiopsie verricht is en uitslag bekend is, zeker bij snel progressieve ziekte.*
- *ANCA-geassocieerde NCGN (Necrotiserende Crescentische Glomerulonefritis) dient door een nefroloog (mede)behandeld te worden, die casuïstiek in kan brengen in een (regionale) multidisciplinair overleg.*
- *De zorg dient zo geregeld te zijn dat de uitslag van de ANCA- en anti-GBM-bepaling uiterlijk binnen 24 uur bekend is indien een patiënt zich presenteert met verdenking ANCA-geassocieerde NCGN.*

#### Prognose:

- Zie [Figuur 2](#) voor definities van ziekte-activiteit, remissie, relapse en therapie-resistente ziekte en [Figuur 5](#) voor histopathologische classificatie van ANCA geassocieerde glomerulonefritis.
- *Gebruik de histopathologische classificatie NIET voor het besluit om wel of geen immuunsuppressieve behandeling te starten. Overweeg om de classificatie WEL te gebruiken bij de afweging om immuunsuppressie wel of niet te continueren.*
- *Overweeg bij recidief hematurie zonder evidente activiteit van de vasculitis de uroloog te consulteren om een blaasmaligniteit uit te sluiten, zeker bij behandeling met cyclofosfamide in het verleden.*
- Een persisterend positieve ANCA Spiegel, een toename van ANCA Spiegel, of een verandering van ANCA van negatief naar positief kan voorspellend zijn voor een toekomstige relapse en moet meegenomen worden in de overwegingen bij het maken van behandel beslissingen.
- *Volg bij monitoring van de toxiciteit van de gegeven therapie de FMS richtlijn "Toxiciteitsmonitoring" van sept 2024 te volgen. (<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/toxiciteitsmonitoring/>).*
- *Overweeg voor klinische monitoring van ziekteactiviteit gebruik te maken van BVAS-3 score lijst. (<https://canvasc.ca/wp-content/uploads/2021/10/bvasv3.pdf>).*

- *Bepaal de ANCA-spiegel bij het stellen van de diagnose en bij bereiken van remissie. Overweeg de ANCA spiegel periodiek te vervolgen (in dat geval niet vaker dan 1x per 3 maanden).*
- *Intensiveer in geval van een stijging van de ANCA-spiegel de klinische monitoring, om een relapse zo vroeg mogelijk te detecteren.*

### **Inductie behandeling:**

- *Initiële behandeling van nieuwe presentatie van AAV (ANCA Associated Vasculitis) dient te bestaan uit glucocorticoiden in combinatie met rituximab of cyclofosfamide.*
- **Methylprednisolon:** *start in principe bij alle patiënten met ANCA geassocieerde NCGN met 3 pulsen intraveneus Methyl Prednisolon (0,5-1 gram per gift). Gezien de bijdrage aan glucocorticoïd toxiciteit dient primaire ziektepresentatie meegewogen te worden bij de keuze van de dosis methylprednisolon.*
- **Onderbouwing Cyclofosfamide of RTX (rituximab):** *verschillende opties voor inductiebehandeling met RTX, cyclofosfamide oraal, cyclofosfamide intraveneus en de combinatie van RTX met pulsen cyclofosfamide intraveneus worden uitgebreid beschreven bij 9.3.1 met de bijbehorende doseringen in [Figuur 10 en NFN Figuur 10A](#) voor aanpassing cyclofosfamide dosering op basis van leeftijd en eGFR.*
- **Keuze voor Cyclofosfamide of RTX:**
  - *Hoewel behandeling met cyclofosfamide nog steeds regelmatig wordt gegeven, vormt RTX in Nederland steeds vaker de behandeling van eerste keus.*
  - *Bij ernstige/snel progressieve nierinsufficiëntie met dreigende dialyse indicatie blijft cyclofosfamide, eventueel in combinatie met RTX, eerste keus. Effectiviteit van RTX in combinatie met 6 cyclofosfamide kuren x 500mg wordt onderzocht in de Nederlandse ENDURRANCE studie.*
  - *Bij een (mogelijk toekomstige) kindwens is er voorkeur voor RTX gezien verhoogde risico op infertiliteit bij inductiebehandeling met cyclofosfamide.*
- **Intraveneus of oraal Cyclofosfamide:** *intraveneus en oraal cyclofosfamide dienen als gelijkwaardig te worden beschouwd. Risico op leukopenie en daaraan geassocieerde infecties is hoger bij oraal cyclofosfamide en risico op relapse hoger bij intraveneus cyclofosfamide.*
- **Cumulatieve dosis Cyclofosfamide:**
  - *Gezien risico's van een hoge cumulatieve dosis cyclofosfamide dient na 3 maanden behandeling de afweging gemaakt te worden of de grotere kans op stabiele remissie opweegt tegen de risico's op (late) complicaties van behandeling met een hogere cumulatieve dosis cyclofosfamide.*
  - *Veiligheidshalve dient de cumulatieve dosis cyclofosfamide niet groter te zijn dan 25 gram.*
- **Persisterende dialyse-afhankelijkheid:** *overweeg bij blijvende dialyse-afhankelijkheid ondanks adequate inductiebehandeling de immuunsuppressieve behandeling na 3 maanden te staken als er geen extrarenale manifestaties zijn.*
- **Mycofenolaat Mofetil (MMF) en Methotrexaat:** *opties van deze alternatieve inductiebehandelingen worden beschreven in het hoofdstuk "treatment".*
- **Oraal prednisolon:**
  - *Na inductie met cyclofosfamide dient na maximaal 6 maanden de dosis gereduceerd te zijn naar 5mg per dag en na inductie met RTX zelfs afgebouwd te worden tot stop op tijdstip 6 maanden.*
- **Oraal prednisolon:**
  - *Stak orale steroïden bij voorkeur na 6 maanden behandeling en maximaal na 1 jaar in geval van inductie behandeling met RTX.*
- **Avacopan:**
  - *Alleen in afstemming met een erkend expertisecentrum op het gebied van ANCA-geassocieerde vasculitis kunnen onderstaande patiënten na inductiebehandeling met RTX en/of cyclofosfamide in aanmerking komen voor Avacopan als vervanging van oraal prednisolon (zie pagina 20 voor uitgebreide indicatiecriteria):*
    - *Hoge cumulatieve steroïdexpositie door relapsende of therapie-resistente AAV.*
    - *Voorafgaand aan het starten van hoge dosis corticosteroiden reeds vastgestelde co-morbiditeit, welke kan verergeren door het gebruik van corticosteroiden.*
    - *Actieve glomerulonefritis en een snel verslechterende nierfunctie (eGFR < 30 ml/min) ondanks het initiëren van intensieve immuunsuppressieve therapie.*

- *Geef de mate van nierschade bij aanvang van de behandeling geen doorslaggevend gewicht bij het besluit al dan niet avacopan in te*
- *Overweeg om, vanwege de hoge kosten, terughoudend te zijn met het gebruik van Avacopan. Daarnaast kan bij contra-indicaties voor steroïden/bijwerkingen gekozen worden voor kortdurend steroïden, in combinatie met RTX en 6x500 mg Cyclofosfamide*

#### Aanvullende maatregelen bij inductie behandeling:

- **Cotrimoxazol:** ter preventie van PJP wordt lage dosis cotrimoxazol aanbevolen gedurende gehele cyclofosfamide behandeling en dient ook overwogen te worden tijdens de eerste 2 jaar van RTX en in dat geval te continueren tot 6 maanden na laatste gift RTX.
- **Regelmatige controle serum IgG:** gezien risico op hypogammaglobulinemie na RTX is het zinvol om IgG te meten vóór start van iedere nieuwe cyclus RTX, bij recidiverende infecties en iedere 6 maanden na start van RTX.
- **Uitsluiten infecties:** *voorafgaand aan de behandeling met RTX dienen een chronische hepatitis B of C infectie alsmede een doorgemaakte tuberculose infectie uitgesloten te worden.*
- **Mercapto-ethaansulfonzuur (Mesna):** *er is onvoldoende bewijs om Mesna routinematig toe te dienen ter preventie van blaastoxiciteit. Bij een hoog risico op blaastoxiciteit kan toediening van Mesna wel overwogen worden (bijv bij een gestoorde blaaslediging, urineretentie, gebruik van anticholinergica, of een voorgeschiedenis van hemorrhagische cystitis of bestraling van het kleine bekken).*
- **Osteoporoseprofylaxe:** *hiervoor wordt verwezen naar de FMS richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie, hoofdstuk 13 'medicatie voor fractuurpreventie bij glucocorticoiden' en het bijbehorende behandelingschema.*

#### Plasmawisselingen:

- ANCA/anti-GBM-overlapziekte is een standaard indicatie voor plasmawisselingen.
- *Voeg géén plasmawisselingen toe aan de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis met milde tot matige nierschade.*
- *Overweeg bij ernstige/snel progressieve nierfunctie verslechtering met dreigende dialyse-indicatie plasmawisselingen toe te voegen*
- *Wissel het gehele plasmavolume  $(0.065 * \text{ideaalgewicht}) * (1 - \text{hematocriet})$ .*

#### Onderhoudsbehandeling:

- Na inductie van remissie wordt onderhoudsbehandeling met RTX monotherapie of de combinatie van azathioprine met prednison aanbevolen.
- *Er is een voorkeur voor onderhoudsbehandeling met RTX na inductie met zowel RTX als ook cyclofosfamide (conform ook EULAR 2022). Alleen na inductie met cyclofosfamide zonder RTX kan overwogen worden patiënten een onderhoudsbehandeling met azathioprine te geven.*
- **Onderbouwing onderhoudsbehandeling met RTX of azathioprine in combinatie met prednisolon** worden uitgebreid beschreven bij 9.3.2 met de bijbehorende doseringen in [Figuur 14](#).
- **MMF:** ten opzichte van azathioprine was MMF minder effectief in preventie van relapse en zonder een verminderd infecties-risico.
- **Cotrimoxazol:** toevoeging van 960 mg per dag bleek ten opzichte van placebo weinig tot geen verschil te geven in kans op remissie na 1 en 2 jaar.
- Overweeg af te zien van onderhoudsbehandeling gezien lage kans op relapse:
  - patiënten met renale vorm van MPO-AAV zonder extrarenale manifestaties.
  - patiënten die blijvend dialyse-afhankelijk zijn.
- Bij patiënten aan dialyse dient remissie bij aanwezigheid van extrarenale manifestaties geconsolideerd te worden met onderhoudsbehandeling.
- *Bij bepalen van de **duur van de onderhoudsbehandeling** dienen risicofactoren op relapse, de ernst van de primaire presentatie en de wens van de patiënt meegewogen te worden.*
- *Geef na RTX inductie behandeling op tijdstip 6, 12 en 18 maanden een fixed dose (500mg)*

onderhoudsbehandeling met RTX. Overwogen kan worden deze onderhoudsbehandeling te verlengen indien sprake is van een hoog relapse risico.

- Indien gekozen wordt voor RTX onderhoud in aansluiting op cyclofosfamide inductie, start dan met 2 giften van 500mg met 2 weken tussenpoos, waarna op tijdstip 6, 12 en 18 maanden een fixed dose (500mg)
- Indien gekozen is voor azathioprine onderhoud, kies dan voor langduriger gebruik van azathioprine in combinatie met lage dosis prednisolon conform het onderste dosisadvies van KDIGO in Figuur 14: vanaf 2 jaar na diagnose azathioprine afbouwen tot 1mg/kg/dg en prednisolon geleidelijk afbouwen. Vanaf 4 jaar na diagnose proberen azathioprine af te bouwen tot stop.
- Geef bij intolerantie of allergie voor azathioprine de voorkeur aan RTX onderhoud boven MMF.

### Relapse:

- Een stijging of opnieuw positief worden van een ANCA spiegel is op zichzelf niet voldoende voor de diagnose relapse, welke wordt gedefinieerd op basis van ziekteactiviteit.
- Overweeg bij monitoring van de toxiciteit van de gegeven therapie de FMS richtlijn "Toxiciteitsmonitoring" van sept 2024 te volgen. (<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/toxiciteitsmonitoring/>).
- Overweeg voor klinische monitoring van ziekteactiviteit gebruik te maken van BVAS-3 score lijst. (<https://canvasc.ca/wp-content/uploads/2021/10/bvasv3.pdf>).
- Bepaal ANCA-spiegel bij het stellen van de diagnose en bij bereiken van remissie. Overweeg de ANCA spiegel periodiek te vervolgen, maar niet vaker dan 1x per 3 maanden.
- Intensiveer klinische monitoring bij stijging van de ANCA-spiegel om een relapse zo vroeg mogelijk te detecteren.
- Geef in geval van relapse de voorkeur aan reïnductie met RTX.
- Overweeg Avacopan in plaats van prednison gezien risico op hoge cumulatieve steroïdexpositie.

### Refractaire ziekte:

- Overweeg de casus in te brengen in een (regionaal) multidisciplinair overleg voor zeldzame systeemziekten.
- Overweeg Avacopan in plaats van prednison gezien risico op hoge cumulatieve steroïdexpositie.

### Alveolaire bloedingen:

- Overleg bij alveolaire bloedingen met hypoxemie met een vasculitis expertise centrum.

### Transplantatie:

- Volg het advies in het LONT protocol "screening ontvanger":
  - ANCA positiviteit ten tijde van transplantatie geeft geen verhoogd risico op transplantaat verlies, maar een hoger titer antilichamen op moment van transplantatie is geassocieerd met vroegtijdige recurrence.
  - Er wordt een periode van 6 maanden na remissie aanbevolen voorafgaand aan transplantatie. Bij voorkeur is de PR3-ANCA negatief (MPO-ANCA blijft vaker positief).

## Algemeen

## Inleiding

In dit hoofdstuk worden adviezen gegeven voor de diagnose en behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis (AAV) met renale betrokkenheid. De renale betrokkenheid wordt microscopisch gekenmerkt door pauci-immun focale, segmentale Necrotiserende Crescentische Glomerulonefritis (NCGN). Vaak presenteert een pauci-immun NCGN zich met een snel progressieve nierinsufficiëntie in de loop van dagen tot weken. Het kan echter ook gepaard gaan met een langzaam progressief beloop, of zelfs met een nog normale eGFR. NCGN kan optreden met of zonder extrarenale ziektemanifestaties. De mate van renale en extrarenale betrokkenheid varieert bij de klinische beelden van Granulomatosis met Polyangiïtis (GPA), Microscopische Polyangiïtis (MPA) en Eosinofiele Granulomatosis met Polyangiïtis (EGPA) ([Figuur 4](#)).

Bij circa 95% van de ANCA-geassocieerde NCGN patiënten worden MPO of PR3 antistoffen tegen ANCA gevonden, maar een negatieve ANCA test sluit NCGN niet uit. Bij ANCA negatieve patiënten met NCGN dient men bedacht te zijn op een alternatieve oorzaak waaronder systemische reumatische ziekten zoals SLE, infecties en maligniteiten. ANCA-negatieve NCGN is een onder-bestudeerd gebied waar nauwelijks evidence-based aanbevelingen voor te geven zijn. Bij ANCA-negatieve NCGN moeten secundaire oorzaken zoals een onderliggende infectie of maligniteit uitgesloten zijn<sup>2</sup>. Immuunsuppressieve behandelingsstrategieën eventueel in overleg met een expertisecentrum

Een klein deel van de patiënten met NCGN heeft zowel ANCA als anti-GBM antistoffen.

Behandeling van kinderen en adolescenten met ANCA vasculitis wordt alleen aangekaart in [Figuur 7](#) in het kader van de keuze tussen RTX en cyclofosfamide als inductietherapie.

## 9.1 Diagnosis

**Practice Point 9.1.1: In the case of a clinical presentation compatible with small-vessel vasculitis in combination with positive myeloperoxidase (MPO)- or proteinase 3 (PR3)- ANCA serology, waiting for a kidney biopsy to be performed or reported should not delay starting immunosuppressive therapy, especially in patients who are rapidly deteriorating ([Figure 1](#)).**

### Onderbouwing:

Bij patiënten met snel progressieve nierinsufficiëntie met in de urine proteïnurie en in het urinesediment (glomerulaire) hematurie en/of pyurie zonder infectie dient auto-immun geassocieerde vasculitis als onderdeel van een systemische auto-immuunziekte waaronder AAV overwogen te worden ([Figuur 3](#)). Naast serologisch onderzoek dient zo mogelijk ook een nierbiopsie verricht te worden. Door KDIGO wordt een nierbiopsie nog steeds als gouden standaard voor de diagnose van zowel primaire als recidief NCGN bij AAV beschouwd, ook bij verdenking terugkerende ziekte na niertransplantatie. Een nierbiopt geeft bovendien belangrijke prognostische informatie over de mate van glomerulaire, tubulo-interstitiële en vasculaire schade, wat mede van belang is voor de intensiteit en duur van de immunosuppressieve behandeling. Bij ANCA positieve patiënten met een bijpassend klinisch beeld van ANCA-geassocieerde vasculitis en verdenking op actieve renale betrokkenheid, én met lage verdenking op secundaire vasculitis, dient een nierbiopsie de start van de behandeling niet te vertragen. Nierbiopsie kan eventueel in 2<sup>e</sup> instantie worden verricht. ([Figuur 1](#)).

### NFN praktijkadviezen:

- Verricht bij voorkeur een nierbiopsie bij (een vermoeden op) de diagnose ANCA-geassocieerde vasculitis met renale betrokkenheid, tenzij de risico's van het verkrijgen van een nierbiopt onverantwoord hoog zijn.
- Bij een typische klinische presentatie met een hoge ANCA-spiegel zonder twijfel over aanwezigheid van nierbetrokkenheid kan overwogen worden een nierbiopsie achterwege te laten.

**Practice Point 9.1.2: Patients with ANCA-associated vasculitis (AAV) should be treated at centers with experience in AAV management.**

### Onderbouwing:

KDIGO stelt dat centra die dergelijke patiënten willen behandelen dienen te beschikken over voldoende expertise en alle mogelijkheden voor snelle diagnose en alle behandelingsvormen waaronder RTX en plasmawisselingen, naast directe toegang tot

een intensive care afdeling en mogelijkheid van acute hemodialyse.

**Commentaar:**

Bovenstaand advies van KDIGO is niet geheel toepasbaar voor de Nederlandse praktijk. In Nederland bestaat de mogelijkheid om plasmawisselingen te laten verrichten door Sanquin; derhalve is het zelf kunnen verrichten van plasmawisselingen geen voorwaarde om ANCA-geassocieerde NCGN patiënten te behandelen. Voor optimale zorg voor ANCA-geassocieerde NCGN patiënten is het wel belangrijk dat de behandelend arts voldoende patiënten met dit ziektebeeld ziet. Dat vereist afspraken binnen een ziekenhuis welke artsen deze zorg op zich nemen. De richtlijnwerkgroep is van mening dat ANCA-geassocieerde NCGN door een nefroloog (mede)behandeld moet worden. Daarnaast is het belangrijk dat de behandelend arts de mogelijkheid kent om casuïstiek in te brengen in een (regionale) multidisciplinair overleg voor zeldzame systeemziekten, zoals bijvoorbeeld de regionale ARCH MDOs, danwel rechtstreeks advies in te winnen via een expertise consult bij een vasculitis expertise centrum. Als voorwaarde bij een expertiseadvies is gesteld dat geëxpliciteerd wordt of een patiënt doorverwezen moet worden naar een expertisecentrum zodat geborgd wordt dat optimale zorg tijdig beschikbaar is voor een ANCA-geassocieerde NCGN patiënt.

Bij verdenking op ANCA-geassocieerde NCGN is spoedige bepaling van de ANCA-spiegel in combinatie met anti-GBM-bepaling nodig. De mogelijke aanwezigheid van ANCA/anti-GBM-overlapziekte benadrukt nog meer de spoedindicatie voor ANCA- spiegel en anti-GBM-antistofbepaling: zo vroeg mogelijke start van plasmawisselingen kan de prognose van deze groep met overlapziekte verbeteren.

**NFN praktijkadvies:**

Organiseer de zorg zo dat de uitslag van de ANCA- en anti-GBM-bepaling uiterlijk binnen 24 uur bekend is indien een patiënt zich presenteert met verdenking ANCA-geassocieerde NCGN.

## 9.2 Prognosis

- 9.2.1 Survival



Belangrijkste factoren geassocieerd met overleving zijn leeftijd, nierfunctie en/of nierbetrokkenheid bij diagnose. Immunosuppressieve behandeling is cruciaal voor het verbeteren van de overleving bij patiënten met actieve ANCA-geassocieerde NCGN, ook bij ouderen (>75 jaar).

- 9.2.2 Kidney prognosis and remission



## Onderbouwing:

Zie [Figuur 2](#) voor definities van remissie, relapse en therapieresistente ziekte.

Histologische classificatie van het nierbiopt ([Figuur 5](#)) is mogelijk voorspellend voor de kans op nierfalen op lange termijn, waarbij vooral een hoger percentage normale glomeruli (>25-50%) in de verschillende scoringssystemen samenhangt met een gunstiger prognose. Percentage crescents bleek echter niet eenduidig geassocieerd met prognose. Ook bij ernstige renale schade kan herstel van nierfunctie optreden en dergelijke schade is onvoldoende reden om immuunsuppressie achterwege te laten.

Vaststellen van renale remissie kan moeilijk zijn bij persisterende proteïnurie en/of hematurie en dient dan gebaseerd te zijn op stabiel of dalend kreatinine in combinatie met controle van extrarenale manifestaties en normalisatie van inflammatiemarkers zoals CRP. Bij onvoldoende respons op behandeling dienen andere oorzaken van acute nierinsufficiëntie overwogen te worden en laagdrempelig nierbiopsie verricht of herhaald te worden.

Histologische activiteit is onwaarschijnlijk bij afwezigheid van hematurie. Persisterende proteïnurie kan gevolg zijn van persisterende ziekteactiviteit of van chronische parenchymale schade met ongunstige lange termijn renale prognose. De betekenis van persisterende hematurie op prognose is onduidelijk, maar is waarschijnlijk wel geassocieerd met hogere kans op relapse. Recidief hematurie na initiële verdwijning kan ook wijzen op relapse.

### NFN praktijkadviezen:

- Gebruik de histopathologische classificatie niet voor het besluit om wel of geen immuunsuppressieve behandeling te starten. Overweeg om de classificatie te gebruiken bij de afweging om immuunsuppressie wel of niet te continueren.
- Overweeg om bij recidief hematurie zonder evidente activiteit van de vasculitis de uroloog te consulteren om een blaasmaligniteit uit te sluiten, zeker indien patiënt in het verleden behandeld geweest is met cyclofosfamide.

#### • 9.2.3 Relapses



Practice Point 9.2.3.1: The persistence of ANCA positivity, an increase in ANCA levels, or a change in ANCA from negative to positive may be predictive of future disease relapse and should be considered when making treatment decisions.

#### Onderbouwing:

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

#### Commentaar:

Een stijging of opnieuw positief worden van een ANCA spiegel is op zichzelf niet voldoende voor de diagnose relapse, welke wordt gedefinieerd op basis van ziekteactiviteit. De Birmingham Vasculitis Score (BVAS) versie 3 is een nuttig instrument om ziekteactiviteit te vervolgen; een stijging van de BVAS-3 score kan behandelbeslissingen beïnvloeden.

#### NFN praktijk adviezen:

- Overweeg bij monitoring van de toxiciteit van de gegeven therapie de FMS richtlijn "Toxiciteitsmonitoring" van sept 2024 te volgen. (<https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/toxiciteitsmonitoring/>)
- Overweeg voor klinische monitoring van ziekteactiviteit gebruik te maken van BVAS-3 score lijst. (<https://canvasc.ca/wp-content/uploads/2021/10/bvasv3.pdf>)
- Bepaal de ANCA-spiegel bij het stellen van de diagnose en bij bereiken van remissie. Overweeg de ANCA spiegel periodiek te vervolgen (in dat geval niet vaker dan 1x per 3 maanden).
- Intensiveer in geval van een stijging van de ANCA-spiegel de klinische monitoring, om een relapse zo vroeg mogelijk te detecteren.

## 9.3 Treatment

### • 9.3.1 Induction



Recommendation 9.3.1.1: We recommend that glucocorticoids in combination with rituximab or cyclophosphamide be used as initial treatment of new-onset AAV (1B).

#### Onderbouwing:

In practice point 9.3.1.1. en bijbehorende [Figuur 6](#) is een praktisch algoritme voor behandeling opgenomen.

#### Behandelopties (schema's en doseringen in [Figuur 10 en Figuur 10A](#)):

- **Rituximab (RTX):** in 2 RCT's is aangetoond dat RTX alleen of in combinatie met 2 cyclofosfamide pulsen even effectief is als standaard cyclofosfamide/prednison met vergelijkbaar percentage infectieuze complicaties. Bij *post-hoc* analyse van de RAVE trial bleek RTX na 6 maanden een hoger percentage remissie te geven bij PR3-ANCA subgroep (OR 2.11, 1.04-4.30). Dit voordeel van RTX werd vooral gezien bij PR3-ANCA patiënten met relapsing ziekte (remissie op 6 maanden OR 3.57, 1.43-8.93 en op 12 maanden OR 4.32, 1.53-12.15). Dit voordeel werd niet gezien bij patiënten met MPO-positieve ANCA-geassocieerde NCGN. RTX geeft enerzijds een lager risico dan cyclofosfamide op (huid) maligniteiten<sup>3</sup>, maar kan anderzijds mogelijk op lange termijn een verhoogd risico geven op hepatitis B en C reactivatie en secundaire immuundeficiëntie door hypogammaglobulinemie.
- **Rituximab in combinatie met 2 pulsen cyclofosfamide:** in de RITUXVAS trial bleek deze combinatie ook bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (kreatinine > 354 µmol/l) even effectief als standaard cyclofosfamide/prednison met ook vergelijkbaar aantal bijwerkingen.
- **P.o. cyclofosfamide:** naast corticosteroiden tenminste 3 maanden en maximaal 6 maanden (conform advies KDIGO). Het gebruik van cyclofosfamide gaat gepaard met aanzienlijke morbiditeit. In de acute fase kan een hemorragische

cystitis optreden en is er een groot risico op leukopenie. In de latere fase blijft sprake van een verhoogd risico op maligniteiten, met name blaaskanker. Dit risico neemt exponentieel toe vanaf een cumulatieve levenslange expositie van 36 gram<sup>4</sup>. De BSR adviseert de cumulatieve dosis cyclofosfamide niet groter te laten zijn dan 25 gram<sup>5</sup>. Hierbij dient aangemerkt te worden dat deze afkapwaarde van 25 gram niet goed op wetenschappelijke data terug te voeren is. Een literatuurreview uit 2010 rapporteert een verhoogd risico op blaaskanker bij een cumulatieve cyclofosfamidedosering >30 gram<sup>6</sup>. Bij lagere doseringen cyclofosfamide ontstaat al een verhoogd risico op infertiliteit bij zowel mannen als vrouwen.

- o **I.v. cyclofosfamide:** in de CYCLOPS studie werd aangetoond dat i.v. cyclofosfamide in pulsen in vergelijking met een dagelijkse orale dosis de cumulatieve expositie aan cyclofosfamide beperkt. In beide groepen was de kans op het bereiken van remissie gelijk; in de pulse i.v. groep werd wel een hoger *relapse* risico gezien in de onderhoudsfase<sup>7</sup>. Er was echter geen verschil in overleving tussen beide groepen, en evenmin een verschil in nierfunctie op lange termijn. De KDIGO geeft geen voorkeur aan voor i.v. versus oraal cyclofosfamide. De EULAR/ERA-EDTA richtlijn adviseert primair het i.v. schema uit de CYCLOPS studie te volgen.
- o **Cyclofosfamide:** zowel bij oraal cyclofosfamide als bij i.v. cyclofosfamide moeten dosisverlagingen overwogen worden bij leeftijd >60 jaar, eGFR <10 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en bij leukopenie (Zie NFN [Figuur 10A](#) inclusief commentaar)"
- o **I.v. methylprednisolon:** bij patiënten met ANCA geassocieerde NCGN in principe starten met 3 pulsen methylprednisolon (0,5-1 gram per gift). Dit onderdeel van de behandeling is niet apart getoetst, maar is wel standaard toegepast in nagenoeg alle RCT's in beide behandelarmen.

**Gezien de bijdrage aan glucocorticoïd toxiciteit adviseert de richtlijnwerkgroep om de ernst van de primaire ziektepresentatie mee te laten wegen bij de keuze van de hoeveelheid methylprednisolon bij aanvang van de behandeling.**

- o **Lagere dosis oraal prednison:** in meerdere onderzoeken zijn lagere doses prednison toegepast bestaande uit lagere startdosis en/of sneller afbouwen en staken van de prednison.
  - In de PEXIVAS trial met 2 bij 2 ontwerp werd naast plasmaferese ook het effect van sneller afbouwen van prednison onderzocht, waarbij in patiënten met eGFR <50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> sneller afbouwen van prednison even effectief, en veiliger bleek dan standaard dosis. In dit onderzoek kregen alle patiënten bij start inductiebehandeling wel iv 1-3 gram methylprednisolon. Bijbehorend afbouwschema staat vermeld in [Figuur 9](#) bij practice point 9.3.1.6, waarbij prednison bij cyclofosfamide inductie na 6 maanden verlaagd wordt naar 5 mg en bij RTX inductie na 6 maanden helemaal gestaakt wordt.
  - In de LoVAS trial bleek lagere startdosis prednison van 0.5 mg/kg/dag bij RTX inductiebehandeling van 4-wekelijkse doses van 375 mg/m<sup>2</sup> noninferieur ten opzichte van standaard prednison dosis van 1 mg/kg/dag en superieur door minder ernstige infecties. Dit onderzoek betrof echter Japanse patiënten met voornamelijk MPO-positieve ANCA-geassocieerde NCGN, waardoor het onzeker is of deze resultaten ook van toepassing zijn op andere populaties
  - In 2 cohort studies waarbij inductiebehandeling met RTX gecombineerd werd met 6 doses 500mg Cyclofosfamide werd een nog snellere afbouw van prednison succesvol toegepast<sup>8,9</sup>
- o **Mycofenolaat mofetil (MMF):** bij patiënten met minder ernstiger vormen van ANCA-geassocieerde NCGN waaronder patiënten zonder snel progressieve nierinsufficiëntie bleek MMF in de MYCYC trial te leiden tot even hoog percentage remissies als standaard cyclofosfamide, maar tot hogere kans op relapse in de PR3-ANCA subgroep. MMF lijkt derhalve alleen een acceptabel alternatief voor patiënten met MPO-positieve ANCA-geassocieerde NCGN.
- o **Methotrexaat:** bij patiënten met AAV zonder renale betrokkenheid wordt regelmatig methotrexaat gegeven, maar bij renale betrokkenheid is deze behandeling inferieur door hogere kans op relapse en meer late renale schade.
- o **Avacopan:** in de fase 3 ADVOCATE trial bleek de orale complement C5a receptor antagonist avacopan 2dd30 mg noninferieur ten opzichte van standaard dosis prednison in het bereiken van remissie op 26 weken (72.3% vs. 70.1%). *Post-hoc* bleek avacopan te leiden tot snellere reductie van albuminurie en verbetering van nierfunctie, vooral bij patiënten met een eGFR <20 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Zie verder commentaar bij practice point 9.3.1.7. en het Nederlandse position statement voor zinvolle toepassing van avacopan.

#### Aanvullende maatregelen bij behandeling:

- o **Lage dosis cotrimoxazol:** ter profylaxe van Pneumocystis Jiroveci Pneumonie (PJP) wordt een lage dosis cotrimoxazol geadviseerd gedurende gehele cyclofosfamide behandeling. Tijdens behandeling met RTX lijkt het verstandig om eveneens PJP profylaxe te geven<sup>10</sup>, in ieder geval gedurende de eerste 2 jaar en dit te continueren tot 6 maanden na de

laatste toediening RTX<sup>11</sup>.

Alternatieven:

- Pentamidine inhalaties 300 mg/maand of 150 mg/2 weken.
- Atovaquon 1dd10ml (1500mg) tijdens / na een vetrijke maaltijd (bijvoorbeeld een glas volle melk)
- **Regelmatige controle van serum IgG bij RTX:** in retrospectief onderzoek bleek IgG concentratie vóór start RTX te correleren met de kans op hypogammaglobulinemie na RTX<sup>12</sup>. Het is derhalve zinvol om IgG te meten vóór start van iedere nieuwe cyclus RTX en bij recidiverende infecties, en iedere 6 maanden na start van RTX. In de RITAZAREM studie werd bij een IgG < 3 g/l een dosering RTX overgeslagen, en werd pas hervat zodra IgG >3 g/L was<sup>13</sup>.
- **Uitsluiten infecties:** sluit voorafgaand aan de behandeling met RTX een chronische hepatitis B of C infectie alsmede een doorgemaakte tuberculose infectie uit (NFN praktijkadvies).
- **Mercapto-ethaansulfonzuur (Mesna):** de richtlijnwerkgroep concludeert dat er onvoldoende bewijs is om Mesna routinematig toe te dienen ter preventie van blaastoxiciteit. Bij patiënten met een hoog risico op blaastoxiciteit kan toediening van Mesna wel overwogen worden; voorbeelden zijn patiënten met een gestoorde blaaslediging, urineretentie, gebruik van anticholinergica, of een voorgeschiedenis van hemorragische cystitis of bestraling van het kleine bekken.
- **Osteoporoseprofylaxe:** voor adviezen rondom osteoporose profylaxe wordt verwezen naar de FMS richtlijn 'Osteoporose en fractuurpreventie, hoofdstuk 13 'medicatie voor fractuurpreventie bij glucocorticoiden' en het bijbehorende behandelingschema. [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose\\_en\\_fractuurpreventie](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/osteoporose_en_fractuurpreventie)

**Practice Point 9.3.1.1:** A practical treatment algorithm for AAV with kidney involvement is given in [Figure 6](#).

**Commentaar:**

LET OP: *Dit algoritme is van toepassing op patiënten met een kreatinine <354 µmol/L en zonder levensbedreigende betrokkenheid van andere vitale organen. Voor onderhoudsbehandeling heeft de richtlijnwerkgroep een voorkeur voor RTX.*

**Practice Point 9.3.1.2:** In patients presenting with markedly reduced or rapidly declining glomerular filtration rate (GFR) (serum creatinine [SCr] >4 mg/dl [>354 µmol/l]), there are limited data to support rituximab and glucocorticoids. Both cyclophosphamide and glucocorticoids, and the combination of rituximab and cyclophosphamide can be considered in this setting.

**Onderbouwing:**

Omdat in de RAVE trial ANCA-geassocieerde NCGN patiënten met een serum kreatinine >354 µmol/l uitgesloten werden zijn er geen goede data beschikbaar voor effectiviteit van RTX/prednison bij dergelijke patiënten en blijft cyclofosfamide/prednison eerste keuze voor de behandeling. Als alternatief voor deze standaard behandeling kan een combinatie van RTX/prednison met 2 cyclofosfamide kuren a 15mg/kg overwogen worden, conform de RITUXVAS studie<sup>14,15</sup>.

**Commentaar:**

Zie ook commentaar bij advies 9.3.1.3

Op dit moment wordt bij deze patiënten de effectiviteit van RTX in combinatie met 6 cyclofosfamide kuren x 500mg onderzocht in de Nederlandse Multicenter ENDURRANCE studie.

**Practice Point 9.3.1.3:** Considerations for choosing between rituximab and cyclophosphamide for induction therapy are given in [Figure 7](#).

**Commentaar:**

- Hoewel behandeling met cyclofosfamide nog steeds regelmatig wordt gegeven, vormt RTX in Nederland steeds vaker de behandeling van eerste keus (NFN praktijkadvies). Bij ernstige/snel progressieve nierinsufficiëntie met dreigende

dialyse indicatie blijft cyclofosfamide, eventueel in combinatie met RTX, de voorkeur.

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

**Practice Point 9.3.1.4:** Considerations for choosing the route of administration of cyclophosphamide are given in [Figure 8](#).

#### NFN praktijkadviezen:

- o Behandeling met intraveneus en oraal cyclofosfamide wordt gelijkwaardig aan elkaar geacht. Het risico op leukopenie en daaraan geassocieerde infecties is hoger bij oraal cyclofosfamide. Bij intraveneus cyclofosfamide is het relapse risico hoger.
- o Gezien de risico's die verbonden zijn aan een hoge cumulatieve dosis cyclofosfamide, maak na 3 maanden behandeling de afweging te maken of de grotere kans op stabiele remissie opweegt tegen de risico's op (late) complicaties van behandeling met een hogere cumulatieve dosis cyclofosfamide.
- o Laat de cumulatieve dosis cyclofosfamide veiligheidshalve niet groter zijn dan 25 gram.

**Practice Point 9.3.1.5:** Consider discontinuation of immunosuppressive therapy after 3 months in patients who remain on dialysis and who do not have any extrarenal manifestations of disease.

#### **Commentaar:**

Indien er geen sprake is van extrarenale manifestaties kan immuunsuppressieve onderhoudsbehandeling van ANCA-geassocieerde NCGN bij patiënten die blijvend dialyse-afhankelijk zijn achterwege gelaten worden.

**Practice Point 9.3.1.6:** Recommendations for oral glucocorticoid tapering are given in [Figure 9](#).

#### **Onderbouwing:**

Omdat snel afbouwen van prednison géén of weinig invloed heeft op inductie van stabiele remissie geeft KDIGO de voorkeur aan een snel afbouwschema. Daarbij dient na inductie met cyclofosfamide na maximaal 6 maanden de dosis prednison gereduceerd te zijn naar 5mg per dag (zie PEXIVAS schema Figure 9). Na inductie met Rituximab kan de prednison zelfs afgebouwd worden tot stop op tijdstip 6 maanden. In dit verband is relevant dat er aanwijzingen zijn dat langer gebruik van prednison een grotere kans geeft op hypogammaglobulinemie<sup>12, 13</sup>.

#### NFN praktijkadvies:

Stak bij voorkeur na 6 maanden behandeling en maximaal na 1 jaar van inductie behandeling met RTX de orale steroïden.

**Practice Point 9.3.1.7:** Avacopan may be used as an alternative to glucocorticoids. Patients with an increased risk of glucocorticoids toxicity are likely to receive the most benefit from avacopan. Patients with lower GFR may benefit from greater GFR recovery.

Om doelmatig gebruik van Avacopan te borgen is in Nederland gekozen voor het opstellen van een 'Weesgeneesmiddelenarrangement Avacopan, Zorginstituut Nederland'

(<https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/publicatie/2025/03/20/afspraken-gepast-gebruik-avacopan-tavneos-voor-de-behandeling-van-de-zeldzame-auto-immuunziekten-gpa-en-mpa>). In dit arrangement staat het volgende:

#### Indicatiecriteria voor Avacopan

Avacopan is geïndiceerd voor ANCA geassocieerde vasculitis (AAV) patiënten, van 16 jaar en ouder, met het klinische subtype GPA of MPA met actieve ziekte, waarvoor een remissie-inductiebehandeling met RTX en/of cyclofosfamide geïndiceerd is, en waarbij sprake is van ten minste één van de volgende criteria:

- o AAV-patiënten met een hoge, cumulatieve steroïdexpositie (en derhalve verhoogd risico op steroïde-gerelateerde

bijwerkingen) zijnde

- Relapsende ziekte: Bekende GPA/MPA-patiënten die na het bereiken van een klinische remissie opnieuw een opvlamming van ziekte krijgen onderbouwd door 1 of meer objectiveerbare klinisch gegeven(s). Een opvlamming kan ontstaan tijde van immuunsuppressieve onderhoudsbehandeling maar ook na een periode van medicatievrije remissie.
- Therapie-refractaire ziekte: Bekende GPA/MPA-patiënten die persisterende ziekteactiviteit hebben of prednisolon niet onder de 7.5 mg/dag kan afbouwen zonder dat de ziekte terugkeert, onderbouwd door 1 of meer objectiveerbare klinisch gegeven, ondanks intensieve immuunsuppressieve therapie
- Patiënten met voorafgaand aan het starten van hoge dosis corticosteroiden reeds vastgestelde co-morbiditeit, welke kan verergeren door het gebruik van corticosteroiden:
  - Bekende moeilijk instelbare DM2 (HbA1c herhaaldelijk > 55), morbide obesitas (BMI ≥ 35), ernstige osteoporose (o.b.v. botdensitometrie) en/of psychiatrische problematiek.
  - Patiënten die reeds in verleden bewezen steroïd-gerelateerde toxiciteit (zoals in a. benoemd) hebben gehad.
- Patiënten met actieve glomerulonefritis en een snel verslechterende nierfunctie (eGFR < 30 ml/min) ondanks het initiëren van intensieve immuunsuppressieve therapie.

Het vaststellen van de indicatiestelling vindt per individuele AAV-patiënt plaats door of in afstemming met een erkend expertisecentrum op het gebied van ANCA-geassocieerde vasculitis. Hierbij dient expliciet aangegeven te worden aan welk van de drie criteria een patiënt voldoet. Daarbij is behandeling met avacopan alleen geïndiceerd in combinatie met een RTX- of cyclofosfamideregime.

**Commentaar:**

- In de ADVOCATE studie<sup>16</sup> werd onderzocht of avacopan (2d30mg) even effectief was in het behoud van remissie als prednisolon in een versneld afbouwschema. Binnen deze studie was de cumulatieve dosis corticosteroiden in de eerste 26 weken inderdaad lager in de avacopan arm (gemiddelde cumulatieve prednisolon dosis 1676 mg vs 3847 mg), hetgeen gepaard ging met een reductie in glucocorticoïd geassocieerde toxiciteit<sup>17</sup>. De interpretatie van de data na 6 maanden is lastig, doordat de groep patiënten die RTX-inductie kregen niet behandeld werden met RTX onderhoudsbehandeling na 6 maanden, terwijl dit wel de actuele standaard is.
- Een posthoc analyse bij patiënten met een eGFR < 20 ml/min van de ADVOCATE trial suggereerde een beter herstel van nierfunctie na 1 jaar in de avacopan groep<sup>18</sup>. De resultaten van deze studie zijn echter lastig te interpreteren vanwege het kleine aantal patiënten (27 vs 23 patiënten). Verder was pas vanaf 40 weken het verschil tussen beide groepen op ieder volgend tijdstip significant, hetgeen suggereert dat het verschil tussen beide groepen ook veroorzaakt zou kunnen zijn door te weinig immuunsuppressie in de controle arm door ontbreken van een onderhoudsgift RTX op week 26.

**NFN praktijkadviezen:**

- Geef de mate van nierschade bij aanvang van de behandeling geen doorslaggevend gewicht bij het besluit al dan niet avacopan in te
- Overweeg om, vanwege de hoge kosten, terughoudend te zijn met het gebruik van Avacopan. Daarnaast kan bij contra-indicaties voor steroïden/bijwerkingen gekozen worden voor kortdurend steroïden, in combinatie met RTX en 6×500 mg Cyclofosfamide, zoals in de cohort studie van Pepper et al<sup>16</sup>, waarin cumulatief dezelfde of zelfs minder steroïden exposure t.o.v. de Avacopan arm van de ADVOCATE studie.

**Practice Point 9.3.1.8: Recommendations for immunosuppressive dosing are given in [Figure 10](#)**

**Commentaar**

Indien gekozen wordt voor behandeling met cyclofosfamide adviseert de richtlijnwerkgroep bijgevoegde tabel in [Figuur 10A](#) te volgen en niet de doseringen zoals geadviseerd door KDIGO. Bovenstaande tabel is gebaseerd op de doseringen zoals gegeven binnen de CYCLOPS studie. KDIGO adviseert een dosisreductie bij een eGFR < 30 ml/min. De richtlijnwerkgroep kan hier onvoldoende onderbouwing voor vinden. Het risico bestaat dat de doseeradviezen van KDIGO gevolgd worden door “stapeling” van dosisreducties o.b.v. verminderde nierfunctie en hoge leeftijd. Hierdoor kan een te lage dosis van immuunsuppressie worden gehanteerd, die leidt tot onvoldoende effectiviteit van de therapie.

**Practice Point 9.3.1.9: Consider plasma exchange for patients with SCr >3.4 mg/dl (>300 mmol/l), patients requiring dialysis or with rapidly increasing SCr, or patients with diffuse alveolar hemorrhage who have hypoxemia.**

**Onderbouwing:**

De MEPEX trial heeft aangetoond dat plasmawisseling verbetering gaf van nierfunctie bij patiënten met kreatinine >500 µmol/l, maar de PEXIVAS studie liet bij een follow-up van 2.9 jaar geen uitstel zien van het gecombineerde eindpunt nierfalen of overlijden in ANCA-geassocieerde NCGN patiënten met een eGFR <50 ml/min/1.73m<sup>2</sup> of alveolaire bloeding. Meta-analyse heeft echter bevestigd dat plasmawisseling een reductie geeft van risico op nierfalen na 12 maanden follow-up met als nadeel toegenomen risico van ernstige infecties. De absolute risico reductie op nierfalen op t=12 maanden was 4.6% bij kreatinine 300-500 µmol/l en 6% bij kreatinine >500.

De PEXIVAS onderzoekers hebben een richtsnoer geschreven voor de plaatsbepaling van plasmaferese in ANCA-geassocieerde vasculitis<sup>19</sup>.

Mogelijke schema's voor plasmawisseling staan in [Figuur 11](#) weergegeven.

#### **NFN praktijkadviezen:**

- Voeg geen plasmawisselingen toe aan de behandeling van ANCA-geassocieerde vasculitis met milde tot matige nierschade.
- Overweeg plasmawisselingen toe te voegen bij ernstige/snel progressieve nierfunctie verslechtering met dreigende dialyse-indicatie.
- Wissel tenminste het gehele plasmavolume. Dit kan berekend worden middels de formule  $\text{Plasmavolume} = (0.065 * \text{ideaalgewicht}) * (1 - \text{hematocriet})$ .

Het door KDIGO geadviseerde plasma substitutievolume van 60ml/kg/sessie is hoger dan in de meeste centra wordt gehanteerd.

**Practice Point 9.3.1.10: Add plasma exchange for patients with an overlap syndrome of ANCA-associated vasculitis and anti-glomerular basement membrane (GBM).**

**Onderbouwing:**

Dubbel-positiviteit van ANCA en anti-GBM komt regelmatig voor en het beloop bij dergelijke patiënten komt meer overeen met anti-GBM ziekte en dienen derhalve dienovereenkomstig initieel behandeld te worden met intensieve plasmawisselingen ([Figuur 11](#)) en bijpassende immuunsuppressie. Deze groep patiënten heeft echter in tegenstelling tot "pure" anti-GBM patiënten neiging tot relapse waardoor onderhoudsbehandeling met immuunsuppressie geïndiceerd is, conform de aanbeveling voor onderhoudstherapie in 9.3.2.

**Commentaar:**

ANCA/anti-GBM-overlapziekte is wel een standaard indicatie voor plasmawisselingen.

#### ● **9.3.2 Maintenance therapy**



**Recommendation 9.3.2.1: We recommend maintenance therapy with either rituximab, or azathioprine and low-dose glucocorticoids after induction of remission (1C).**

**Onderbouwing:**

De meeste studies met onderhoudsbehandeling zijn verricht na cyclofosfamide inductie en slechts een enkele studie na RTX inductie.

Voor onderhoudsbehandeling zijn de volgende geneesmiddelen beschikbaar (voor doseringen zie [Figuur 14](#) bij practice point

voor onderhoudsbehandeling zijn de volgende geneesmiddelen beschikbaar (voor doseringen zie [figuur 14](#) bij practice point 9.3.2.6):

#### **Rituximab:**

- Na cyclofosfamide inductie bleek RTX onderhoud in patiënten met een eerste episode van AAV in de MAINRITSAN studie de major, maar niet de minor relapses significant meer te verlagen dan azathioprine en was de QOL van de patiënten beter. In de studie werd RTX onderhoudstherapie gestart met twee giften RTX 500mg a 2 weken
- Na RTX inductie bleek RTX onderhoud in de RITAZAREM studie bij patiënten met recidiverende AAV zowel de major als minor relapses significant meer te verlagen dan azathioprine zonder verschil in infecties.
- Bij onderhoudsbehandeling met RTX bleek in de MAINRITSAN2 een vast schema van 2x/jaar of op geleide van opnieuw verschijnen van B-cellen en/of ANCA (tailored schema) even effectief zonder verschil in bijwerkingen. Bij het vaste schema resulteerde dit wel in een hoger aantal RTX giften. Een 6-jaars follow-up van patiënten uit de MAINRITSAN studies toonde echter een hogere stabiele remissie bij een vast RTX onderhoud gedurende 18 maanden ten opzichte van een tailored RTX schema of azathioprine onderhoud<sup>20</sup>.
- Continueren van RTX 2x/jaar vanaf 18 maanden bleek in de MAINRITSAN3 het aantal relapses fors te verminderen ten opzichte van placebo met OR 0.16 (0.04-0.66), maar door het kleine aantal patiënten was het onzeker wat effect was op infecties en andere uitkomsten. Daarnaast leek het verlengen van de RTX onderhoudsbehandeling geen effect te hebben op het lange termijn relapse risico<sup>16</sup>.
- **Azathioprine:** bij start  $\geq 3$  maanden na inductie met cyclofosfamide was azathioprine even effectief in preventie van relapse als continueren van cyclofosfamide gedurende 12 maanden met lagere kans op leukopenie. Afbouwen van azathioprine na 4 jaar was superieur aan afbouwen na 18 maanden door verlaging van relapse frequentie en incidentie van nierfalen zonder verschil in mortaliteit, infecties of ernstige bijwerkingen. In deze studie werd geen verschil in effectiviteit gezien tussen MPO- en PR3-ANCA patiënten en ook niet tussen patiënten die na 12 maanden persisterend ANCA positief of negatief waren.
- **Glucocorticoïden:** in meeste studies werden de glucocorticoïden al tijdens inductie of kort na start van onderhoudsbehandeling gestaakt. In de REMAIN studie bleek continueren van lage dosis prednison naast azathioprine gedurende 48 maanden effectiever dan continueren van deze combinatie gedurende 24 maanden. Meta-analyse van observationele studies en RCT's suggereert dat continueren van glucocorticoïden bij azathioprine onderhoud geassocieerd is met minder relapses.
- **MMF:** ten opzichte van azathioprine was MMF minder effectief in preventie van relapse en zonder een verminderd infectie-risico.
- **Cotrimoxazol:** toevoeging van 960 mg per dag bleek ten opzichte van placebo weinig tot geen verschil te geven in kans op remissie na 1 en 2 jaar.

#### **Keuze van type en duur onderhoudsbehandeling op basis van relapse risicofactoren:**

- Belangrijkste risicofactoren voor relapse zijn:
  - Voorgeschiedenis van relapse
  - PR3-ANCA > MPO-ANCA
  - Persisterende ANCA positiviteit
  - Cardiovasculaire of long betrokkenheid
- Aangezien kans op relapse laag is bij patiënten met renale vorm van MPO-AAV zonder extrarenale manifestaties kan het risico op bijwerkingen groter zijn dan het voordeel van preventie van relapse en kan derhalve overwogen worden om af te zien van onderhoudsbehandeling na bereiken van complete remissie. Dit geldt vooral ook voor patiënten die blijvend dialyse-afhankelijk zijn.
- Ook bij patiënten aan dialyse kan extrarenale AAV recidiveren en dient remissie bij aanwezigheid van extrarenale manifestaties geconsolideerd te worden met onderhoudsbehandeling.
- Op basis van expert opinion geeft KDIGO werkgroep voorkeur aan RTX onderhoudsbehandeling, met name bij onderstaande patiënten:
  - Relapsing ziekte
  - PR3-AAV
  - Na RTX inductie
  - Azathioprine allergie/intolerantie
- Eveneens op basis van expert opinion adviseert KDIGO werkgroep de onderhoudsbehandeling gedurende 18 maanden tot 4 jaar te geven op basis van het ingeschatte individuele risico op relapse

**Commentaar:**

- Geef na RTX inductie in de onderhoudsfase op tijdstip 0, 6, 12 en 18 maanden een fixed dose (500mg) RTX.
- Indien gekozen wordt voor RTX onderhoud in aansluiting op cyclofosfamide inductie, start dan in de onderhoudsfase met 2 giften van 500mg met 2 weken tussenpoos, waarna op tijdstip 6, 12 en 18 maanden een fixed dose (500mg) wordt gegeven.
- Overwogen kan worden deze onderhoudsbehandeling te verlengen indien sprake is van een hoog relapse risico.

**Practice Point 9.3.2.1: Following rituximab induction, maintenance immunosuppressive therapy should be given to most patients.**

**Onderbouwing:**

Bij MPO-positieve ANCA-geassocieerde NCGN zonder extrarenale betrokkenheid die na inductie behandeling complete remissie bereikt hebben kan overwogen worden onderhoudsbehandeling achterwege te laten.

**Practice Point 9.3.2.2: The optimal duration of remission therapy is between 18 months and 4 years after induction of remission.**

**Onderbouwing:**

Duur van onderhoudsbehandeling dient af te hangen van enerzijds ingeschatte individuele relapse risico en anderzijds bijwerkingen van de gebruikte immuunsuppressie.

**NFN praktijkadvies:**

- Weeg bij het bepalen van de duur van de onderhoudsbehandeling risicofactoren op relapse, de ernst van de primaire presentatie en de wens van de patiënt mee.

**Practice Point 9.3.2.3: When considering withdrawal of maintenance therapy, the risk of relapse should be considered, and patients should be informed of the need for prompt attention if symptoms recur ([Figure 12](#)).**

**Commentaar:**

Ook na een verlengde onderhoudsbehandeling blijft er sprake van een aanzienlijk relapse risico. Goede instructie van patiënten en langdurige follow-up zijn belangrijk.

**Practice Point 9.3.2.4: Consider mycophenolate mofetil (MMF) or methotrexate as alternatives to azathioprine for maintenance therapy in patients intolerant of azathioprine. Methotrexate should not be used for patients with a GFR <60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>.**

**NFN praktijkadvies:**

- Kies bij intolerantie of allergie voor azathioprine primair voor RTX onderhoud.

**Practice Point 9.3.2.5: Considerations for choosing rituximab or azathioprine for maintenance therapy are presented in [Figure 13](#).**

**Commentaar:**

KDIGO spreekt hier geen duidelijke voorkeur uit.

**NFN praktijkadvies**

Overname van de tekst uit de Nederlandse richtlijn voor de behandeling van ANCA-geassocieerde NCGN met RTX na inductie met

CONFORM EULAR 2022<sup>11</sup> geeft de richtlijnwerkgroep een voorkeur aan onderhoudsbehandeling met RTX na inductie met zowel RTX als ook cyclofosfamide. Alleen na inductie met cyclofosfamide zonder RTX kan overwogen worden patiënten een onderhoudsbehandeling met azathioprine te geven.

Practice Point 9.3.2.6: Recommendations for dosing and duration of maintenance therapy are given in [Figure 14](#)

NFN praktijkadviezen:

- RTX onderhoudsbehandeling heeft de voorkeur.
- Behandel langduriger indien gekozen is voor azathioprine onderhoud in combinatie met lage dosis prednisolon conform het dosisadvies van KDIGO in [Figuur 14](#).

• 9.3.3 Relapsing disease



Practice Point 9.3.3.1: Patients with relapsing disease should be reinduced (Recommendation 9.3.1.1.), preferably with rituximab.

Onderbouwing:

Bij ernstige relapses dient opnieuw inductiebehandeling gegeven te worden. Bij herhaling van cyclofosfamide dient rekening te worden gehouden met verhoogde kans op maligniteit als cumulatieve dosis hoger is dan 36 gram. In de RAVE trial werden hogere remissie percentages gezien als de relapses met RTX behandeld werden, zodat dit eerste keuze is. In de RITAZAREM trial werd >90% remissie gezien bij behandeling van relapses met RTX.

Bij minor relapses volstaat ophogen van immuunsuppressie; er is dan geen indicatie voor cyclofosfamide. Bij behandeling van minor relapses met MMF/prednison bleek de kans op een toekomstige relapse verhoogd en moet rekening gehouden worden met toxiciteit van hogere cumulatieve dosis glucocorticoiden. Derhalve geeft KDIGO werkgroep ook bij minor relapses de voorkeur aan RTX boven MMF/prednison.

NFN praktijkadviezen:

- Reïnductie met RTX heeft de voorkeur in geval van een relapse.

Overweeg avacopan bij relapsing patiënten in plaats van prednison omdat deze patiënten at risk zijn voor de bijwerkingen van een hoge cumulatieve steroïdexpositie. Hiervoor verwijzen we naar sectie 9.3.1.7.

## 9.4 Special situations

• 9.4.1 Refractory disease



**Practice Point 9.4.1.1:** Refractory disease can be treated by an increase in glucocorticoids (intravenous or oral), by the addition of rituximab if cyclophosphamide induction had been used previously, or vice versa. Plasma exchange can be considered.

**Onderbouwing:**

Refractaire ziekte kan gevolg zijn werkelijk falen van de behandeling, maar ook van intolerantie voor geneesmiddelen, nonadherence, complicerende comorbiditeiten of een secundaire oorzaak voor vasculitis zoals maligniteit, geneesmiddelen of infectie. Progressie van nierinsufficiëntie kan gevolg zijn van chronische schade en hoeft niet te wijzen op actieve ziekte. In dergelijke gevallen kan herhaling van nierbiopsie zinvol zijn

**NFN praktijkadviezen:**

- Breng in geval van refractaire ziekte de casus in bij een (regionaal) multidisciplinair overleg voor zeldzame systeemziekten, zoals bijvoorbeeld de ARCH MDOs, danwel win rechtstreeks behandeladvies in via een expertiseconsult bij een vasculitis expertise centrum.
- Overweeg bij refractaire ziekte avacopan in plaats van prednison, omdat deze patiënten at risk zijn voor een hoge cumulatieve steroïdexpositie. Hiervoor verwijzen we naar de sectie 9.3.1.7.

**Practice Point 9.4.1.2:** In the setting of diffuse alveolar bleeding with hypoxemia, plasma exchange can be considered in addition to glucocorticoids with either cyclophosphamide or rituximab.

**Onderbouwing:**

Bij alveolaire bloedingen gepaard met hypoxemie kan plasma wisseling overwogen worden, hoewel hier internationaal geen consensus over is.

**NFN praktijkadvies**

- Overleg bij alveolaire bloedingen met hypoxemie met een vasculitis expertise centrum.

## • 9.4.2 Transplantation



**Practice Point 9.4.2.1:** Delay transplantation until patients are in complete clinical remission for  $\geq 6$  months. The persistence of ANCA should not delay transplantation.

**Onderbouwing:**

Frequentie van recidief ANCA-geassocieerde NCGN na niertransplantatie is in retrospectieve studies laag met 0.02-0.03 per patientjaar en wordt niet beïnvloed door duur van remissie of ANCA status vóór transplantatie.

**Commentaar:**

Voor deze patiënten dient het advies in het LONT protocol "screening ontvanger" gevolgd te worden: ANCA positiviteit ten tijde van transplantatie geeft geen verhoogd risico op transplantaat verlies, maar een hoger titer antilichamen op moment van transplantatie is geassocieerd met vroegtijdige recurrence. Er wordt een periode van 6 maanden na remissie aanbevolen voorafgaand aan transplantatie. Bij voorkeur is de PR3-ANCA negatief (MPO-ANCA blijft vaker positief)

[Microsoft Word – 20230418 Richtlijn screening ontvanger niertransplantatie versie\\_nov2023 \(transplantatievereniging.nl\)](#)

## EGPA (eosinofiele granulomatose met polyangiitis)

De diagnose EGPA blijft vrijwel buiten beschouwing van de KDIGO richtlijn ANCA-geassocieerde vasculitis. Renale betrokkenheid bij EGPA komt minder vaak voor (zie [Figuur 4](#)), maar nog steeds in 45% van de gevallen. Voor de nieuwste inzichten in de behandeling van EGPA wordt verwezen naar:

- de internationale richtlijn uit 2023 van de EGPA study group: Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

- de EULAR guideline 2024: Eular recommendations for the management of ANCA associated vasculitis: 2022 update. <sup>11</sup>

## ANCA-geassocieerde vasculitis en fertiliteit en zwangerschap

In de KDIGO richtlijn worden geen specifieke aanbevelingen gedaan m.b.t. zwangerschap, fertiliteit en ANCA-geassocieerde NCGN. Hiertoe wordt verwezen naar de FMS richtlijn Kinderwens en Zwangerschap bij Chronische nierschade.

[Startpagina – Kinderwens en zwangerschap en chronische nierschade – Richtlijn – Richtlijndatabase](#)

## Referenties

1. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA)–Associated Vasculitis, chapter 9 of glomerular disease. *Kidney International* (2024) 105 (Suppl 3S), S71–S116; doi: 10.1016/j.kint.2023.10.008
2. Ronsin C, Georges M, Chapelet-Debout A, et al. ANCA-Negative Pauci-immune Necrotizing Glomerulonephritis: A Case Series and a New Clinical Classification. *Am J Kidney Dis* 2022; Jan;79(1):56-68.e1; doi: 10.1053/j.ajkd.2021.03.027
3. Van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):1064-1069. doi:0.1136/annrheumdis-2016-209925.
4. Faurschou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L, Loft AG, Thomsen BS, Tvede N et al. Malignancies in Wegener’s granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol*. 2008 Jan;35(1):100-5
5. Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, D’Cruz D, Harper L, Jayne D et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2014;53:2306-9.
6. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010;62:9-21.
7. Harper L, Morgan MD, Walsh M, Hoglund P, Westman K, Flossmann O et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in ANCA-associated vasculitis: long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2012;71:955-60.
8. McAdoo SP, Medjeral-Thomas N, Gopaluni S, et al. Long-term follow-up of a combined rituximab and cyclophosphamide regimen in renal anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:63-73.
9. Pepper RJ, McAdoo SP, Moran SM, et al. A novel glucocorticoid-free maintenance regimen for anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology* 2019;58:260-8.
10. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2018;77:1440–7.
11. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 2;83(1):30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.
12. Podesta MA, Mescia F, Ricchiuto A, et al. Predictors of hypogammaglobulinemia in ANCA-associated vasculitis after a rituximab-based induction: a multicentre study. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(8):2850-2854.
13. Smith RM, Jones RB, Specks U, et al; RITAZAREM co-investigators. Rituximab versus azathioprine for maintenance of remission for patients with ANCA-associated vasculitis and relapsing disease: an international randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jul;82(7):937-944. doi: 10.1136/ard-2022-223559.
14. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, et al. European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med* 2010;363:211-20. doi:10.1056/NEJMoa0909169
15. Jones RB, Furuta S, Cohen Tervaert JW, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1178-82. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206404
16. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021 Feb 18;384(7):599-609. doi: 10.1056/NEJMoa2023386
17. Patel NJ, Jayne DRW, Merkel PA, et al. Glucocorticoid Toxicity Index scores by domain in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with avacopan versus standard prednisone taper: post-hoc analysis of data from the ADVOCATE trial. *Lancet Rheumatol*. 2023 Mar;5(3):e130-e138. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00030-9
18. Cortazar FB, Niles JL, Jayne DRW, et al. Renal Recovery for Patients with ANCA-Associated Vasculitis and Low eGFR in the ADVOCATE Trial of Avacopan. *Kidney Int Rep*. 2023 Feb 3;8(4):860-870. doi: 10.1016/j.ekir.2023.01.039

19. Zeng L, Walsh M, Guyatt GH, et al. Plasma exchange and glucocorticoid dosing for patients with ANCA-associated vasculitis: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2022 Feb 25;376:e064597. doi: 10.1136/bmj-2021-064597
20. Delestre F, Charles P, Karras A, et al. French Vasculitis Study Group (FVSG). Rituximab as maintenance therapy for ANCA-associated vasculitides: pooled analysis and long-term outcome of 277 patients included in the MAINRITSAN trials. *Ann Rheum Dis*. 2024 Jan 11;83(2):233-241. doi: 10.1136/ard-2023-224623.
21. Helmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:30-47. doi: 10.1136/ard-2022-223764.

## Figuren

[Figure 1 | Biopsy strategy in suspected kidney vasculitis](#)

[Figure 2 | Definition of disease activity, remission, relapse, and treatment-resistant disease in AAV](#)

[Figure 3 | Diagnostic strategy in rapidly progressive glomerulonephritis](#)

[Figure 4 | Frequency of organ involvement in AAV](#)

[Figure 5 | Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis](#)

[Figure 6 | Practical treatment regimen for AAV](#)

[Figure 7 | Factors for consideration when choosing between rituximab and cyclophosphamide for induction therapy of AAV](#)

[Figure 8 | Considerations for the route of administration of cyclophosphamide for AAV](#)

[Figure 9 | Prednisolone tapering regimen for AAV](#)

[Figure 10 | Immunosuppressive drug dosing for AAV. AAV, ANCA-associated vasculitis](#)

[Figuur 10A NFN praktijkadvies dosisaanpassing cyclofosfamide naar analogie van de CYCLOPS studie](#)



[Figure 11 | Plasma exchange dosing and frequency for AAV](#)



[Figure 12 | Factors that increase relapse risk for AAV](#)

[Figure 13 | Considerations for using rituximab or azathioprine for AAV maintenance therapy](#)



[Figure 14 | Immunosuppressive dosing and duration of AAV maintenance therapy](#)



## Bijlagen



 [Figure-4](#) (376 KB)  0



 [Figure-14](#) (650 KB)  0

 [Figure-1](#) (482 KB)  0



 [Figure-3](#) (606 KB)  0

 [Figure-2](#) (678 KB)  0



 [Figure-5](#) (274 KB)  0

 [Figure-6](#) (408 KB)  0



 [Figure-7](#) (280 KB)  0

 [Figure-8](#) (366 KB)  0

---

 [Figure-9](#) (299 KB)  0



---

 [Figure-10](#) (419 KB)  0



---

 [Figure-10A](#) (60 KB)  0



---

 [Figure-11](#) (395 KB)  0

---

 [Figure-12](#) (287 KB)  0

---

 [Figure-13](#) (295 KB)  0

---

 [Figuur10en10A](#) (474 KB)  0

---

 [Figuur-6](#) (1 MB)  0