



Reuscelarteriitis; systeemvasculitis van de grote vaten

Liesbeth Brouwer, Dennis Boumans, Riemer Slart, Bram Rutgers, Udo Mulder, Edgar Colin en Maria Sandovici

Dr. E. Brouwer, internist-reumatoloog, UMCG, Groningen

Drs. D. Boumans, reumatoloog, Ziekenhuisgroep Twente

Prof. dr. R.H.J.A. Slart, nucleair geneeskundige, UMCG, Groningen

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

Dr. D.J. Mulder, internist-vasculair geneeskundige, UMCG, Groningen

Dr. E. Colin, reumatoloog, Ziekenhuisgroep Twente

Dr. M. Sandovici, reumatoloog UMCG-OZG, Groningen

Samenvatting

Reuscelarteriitis (RCA) is een ziekte die sterk in beweging en ontwikkeling is wat betreft de classificatiecriteria, diagnostiek en de behandeling. Belangrijk is dat RCA-patiënten in een centrum behandeld worden met expertise op het gebied van de diagnostiek, beeldvorming en behandeling van RCA. CD-echografie en de FDG-PET/CT hebben een grote toegevoegde waarde bij de diagnostiek. En wat betreft de behandeling is aangetoond dat zowel methotrexaat als tocilizumab recidieven kunnen voorkomen en prednisolonsparend zijn.

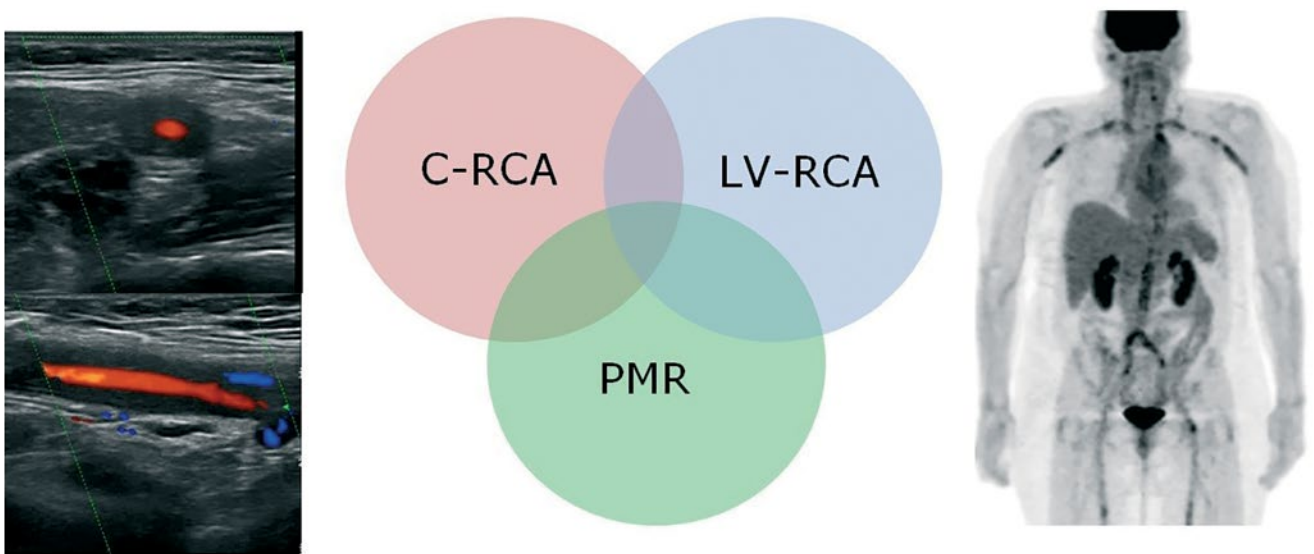
Goede prospectieve studies zijn echter nodig om meer inzicht te verkrijgen in het spectrum en het beloop van RCA op patiënt- en vaatniveau. Tevens is het huidige arsenaal van evidence-based aanvullende behandelingen bij methotrexaat en tocilizumab te beperkt om de patiënten op maat te kunnen behandelen. Gerandomiseerde behandelstudies zijn nodig met onder andere leflunomide en de JAK/STAT-remmers om de RCA-patiënt gericht en op maat te kunnen behandelen.

Casus

Patiënte is een 66-jarige vrouw die klachten ontwikkelde passend bij polymyalgia rheumatica (PMR). Ze was de hele dag stijf en ze kon zich niet meer goed aan- en uitkleden, bukken en omdraaien in bed. Daarnaast voelde ze een wat zeurend gevoel in de benen bij het lopen, dat minder werd na rust. Tevens bemerkte ze een pijnlijke plek achter in de hals en was haar behaarde hoofdhuid gevoelig bij aanraken. Onder de diagnose PMR startte de huisarts met prednisolon 1 dd 15 mg conform de NHG-richtlijn. Patiënte voelde zich meteen een stuk beter. Na vier dagen werd de prednisolon afgebouwd naar 10 mg vanwege slape-loosheid en onrust ontstaan na de start van prednisolon. Helaas ontwikkelde patiënte onder deze lage dosis prednisolon visusverlies. Zij klaagde aanvankelijk over het niet goed kunnen focussen met het linker oog en het zien van dubbelbeelden. Daarnaast had ze nieuwe hoofdpijn links en claudicatio van de kaak. Patiënte werd hierop verwezen naar de oogarts en internist. Anamnestic gaf ze verder aan al langer last te hebben van een subfebriele temperatuur tussen de 37,5 en 38,5 graad Celsius met daarbij nachtzweeten, gewichtsverlies, verminderde eetlust en klachten van algehele malaise en moeheid. Ze had nog steeds een zeurend gevoel in de benen bij het lopen, dat minder werd na rust. De beenklachten van patiënte pasten bij claudicatio intermittens.

Bij lichamelijk onderzoek gaf patiënte pijn aan bij aanraken van de hoofdhuid en pijn in de hals lateraal. De frontale en pariëtale tak van de temporale arterie rechts waren goed palpabel en niet pijnlijk. De linker temporale arterie was niet goed te traceren wegens afwezige pulsaties. Verder werd er een bloeddrukverschil gemeten, 160/80 mmHg rechts en 120/80 mmHg links. De schouders waren bij het lichamelijk onderzoek niet beperkt.

Bij aanvullend onderzoek was er sprake van een CRP van 30 mg/L en een BSE van 50 mm/uur. De ultrasound liet een 'halo' van de linker temporale arterie zien en van beide axillaire arteriën, passend bij grotevatensvasculitis. Een biopt van de linker temporale



Figuur 1 Ziektespectrum en beeldvorming bij RCA: linksboven transversale en linksonder longitudinale CD-echografieopname met positief halo-teken; in het midden het spectrum van RCA; rechts een voorbeeld van een FDG-PET/CT-opname met een actief vasculitisbeeld van de grote arteriën. Figuur is aangepast naar DeJaco et al.

arterie liet een klassiek beeld voor reuscelariteriitis (RCA) zien. Na starten van een behandeling met eerst i.v. prednisolon 3 dagen 1000 mg per dag gevolgd door prednisolon 1 dd 60 mg herstelde de diplopie zich, maar het visusverlies met een restvisus van 30% van haar linker oog herstelde zich helaas niet. Concluderend is bij deze patiënte sprake van een overlap PMR/RCA met betrokkenheid van zowel craniële vaten (C-RCA) als grote vaten (LV-RCA). In retrospectie was de gevoelige scalp een teken van C-RCA en waren de systemische klachten van patiënte alsmede de claudicatio intermittens klachten van haar benen suggestief voor LV-RCA.

Inleiding

Reuscelariteriitis (RCA, Engels: giant cell arteritis (GCA)) is de meest voorkomende vorm van systemische vasculitis van de middelgrote- en grote arteriën. Er bestaat een sterke overlap tussen RCA en polymyalgia rheumatica (PMR), die tot hetzelfde ziektespectrum behoren. Zo heeft 40-60% van de patiënten met RCA ook PMR en 16-21% van de patiënten met PMR ook RCA. In dit ziektespectrum wordt verder nog onderscheid gemaakt tussen een craniële RCA (C-RCA), waarbij de arteriën naar het hoofd aangedaan zijn (zijtakken arteria carotis interna en externa), en grote vaten RCA (LV-RCA, Engels: large vessel LV-GCA), waarbij de aorta en zijtakken aangedaan zijn (figuur 1).¹ Bij ongeveer de helft van de patiënten met C-RCA is ook de aorta betrokken. De LV-RCA wordt bij 50-83% van de patiënten gezien die zich klinisch met craniële

betrokkenheid presenteren. Het feit dat in de literatuur verschillende getallen worden genoemd hangt sterk samen met de manier waarop de diagnose is gesteld. Ook al is RCA de meest voorkomende vorm van vasculitis, het is nog steeds een relatief zeldzame aandoening met een geschatte incidentie van 17-23 per 100.000 personen ouder dan 50 jaar. De incidentie neemt toe met het ouder worden van 2,0 (50-60 jaar) naar 12 (61-70 jaar) en verder naar 31 (71-80 jaar). Vrouwen zijn twee tot drie keer zo vaak aangedaan als mannen. De geschatte prevalentie, bij het ontbreken van een juiste registratie, is dat er in Nederland ongeveer 7.500 personen de diagnose RCA hebben. De term Takayasu-arteritis wordt gebruikt voor vasculitis van de grote vaten op jonge leeftijd (< 40 jaar).

Patiënten worden door verschillende specialisten gezien (o.a. reumatologen, internisten, neurologen, oogartsen) en het ontbreekt nu vaak aan een uniform zorgpad voor vlotte diagnostiek en de juiste behandeling. Prednisolon werkt snel, maar kent ook veel bijwerkingen, zeker bij een hoge dosis en bij langdurig gebruik. Die bijwerkingen kunnen zowel lichamelijk (metabool syndroom en glucocorticoïdgeïnduceerde diabetes, verhoogde infectiegevoeligheid, myopathie en osteoporose) als geestelijk zijn (slapeloosheid, onrust of zelfs psychose), en veroorzaken een hoge comorbiditeit. Er moet nog veel gebeuren op het gebied van RCA. Ten eerste betreft dat de diagnostiek. In tegenstelling tot de C-RCA, waarbij een klacht als kaakclaudicatio wel ziektespecifiek is, zijn met name de symptomen passend bij LV-RCA (koorts, nachtzweeten, algehele

leeftijd \geq 50 jaar
BSE \geq 50 mm (westergrenmethode*)
nieuwe of andere lokale hoofdpijn
pijnlijke temporale arterie
verminderde pulsaties temporale arterie
een positief arteria temporalis biopt (mononucleaire celiinfiltraten, granulomateuze inflammatie die samengaat met de aanwezigheid van meerkernige reuscellen)

Tabel 1 ACR RCA 1990-criteria; drie van de vijf zijn nodig voor classificatie RCA.

De ACR-classificatiecriteria zijn gebaseerd op een vergelijking tussen patiënten met RCA (n = 214) en andere patiënten met vasculitis (n = 593). Op basis hiervan werden vijf kenmerken geselecteerd. De aanwezigheid van drie of meer criteria gaf een sensitiviteit van meer dan 93,5% en een specificiteit van groter dan 91,2% om RCA te kunnen onderscheiden van de andere vasculitiden. Een positief biopt wordt in het kort gekenmerkt door een granulomateuze ontsteking met de aanwezigheid van mononucleaire celiinfiltraten, meerkernige reuscellen en een destructie van de lamina elastica interna.

* Er zijn meerdere methoden om de BSE te bepalen. De westergrensmethode is een methode waarbij de westergrenpipet één uur onder trivrije omstandigheden moet staan. In dit uur zijn de rode bloedcellen naar beneden gezakt en is een heldere kolom plasma ontstaan. De lengte van deze plasmakolom wordt in millimeters gemeten.

In Nederland wordt ook wel de Alifax-methode gebruikt die de rode bloedcelaggregatie automatisch meet in 20 seconden met fotometrietechnologie. De uitslagen van de westergren- en Alifax-methode kunnen sterk van elkaar verschillen.

malaise, afvallen, PMR-kliniek) niet-ziektespecifiek en ook niet richtinggevend voor de aangedane arteriën. Hetzelfde geldt voor het lichamenlijk onderzoek. Daardoor wordt de diagnose helaas vaak te laat gesteld en is er soms sprake van onomkeerbaar visusverlies. Een recente meta-analyse liet zien dat¹ de gemiddelde delay vanaf aanvang van de klachten tot aan het stellen van de diagnose negen weken is.⁴

RCA-classificatie, pathogenese en diagnose: symptomen, laboratoriumonderzoek, AT-biopt en beeldvorming

In 1990 zijn de American College of Rheumatology (ACR-)criteria opgesteld om RCA te kunnen classificeren (tabel 1). Een probleem met deze criteria is dat bij drie van de vijf criteria een patiënt al geïdentificeerd kan worden met RCA. Dit betekent dat iemand die ouder is dan 50 jaar, nieuwe hoofdpijn heeft en een bezinkingssnelheid van erythrocyten (BSE) van meer dan 50 al geïdentificeerd kan worden als een patiënt met RCA, terwijl hij de ziekte misschien niet heeft. Het is daarom belangrijk objectief diagnostisch aanvul-

lend onderzoek te verrichten naar de daadwerkelijke aanwezigheid van de ziekte. Ook is het belangrijk bij deze oudere populatie na te gaan of er alternatieve verklaringen zijn (infectie, maligniteit).

Hoewel het biopt van de arteria temporalis (AT-biopt) als gouden standaard wordt gezien, is het bij slechts 30-50% van de patiënten positief. Ook is de beoordeling door de patholoog niet eenduidig. Uit de recente internationale TABUL-studie, waarin het AT-biopt als gouden standaard gold, bleek dat er regelmatig geen overeenstemming is tussen de pathologen bij de beoordeling van AT-biopen, blijkend uit een kappa van slechts 0,61.¹² Omdat de gangbare behandeling bestaat uit een hoge startdoserings glucocorticoiden (GC), tezamen met een vaak langdurige behandeling, maakt dat een ten onterechte gestelde diagnose in potentie schadelijk is. Een tweede probleem dat samenhangt met de ACR-classificatiecriteria is, dat deze in principe niet gebruikt mogen worden als diagnostische criteria. Ze zijn ook niet geschikt voor het stellen van de diagnose LV-RCA.

De colour doppler(CD-)echografie en MRI voor de C-RCA en de CD-echografie en FDG-PET/CT voor LV-RCA zijn sterk in opkomst als diagnostische testen. De betrouwbaarheid van de beeldvorming wordt echter bepaald door de kwaliteit van het beeldvormende apparaat en de ervaring van de beoordelaar. Tevens geldt dat na de start met prednisolon de betrouwbaarheid van alle beeldvormende modaliteiten snel daalt en dat al na drie dagen GC het signaal vermindert of zelfs verdwijnt en daarmee vals-negatief kan worden.

Naast adequate en snelle diagnostiek is het belangrijk dat er goede biomarkers komen voor de systemische ziekteactiviteit en als reflectie van vaatinflammatie en vaatremodellering. Daarnaast is het belangrijk dat er effectieve glucocorticoidsparende behandelingen beschikbaar komen die effectief zijn voor zowel de systemische als de vaatinflammatie.

Pathogenese en spectrum van RCA

RCA is een ontsteking van de grote en middelgrote arteriën. Het gangbare pathogenetische model is dat RCA ontstaat doordat in de vaatwand aanwezige dendritische cellen geactiveerd raken door een vooralsnog onbekende trigger. Vervolgens worden geactiveerde T-cellen vanuit de vasa vasorum aangetrokken, die de vaatwand infiltreren. De geactiveerde T-cellen trekken monocytten aan en de gladde spiercellen van de vaatwand worden geactiveerd. Geactiveerde gladde spiercel-

len veranderen in zogenaamde myofibroblasten. Deze myofibroblasten spelen een belangrijke rol in de intimaproliferatie en de uiteindelijke occlusie van het vat. Er ontstaat een ontstekingsbeeld, waarbij alle drie de lagen (tunica adventitia, media, en intima) van de vaatwand zijn aangedaan. Verder is kenmerkend dat het infiltraat zich groepeerd rondom de lamina elastica interna, waar vaak ook de reuscellen (meerkernige zeer grote macrofagen) zichtbaar zijn die het elastine fagocyteren. Het gevolg is beschadiging van de vaatwand met fragmentatie of zelfs het geheel verdwijnen van de lamina elastica interna. Bij zowel de activatie van de dendritische cel als van de T-cel wordt aangenomen dat veroudering van de vaatwand in combinatie met een verouderd afweersysteem een belangrijke rol speelt. Het is niet duidelijk waarom bepaalde grote vaten wel aangedaan zijn en andere niet. Mogelijk spelen lokale factoren hierin een rol zoals de expressie van 'toll-like' receptoren op de dendritische cel, die bacteriën en virussen en beschadigde eiwitten kunnen binden. Evenmin is bekend of sommige factoren bepalend zijn voor de ontwikkeling van een specifiek ziektebeeld binnen het spectrum van RCA (d.w.z. geïsoleerde C-RCA, LV-RCA dan wel een combinatie daarvan met of zonder PMR).

Bij PMR is het nog onduidelijk wat het lokale ontstekingssubstraat is. Wel is duidelijk dat het een symmetrisch beeld is dat wordt gekenmerkt door Tenosynovitis, bursitis en artritis van met name schouders en heupen. Ook kunnen de knieën, polsen en interspinale bursae betrokken zijn bij dit ontstekingsproces.

Symptomen/ klinisch beeld

De symptomen (tabel 2) die wijzen op RCA zijn lastig te duiden en daardoor blijft RCA dikwijls lang onopgemerkt. Omdat alle grotere arteriën kunnen worden aangedaan, zijn de symptomen vaak diffuus en niet-ziektespecifiek. De RCA-patiënt kan last hebben van (nieuwe) hoofdpijn. Die kan variëren van pijn temporaal, maar ook boven op het hoofd, het schedeldak of in de nek. Ook kan de hoofdhuid erg gevoelig zijn (pijn bij het kammen van het haar of het liggen op een kussen). Bij andere patiënten ontstaat er pijn in de kaken tijdens het kauwen (kaakclaudicatio). Belangrijk is dat de symptomen en bevindingen bij het lichamenlijk onderzoek mede bepaald worden door de locatie en uitgebreidheid van de aangedane arteriën (bijv. hoofdpijn door betrokkenheid van de a. temporalis en occipitalis, nekpijn door a. vertebralis en occipitalis,

kaakclaudicatio door a. facialis en maxillaris, diplopie door vasa nervorum n. III/IV/VI en hersenstam, visusverlies door a. ophthalmica en a. centralis retinae, posterieure ciliaire arteriën). De klachten van de patiënt zijn echter niet een-op-een gerelateerd met het aangedane vaatbed. Daarnaast kunnen PMR-klachten een uiting zijn van RCA. Deze patiënten hebben klachten van overwegend symmetrische pijn en (ochtend)stijfheid in de nek en schouder- en bekken-gordel. Patiënten kunnen de armen niet goed heffen, aan- en uitkleden is lastig, ze hebben vaak nachtelijke pijn en het opstaan uit een stoel gaat moeilijk.

veelvoorkomende symptomen 30-80%

- hoofdpijn (nieuw, meestal unilateraal, temporo/occipitaal)*
- polymyalgia rheumatica
- prominente of gevoelige arteria temporalis
- kaakclaudicatio
- gevoeligheid schedel
- oogheelkundige symptomen: (voorbijgaand) visusverlies, diplopie
- constitutionele symptomen (koorts (e.c.i.), malaise, nachtzweeten)

minder voorkomende symptomen < 30%

- vestibulo-auditoire manifestaties; vooral oorsuizen en duizeligheid
- arm/ beenclaudicatio
- TIA/I-CVA of neuropsychiatrische manifestaties/ depressie
- tong- of schedelhuidulcera
- hoesten, keelpijn, heesheid, pijn gelaat/tanden
- tensieverschil rechts/ links

Tabel 2 Overzicht van symptomen passend bij RCA ingedeeld op basis van mate van voorkomen.

In een review, gebaseerd op studies met gedetailleerde klinische informatie van patiënten verdacht voor een RCA en die werden verwezen voor een AT-biopt, werd gekeken naar het percentage van de symptomen; 39% van deze voor RCA verdachte patiënten had een afwijkend AT-biopt.

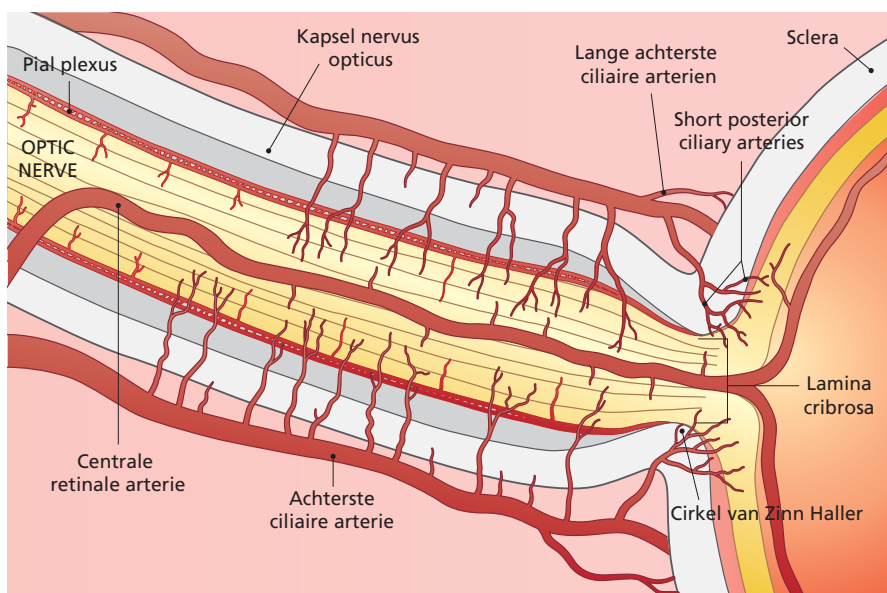
* De hoofdpijnklachten zijn vaak atypisch. Het belangrijkste is dat het een nieuwe hoofdpijn betreft en dat patiënten veelal last hebben van een drukkende pijn. Sommige patiënten beschrijven het als een brandende pijn. Daarnaast vinden patiënten druk op de aangedane vaten pijnlijk, bijvoorbeeld bij aanraken of liggen op het hoofd.

Oogheelkundige manifestaties

Oogheelkundige manifestaties komen bij 14-70% van de patiënten met RCA voor (tabel 3).^{2,3} Voorbijgaand visusverlies (amaurosis fugax) komt bij 8-30% van de patiënten voor en permanent visusverlies bij 15-32% van de patiënten. Bij 4% van de patiënten is het visusverlies dubbelzijdig. Het risico op contralateraal visusverlies binnen één tot twee weken bij een onbehandelde patiënt die zich presenteert met enkelzijdig visusverlies is 25-62%. Om deze reden moet bij visusverlies direct gestart worden met intraveneus glucocorticoiden, omdat deze vanwege het directe non-genomische effect sneller

oogheelkundige (OHK-)manifestaties ingedeeld naar oorzaak			% van totaal OHK-manifestaties
ischemisch visusverlies	arteriitis anterieure ischemische opticusneuropathie (A-AION)	in 80-90% oorzaak visusverlies	95% (80-98%)
	occlusie arteria centralis retinae of zijtakken (CRAO/BRAO)	in 10% oorzaak visusverlies	
	arteriitis posterieure ischemische opticusneuropathie (A-PION)/occlusie a. cilioretinalis/ pialis /I-CVA	relatief zeldzaam als oorzaak visusverlies	
diplopie (veroorzaakt door betrokkenheid oogzenuwen)			5% (2-15%)

Tabel 3 Verschillende oogheelkundige manifestaties en percentages



Figuur 2 Anatomie van het oog met daarin de zijtakken van de arteria ophthalmica, die de nervus opticus van bloed voorzien, te weten de centrale retinale arterie, de Posterieure ciliaire arterie en de pial arteriën (piale plexus) (bron: NEJM).

werken non-genomische effect, dus onafhankelijk van gen-expressie, sneller werken. Klassieke funduskenmerken voor RCA zijn (sectoriële) zwelling van de papil met splinterbloedinkjes, soms cotton wool spots en gezichtsvelduitval. Het visusverlies kan onder andere veroorzaakt worden door een infarct van de nervus opticus (oogzenuw). Dit wordt een arteriitis anterieure ischemische opticusneuropathie (A-AION) genoemd en wordt veroorzaakt door een occlusie van de arteria ciliaris posterior. Bij slechts 5% van de patiënten is RCA de oorzaak van een AION. In de overige 95% betreft het een niet-arteriitis AION (N-AION), die niet gerelateerd is aan RCA. Onderscheid hiertussen kan lastig zijn. Een arteriitis posterieure ischemische opticusneuropathie (A-PION) wordt veroorzaakt door occlusie van de piale arteriën (verzorgen de pia mater) en is zeldzaam. Occlusies van de arteria centralis retina (CRAO) of takken hiervan zijn in de minderheid van de gevallen de oorzaak van visusverlies bij RCA (tabel 3). Daarnaast is RCA slechts

in 2-5% van de gevallen de oorzaak van een CRAO, meestal betreft het een niet-arteriitis occlusie. Diplopie wordt veroorzaakt door ischemie van de extraoculaire spieren, de oculaire motorische zenuwen (n. III/IV/VI) of de hersenstam en komt voor bij 5% van de patiënten met oogverschijnselen.

Neurologische manifestaties

Een voorbijgaande ischemische aanval (TIA) of ischemisch cerebrovasculair accident (I-CVA) komt bij 1,5-7,5% van de patiënten met RCA voor. Bij slechts 0,15% van de patiënten met een I-CVA is RCA de oorzaak.

Laboratoriumonderzoek

Er zijn geen ziektespecifieke biomarkers/autoantistoffen geïdentificeerd. Belangrijk zijn een verhoogde CRP en/of BSE/fibrinogeen die niet anders verklaard kunnen worden (bijv. door onderliggende infectie of maligniteit).

Het is verstandig om bij iedere patiënt zowel een CRP als een BSE (bij voorkeur vóór het starten van GC) te bepalen, aangezien de combinatie van deze testen de beste inschatting van het risico op een RCA geeft (tabel 4). Meer dan 90–95% van de patiënten heeft zowel een verhoogd CRP als een verhoogde BSE (boven normaalwaarden). Maar er zijn ook patiënten met een normale BSE met verhoogd CRP en verhoogde BSE met normaal CRP. Een combinatie van zowel een normaal CRP als een normale BSE maakt de diagnose onwaarschijnlijk, maar sluit een RCA bij suspecte klachten niet uit. Ongeveer 5% (1–10%) van de RCA-patiënten (zowel AT-biopt als FDG-PET/CT bewezen) heeft namelijk zowel een normaal CRP als een normale BSE. Het is van belang na te gaan welke BSE-test gebruikt wordt door het laboratorium (zie toelichting onder tabel 1).

BSE	> 100 mm/uur	30-60%
	> 50 mm/uur	89%
	< 50 mm/uur	11%
	< 20 mm/uur	4%
CRP	< 20 mg/l	10%
	<10 mg/l	1,7-14%
BSE ↑ en/of CRP ↑		> 95%
BSE + CRP normaal		5% (1-10%)

Tabel 4 Percentage patiënten met RCA en normale of verhoogde BSE- en CRP-waarde.

Aanvullend histologisch en beeldvormend onderzoek

De testkarakteristieken van aanvullende histologische en beeldvormende diagnostiek zijn sterk afhankelijk van de klinische presentatie van de patiënt en het al dan niet gebruiken van GC. De kans op een afwijkend AT-biopt is bijvoorbeeld veel lager bij patiënten met LV-RCA met constitutionele klachten dan bij patiënten die zich presenteren met specifieke craniële klachten. Hierna worden de voor- en nadelen van de verschillende modaliteiten uitgebreider besproken.

Histologisch onderzoek

De gouden standaard voor het stellen van de diagnose RCA is het AT-biopt, waarmee de ziekte histologisch bevestigd kan worden. Typische afwijkingen voor een RCA zijn: mononucleaire celfiltraten, granulomateuze infiltraten en reuscellen met gefagocytiseerd elastine. De sensitiviteit van het AT-biopt is slechts 39% (33–87%),

waardoor een negatief biopt de diagnose niet uitsluit. De lengte van het biopt moet minimaal 0,5–1 cm en idealiter meer dan 1,5 cm zijn. Een contralateraal biopt kan nodig zijn als het originele biopt suboptimaal of negatief was. Hoewel het een invasief onderzoek betreft, zijn belangrijke complicaties zeldzaam. Het is van belang het biopt in vier tot vijf delen op te snijden, omdat RCA niet gelijkmatig over de arterie is verdeeld. Het AT-biopt dient bij voorkeur zo vroeg mogelijk (bij voorkeur ≤ 3 dagen en in ieder geval < 10–14 dagen) na het starten van de GC genomen te worden, aangezien de sensitiviteit na het starten van GC snel afneemt.

Beeldvorming

Beeldvormende technieken zijn een belangrijk hulpmiddel bij het stellen van de diagnose van zowel C-RCA als LV-RCA. Een positieve [F-18-]fluorodeoxyglucose(FDG)positronemissietomografie (FDG-PET/CT), magnetic resonance imaging/angiografie (MRI/MRA-) scan dan wel computertomografie angiografie (CTA-) scan is een voorwaarde voor het stellen van de diagnose LV-RCA.

In de recent gepubliceerde EULAR- (European League Against Rheumatism) aanbevelingen wordt geadviseerd bij patiënten met de verdenking RCA vroeg in de ziekte gebruik te maken van beeldvorming (CD-echografie, FDG-PET/CT, dan wel MRI/MRA) in aanvulling op de kliniek (ref 7). Belangrijk is dat de beeldvorming gedaan wordt in een centrum met ervaring met beeldvorming bij RCA. Tevens is het belangrijk dat beeldvorming de start van de behandeling niet onnodig vertraagt.

CD-echografie

CD-echografie is een veelbelovende diagnostische modaliteit bij RCA,^{5,6} waarmee zowel verschillende craniële (met name de arteria temporalis superficialis, facialis en occipitalis) als niet-craniële arteriën (met name de arteria axillaris, subclavia, brachialis en carotis) afgebeeld kunnen worden. Bij RCA kunnen verschillende echografische afwijkingen vastgesteld worden.

- *Positief haloteken.* Dit is de meest specifieke bevinding en is een uiting van arteriewandinflammatie (vaatwandinfiltratie en oedeem) van de tunica intima en media gezamenlijk, en wordt echografisch gekenmerkt door een homogene hypo-echogene wandzwelling (donkere rand), die scherp afgrensbaar is naar de lumenzijde, en zowel longitudinaal als transversaal (bij deze opname meestal concentrisch) zichtbaar is (figuur 1).

- **Positief compressieteken (met name goed toepasbaar bij craniële arteriën).** Om er zeker van te zijn dat het 'haloteken' daadwerkelijk positief (aanwezig) is, en niet fout-positief is door bijvoorbeeld het gebruik van onjuiste instellingen of het resultaat is van een artefact, dient altijd bevestiging door middel van het zogenaamde 'compressieteken' plaats te vinden. Hierbij wordt de arterie volledig, zowel in longitudinale als transversale positie, gecompriëerd met de echoprobe. Het 'compressieteken' is negatief (normaal) wanneer de arterie volledig te comprimeren is (en er geen hypo-echogene wandzwelling zichtbaar is) en positief (afwijkend) wanneer de arterie niet volledig te comprimeren is (hypo-echogene wandzwelling veroorzaakt door inflammatie blijft aanwezig). De compressietest heeft een acceptabele sensitiviteit (79%), maar met name een hoge specificiteit (100%).
- **Toename dikte 'intima-media thickness' (IMT).** Door inflammatie neemt de dikte van zowel de tunica intima als de media toe. Deze afstand kan echografisch opgemeten worden. Dit is de zogenaamde IMT. Voor de arteria temporalis superficialis (en aftakkingen), axillaris en facialis zijn inmiddels referentie- en afkapwaarden voorgesteld die nog beter gevalideerd moeten worden. Een probleem daarbij is de dunne wand van de temporale arterie en de inter-individuele variatie in vaatwanddoorsnede en -dikte.
- **Arteriële stenose en occlusie.** De arterie blijft zichtbaar, maar er is lokaal minder colour doppler (CD-)flow respectievelijk een onderbreking van de CD-flow zichtbaar. Deze afwijkingen kunnen bij RCA voorkomen, maar zijn uiteraard niet specifiek voor de aandoening.

De CD-echografie biedt voordelen boven zowel het AT-biopt als andere beeldvormende modaliteiten. Zo maakt deze techniek geen gebruik van straling en is daardoor veilig, heeft een hoge resolutie en specificiteit (81-100%, bij aanwezigheid van een bilateraal 'haloteken'), is direct beschikbaar (zo mogelijk dezelfde dag) en relatief goedkoop. Tevens is de CD-echografie bewezen kosteneffectiever dan het AT-biopt (TABUL-studie).¹² Tot slot is de CD-echografie te gebruiken voor de plaatsbepaling van het AT-biopt. Er zijn echter ook nadelen: de aanschafkosten van een high-end echoapparaat (de resolutie van de huidige apparaten is vaak te laag), matige (maar met patholoog-anatomen vergelijkbare) kappa tussen echografisten (0,61), operatorafhankelijkheid, vereiste ervaring en leercurve van de echografist en meerdere valkuilen bij de beoordeling met als consequentie een slechts matige tot redelijke sensitiviteit (43-83%).

Gezien de significante afname van sensitiviteit na het starten van GC (na 4 dagen van 88% naar 50%) dient CD-echografie bij voorkeur vóór, maar in ieder geval binnen drie dagen na het starten van de GC plaats te vinden. Na het starten van GC is het haloteken nog beperkt in beeld te brengen: in de arteria temporalis dagen tot meerdere weken; in de arteria axillaris dagen tot maanden of zelfs meerdere jaren. Het is in de follow-up op dit moment niet goed mogelijk om onderscheid te maken tussen een verdikte vaatwand als restafwijking en actieve ziekte. Dit zou de CD-echografie minder geschikt maken in de follow-up van de axillaire arterie. Tot nu toe is het echter nog onvoldoende onderzocht of de CD-echografie ingezet kan worden bij het vaststellen van een remissie dan wel een opvlamming tijdens de follow-up van RCA.

De noodzaak om RCA tijdig te herkennen en de voordelen die de CD-echografie biedt, maken deze modaliteit bij uitstek geschikt voor toepassing in een spoed diagnostisch traject.

In Nederland staat de ontwikkeling van CD-echografie nog in de kinderschoenen. De CD-echografie vervangt de noodzaak van een AT-biopt en/of de FDG-PET/CT slechts in een zeer beperkt aantal ziekenhuizen. Men dient specifieke training in en expertise van CD-echografie te hebben op het gebied van RCA-patiënten. De verwachting is dat de toepassing van CD-echografie bij RCA de komende jaren ook in Nederland zal toenemen.

18-F-fluorodeoxyglucosepositronemissietomografie/computertomografie (FDG-PET/CT)

FDG-PET/CT is een functionele 'whole body' beeldvormingstechniek die zeer gevoelig is voor het diagnosticeren van inflammatoire veranderingen in arteriën met een diameter groter dan 4 mm. Een groot probleem was, net als bij de CD-echografie, het gebrek aan gestandaardiseerde en gevalideerde criteria voor het vaststellen van actieve vasculitis in het kader van RCA. De recente EANM (European Association of Nuclear Medicine) paper is een eerste stap op weg naar standaardisatie en validatie in Europa.⁸ Een nadeel van de huidige scan is dat de temporale en andere craniële arteriën niet goed zichtbaar zijn door de hoge fysiologische cerebrale FDG-opname. Een ander nadeel is de ioniserende straling (meestal 4-5 mSv per scan). Net als bij de CD-echografie neemt het positieve signaal drie dagen na het starten van GC snel af.¹³

modaliteit	voordelen	nadelen
arteria temporalis biopt	<ul style="list-style-type: none"> o 'gouden standaard' o hoge specificiteit: ≈ 100% o histologische bevestiging diagnose 	<ul style="list-style-type: none"> o alleen biopt a. temporalis o invasief met beperkt risico op complicaties (bloeding, schedel necrose → uitermate zeldzaam) o lengte: bij voorkeur > 1 cm i.v.m. 'skip laesies' o lage sensitiviteit: 39% (33-87%) o slechts 50% typische afwijkingen o bij voorkeur < 3 dagen na start glucocorticoiden i.v.m. afname sensitiviteit en specificiteit na starten hiervan; biopt kan echter langdurig positief zijn. o grote interbeoordelaar variatie tussen pathologen. o (kappa 0,61)
echografie	<ul style="list-style-type: none"> o hoge specificiteit: 81-94% o non-invasief, geen straling o hoge resolutie o direct beschikbaar o relatief goedkoop o afbeelding van verschillende bloedvaten: a. temporalis, a. axillaris, a. brachialis, etc o bruikbaar voor plaatsbepaling a. temporalis biopt 	<ul style="list-style-type: none"> o matige sensitiviteit: 54-79%, lijkt minder sensitief dan FDG-PET/ CT o interpretatie afhankelijk van onderzoeker o ervaring + lange leercurve echografist is vereiste o beeldt niet alle arteriën af o bij voorkeur voor start glucocorticoiden, indien na start bij voorkeur < 3 dagen, aangezien sensitiviteit snel afneemt, waardoor toename risico op fout-negatieve bevindingen o gestandaardiseerde en gevalideerde criteria voor bepalen van de ziekteactiviteit ontbreekt
FDG-PET/CT	<ul style="list-style-type: none"> o hoge sensitiviteit: 85% o hoge specificiteit: 91% o combineert goede metabole activiteit met goede anatomische informatie over de morfologie zoals calcificaties en stenoses o non-invasief o middelgrote-grote vaten zichtbaar (diameter > 4 mm) o PMR-beeld en maligniteit kunnen zichtbaar zijn o recidief ziekteactiviteit aantonen 	<ul style="list-style-type: none"> o stralenbelasting o validatie o lage resolutie (arteria temporalis en andere relevante craniële arteriën niet zichtbaar) o duur (± 1200 euro) o uniforme definitie van vasculaire ontsteking ontbreekt o gestandaardiseerde en gevalideerde criteria voor diagnose RCA en bepalen van de ziekteactiviteit ontbreken o bij voorkeur voor start glucocorticoiden of in ieder geval binnen enkele dagen na het starten hiervan, risico op fout-negatieve uitslag neemt toe na starten van glucocorticoiden o soms moeilijk onderscheid met uitgebreide atherosclerose
MRI	<ul style="list-style-type: none"> o hoge specificiteit: 89-97% o non-invasief o geen stralenbelasting o combineert metabole activiteit en anatomische informatie o cervicale, extra- en intracerebrale en grote arteriën zichtbaar o bruikbaar voor vaststellen complicaties 	<ul style="list-style-type: none"> o matige sensitiviteit: 80-81%, minder sensitief dan FDG-PET/CT o lagere resolutie dan echo en CTA o beschikbaarheid: 3 Tesla MRI benodigd voor goede beeldvorming o relatief duur in vergelijking met echo o expertise radioloog/reumatoloog vereist en leercurve
CTA	<ul style="list-style-type: none"> o geeft met name anatomische informatie en minder informatie over de vaatwand o bruikbaar voor vaststellen complicaties o beschikbaarheid o snelheid onderzoek 	<ul style="list-style-type: none"> o stralingsbelasting o jodiumhoudende contrast kan contrastneuropathie en allergische reacties veroorzaken o geen informatie over metabole activiteit

Tabel 5 Beeldvormende technieken.

Magnetic resonance imaging (angiografie) (MRI/MRA)

De 3 Tesla MRI met contrast (gadolinium) geeft een goed beeld van de aanwezigheid van een toegenomen wanddikte, en inflammatie, die passen bij een vaatwandontsteking. Een groot voordeel van de MRI is dat zowel de (intra)craniële arteriën (C-RCA) als de grote arteriën (LV-RCA) goed worden afgebeeld. Er is echter

wel aanvullend wetenschappelijk onderzoek nodig om de MRI te valideren als diagnosticum voor RCA.

De MRI geeft tevens een goed beeld van de uitgebreidheid van de aortitis en de potentiële gevolgen van RCA zoals aneurysmata en stenoses. Tot nu toe heeft de MRI echter een matige correlatie met de RCA-ziekteactiviteit.

Bovendien is er een kans op fout-positieve bevindingen als gevolg van de verhoogde murale contrastversterking, die ook wel wordt gezien in het kader van vasculaire remodelering bij atherosclerose. Het voordeel van de MRI is dat het een niet-invasieve techniek betreft zonder stralingsbelasting.

Computertomografische angiografie (CTA)

De CTA is met name geschikt voor het vaststellen van de late complicaties van RCA zoals stenoses, afsluitingen of aneurysmata. Met name bij takayasu-arteritis wordt de CTA ingezet om de ziekteactiviteit te monitoren en de respons op de behandeling te evalueren in de tijd, samengaan met een hoge resolutie. Bij progressieve vaat schade is er mogelijk sprake van laaggradige ontstekingsactiviteit in de vaatwand. Grote nadelen van de CTA zijn contrast-toediening en stralenbelasting.

Spoed diagnostisch traject bij verdenking RCA

RCA leidt helaas tot (irreversibel) visusverlies bij 15-25% van de patiënten. Het visusverlies ontstaat vaak voor het starten van de behandeling met prednisolon. Recente studies in een beperkt aantal centra in Engeland, Noorwegen en Duitsland hebben aangetoond dat het snel beoordelen van een patiënt met RCA het aantal patiënten met visusverlies kan beperken. Tevens heeft een spoed diagnostisch traject gemiddeld lagere kosten, omdat er minder patiënten hoeven te worden opgenomen en de opnameduur vaak korter is. In Nederland kan de RCA-patiënt door de huisarts verwezen worden, mede afhankelijk van welke symptomen op de voorgrond staan, naar zowel internisten, klinisch immunologen, gerieters, reumatologen, oogartsen, neurologen als vaatchirurgen (bij vaatafsluitingen en aneurysmata). Een snelle verwijzing naar specialisten met expertise op het gebied van de RCA-kliniek, beeldvorming en behandeling, waarin binnen 24 uur de diagnose aangetoond dan wel uitgesloten kan worden, is van groot belang om met name visusverlies en onnodige behandeling te voorkomen.

Prognostische markers

Klinisch zijn passagère visusverlies (met name amaurosis fugax) en kaakclaudicatio sterke voorspellers voor permanent visusverlies. Verhoogde inflammatoire markers zoals de BSE en CRP bij de diagnose RCA zijn voorspellend voor een meer recidiverend ziektebeloop.

Uitkomst op lange termijn

- Over het algemeen is de levensverwachting niet verminderd, maar het visusverlies is wel blijvend.
- Complicaties van grote vaten kunnen jaren, zelfs tientallen jaren na de diagnose van de ziekte optreden.
- Het ontwikkelen van een aneurysma wordt vooral geassocieerd met hoge mortaliteit.
- Tegenwoordige studies zijn in tegenspraak met oudere studies, waarin RCA als een ziekte met een self-limiting en goedaardig beloop werd beschreven.
- RCA recidiveert vaak, waardoor de patiënt chronisch behandeling met GC nodig heeft.

Behandeling RCA

Meer dan 50% van de patiënten met RCA gebruikt vijf jaar na de diagnose nog steeds prednisolon. Het advies is bij de behandeling de huidige British Society of Rheumatology (BSR-)richtlijn te volgen.⁹ Er zijn veel nieuwe ontwikkelingen in de behandeling voor RCA, maar het is nog te prematuur een eenduidig advies te geven. In het kort komt het behandeladvies volgens de 2010 BSR-richtlijn erop neer

- te starten met 40-60 mg prednisolon per dag;
- af te bouwen met 10 mg iedere 2 weken tot 1 dd 20 mg;
- vervolgens af te bouwen met 2,5 mg iedere twee tot vier weken tot 10 mg per dag;
- vervolgens met 1 mg per maand tot 0.

Verbeteragenda

- Vroeg herkenning RCA-patiënten door huisarts en de medisch specialist.
- Opzetten spoed diagnostisch traject met mogelijkheid tot vroege beeldvorming van patiënten met verdenking RCA.
- Bij voorkeur controle bij arts met kennis van RCA, interpretatie beeldvorming en ervaring met glucocorticoïdsparende medicatie.
- Onderzoek naar meerwaarde intensieve controle na stellen diagnose en vroeg starten glucocorticoïdsparende medicatie.
- Onderzoek naar meerwaarde screening op ontstaan stenoses en aneurysmata.
- Verbeterde registratie RCA-patiënten; goede getallen ontbreken.
- Voldoende tijd op het spreekuur voor voorlichting betreffende RCA en de behandeling.
- Workshops/cursussen om ervaring/expertise op te doen met betrekking tot CD-echografie.

Bij oogheekkundige betrokkenheid is het advies te starten met i.v. methylprednisolon.

Tevens valt het te overwegen bij een hoog risico op glucocorticoïdgeïnduceerde complicaties, bijvoorbeeld reeds bestaande diabetes mellitus, fors overgewicht of ernstige osteoporose, tijdig te starten met methotrexaat 15 tot 25 mg per week met foliumzuursuppletie.¹⁰ Voor het recent geregistreerde tocilizumab is het de verwachting dat najaar 2018, na goedkeuring door de Nederlandse Vereniging van Reumatologie, een definitief standpunt voor de behandeling met tocilizumab zal worden gepubliceerd.¹¹

Voor aanvullende medicatie, zoals carbasalaatcalcium, ontbreekt een goede onderbouwing. Het voorschrijven van *Pneumocystis jiroveci* (PJP-)profylaxe en de tbc-screening dienen op individuele basis ingezet te worden.

Leerpunten

- Reuscelarteriitis (RCA) is een grotevatensvasculitis waarbij alle grote arteriën aangedaan kunnen zijn.
- RCA en polymyalgia rheumatica (PMR) behoren tot eenzelfde ziektespectrum.
- De temporale arteriën zijn niet de enige arteriën die betrokken kunnen zijn.
- Bij verdenking op vasculitis moet de bloeddruk aan beide armen gemeten worden.
- De combinatie van een normale bezinking en CRP wordt bij ongeveer 5% van de patiënten met RCA gezien en sluit de diagnose niet uit. Er bestaat geen ziektespecifieke biomarker.
- Het bipt van de arteria temporalis (AT-biopt) geldt als gouden standaard, maar bij toepassing hiervan kan de diagnose gemakkelijk gemist worden.
- De colour doppler(CD-)echografie van de craniële en axillaire arteriën is veelbelovend als diagnostische test.
- De FDG-PET/CT is een belangrijk diagnosticum, maar kan ook negatief zijn indien de aorta en de zijtakken van de aorta niet zijn aangedaan.
- Glucocorticoïd(GC-)sparende en vervangende behandeling dient laagdrempelig en vroeg in de behandeling te worden gestart.
- Initieel frequente controle en vervolgens langdurige follow-up van patiënten met RCA is belangrijk voor monitoring van ziekteactiviteit, behandeling, glucocorticoïdgeïnduceerde schade en vaatschade.

Literatuur

1. Dejaco C, et al. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: revisiting the concept of the disease *Rheumatology* 2016.
2. Liozon E, et al. Risk Factors for Permanent Visual Loss in Biopsy-proven Giant Cell Arteritis: A Study of 339 Patients. *J Rheumatology* 2016.
3. Singh AG, et al. Visual Manifestations in Giant Cell Arteritis: Trend over 5 Decades in a Population-based Cohort *J Rheumatology* 2015.
4. Prior JA et al. Diagnostic delay for giant cell arteritis – a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*. 2017
5. Monti S. The use of ultrasound to assess giant cell arteritis: review of the current evidence and practical guide for the rheumatologist. *Rheumatology* 2017.
6. Schmidt A. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis *Rheumatology* 2018.
7. Dejaco C, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *ARD* 2018
8. Slart RHJA, et al. FDG-PET/CT(A) imaging in large vessel vasculitis and polymyalgia rheumatica: joint procedural recommendation of the EANM, SNMMI, and the PET Interest Group (PIG), and endorsed by the ASNCEANM guideline. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2018.
9. Dasgupta B, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology* 2010.
10. Mahr A, et al. Adjunctive Methotrexate for Treatment of Giant Cell Arteritis. *AR* 2007.
11. Stone JH, Tuckwell K, Dimonaco S, et al. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med*. 2017;377(4):317-28.
12. Luqmani R, et al. The role of ultrasound compared to biopsy of temporal arteries in the diagnosis and treatment of giant cell arteritis (TABUL): a diagnostic accuracy and cost-effectiveness study. *Health Technol Assess* 2016;20:1238.
13. Dalsgaard Nielsen et al. Three days of high-dose glucocorticoid treatment attenuates large-vessel 18F-FDG uptake in large-vessel giant cell arteritis but with a limited impact on diagnostic accuracy. *EJNM* April 2018 online.

Financiële banden: E. Brouwer heeft een betaling aan het UMCG ontvangen voor deelname aan advies raad Roche.