



Oog voor vertraging

Onderzoek naar vroege herkenning van RCA

Faculteit Technische Natuur Wetenschappen
BSc GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN

STUDENTEN

M.A.C. Arnoldus
W.W.M. ter Brake

BEGELEIDERS

Dr. P.M. Carrera	Universiteit Twente
Dr. J.G. Meijerink MSc	Universiteit Twente
B.J. Voorthuis MSc	Universiteit Twente
Dr. C. Alves	ZGT Almelo

Datum: 28-07-2020

Samenvatting

Achtergrond

Dit onderzoek richt zich op reuscelarteriitis (RCA), een vaataandoening gekarakteriseerd door vaatontsteking(en). RCA wordt ook wel arteriitis temporalis genoemd. Uit eerder onderzoek blijkt dat de tijd tussen de eerste symptomen en de diagnose kan variëren van gemiddeld 7.7 tot 17.7 weken (1). Onduidelijk is waar deze vertraging vandaan komt. Hieruit kwam de volgende onderzoeksvraag naar voren: *“Is er in Nederland ook sprake van vertraging, en wat is de reden van deze vertraging tussen het optreden van de eerste symptomen en de herkenning van RCA bij patiënten in de eerstelijnszorg?”*

Door middel van de tweede onderzoeksvraag: *“Hoe verhoudt het diagnoseproces in de vasculitis zorg in Nederland, of vergelijkbare landen, zich tot andere landen en kan dit zorgen voor verbetering van de vroege herkenning van RCA in Nederland?”* wordt er gekeken of er binnen het diagnoseproces van de vasculitiden bruikbare inzichten te behalen zijn voor vroege herkenning en tijdige doorverwijzing van RCA in Nederland.

Methode

Vanuit een cohort van 103 patiënten met een verdenking op RCA, zijn 35 patiënten geselecteerd die allen ook gediagnosticeerd zijn met RCA bij de afdeling reumatologie van de ZGT Almelo. Dit is een retrospectief cohort opgesteld tussen 2016 en 2018. 32 van deze patiënten voldeden aan de inclusiecriteria en zijn schriftelijk gecontacteerd voor deelname aan het onderzoek. De vragenlijst, die deze patiënten hebben ontvangen, is gericht op de tijd die bij patiënten optrad van symptoomoptreding tot diagnose en welke klachten deze patiënten hebben ervaren. Deze tijd is opgedeeld in drie periodes: Patiënt-vertraging, Huisarts-vertraging en Specialist-vertraging. Er zijn drie telefonische interviews met patiënten afgenomen om nogmaals met deze patiënten het zorgproces door te lopen om ontbrekende informatie te vergaren zodat het verkregen beeld zo compleet en correct mogelijk is. Bij het beantwoorden van de tweede onderzoeksvraag, is er gekeken in de literatuur naar het diagnoseproces bij vergelijkbare landen en vergelijkbare vasculitiden. Er werd verwacht dat er bij het diagnoseproces van de vergelijkbare vasculitiden in landen waarbij de desbetreffende aandoening de hoogste prevalentie en incidentie heeft, inzichten naar voren komen die bruikbaar zijn bij de herkenning in de vasculitis zorg en RCA zorg in Nederland.

Resultaten

Van de 32 verstuurde vragenlijsten zijn 13 ingevulde vragenlijsten terug gekomen, één patiënt stond vermeld onder twee proefpersoonsnummers en twee patiënten wilden niet deelnemen. 11 vragenlijsten zijn meegenomen in de resultatenanalyse. De mediaan van de totale vertraging is 16.5 weken met een IQR van 15.5 weken. De hoogste vertraging trad op bij de Patiënt-vertraging, met een mediaan en IQR van: 5.5 en 10.3 weken. Gemiddeld bezocht een patiënt twee of drie afdelingen in de ZGT voordat er een diagnose gesteld werd. Er werd door één patiënt aangegeven dat herhaling van informatie over co-morbiditeit bij RCA ontbrak tijdens controle consulten. De door patiënten aangegeven klachten waren typische RCA-klachten. Bij het beantwoorden van de tweede onderzoeksvraag bleek in de literatuur, dat er een aantal Europese landen fast tracks gebruiken voor diagnosticering van RCA. Bij diagnosticering van andere vasculitiden wordt er gebruik gemaakt van stroomschema's voor het onderscheiden van vergelijkbare aandoeningen. Deze stroomschema's worden bij RCA niet toegepast.

Conclusies

Er is een totale vertraging geconstateerd van 16.5 weken. De hoogste vertraging treedt op in de periode van Patiënt-vertraging, namelijk 5.5 weken. Er wordt gedacht dat dit komt door onderschatting van klachten door patiënten en huisartsen. Snel handelen door middel van fast tracks leidt tot snelle diagnose en dus snelle behandeling, waardoor blijvende klachten verminderd worden. Stroomschema's maken onderscheid tussen aandoeningen, maar geven ook associaties met andere vergelijkbare aandoeningen weer. Dit maakt mogelijke, nog niet bewezen, associaties tussen vergelijkbare aandoeningen overzichtelijk en zou artsen op dit gebied kunnen ondersteunen bij herkenning tijdens consulten met patiënten. Daarnaast zou de waarschijnlijkheidsscore opgesteld door Laskou et al. een goede toevoeging kunnen zijn in de herkenning van RCA.

Trefwoorden

Vertraging, Herkenning, Reuscelarteriitis, Symptoomoptreding, Diagnose, Fast tracks

Inhoudsopgave

1. Introductie	4
2. Beschrijving RCA	5
2.1 Symptomatologie.....	7
2.2 Huidige diagnostiek	7
2.3 Vertraging bij diagnostiek van vergelijkbare aandoeningen.	8
2.3.1 Symptomen.....	8
2.3.2 Oorzaken van vertraging	8
2.3.3 Periodes van vertraging	9
3. Chapel Hill Classificatie.....	10
3.1 Grote vaten vasculitis	11
3.2 Middelgrote vaten vasculitis.....	11
3.2.1 Polyarteritis Nodosa	11
3.2.2 De ziekte van Kawasaki	11
3.3 Kleine vaten vasculitis	11
3.3.1 Granulomatose met Polyangiitis.....	11
3.3.2 Microscopische Polyangiitis	12
3.3.3 Eosinofiele Granulomatose met Polyangiitis.....	12
4. Onderzoeksopzet.....	12
4.1 Onderzoekspopulatie.....	13
4.1.1 Inclusie criteria	13
4.1.2 Exclusie criteria.....	13
4.1.3 Duur van de studie	13
4.2 Methodes.....	13
4.2.1 Eerste onderzoeksvraag	13
4.2.2 Tweede onderzoeksvraag	14
4.2.3 Analyses	15
5. Resultaten eerste onderzoeksvraag	16
5.1 Gesloten vragen.....	17
5.1.1 Vertraging in de populatie	17
5.1.2 Reden van vertraging.....	18
5.2 Klachten	19
5.3 Open vragen.....	20

6. Resultaten tweede onderzoeksvraag	21
6.1 Grote vaten vasculitis	23
6.1.1 Takayasu Arteriitis.....	23
6.1.2 Reuscelarteritiis.....	24
6.2 Middelgrote vaten vasculitis.....	24
6.2.1 Polyarteritis Nodosa	24
6.2.2 De ziekte van Kawasaki	25
6.3 Kleine vaten vasculitis	28
6.3.1 Granulomatose met Polyangiitis.....	28
6.3.2 Microscopische Polyangiitis	28
6.3.3 Eosinofiele Granulomatose met Polyangiitis.....	30
6.4 Verbetermogelijkheden.....	31
7. Conclusies	34
7.1 Eerste onderzoeksvraag.....	34
7.2 Tweede onderzoeksvraag	34
7.2.1 Vasculitis algemeen	35
7.2.2 Diagnostische methodes of aanbevelingen van andere ziektebeelden.....	35
7.2.3 RCA specifieke aanbevelingen.....	35
8. Discussie	36
8.1 Vragenlijsten.....	36
8.2 Literatuurstudie.....	37
9. Aanbevelingen	38
10. Referentielijst	39
11. Bijlagen	47
11.1 Vragenlijst vroege herkenning bij Reuscelarteriitis (RCA)	47
11.2 Logboek.....	54
11.2.1 Punten vanuit de telefonische interviews.....	54
11.2.2 Notities vragenlijsten	55
11.2.3 Rscript.....	56

1. Introductie

Dit onderzoek richt zich op reuscelarteriitis (RCA), een vaataandoening gekarakteriseerd door vaatontsteking(en). RCA wordt ook wel arteriitis temporalis genoemd. De incidentie van RCA is op het moment van schrijven niet bekend voor Nederland. Van een aantal buurlanden, waaronder Scandinavië en het Verenigd Koninkrijk is de jaarlijkse incidentie 15 tot 35 diagnoses per 100.000 personen. RCA komt vooral voor boven de leeftijd van 50 jaar. De incidentie neemt toe wanneer de leeftijd toeneemt (2). De man-vrouw verhouding van RCA is 1:3 (3). Bij RCA is er sprake van ontstekingen manifesterend als reuscellen in de vaatwanden waardoor verdikking en soms occlusie van vaten optreedt. De meest voorkomende symptomen van deze aandoening zijn: blindheid, kaakpijn, hoofdpijn en claudicatio in de armen (4).

RCA is onder te verdelen in Large-Vessel (LV-RCA) en Cranial RCA (C-RCA). Bij LV-RCA zijn er ontstekingen in de vaatwanden. Bij C-RCA zijn de craniale vaten vooral betrokken, bij LV-RCA zijn vooral de grote vaten betrokken. RCA kan een associatie hebben met reumatologische aandoeningen bij ouderen, zoals Polymyalgia Rheumatica (PMR). In het geval van PMR is dat bij 40 tot 60 procent van de patiënten gediagnosticeerd met RCA (4). Van de patiënten met PMR kan tussen de 16 en 21 procent ook RCA ontwikkelen (4). Dit zijn twee soortgelijke aandoeningen die in hetzelfde spectrum liggen. Bij PMR manifesteren de klachten zich voornamelijk in de gewrichten, zoals de schouders en de heupen (5).

In de huidige standaard van het Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG) wordt RCA vooral genoemd als associatie met PMR in de NHG-standaard van PMR (6), maar er is geen op zichzelf staande NHG-standaard van RCA. Op dit moment komt een huisarts pas bij RCA terecht via de NHG-standaard als er verdenking is van PMR, dit zou al een reden voor vertraging kunnen zijn.

De grootste risico's van RCA zijn blindheid en aneurysmata (7). Blindheid trad volgens onderzoek in het verleden bij 15 tot 35 procent van patiënten met RCA op, echter is het risico op blindheid tegenwoordig lager aangezien de aandoening eerder herkend wordt dan vroeger, Hierdoor kan er eerder behandeld worden (8). Bij deze groep patiënten is men blind in één of beide ogen waardoor men in het dagelijks functioneren belemmerd zal worden. RCA is de meest voorkomende oorzaak van non atheromateuze aneurysmata (9). In eerste instantie ervaart een patiënt enkel pijn aan de buik of de rug door de zwelling van het aneurysma, maar wanneer de zwelling doorzet dan is er een risico dat een aneurysma scheurt. Dit betekent dat een patiënt in direct levensgevaar verkeert en geopereerd moet worden (10). Specialisten zouden moeten letten op deze mogelijke complicaties tijdens en na het verdwijnen van de symptomen van RCA, zelfs al zijn de symptomen niet langer zichtbaar dan kan er nóg een aneurysma optreden, vandaar dat deze patiënten onder toezicht moeten blijven staan bij een specialist om bij klachten direct geholpen te worden (11)(12). Door vroege herkenning van RCA kan de behandeling sneller worden gestart. Uit twee eerdere onderzoeken bleek ook dat dit voor verminderde kans op blindheid zorgt (13) (14). Door tijdige behandeling met glucocorticoiden neemt de kans op blindheid af van 13 naar 1 procent (15). Tijdige behandeling resulteert in een verminderde kans op blijvende klachten (15).

De vertraging tussen het optreden van de eerste symptomen van RCA en het diagnosticeren van RCA is gemiddeld 7.7 weken voor C-RCA en zelfs gemiddeld 17.6 weken bij LV-RCA, zoals blijkt uit een meta-analyse van 16 artikelen (1). Waarbij er in het meest optimale geval direct na de eerste symptoomoptreding gediagnosticeerd wordt en de vertraging dus 0 weken is (1). Aangezien deze cijfers voor Nederland niet bekend zijn wordt ervan uitgegaan dat deze meta-analyse vergelijkbaar is voor de Nederlandse RCA zorg, aangezien deze meta-analyse is afgenomen bij vergelijkbare westerse landen en China en Israël.

Bij een vergelijkbare aandoening, Reumatoïde Arteriitis (RA), is vroege herkenning ook problematisch, waarbij onderzoek in het Verenigd Koninkrijk liet zien dat de opgelopen vertraging

in de eerstelijnszorg kwam doordat patiënten afwachten voordat ze hulp gaan zoeken en doordat vroege symptomen niet specifiek genoeg waren om het te kunnen herkennen (13) (14). De huidige tijd tussen de eerste symptomen en de herkenning laat bij RA zien, dat er mogelijk tijdswinst valt te behalen in de eerstelijnszorg of het verwijzingsproces tussen de eerste en de tweedelijnszorg. Door vermindering van de vertraging tussen symptoomoptreding en diagnose kan de kans op ernstige klachten, zoals blindheid, verminderen. Door tijdige herkenning en diagnose kan een arts eerder behandelen waardoor het risico op blindheid verminderd.

Kort samenvattend, er is onderzoek gedaan naar vertraging bij diagnose, er is geconstateerd dat er vertraging is en wat het risico van deze vertraging is. Het is niet duidelijk wat de oorzaken van deze vertraging zijn (1). Om vroege herkenning en diagnostiek bij RCA te kunnen verbeteren is kennis nodig over de vertraging. Dit heeft geleid tot de volgende vraagstelling:

1. *“Is er in Nederland ook sprake van vertraging, en wat is de reden van deze vertraging tussen het optreden van de eerste symptomen en de herkenning van RCA bij patiënten in de eerstelijnszorg?”*

Door te kijken naar het huidige diagnoseproces van RCA viel het op dat er geen NHG-standaard is van alleen RCA, zoals hiervoor benoemd. Om te zien of andere landen duidelijkere richtlijnen hebben, is de volgende vraagstelling opgesteld.

2. *“Hoe verhoudt het diagnoseproces in de vasculitis zorg in Nederland, of vergelijkbare landen, zich tot andere landen en kan dit zorgen voor verbetering van de vroege herkenning van RCA in Nederland?”*

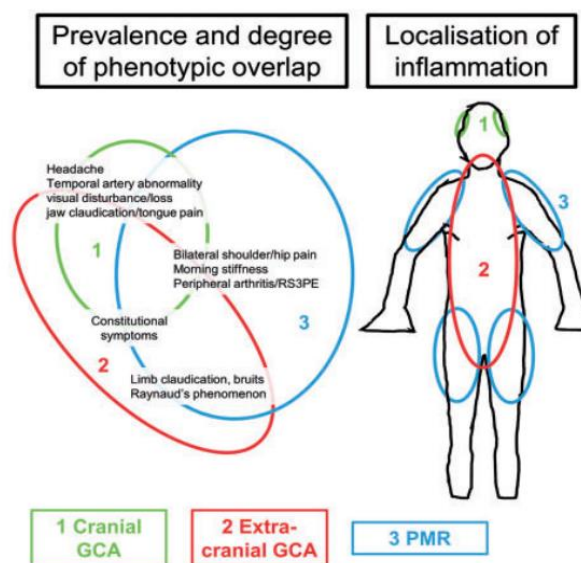
Aangezien RCA een zeldzame aandoening is, is de vraag breder opgesteld, waarbij er gekeken wordt naar het diagnoseproces van de complete vasculitis zorg. Bij andere vasculitiden zou het diagnoseproces bruikbare inzichten naar voren kunnen brengen voor de vroege herkenning van RCA, die op hun beurt weer leiden tot een vermindering van potentiële vertraging.

2. Beschrijving RCA

Uit huidig onderzoek blijkt dat de incidentie in Noord-Europa het hoogst is. De incidentie van RCA van de populaties in Noord-Europa varieert tussen 18 en 113 gevallen per 100.000 personen boven de 50 jaar (4). Uit data van eerdere onderzoeken kan er worden geconcludeerd dat de incidentie hoger is bij vrouwen en vooral in de leeftijdscategorie van 70 tot 79 jaar (3).

RCA komt vooral voor bij patiënten met een westerse achtergrond en dan met name bij een Scandinavische achtergrond (20). In Zweden en Noorwegen is de incidentie over het algemeen hoger dan 20 per 100.000 inwoners boven de 50 jaar. Terwijl dit in Zuid-Europa een stuk lager is, namelijk een jaarlijkse incidentie van 10 per 100.000 inwoners (21). Doordat er vergrijzing optreedt in de populatie was er te verwachten dat de incidentie en prevalentie zal stijgen. Dit is door middel van bipten nu bewezen in Australië (23). In 2050 zullen in Europa, Noord- Amerika en Oceanië naar verwachting meer dan 3 miljoen mensen de diagnose RCA krijgen. Dit zal vervolgens zorgen voor 500.000 slechtzienden (24).

In dit onderzoek wordt de focus gelegd op beide vormen van RCA, LV-RCA en C-

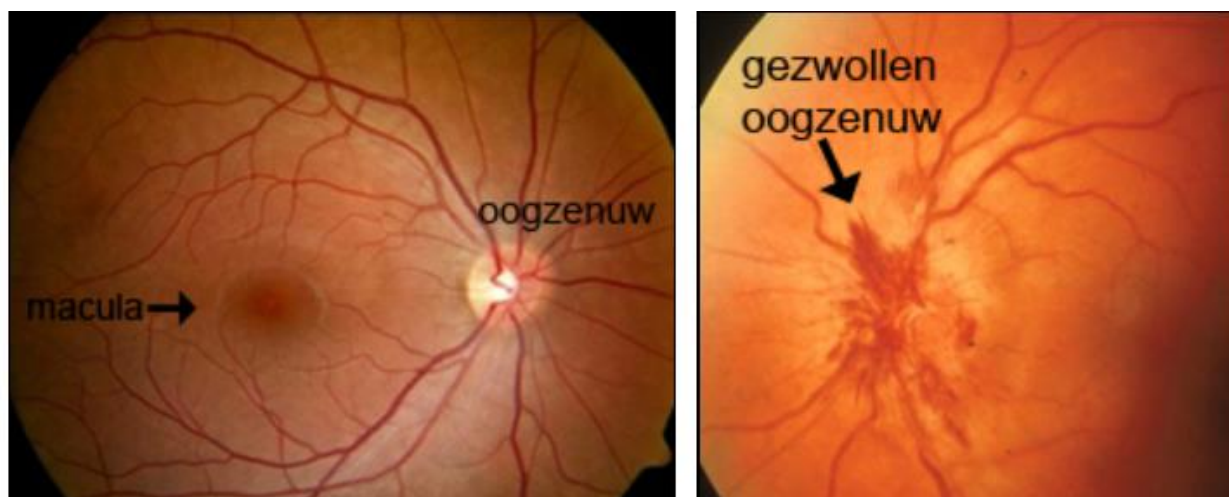


Figuur 1: Gebieden van aantasting bij RCA en PMR (8)

RCA. LV-RCA tast de aftakkingen van de aortaboog en de aorta aan. Het wordt frequent ontdekt door middel van vasculaire beeldvorming verricht in het kader van moeilijk te behandelen polymyalgia en/of patiënten met aspecifieke symptomen zoals gewichtsverlies, nachtzweeten en koorts van onbekende oorsprong. Bij C-RCA zijn vooral de craniale vaten betrokken. Bekende symptomen hiervan zijn hoofd, haar en kaakpijn. PMR, de RCA geassocieerde aandoening, vindt plaats in de gewrichten in de heupen en de schouders (4). Aangezien PMR andere klachten heeft dan LV-RCA en C-RCA en geen complicaties zoals RCA, wordt PMR in dit onderzoeksverslag buiten beschouwing gelaten en zal er meer gefocust worden op RCA. De locaties waar de verschillende aandoeningen zich ontwikkelen wordt nogmaals schematisch weergegeven in figuur 1.

Als gevolg van de ontstekingen in de aftakkingen van de aortaboog en de aorta bij LV-RCA kan er arteriële stenose ontstaan, een vernauwing in de bloedvaten. Dit kan resulteren in claudicatio in bijvoorbeeld de armen. Claudicatio is een gebrekkige toevoer van zuurstofrijk bloed, waardoor het lastig wordt om de armen te bewegen. Ontstekingen in de aderen kunnen ook leiden tot de vorming van aneurysmata die vervolgens weer de oorzaak kunnen zijn van rugpijn wanneer er scheurtjes/breuken optreden in de vaatwand van de aorta (4). Zoals in de introductie al beschreven, kunnen aneurysmata levensgevaarlijk zijn wanneer de zwelling te ernstig is en de vaatwand als gevolg hiervan openscheurt. Dit houdt in dat een patiënt direct geopereerd moet worden om de interne bloeding te stoppen (10).

Een ernstig gevolg van C-RCA is onder andere de eerdergenoemde blindheid (7)(15). Dit is erg beangstigend voor patiënten. Aangezien deze schade onomkeerbaar is, is het van belang dat deze aandoening vroegtijdig herkend wordt (4). Deze onomkeerbare schade komt voor in 15 tot 20 procent van alle patiënten met C-RCA (8). De blindheid is het gevolg van een anterior ischaemic optic neuropathy (AION). Dit houdt in dat de oogzenuw bij deze patiënten een verminderde hoeveelheid zuurstof krijgt door afsluiting van het toevoerende vat (16), de arteria ciliaris posterior brevis. Hierdoor ontstaat er een zwelling van de oogzenuw die zichtbaar is in onderstaande figuur (17).



Figuur 2: links: Gezond oog. Rechts: Oog met AION en een gezwollen oogzenuw (17).

2.1 Symptomatologie

Tabel 1: Symptomen bij RCA en PMR (8).

Symptoms and signs	Cranial GCA	LV-GCA	PMR
Headache	++	—	—
Arterial swelling/tenderness, bruits	+	+	—
Jaw claudication/tongue pain	++	—	—
Visual symptoms/complications	++	—	—
Fever, weight loss	+	++	++
Arm claudication, RP	+	++	—
Polymyalgic symptoms	+	++	++
Acute phase reactants	++	++	++
Peripheral arthritis/RS3PE syndrome	+	+	++

++: very common symptom/sign; +: common; —: uncommon.
LV: large-vessel; RS3PE: remitting seronegative symmetric synovitis with pitting oedema.

De symptomatologie van RCA bestaat uit de symptomen weergegeven in tabel 1, deze symptomen worden op dit moment ook gebruikt voor diagnosticering en om onderscheid te maken tussen C-RCA en LV-RCA (8).

Zoals in deze tabel te zien is, kunnen al deze symptomen optreden bij C-RCA terwijl er een aantal niet voorkomen bij LV-RCA. Het aantal en de soort klachten verschilt per patiënt, hierdoor kan het voor een arts per individueel geval lastig zijn om de juiste diagnose te stellen. Het probleem is dat de aandoening zowel acuut als chronisch kan optreden, waarbij patiënten logischerwijs eerder naar de

huisarts zullen gaan wanneer de klachten acuut zijn, bijvoorbeeld bij blindheid. De chronische variant wordt gekarakteriseerd door ontstekingen, degradaties en herstelmechanismen die vervolgens leiden tot structuurveranderingen van de vaatwanden wat leidt tot vernauwing in de bloedvaten en aneurysma ontwikkelingen (4). Dit geeft aan dat de chronische variant erg geleidelijk gaat maar de structuurveranderingen en aneurysmata kunnen ernstige gevolgen met zich meebrengen. Door de structuurveranderingen ontstaan er vernauwingen in de bloedvaten waardoor de bloedtoevoer beperkt is. Daarnaast moet er zoals eerder al genoemd bij een gescheurd aneurysma direct geopereerd worden (10). Hieruit blijkt de ernst van vertraging in het chronische geval, doordat de complicaties geleidelijk aan optreden kan het in theorie zo zijn dat dit de reden is dat patiënten “te laat” naar de huisarts gaan (1).

Blindheid bij C-RCA kan voorafgegaan worden door voorbijgaande blindheid, dubbelzien en bijvoorbeeld tongpijn/tongnecrose of kaakclaudicatio. Dit houdt echter niet in dat wanneer deze symptomen niet voorkomen dat er geen blindheid kan optreden (18). Onbehandelde patiënten met blindheid in één oog krijgen in 20 tot 62 procent van de gevallen ook blindheid in het andere oog (19). Bij gemiddeld 15 procent van de LV-RCA patiënten treden er aneurysmata op binnen zes jaar na diagnose, 50 procent van deze patiënten overlijdt aan de gevolgen hiervan (20). Bij tijdige behandeling, als gevolg van vroege herkenning, zou het optreden van deze complicaties een stuk kunnen verminderen.

2.2 Huidige diagnostiek

De criteria om RCA te kunnen classificeren zijn opgesteld in 1990 door the American College of Rheumatology (ACR), in de vorm van een traditionele classificatie en een classificatie boom (21). De traditionele classificatie bestaat uit vijf criteria:

1. Een leeftijd ≥ 50 jaar.
2. Nieuwe hoofdpijn.
3. Temporale arterie abnormaliteit.
4. Een verhoogde bezinkingssnelheid van erytrocyten.
5. Abnormaal arterie bipt.

De classificatie boom neemt de verhoogde bezinkingssnelheid niet mee, maar wel een gevoelige hoofdhuid en claudicatio in de kaken of tong. De specificiteit is het hoogst van de traditionele classificatie en de sensitiviteit het hoogst bij de classificatie boom (21). Deze classificaties zijn

opgezet voordat er verschillende imaging methodes beschikbaar waren. Door deze nieuwe technieken mee te nemen in de criteria, zouden deze in theorie kunnen worden uitgebreid en gespecificeerd (18).

In de huidige NHG-standaard staat beschreven dat een vermoeden van RCA meestal ontstaat door nieuwe hoofdpijn. Als er een vermoeden is van RCA wordt de patiënt binnen 24 uur doorverwezen naar de internist of de reumatoloog, om ernstige gevolgen te voorkomen. Mocht er al blindheid zijn opgetreden, dan wordt de patiënt met spoed naar een oogarts gestuurd. In de richtlijn wordt de huisarts ook geadviseerd om in geval van PMR ook te kijken of er klachten zijn die wijzen op RCA. Hierbij wordt er gevraagd naar nieuwe ontstane hoofdpijn, pijn bij het kauwen of blindheid. In de NHG-standaard wordt dus gebruik gemaakt van de bovenstaande criteria. Maar deze zijn niet geschikt voor de eerste lijn, vanwege de lage incidentie van RCA en overeenkomen van de symptomen met andere aandoeningen (6). Sinds januari 2020 is Reumazorg Nederland, één van de grotere patiëntenverenigingen voor reumatologische aandoeningen in Nederland, begonnen met informatie inzamelen om de richtlijnen voor RCA te verduidelijken en uit te breiden (22).

Voor de diagnose RCA is het noodzakelijk om een temporale arterie biopt af te nemen (6). Echter blijkt uit een meta-analyse dat het biopt van de temporale arterie positief is in gemiddeld 77 procent van de gevallen van RCA waarbij er aangegeven wordt dat er grote heterogeniteit bestaat tussen de verschillende onderzoeken meegenomen in de meta-analyse (23). Dit geeft aan dat een relatief groot gedeelte van de patiënten hierdoor niet, of te laat gediagnosticeerd wordt met alle gevolgen van dien.

2.3 Vertraging bij diagnostiek van vergelijkbare aandoeningen.

Om de ernst van vertraging bij diagnostiek in kaart te brengen is er gekozen om naar de diagnostiek bij potentiële vergelijkbare aandoeningen te kijken. Oftewel andere vormen van grote vaten vasculitis (LVV), waaronder RCA valt. Tevens is gekeken naar een reumatologische aandoening buiten de vasculitis met dezelfde problematiek als RCA, namelijk RA. Het viel op dat de vertraging bij RCA in verhouding niet erg groot is. Bij RA ligt de gemiddelde vertraging tussen 6 en 18 maanden, zoals blijkt uit een systematische review uit 2017 (24). Bij Takayasu Arteriitis (TAK) spreekt men echter van een gemiddelde vertraging van 1.3 jaar tussen eerste symptoomoptreding en diagnose, wat in sommige gevallen tot fatale gevolgen leidt (25)(26).

2.3.1 Symptomen

TAK heeft redelijk vergelijkbare symptomen met RCA, maar daarnaast zijn cardiovasculaire symptomen als bloeddrukverschillen tussen ledematen ook symptomen van TAK, wat sporadisch bij RCA voorkomt (27). TAK komt echter niet veel voor in Nederland, maar vooral veel in Aziatische landen en Mexico. Het merendeel van de symptomen van RA zijn symptomen die niet alleen uitsluitend bij RA aanwezig zijn. Het zijn naast gewrichtspijn, zwellingen en stijfheid meer algemene symptomen. Dit maakt herkenning lastig waardoor vertraging kan optreden (28).

2.3.2 Oorzaken van vertraging

Naast de gevolgen van vertraging is er ook gekeken naar de oorzaken van vertraging. Hierbij is er meer gekeken naar de oorzaken bij RA, dan naar de oorzaken van TAK, aangezien hier al veel onderzoek naar gedaan is. Bij een aantal casestudies bij TAK viel wel op dat klachten niet geassocieerd worden met deze aandoening maar dat huisartsen eerst willen behandelen met ontstekingsremmers en antibiotica (25). Verder wordt er benoemd dat het diagnosticeren en

behandelen van vasculitis erg lastig is aangezien er geen duidelijke gouden standaard is voor de diagnose van deze aandoeningen (25).

Bij eerder onderzoek bij RA bleek bijvoorbeeld dat bij vrouwelijke patiënten vaker een vertraagde doorverwijzing optreedt naar de reumatoloog, hiervoor zijn verschillende mogelijke verklaringen gezocht. Zo zou het kunnen zijn dat vrouwen met musculoskeletale klachten eerder naar de huisarts gaan dan mannen, hierdoor kan het vroegtijdig vaststellen van RA bij mannen moeilijker zijn (29). Door socio-economische redenen zouden mannen eerder behandeld willen worden. Dit zou kunnen komen doordat het doorverwijzen gedaan wordt op basis van de ernst van de ziekte in plaats van de duur. Wat vervolgens zou kunnen duiden op een verschillend ziekteverloop bij mannen en vrouwen. Echter is dit nooit in andere studies waargenomen (29).

Bij RA is tevens een kwalitatieve studie gedaan door middel van persoonlijke diepte-interviews met huisartsen, waarbij er zes verschillende domeinen naar voren kwamen die de vertraging in het herkennings-en diagnoseproces zouden kunnen verklaren. Een dergelijk onderzoek is bij TAK nog niet gedaan (14). Ten eerste de klinische eigenschappen, bij vage symptomen en enige reactie op de behandeling bij de huisarts, zal doorverwijzing niet snel gebeuren. Ten tweede de verschillen in patiënt overtuigingen rondom een ziekte, zoals het onderschatten van de klachten. Ten derde kunnen er toegangsproblemen zijn, zowel op huisarts of specialisten niveau. Ten vierde de administratieve druk, aangezien hier de kwaliteit van de huisartsenzorg onder lijdt. Ten vijfde het zelfvertrouwen van de huisarts en zijn verwachtingen rondom RA, hoe vertrouwd is hij met het stellen van deze diagnose en het behandelen van patiënten, hoe denkt de huisarts dat de specialist hem ziet, en wat verwacht de huisarts van het doorverwijzen van patiënten? Als laatste het domein relaties tussen personen, zoals de relatie tussen de patiënt en de huisarts, huisartsen onderling en de relatie tussen de huisarts en de specialisten (14).

2.3.3 Periodes van vertraging

Bij een studie waarin meerdere vasculitiden zijn meegenomen, is er ook onderzoek gedaan naar de onderliggende redenen van mogelijke vertraging. Hierbij kwamen verschillende factoren naar voren die significant van invloed zijn. De patiënt gerelateerde factoren waren: de reistijd naar de zorg en of mensen werk hebben. De zorg gerelateerde factoren waren: verkeerde diagnosticering en een wachttijd van meer dan een maand bij een specialist (30). Vanuit de vasculitis stichting worden de zeldzaamheid van de ziekte, de zorgverleners met onvoldoende kennis van; de ziekte, de medische kennis en de huidige doorverwijs patronen genoemd als reden voor vertraging voor het stellen van een juiste diagnose (31).

In het diagnoseproces kan er in grote lijnen onderscheid gemaakt worden tussen drie periodes van vertraging, vertraging die bijvoorbeeld ontstaat door: “klachten onderschatting vanuit de patiënt, vertraging die ontstaat vanuit het niet herkennen van een aandoening door de huisarts en vertraging die ontstaat vanuit het doorverwijzen binnen het ziekenhuis voordat er gediagnosticeerd wordt”.

Voor RCA zijn de onderliggende redenen van vertraging in het herkennings-en het diagnoseproces nog niet duidelijk. Door te kijken bij TAK en RA, is er een mogelijk beeld geschetst voor onderliggende redenen bij RCA.

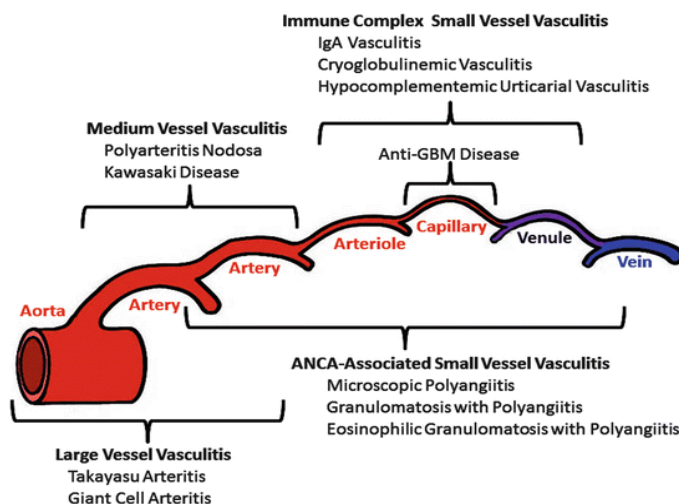
3. Chapel Hill Classificatie

In 2012 is de International Chapel Hill Consensus Conference gehouden (CHCC 2012) gehouden. De doelen van de CHCC 2012 waren naamgeving en definities opstellen van de vasculitiden zoals weergegeven in figuur 3.

In de volgende paragrafen wordt elke vorm van vasculitis kort beschreven. De vasculitiden in de volgende paragrafen zijn vanuit de Chapel Hill Classificatie geselecteerd omdat deze vasculitiden in dezelfde vaten kunnen optreden als RCA en op deze manier een goede basis kunnen geven voor het beantwoorden van de tweede onderzoeksvraag. Opvallend is dat bijna al deze vasculitiden soortgelijke

symptomen hebben als RCA zoals: algehele malaise, koorts, vaatzwellingen en gewichtsverlies. Om dit duidelijk weer te geven is de volgende tabel gemaakt vergelijkbaar met tabel 1. Het resultaat hiervan is te zien in tabel 2, hierin staan de meest voorkomende symptomen.

In figuur 3 is te zien in welke categorieën de vormen van vasculitis ingedeeld zijn en in welke categorieën de vormen vasculitis behoren. Dit wordt in de paragrafen hieronder verder uitgelegd. De drie hoofdcategorieën kunnen elk bloedvat aantasten, echter tasten de LVV voornamelijk de grote vaten aan, de middelgrote vaten vasculitis (MVG) voornamelijk de middelgrote vaten, maar ook de kleine vaten kunnen aangetast worden. De kleine vaten vasculitis (SVV) tast voornamelijk de venen en de capillaire vaten aan. De vierde categorie, de Immune Complex (IC) SVV tast vaten aan waar RCA zich niet manifesteert. Deze categorie is daarom niet meegenomen in de analyse. De Antineutrofiële Cytoplasmische Antilichaam's (ANCA) geassocieerde SVV tast een breder spectrum van vaten aan dan de immuuncomplex SVV en is wel meegenomen (32).



Figuur 3: Soorten vasculitis volgens Chapel Hill classificatie (38)

Tabel 2: Symptomen van RCA t.o.v. LVV t/m SVV vasculitiden.

	C-RCA (8)	LV-RCA (8)	TA (33)	PAN (34)	KD (35)	GPA (36)	MPA (37)	EGPA (38)
Hoofdpijn	+	-	+	+	-	+	-	+
Kaakclaudicatie en tongpijn	+	-	-	-	-	-	-	-
Visusproblemen	+	-	+	-	-	+	+	-
Koorts, gewichtsverlies	+	+	+	+	+	+	+	+
Armclaudicatie	+	+	-	-	-	-	-	-
Spierpijn, gewrichtspijn	+	+	+	+	+	+	+	+
Acute fase reactanten	+	+	+	+	+	+	+	+
Algehele malaise	+	+	+	+	+	+	+	+

3.1 Grote vaten vasculitis

LVV wordt gedefinieerd als een vorm van vasculitis waarbij voornamelijk de aorta en de belangrijkste aftakkingen van de aorta worden aangetast. Ondanks dat kunnen vaten van elke grootte aangetast worden bij deze vorm (32). Onder LVV vallen twee varianten; RCA en TAK. Deze zijn beide al in voorgaande hoofdstukken besproken.

3.2 Middelgrote vaten vasculitis

Bij MVV worden voornamelijk de middelgrote vaten en hun aftakkingen, aangetast (32). De twee voornaamste vasculitiden die zich uiten in de middelgrote vaten zijn Polyarteritis Nodosa (PAN) en de ziekte van Kawasaki (KD). KD komt vooral voor bij jonge kinderen in de middelgrote en kleine vaten.

3.2.1 Polyarteritis Nodosa

PAN is een zeldzame vorm van systematische necrotische vasculitis in de middelgrote vaten. Hoe vaak PAN voorkomt is lastig te bepalen. Het is ook geassocieerd met hepatitis B infecties. De ziekte kan zich manifesteren in één orgaan of in meerdere organen, behalve in de longen (39). Vaak zijn de perifere zenuw en de huid beschadigd. Als het zich ook manifesteert in het darmstelsel, de nieren, het hart of het centrale zenuwstelsel is de mortaliteit veel hoger (40).

De oorzaak bij primaire PAN is onbekend. PAN is niet geassocieerd met ANCA en hierdoor makkelijk te onderscheiden van de ANCA geassocieerde vasculitiden (41).

3.2.2 De ziekte van Kawasaki

KD wordt gezien als een acute systemische vasculitis, die vooral middelgrote en kleine vaten aantast (42). Opvallend is dat deze vorm van vasculitis de hoogste incidentie heeft bij kinderen onder de vijf jaar (43). Hierdoor is KD niet direct te vergelijken met RCA, maar aangezien KD zich ook manifesteert in soortgelijke vaten als RCA en los van de leeftijd de diagnosemethoden relevant zijn, wordt er ook naar KD gekeken.

3.3 Kleine vaten vasculitis

SVV is verdeeld in ziektes die geassocieerd zijn met ANCA en de immuuncomplex vasculitis (32). Deze laatste wordt niet meegenomen, aangezien deze alleen in de kleine vaten voorkomen en hierdoor niet te vergelijken is met RCA, wat vooral in de grote vaten voorkomt.

ANCA-vasculitis komt vooral voor in de kleine vaten en is onderverdeeld in Microscopische Polyangiitis (MPA), Granulomatose met Polyangiitis (GPA, Wegener) en Eosinofiele Granulomatose met Polyangiitis (EGPA, Churg-Strauss) (32). De grootste verschillen hiertussen zijn dat MPA vooral de kleinste vaten aantast, GPA is een ontsteking in het bovenste en onderste deel van het respiratoire systeem en uit zich net als EGPA in de kleine en de middelgrote vaten. EGPA is ook een ontsteking die zich in het gehele respiratoire systeem manifesteren (32).

3.3.1 Granulomatose met Polyangiitis

GPA, ook wel bekend als de ziekte van Wegener, is een zeldzame ziekte van het afweermechanisme in de haarvaten. Deze ontstekingen in de haarvaten zitten vooral in de luchtwegen (44). De overeenkomst met RCA is dat beide aandoeningen gekenmerkt worden door ontstekingsreacties en in de ogen tot uiting komt. Momenteel wordt er aangenomen dat GPA

veroorzaakt wordt door cellulaire immuunprocessen. Er zijn vele factoren die door interactie uiteindelijk zorgen voor GPA, waarvan de meeste genetisch bepaald zijn (44). De exacte etiologie is onbekend, maar de meest waarschijnlijke verklaring is een infectie bij iemand die genetisch ontvankelijk is, waardoor de aandoening zich manifesteert.

3.3.2 Microscopische Polyangiitis

MPA is een primaire systemische vasculitis die gekenmerkt wordt door een ontsteking van de klein-kaliber bloedvaten en de aanwezigheid van circulerende ANCA. MPA treedt vaak op samen met glomerulonefritis en pulmonaire capillaritis, maar in veel gevallen vindt er ook aantasting plaats in de huid, zenuwen en het maagdarmkanaal. Ook is MPA een primaire oorzaak van het pulmonaal renaal syndroom, een groep van aandoeningen waaronder ook GPA valt (45).

Patiënten met MPA hebben, zoals verwacht kan worden bij een aandoening die meerdere orgaansystemen beïnvloedt, veel verschillende soorten symptomen. Echter zijn er bij 70 procent van de gevallen constitutionele symptomen zoals koorts en gewichtsverlies aanwezig bij diagnose (46) (47). MPA kan acuut optreden, maar kan ook een traag verloop hebben. Denk hierbij aan een variatie van griepachtige symptomen tot vormen van gewrichtspijn die al maanden tot jaren voor diagnose optreden.

3.3.3 Eosinofiele Granulomatose met Polyangiitis

EGPA, voorheen bekend als het syndroom van Churg-Strauss, is een systemische vasculitis van kleine tot middelgrote bloedvaten waarvan astma, longinfiltraten en hypereosinofilie kenmerken zijn. De aandoening kan meerdere orgaansystemen aantasten, vaak bij patiënten met een atopische achtergrond. Allergie en angiitis zijn twee van de kenmerken van EGPA. Tweederde van de patiënten van EGPA ondervindt aantasting van de huid. Constitutionele symptomen zoals koorts, gewichtsverlies en griepachtige symptomen worden ook waargenomen in patiënten met EGPA. ANCA positieve EGPA-patiënten hebben een hogere prevalentie van nierziekten.

De etiologie van EGPA is tot op de dag van vandaag nog onduidelijk. Ongeveer 40 procent van de EGPA-patiënten heeft een associatie van EGPA met ANCA (48).

4. Onderzoeksopzet

Aangezien er op het moment van schrijven een aantal grote maatregelen zijn genomen tegen CoViD-19 maakt dit het uitvoeren van de originele onderzoeksmethode, waarbij er focusgroep gesprekken met patiënten en focusgroep gesprekken met huisartsen afgenomen zouden worden, niet mogelijk. De huisartsen kunnen in deze CoViD-19 crisis niet belast worden met dit onderzoek. Daarnaast is het niet ethisch verantwoord om focusgroep gesprekken af te nemen door de sociale onthoudingsmaatregelen die opgelegd zijn vanuit de rijksoverheid (49). Vandaar dat er gekeken is naar een alternatieve onderzoeksmethode waarbij de huisartsen niet deelnemen aan het onderzoek maar dat de benodigde informatie vergaard zal worden bij de patiëntenpopulatie, binnen de maatregelen van de rijksoverheid. Hierbij zijn de eerder opgestelde onderzoeksvragen nog steeds behouden.

De eerste onderzoeksvraag zal beantwoord worden door middel van vragenlijsten en interviews via beeldbellen. De vragen in de interviews en de vragenlijsten zijn niet WMO plichtig aangezien er geen inbreuk wordt gemaakt op de lichamelijke en/of psychische integriteit van de proefpersonen (50). Een niet-WMO plichtig verklaring is verkregen voor het huidige onderzoek.

De tweede onderzoeksvraag zal door middel van een literatuurstudie beantwoord worden. Hierin wordt het Nederlandse diagnoseproces in de vasculitiszorg vergeleken met het diagnoseproces in de vasculitiszorg in andere landen. Uit uitgangspunt zal er gekeken worden

naar landen met de hoogste bekende prevalentie en incidentie, met als achterliggende gedachte dat een hogere prevalentie en incidentie van een aandoening leidt tot meer kennis bij de diagnosticering van een aandoening. De vasculitiden waarnaar gekeken wordt zijn in hoofdstuk 3 benoemd.

4.1 Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie die gebruikt wordt bij het beantwoorden van de eerste onderzoeksvraag wordt geselecteerd uit een bestaand retrospectief cohort van patiënten die tussen 2016 en 2018 de afdeling reumatologie in de ZGT Almelo bezocht hebben met een verdenking van RCA.

4.1.1 Inclusie criteria

- Patiënten gediagnosticeerd met RCA tussen 2016 en 2018 in de ZGT, na de verdenking van RCA.
- Patiënten moeten nog in leven zijn.
- Nederlands sprekende patiënten.

4.1.2 Exclusie criteria

- Patiënten die niet met RCA gediagnosticeerd zijn tussen 2016 en 2018 in de ZGT, na de verdenking van RCA.
- Patiënten in het cohort die overleden zijn.
- Niet Nederlands sprekende patiënten.

4.1.3 Duur van de studie

Patiënten gediagnosticeerd met RCA uit het cohort worden benaderd om een vragenlijst in te vullen en gevraagd om deel te nemen aan een beeldbel interview. De vragenlijst kost ongeveer een uur om in te vullen, het eventuele beeldbel interview kost om en nabij een half uur. De periode van dataverzameling is een maand.

4.2 Methodes

4.2.1 Eerste onderzoeksvraag

Het cohort zal vragenlijsten ontvangen waarin gevraagd wordt naar hun ervaringen in het herkennings/diagnoseproces van RCA inclusief de duur van verwijzing.

De vragenlijst is gebaseerd op de Patient Reported Experience Measures (PREM) vragenlijsten, waarmee de kwaliteit van onder andere de eerstelijnszorg gemeten kan worden aan de hand van open en gesloten vragen. De vragenlijsten zijn relatief kort en worden gebruikt om verschillende aspecten van het zorgproces te onderzoeken. De vragenlijsten zijn opgedeeld in domeinen. De PREM vragenlijsten meten patiëntervaringen die gebruikt kunnen worden om bijvoorbeeld de kwaliteit van eerstelijnszorg onderling te vergelijken. De PREM vragenlijsten zijn de ingekorte en minder belastende versie van de Consumer Quality Index (CQI) vragenlijsten, de standaard voor patiëntervaringsonderzoek (51).

De domeinen: “cliëntgerichtheid, samenwerking en afstemming tussen zorgverleners en deskundigheid van de zorgverleners” uit de PREM vragenlijst voor eerstelijnszorg zijn meegenomen in de huidige vragenlijst. Verder volgen de vragen het diagnoseproces dat de patiënt heeft doorlopen om uiteindelijk de diagnose RCA te krijgen.

Patiënten worden schriftelijk geworven door het secretariaat van de reumatologie afdeling van de ZGT Almelo. Nadat de vragenlijsten ingevuld zijn door de patiënten en weer terug zijn bij de ZGT, wordt er door de onderzoekers een selectie gemaakt van de patiënten die toestemming hebben gegeven om gecontacteerd te worden voor het interview via beeldbellen. De intentie is om bij zes patiënten een beeldbel interview af te nemen. Dit getal is gekozen op basis van het aantal deelnemers per focusgroep gesprek in vergelijkbare onderzoeken (52) (53). In verband met de gemiddelde leeftijd van de patiënten kan het zo zijn dat de patiënten niet voldoende vaardig zijn met de technologie om te beeldbellen en liever telefonisch benaderd wilden worden.

Het telefonisch of beeldbel interview heeft twee doelen. Naar aanleiding van deze doelen worden de patiënten geselecteerd. Eerst wordt er gekeken welke gegevens er missen in de ingevulde vragenlijst. Er wordt geprobeerd om deze gegevens alsnog te verzamelen door de vragen opnieuw te stellen en samen met de patiënt hun diagnoseproces met ervaringen door te spreken, om zo een completere dataset te krijgen.

Het tweede doel is het vragen naar hoe de proefpersonen de vragenlijst hebben ervaren. Op deze manier kan er worden gekeken of patiënten het lastig vinden om zich de tijdsperiodes en de klachten die ze ervaarden te herinneren.

4.2.1.1 Uitkomstmaten

Om te zien of er inderdaad vertraging is geweest tijdens het herkennings- en diagnoseproces is er gekeken naar hoe lang het heeft geduurd voordat patiënten met hun klachten naar de huisarts gingen en hoe lang het heeft geduurd voordat zij doorverwezen werden naar de reumatoloog. Deze vertraging is gedefinieerd als de tijdsperiode, in weken, vanaf de eerste symptoomoptreding tot de daadwerkelijke diagnose. Waarbij er in het meest optimale geval direct na de eerste symptoomoptreding gediagnosticeerd wordt door de reumatoloog (1). Deze tijdsperiode is daarnaast opgedeeld in drie vertragingperiodes, zoals benoemd in hoofdstuk 2.3:

- Patiënt-vertraging: De tijdsperiode tussen symptoomoptreding en het eerste bezoek aan de huisarts.
 - Vragen gericht op klachten om te kijken naar klachtenonderschatting met zorgmijding als gevolg.
 - De klachten die de patiënt ondervond.
 - De ernst van de klachten.
 - De belemmering van het dagelijks handelen.
 - De tijdsperiode in weken.
- Huisarts-vertraging: De tijdsperiode tussen het eerste bezoek aan de huisarts en het eerste bezoek aan de ZGT.
 - Vragen gericht op herkenning door huisarts.
 - Het advies van de huisarts na eerste bezoek.
 - De herkenning van aandoening door huisarts.
 - De tijdsperiode in weken.
- Specialist-vertraging: De tijdsperiode tussen het eerste bezoek aan de ZGT en de diagnose door de reumatoloog.
 - Vragen gericht op doorverwijzen in de ZGT.
 - Het aantal afdelingen bezocht voor diagnose.
 - De tijdsperiode in weken.

4.2.2 Tweede onderzoeksvraag

In deze paragraaf zal uitgelegd worden hoe er antwoord gegeven gaat worden op de tweede onderzoeksvraag. Bij vergelijkbare landen wordt er gekeken naar geografische nabijheid, doordat er in de prevalentie en incidentie van vasculitiden per regio grote verschillen kunnen optreden.

Door te kijken naar prevalentie en incidentie in de literatuur, wordt een regio gekozen waar de respectievelijke vorm van vasculitis het meest voorkomt. Op deze manier kunnen de diagnosemethoden in Nederland, of vergelijkbare landen, vergeleken worden met de regio met de hoogste prevalentie en incidentie van de vasculitis vorm. Er wordt verwacht dat er, bij de zorg van de vergelijkbare vasculitiden in andere landen, bruikbare inzichten naar voren komen die niet alleen bij vasculitis diagnosticering in Nederland bruikbaar zullen zijn, maar die ook specifiek voor RCA gebruikt kunnen worden. Deze verwachting kwam naar voren omdat een bekende hoge prevalentie en incidentie in een land, theoretisch gezien tot meer kennis leidt over deze aandoening en de zorg hierdoor meer aangepast is aan het herkennen en behandelen van deze aandoening. Een aandachtspunt hierbij blijft herkenning om dicht bij de hoofdonderzoeksvraag te blijven.

De zoekstrategie bestaat uit verschillende onderdelen: Ten eerste wordt er gezocht naar een overzicht van de vasculitiden om duidelijk te krijgen welke vasculitiden zich in dezelfde vaten manifesteren als RCA. Dit is als voorbereidend onderzoek beschreven in hoofdstuk 3. Door te zoeken op “*vasculitides review*” kwam de CHCC naar voren. Hierin staat aangegeven dat de vasculitiden in vier klassen opgedeeld kunnen worden. Er is gekozen om niet te kijken naar de Immune-Complex vasculitiden aangezien deze zich niet in dezelfde vaten manifesteert als RCA. De drie wel gekozen klassen van vasculitiden hebben geleid tot zeven vasculitiden die onderzocht moesten worden. Deze worden ieders uitgewerkt door te zoeken naar:

- De beschrijving van de aandoening, door middel van de naam van de aandoening.
- De incidentie en prevalentie in Nederland of een vergelijkbaar land mocht er over Nederland niks bekend zijn.
- De incidentie en prevalentie in de regio van de hoogste prevalentie en incidentie.
- De diagnosemethode in Nederland, door stapsgewijs te zoeken in de richtlijndatabase, de NHG-standaard en als laatste te kijken bij patiëntenverenigingen.
- De diagnosemethode in de regio van de hoogste prevalentie en incidentie.

Verder wordt er gezocht naar aanbevelingen, hier hoeft niet altijd apart naar gezocht te worden aangezien deze vaak naar voren komen bij het zoeken naar diagnosemethoden bij zowel Nederland als de regio van de hoogste prevalentie en incidentie.

De periode waarin gezocht is naar deze literatuur en het schrijven van het bijbehorende hoofdstuk is begin mei tot en met halverwege juni. In deze periode zijn de volgende zoekmachines en databases geraadpleegd:

- Google Scholar
- Scopus
- PubMed
- NCBI

4.2.3 Analyses

4.2.3.1 Eerste onderzoeksvraag

De vragenlijsten worden behandeld op twee manieren. De gesloten vragen van de vragenlijst worden met behulp van het statistische programma R verwerkt. Hierbij wordt er gekeken naar de eerdergenoemde vertragsperiodes en de redenen die deze vertraging zouden kunnen veroorzaken. Er worden gemiddelden berekend per vertragsperiode met de bijbehorende standaardafwijking, mediaan en IQR waarbij missende waarden niet meegenomen zijn. De eerste onderzoeksvraag is opgedeeld in drie sub vragen die door middel van de analyse beantwoord zullen worden:

- Is er sprake van vertraging?
- Waar treedt deze vertraging op?

- Wat is de reden van deze vertraging?

Wanneer er antwoord is op deze vragen, zal er ook antwoord gegeven kunnen worden op de eerste onderzoeksvraag. De analyse wordt uitgevoerd door middel van de beschrijvende en verklarende statistiek. Hierbij zal er gekeken worden naar het gemiddelde, de standaardafwijking, de mediaan en de spreiding aan de hand van boxplots. Er zal een t-toets bij geslacht uitgevoerd worden om te kijken of hier verschillen in zitten. Daarnaast zal een scatterplot uitgevoerd worden om de leeftijden onderling te vergelijken en te zien hoe de data verdeeld is op basis van leeftijd.

De open vragen zullen gecodeerd worden op een vergelijkbare wijze met behulp van ATLAS.TI en het hierin opgezette codeboek zullen de onderzoekers de data interpreteren en hieruit conclusies trekken. Door middel van de drie stappen; open coderen, axiaal coderen en selectief coderen, is de data overzichtelijk en bruikbaar voor de analyse en resultaten presentatie. Na het coderen wordt de data geanalyseerd om er waar mogelijk conclusies uit te trekken. Om rekening te houden met de vormen van bias die mogelijk kunnen optreden, wordt de patiënten gevraagd om bij twijfel naasten te raadplegen of de ingevulde antwoorden correct zijn.

4.2.3.2 Tweede onderzoeksvraag

Op basis van de resultaten vergaard bij het beantwoorden van de tweede onderzoeksvraag worden de diagnoseprocessen van de vasculitiden, geselecteerd in hoofdstuk 3, in Nederland en andere landen vergeleken. Vanuit deze vergelijking zal er gekeken worden naar bruikbare inzichten en aanbevelingen voor de herkenning van de vasculitiden. Vervolgens zal er gekeken worden of deze inzichten en aanbevelingen toepasbaar zijn bij de herkenning van RCA.

5. Resultaten eerste onderzoeksvraag

In dit hoofdstuk worden de resultaten gepresenteerd van de vragenlijsten. Hierbij is uitgegaan van een optimale vertraging van, in dit geval 0 weken, zoals benoemd in de introductie.

Er is gebruik gemaakt van een cohort van 103 patiënten met verdenking van RCA tussen 2016 en 2018 in de ZGT Almelo. 35 patiënten zijn hieruit geselecteerd, dit waren alle patiënten die na verdenking gediagnosticeerd zijn met RCA. Deze patiënten zijn schriftelijk gecontacteerd voor deelname. 14 ingevulde vragenlijsten zijn terug gekomen. Drie patiënten wilden niet deelnemen, waarvan één patiënt vermeld stond onder twee proefpersoonsnummers. 11 vragenlijsten zijn meegenomen in de resultatenanalyse. Niet alle vragenlijsten waren volledig ingevuld, maar door middel van logisch redeneren op basis van de wel beantwoorde vragen, overleg met de afdeling reumatologie en waar mogelijk contacteren van de proefpersonen is de dataset zo compleet mogelijk gemaakt, de notities die bij deze aanpassingen gemaakt zijn zijn te vinden in de bijlage. Drie patiënten hadden dezelfde huisarts.

Zes patiënten hebben ingevuld dat ze gecontacteerd wilden worden door de onderzoekers voor een beeldbel interview. Opvallend was dat alle patiënten die toestemming gaven voor een beeldbel interview hierbij doorgaven dat ze preferabel telefonisch benaderd wilden worden. Dit is ook de reden waarom de interviews telefonisch zijn afgenomen. Twee van deze patiënten hadden de vragenlijsten volledig en erg duidelijk ingevuld inclusief extra uitleg in de vorm van een A4 waarin het volledige doorlopen zorgtraject beschreven was, inclusief de data van symptoomoptreding, raadplegen huisarts en diagnosticering. Deze patiënten waren op het moment van contacteren niet bereikbaar, en als gevolg van de volledigheid van de vragenlijst is er gekozen om deze patiënten niet nogmaals te benaderen.

Drie patiënten zijn gecontacteerd voor een telefonisch interview, dit interview is gebruikt om missende informatie te vergaren en te vragen hoe patiënten de vragenlijsten ervaren hebben

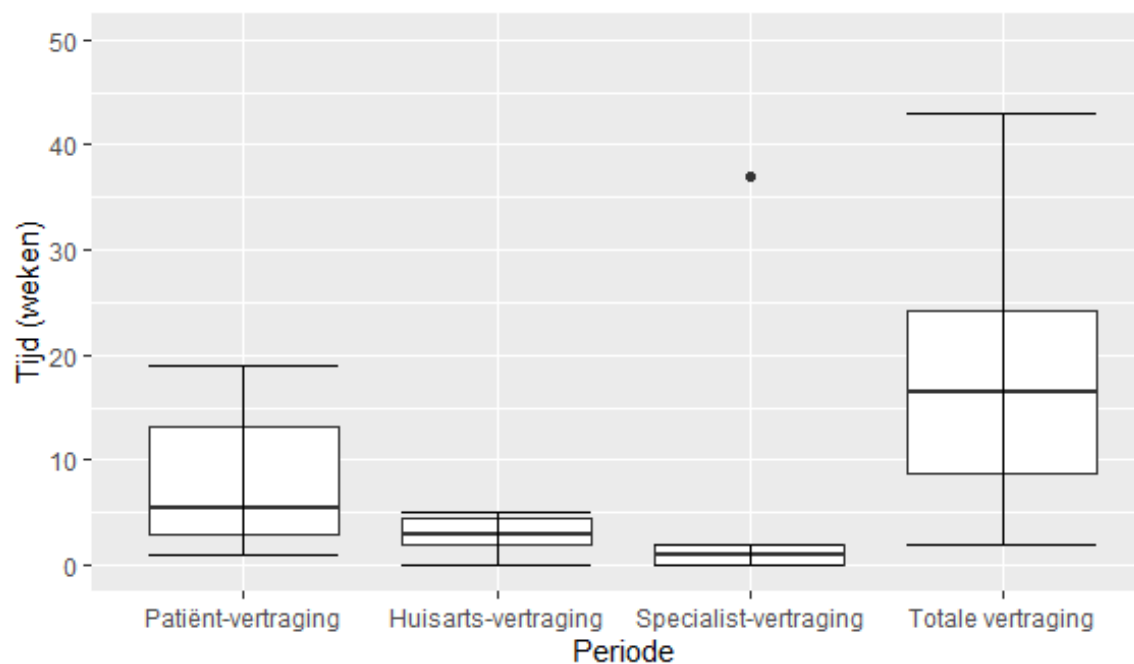
en of het lastig was om de vragen te beantwoorden. In tabel 3 zijn de demografische gegevens te zien zoals naar voren kwam vanuit de vragenlijsten.

Tabel 3: Demografie onderzoekspopulatie

Aantal respondenten	Gemiddelde leeftijd bij diagnose in jaren	Man-vrouw verhouding	LV-RCA & C-RCA verhouding
11	71 (44 – 89)	2 : 9	2 : 9

5.1 Gesloten vragen

5.1.1 Vertraging in de populatie



Figuur 4: Boxplots van vertraging.

De eerste vraag die opgesteld is bij de methode is: “*Is er sprake van vertraging?*” Om een duidelijk beeld te krijgen van de spreiding van de vertraging in het proces is er gekeken naar: “Patiënt-vertraging, Huisarts-vertraging, Specialist-vertraging en de totale vertraging van symptoomoptreding tot diagnose in de ZGT, deze zijn door middel van de resultaten van de vragenlijst als volgt in beeld gebracht: Van elk van de hiervoor genoemde vormen van vertraging zijn boxplots gemaakt, zoals in figuur 4 te zien is. Naast de boxplots is er gekeken naar de gemiddelde vertraging per periode, de standaardafwijking, de mediaan en de IQR om rekening te houden met uitschieters.

Tabel 4: Gemiddelde, mediaan en standaardafwijking in weken afgerond op 1 decimaal.

Vorm van vertraging	Gemiddelde	Mediaan	IQR	Standaardafwijking	Respons ²
Patiënt-vertraging	8.7	5.5	10.3	7.3	6
Huisarts-vertraging	3.0	3.0	2.5	1.9	7
Specialist-vertraging	6.0	1.0	2	13.7, (1.0) ¹	7
Totale vertraging	18.3	16.5	15.5	14.7	6

¹ : De standaardafwijking is 1.0 wanneer de uitschieter, zoals te zien is in de boxplot, niet wordt meegenomen in het berekenen van de standaardafwijking.

² : De respons is het aantal patiënten die de benodigde vragen hadden ingevuld voor het berekenen van de vormen van vertraging.

Door middel van de hiervoor genoemde acties wordt het ook duidelijk waar de vertraging optreedt. In tabel 10 staat het gemiddelde, de mediaan, de IQR en de standaardafwijking per vorm van vertraging gegeven. Wat opvalt is dat de standaardafwijking relatief hoog is bij de patiënt-vertraging en de totale vertraging. Dit is te verklaren door de spreiding tussen de uitkomsten. Om rekening te houden met de uitschieters geeft de mediaan met de IQR een representatiever beeld dan het gemiddelde, dit is de reden dat er gekeken is naar de mediaan en de IQR bij deze resultatenanalyse.

Doordat er één patiënt was met een totale vertraging van 43 weken geeft dit een vertekend beeld bij de gemiddelden, aangezien de een na hoogste vertraging op 26 weken ligt. Er is gekozen om deze persoon wel mee te nemen in de gemiddelden, omdat het niet zeker is of zo'n relatief grote vertraging vaker voorkomt in Nederland, en er weinig respondenten zijn.

Er is gekeken naar de mogelijkheid om een t-toets uit te voeren bij het geslacht, echter waren er te weinig respondenten waardoor het niet mogelijk was om deze toetsen uit te voeren. Over het geslacht kan weinig worden gezegd, omdat maar twee mannen de vragenlijst hebben ingevuld, waarvan één man gestopt is bij vraag 5. Bij de leeftijd waren er te weinig gegevens om er iets over te kunnen zeggen door middel van een scatterplot.

5.1.2 Reden van vertraging

Verschillende redenen van vertraging zijn door de patiënten zelf aangegeven op de vragenlijst, deze worden hier behandeld. Een patiënt gaf aan dat ze dacht dat de klachten ontstonden door het verhuizen en hierdoor in eerste instantie niet naar de huisarts ging. Pas na het verhuizen, toen deze patiënt niet meer goed kon lopen en ondersteund moest worden bij het aankleden, is de huisarts geraadpleegd. Een andere patiënt gaf aan dat er via contact met de huisarts-assistente meermaals een antibioticakuur gegeven werd omdat er gedacht werd dat er een voorhoofdvliesontsteking aanwezig zou zijn. Een patiënt noemde het: *"Ik heb een periode zelf doktertje gespeeld"*.

De vertraging van het verwijzen van de huisarts naar het ziekenhuis is relatief klein in dit onderzoek, als gevolg van het verwijzen van de huisarts naar de ZGT, maar er werd niet altijd direct naar de reumatoloog verwezen. Het gemiddeld aantal afdelingen dat patiënten bezoeken voordat ze de juiste diagnose ontvangen ligt tussen de twee en drie afdelingen in de ZGT.

Om te kijken waar de vertraging bij de huisarts vandaan komt is er gevraagd aan patiënten wat de reden van doorverwijzen was en of de huisarts de aandoening herkend heeft. Van de elf patiënten, heeft de huisarts RCA drie keer herkend. Van deze drie personen heeft echter maar één persoon doorgegeven, via de vragenlijst, wat de vertraging in elke periode was. Bij deze persoon was de diagnose na één week gesteld door de reumatoloog in de ZGT. Verder is het advies van de huisarts bij vijf patiënten geweest dat de patiënten terug moesten komen voor een tweede bezoek. Bijzonder is dat twee van de drie patiënten waarbij de huisarts RCA herkend heeft onder deze vijf patiënten vallen.

5.2 Klachten

In de onderstaande tabellen is een overzicht gemaakt van de ingevulde klachten. De meest voorkomende klacht is onverklaarbaar gewichtsverlies, gevolgd door hoofdpijn bij de slapen en last van de armen. De minst voorkomende klachten zijn buikpijn en het hebben van een pijnlijke tong. Uit de tabellen komt naar voren dat de ernst van de klachten redelijk gelijk verdeeld is per klacht zoals te zien is in tabel 5.

De meest genoemde klacht naast de aangegeven lijst waren rug en schouderklachten met een frequentie van vier. Verder kwam het optreden van algehele malaise twee keer terug. Verder werd er nog, vurige handpalmen, een pijnlijk zitvlak, stijfheid, vermoeidheid en een slechte smaak/geur genoemd.

Verder is er gekeken naar de belemmering die deze klachten meebrengt bij het uitvoeren van de dagelijkse handelingen, hierbij gaf men het vaakst aan dat er matige problemen waren bij het uitvoeren van de dagelijkse handelingen, met als voorbeeld: "ik kon alles nog, maar wel langzamer" zoals te zien is in tabel 6 en 7.

Tabel 5: Frequentietabel van gemeten klachten.

	Aanwezigheid en ernst van de klachten (%)					Acuut/Chronisch (%)		
	Niet	Twijfel	Aanwezig	Sterk aanwezig	Totaal ¹	Acuut	Chronisch	Niet aanwezig
Visusklachten	73	9	18	0	27	10	10	80
Hoofdpijn bij kammen	50	10	30	10	50	20	20	60
Hoofdpijn bij de slapen	20	20	20	40	60	50	30	20
Kaakpijn	50	0	20	30	50	20	30	50
Pijnlijke tong	80	10	10	0	20	0	10	90
Koorts ²	--	--	--	--	--	10	0	90
Onverklaarbaar gewichtsverlies	0	30	30	40	100	40	30	30
Last van de armen	20	20	40	20	80	10	50	40
Rugpijn	60	20	10	10	40	0	20	80
Buikpijn	80	10	0	10	20	10	0	90

¹: Percentage dat 1, 2 en 3 heeft ingevuld.

²: Niet gevraagd bij aanwezigheid en ernst van klachten.

Tabel 6: Frequentietabel in staat zijn tot het uitvoeren dagelijkse activiteiten.

	Wel (%)	Niet (%)
Boodschappen doen	33	67
Schoonmaken	44	56
Koken	33	67
Was doen	33	67
Werken	67	33
Vrijtijdsbesteding	33	67

Tabel 7: Frequentietabel belemmering dagelijks handelen

Mate van belemmering dagelijks handelen* (%)				
Geen	Een beetje	Matige	Ernstige	Complete
0	11	56	22	11

5.3 Open vragen

Van de elf respondenten was in drie gevallen de reden voor doorverwijzen een verdenking of een vermoeden van RCA door de huisarts, deze patiënten werden rechtstreeks doorverwezen naar de reumatoloog. Daarnaast waren er nog drie patiënten die werden doorverwezen op basis van RCA typische klachten, maar niet allemaal rechtstreeks naar de reumatoloog. In totaal zijn er van de elf respondenten vijf patiënten rechtstreeks naar de reumatoloog doorverwezen. Zes patiënten zijn via andere afdelingen bij de reumatoloog belandt.

Binnen de ZGT waren er drie redenen voor doorverwijzing die twee keer zijn genoemd. Het kwam door afwijkende bloedwaarden, doordat de arts geen diagnose kan stellen en voor het uitvoeren van diagnostische testen. Hierbij was er ook nog een patiënt die ook de KNO-arts had bezocht.

De patiëntervaringen van het diagnoseproces waren overwegend positief, de patiënten voelden zich serieus genomen, waren snel gediagnosticeerd. Enkele patiënten waren minder positief: Ze vonden de tijd tot de diagnose te lang, waren te veel doorgestuurd en ervoeren dat de diagnose hun niet duidelijk was uitgelegd.

Driemaal werd de communicatie tussen de huisarts en het ziekenhuis als positief ervaren. Daarnaast was de samenwerking soms niet duidelijk of merkbaar voor de patiënt. Een enkele keer is er aangegeven dat er geen communicatie had plaats gevonden.

Verder hadden de meeste patiënten geen verbeterpunten. Het beter en sneller herkennen van co-morbiditeit met RCA en sneller doorverwijzen werd beide één keer genoemd. Bij een patiënt was er sprake van co-morbiditeit met PMR. Toen de diagnose PMR was vastgesteld was er verteld welke symptomen konden duiden op RCA, deze waren hierna niet meer herhaald. Na twaalf jaar werd er bij deze patiënt ook de diagnose RCA gesteld.

6. Resultaten tweede onderzoeksvraag

In de volgende paragrafen zal er besproken worden wat de diagnosemethoden zijn in Nederland, of een vergelijkbaar land, en in de regio met de hoogste prevalentie en incidentie. In tabel 8 wordt een overzicht gegeven welke landen of regio's met elkaar vergeleken zijn en in tabel 9 wordt een overzicht gegeven van de diagnosemethodes die gebruikt worden in deze landen of regio's. Een vasculitis patiënt doorloopt in de Nederlandse zorg een aantal stappen van symptoomoptreding tot diagnose. In hoofdstuk 3 zijn de symptomen van de vasculitiden besproken.

In dit hoofdstuk worden de stappen na de symptoomoptreding per vasculitis vorm besproken. In Nederland zal een patiënt na klachten bij de huisarts terecht komen. De huisarts gaat aan de hand van classificatie criteria een doorverwijzing naar het ziekenhuis doen. In het ziekenhuis zal een specialist aan de hand van methodieken en diagnostische criteria een diagnose stellen. Is dit niet mogelijk dan verwijst een specialist door naar een andere afdeling, waar uiteindelijk wel de diagnose gesteld wordt.

Tabel 8: Vergelijking incidentie prevalentie tussen regio's per vorm van vasculitis.

Vasculitiden	Prevalentie en incidentie bekende regio	Prevalentie en incidentie regio van meeste voorkomen
TA (54)(55)	Pre. ² Europa: 4.7-33 per miljoen Inc. ³ Europa: 0.4-1,5 per miljoen per jaar	Pre. Japan: 40 per miljoen Inc. Japan: 100-200 per jaar
RCA (56)(57)	Pre. Duitsland: 21.6 per 100.000 Inc: Duitsland: Onbekend	Pre. Zweden: 127.1 per 100.000 Inc. Zweden: >20 per 100.000 bij inwoners ouder dan 50
KD (58)(59)(60)(61)	Pre. Engeland 8.39 per 100.000 kinderen Inc. Engeland 4.5 per 100.000 kinderen	Pre. Japan: 186.069 Inc. Japan: 308 per 100.000 kinderen per jaar
PAN ¹ (62)(63)	Pre. Europa: 31 miljoen Inc. Europa: 2.4 miljoen per jaar	
GPA ¹ (64)	Pre. Verenigd Koninkrijk: 134.9 per miljoen Inc. Verenigd Koninkrijk: 11.8 per miljoen per jaar	
MPA (65)(66)	Pre. NL schatting: 1-9 per miljoen Inc. NL onbekend	Pre. Zuid-Zweden: 94 per miljoen Inc. Zuid-Zweden: 9.8 per miljoen per jaar
EGPA [*] (67)	Pre. Europa: 10.7-13.4 per miljoen Inc. Europa: 0.5-6.8 per miljoen per jaar	

¹: Er is onvoldoende bekend over verschillen in incidentie en prevalentie per etniciteit/regio.

²: Prevalentie

³: Incidentie

Tabel 9: Vergelijking diagnosemethodes tussen regio's per vorm van vasculitis.

Vasculitiden	Meest gebruikte diagnosemethode NL	Sensitiviteit en specificiteit (%)	Meest gebruikte diagnosemethode in de regio met de hoogste prevalentie en incidentie	Sensitiviteit en specificiteit (%)
TAK	CUS, CTA, MRA en PET	81.1/81.5, 100/100, 95-100/100, 87/73 (68) (69) (70) (71)	CT angiografie	95-100/100 (72)
RCA	ACR criteria 1990 + Biopt, Keuzeboom	93.5/91.2, 95.3/90.7 (21)	Doppler Ultrasound + TAB MRI + TAB Extra craniaal: dan PET/CT	69/91 (73) (74) 92/85 (73) (74) 80/89 (75)
PAN	Angiografie Biopsie symptomatisch spier Bloedonderzoek + hepatitis	89/90 (76) 66/97 (77) (76)	ACR 10 criteria 1990 Biopt bij minst invasieve optie	82.2/86.6 (78)
KD	AHA Criteria, ondersteuning ESR	Onbekend, 90.5/66.6 (79)	Japanse methoden (tabel 6)	Japanse methoden (tabel 6)
GPA	ACR criteria 1990	88/ 92 (80)	ELK criteria + ANCA	ANCA geassocieerd voor 80-90 procent (81)
MPA	Richtlijn kleine vaten diagnostiek Klachten + onderzoek afhankelijk van aangetast orgaan.	Verschilt per orgaan. (82)	ANCA + Medische geschiedenis	71-88/ 96-99 (83)
EGPA	ACR criteria 1990	85/99.7 (84)	CHCC criteria 2017	Niet gevalideerd, vermoedelijk hoger door tweede test.

6.1 Grote vaten vasculitis

6.1.1 Takayasu Arteriitis

Herkenning Nederland

Voor TAK is er geen NHG standaard beschikbaar. Wel kan er vanuit de vasculitis richtlijn iets worden gezegd over het herkenningsproces van systemische vasculitis. Bij vermoeidheidsverschijnselen en/of koorts die tenminste drie weken aanhoudt en geen infectieuze origine hebben, zou een herkenning kunnen zijn voor de behandelend arts. Door middel van een uitgebreide anamnese en lichamelijk onderzoek die zich richt op de interne organen, de gewrichten, de huid en het zenuwstelsel kan de behandelend arts de locatie van de symptoomoptreding de vaststellen. Door middel van laboratorium en aanvullende onderzoeken kan uiteindelijk de diagnose TAK worden gesteld (85).

Diagnoseproces Europa

Het probleem wat naar voren komt bij een aantal casestudies is dat er klachten zijn die niet geassocieerd worden met deze aandoening maar dat huisartsen eerst willen behandelen met ontstekingsremmers en antibiotica (26). Bij de diagnose van TAK wordt er gebruik gemaakt van verschillende beeldvormende technieken. Hierbij wordt er gekeken naar contrast ultrasonografie (CUS), magnetische resonantie (MRA) en CT-angiografie (CTA) en positronemissietomografie (PET). Deze technieken maken verdikking of inflammatie van de slagaderwanden zichtbaar in de pre-stenotische fase (27). Bij MRA moet er wel rekening gehouden worden dat stenotische arteriën verkeerd gediagnosticeerd kunnen worden als afgesloten (68).

Door middel van een MRI in combinatie met een colour duplex ultrasonografie kan een verdikking van de vaatwand duidelijk in beeld gebracht worden, en zou dit in theorie een goede vervanger zijn voor de huidige gouden standaarden van zowel RCA als TAK. Deze beeldvormende technieken zijn erg afhankelijk van de gebruiker en hierdoor niet gemakkelijk toepasbaar als standaard (86).

Diagnoseproces Japan

In Japan is er een overschot aan specialisten, veel van deze specialisten gaan als gevolg hiervan aan het werk als huisarts. Deze specialisten hebben geen huisartsenopleiding gehad waardoor ze niet over de kennis beschikken die een huisarts zou moeten hebben (87).

De huisarts zou een verdenking van vasculitis moeten hebben als er sprake is van koorts in combinatie met losstaande systemische manifestaties. Als de symptomen en signalen van vasculitis aanwezig zijn, wordt er eerst onderzocht of er geen sprake is van een infectie, een kwaadaardige tumor of andere collageen aandoeningen. Hierna wordt er gekeken welke vaten er zijn aangetast om het aanvullende onderzoek te kunnen bepalen. Voor grote vaten wordt het gebruik van de angiografie aanbevolen (88).

De doorbraak van geavanceerde beeldvormende technieken in Japan, zoals angiografie en CT hebben ervoor gezorgd dat artsen tijdig en accuraat de diagnose TAK kunnen stellen waardoor de prognose van deze aandoening significant verbeterd is. De prognose van TAK wordt beïnvloed door de aanwezigheid van renale arteriële stenose, coarctatie van de aorta, aortaklepinsufficiëntie en aneurysmata. Patiënten waarbij deze afwijkingen optreden moeten vroegtijdig behandeld worden met de juiste behandeling, en waar nodig met de juiste chirurgische ingrepen om de kwaliteit van leven op de lange termijn te verbeteren (89).

6.1.2 Reuscelarteritiis

Diagnoseproces Nederland:

In hoofdstuk 2 zijn de diagnostische criteria benoemd.

Diagnoseproces Zweden

Vanuit de Zweedse richtlijnen komt er naar voren dat uitgebreidere ACR-classificatie criteria zouden kunnen ondersteunen in het diagnoseproces (90). De uitbreidingen zijn schuingedrukt te vinden in tabel 10. In Zweden hebben huisartsen en gespecialiseerd verpleegkundigen geen officiële poortwachter functie, maar zijn normaal wel het eerste contactpunt voor patiënten (91). Vier van de vijf uitgebreide ACR-criteria kunnen door een huisarts worden vastgesteld.

Tabel 10: Uitgebreide ACR-criteria (90)

Leeftijd > 50 jaar
Nieuw ontstane hoofdpijn op een nieuwe plek, <i>kauw</i> of <i>kaak</i> claudicatie
Gevoeligheid bij palpatie of een lage hartslag in de temporalis <i>en/of extracraniele arteriën</i>
ESR > 50 mm/h, <i>CRP > 10 mg/L</i>
Positief biopt uit temporalis <i>en/of</i> beeld diagnose door middel van US, MRI <i>en/of</i> FDG-PET

CRP = c-reactive proteïne

ESR = Erythrocyt sedimentatie ratio

Wat betreft diagnosetechnieken adviseren ze voor craniale RCA het gebruik van beeldvormende technieken zoals een Doppler Ultrasound (US) en anders een MRI. De US is een non-invasieve methode en is makkelijk beschikbaar, in combinatie met de TAB is het de gouden standaard voor de diagnose van RCA. Voor de US is wel een ervaren sonograafist voor nodig (73), die niet nodig is bij een MRI, hierdoor is dit een goede andere optie. MRI heeft een vergelijkbare sensitiviteit en specificiteit. Als er met de US of de MRI duidelijk RCA wordt gedetecteerd kan er soms ook nog een biopt worden afgenomen ter bevestiging (74).

Bij extra craniale RCA wordt het gebruik van de PET/CT geadviseerd. Deze wordt gebruikt voor het diagnosticeren van grote vaten vasculitis en ontstekingen. Dit zorgt ervoor dat het verschillende dingen kan uitsluiten en direct op RCA kan duiden (71). Een combinatie van MRI en PET/CT zou in de toekomst nog meer gedetailleerde informatie kunnen geven (92).

6.2 Middelgrote vaten vasculitis

6.2.1 Polyarteritis Nodosa

Herkenning Nederland

Voor PAN is er geen NHG-standaard beschikbaar. Dit maakt het voor een huisarts lastig aangezien er geen protocol is, waarin staat wat de huisarts moet doen als hij een patiënt met PAN-klachten op een consult heeft. Per patiënt verschillen de symptomen, deze zijn erg algemeen zoals te zien is bij hoofdstuk 3. Zo is het voor een huisarts ook niet direct duidelijk dat deze patiënt naar de specialist verwezen moet worden.

De diagnose is lastig te stellen omdat er weinig typerende verschijnselen zijn. Door middel van een angiografie, een röntgenologisch vaatonderzoek, een echoscopie en een biopsie kunnen veranderingen in de bloedvaten zichtbaar worden. Een bloedonderzoek met hoge bezinking in combinatie met een hepatitis infectie kan wijzen op PAN. ANCA zijn niet aanwezig bij PAN en kunnen ook niet worden gevonden in het bloed (93). Hier is in 1994 en 2012 verduidelijking op gekomen waaruit blijkt dat PAN niet onder de ANCA-vasculitiden valt (32).

Classificatie criteria vergelijkbare landen

Vanuit de ACR zijn er tien criteria opgesteld in 1990 door middel van klinische testen en laboratorium waarden, zoals angiografisch en histologisch onderzoek:

- Gewichtsverlies ≥ 4 kilo
- Livedo reticularis
- Testiculaire pijn of gevoeligheid
- Myalgie
- Mononeuropathie of polyneuropathie
- Diastolische bloeddruk boven de 90 mmHG
- Aanwezigheid van Hepatitis B reactanten in serum
- Arteriografische abnormaliteit
- Verhoogde ureum of serum creatinine waarden in het bloed
- Aanwezigheid van leukocyten filtraat in het biopt van de bloedvatwand

Een aanwezigheid van minstens drie van de criteria is nodig voor een verdenking op PAN (78).

Een biopt is nodig vanuit de aangetaste organen om een diagnose te kunnen stellen. Wanneer er verschillende organen aangetast zijn, moet de minst invasieve optie worden gekozen. Een biopt van de huid en de spieren wordt hierbij aanbevolen. Mocht dit niet succesvol zijn dan moet er een ultrasound gemaakt worden van de nieren en een biopt genomen worden van de lever. Dit is vanwege de hoge kans op het ontwikkelen van kleine aneurysma (94). Soms kan er PAN of een andere necrotische vasculitis onverwachts worden gediagnosticeerd bij een biopt van de temporale arterie als gevolg van verdenking van RCA (95).

Verder kan er gebruik worden gemaakt van een viscerale angiografie wanneer er een verdenking is van PAN en de histologische diagnose niet gesteld kan worden of er al symptomen wijzen op cardiale betrokkenheid en het falen van de interne organen. Als er andere karakteristieke veranderingen worden waargenomen kan de radioloog de diagnose stellen zonder een klinische of histologische context (96) (97).

6.2.2 De ziekte van Kawasaki

Herkenning Nederland

KD staat vermeldt in de NHG-standaard voor kinderen met koorts. Bij verdenking op KD moet doorverwezen worden naar de specialist, echter staat er verder over KD niks uitgelegd, behalve dat de koorts meer dan vijf dagen moet aanhouden (98). Bij KD moet er wel rekening mee gehouden worden dat het een aandoening is die alleen bij kinderen voorkomt, en daarom niet direct vergelijkbaar met RCA.

De classificatie criteria opgesteld door de American Heart Association in 2017 zijn te vinden in tabel 11. Wanneer iemand vier of vijf van deze symptomen heeft plus koorts die al vijf dagen aanhoudt dan krijgt een persoon de diagnose KD (99). De criteria worden gebruikt en zijn gemaakt door middel van een consensus van experts, maar zijn niet gevalideerd (100). Deze criteria kunnen ondersteund worden met laboratoriumonderzoek en echocardiografie, maar dit onderzoek is op zichzelf niet specifiek genoeg om de diagnose te kunnen stellen. Vandaar dat het als ondersteuning gebruikt kan worden (101). Uit onderzoek blijkt dat naast echocardiografie het Erythrocyet Sedimentatie ratio (ESR) gebruikt kan worden als ondersteuning van de diagnostische criteria.

Tabel 11: Classificatie criteria van KD (43)

Conjunctiva	-Bilateraal -Pijnloos -Niet exsudatief
Lymfadenopathie	-Cervicaal, normaliter > 1,5 cm -Gewoonlijk unilateraal
Huid uitslag	-Gewoonlijk maculopapulair
Uiteinde veranderingen	-Acute fase: erytheem en verhardingen van de handen en voeten. -Subacute fase: periunguale desquamatie kan optreden.
Muceuze veranderingen	-Rode (gescheurde) lippen. -Aardbeientong. -Diffuus erytheem van de orale mucosa of oropharynx

Diagnostische methoden Japan

Er worden veel verschillende technieken gebruikt gebaseerd op de klacht of afwijking die het best aansluit bij de techniek. In tabel 12 staan de technieken op een rij. De beslissing voor de juiste behandeling moet genomen worden op basis van de juiste kennis over de klachten van elke patiënt, en de resultaten die naar voren zijn gekomen uit de uitgebreide multimodale analyse door middel van de verschillende beeldvormende technieken (88). In tabel 12 wordt, per klasse beschreven in tabel 13, aangegeven welke diagnostische methode gebruikt moet worden om de correcte diagnose te kunnen stellen. De klassen, zoals weergegeven in tabel 13, geven weer in welke situatie er consensus is onder specialisten of de desbetreffende methodiek werkt bij de patiënt. Zoals te zien is in deze tabellen, is er in Japan veel onderzoek naar gedaan naar wanneer welke diagnostische methode gebruikt moet worden, als gevolg van de hogere incidentie van KD. Bij de diagnostische methoden wordt er naar de ernst van de klachten wordt gekeken die vervolgens per klasse gekoppeld worden aan een diagnosemethodiek. Deze systematische aanpak zou interessant kunnen zijn voor RCA, om te vergelijken welke methodieken bij RCA werken en of hier consensus over is onder specialisten.

Tabel 12: Indicaties van beeldvormende technieken bij de classificatie op basis van ernst van coronaire laesies door KD (107)

• Chest X ray		
▷ Class I	Severity classification	III, IV, V
▷ Class II	Severity classification	I, II
▷ Class III	None	
• Echocardiography/12-lead ECG at rest		
▷ Class I	Severity classification	I, II, III, IV, V
▷ Class II	None	
▷ Class III	None	
• Exercise ECG		
▷ Class I	Severity classification	III, IV, V
▷ Class II	Severity classification	I, II
▷ Class III	None	
• Holter ECG, signal-averaged ECG		
▷ Class I	Severity classification	IV, V
▷ Class II	Severity classification	I, II, III
▷ Class III	None	
• Body surface mapping, drug stress ECG, magnetocardiography		
▷ Class I	Severity classification	IV, V
▷ Class II	Severity classification	I, II, III
▷ Class III	None	
• Stress echocardiography, myocardial contrast echocardiography		
▷ Class I	Severity classification	IV, V
▷ Class II	Severity classification	I, II, III
▷ Class III	None	
• Myocardial perfusion scintigraphy		
▷ Class I	Severity classification	IV, V
▷ Class II	Severity classification	I, II, III
▷ Class III	None	
• Evaluation of myocardial fatty acid metabolism, evaluation of cardiac sympathetic nerve activity		
▷ Class I	Severity classification	V
▷ Class II	Severity classification	I, II, III, IV
▷ Class III	None	
• MRI, MDCT		
▷ Class I	Severity classification	IV, V
▷ Class II	Severity classification	I, II, III
▷ Class III	None	
• PET		
▷ Class I	Severity classification	V (b)
▷ Class II	Severity classification	I, II, III, IV, V(a)
▷ Class III	None	
• Cardiac catheterization		
▷ Class I	Severity classification	IV, V
▷ Class II	Severity classification	III
▷ Class III	Severity classification	I, II

MRI: magnetic resonance imaging, MDCT: multi-row detector computed tomography, PET: positron emission tomography

Tabel 13: Klassen voor consensus tussen experts

Class I	Conditions for which there is general agreement that the procedure is useful and effective.
Class II	Conditions for which there is a divergence of opinion regarding the usefulness/efficacy of a procedure.
Class III	Conditions for which there is general agreement that the procedure is not useful/effective and may in some cases be harmful.

6.3 Kleine vaten vasculitis

6.3.1 Granulomatose met Polyangiitis

Herkenning GPA

Voor GPA is er geen NHG-standaard beschikbaar. Bij GPA treden vaak algemene symptomen op waardoor het voor de huisarts lastig is om GPA te herkennen en als gevolg hiervan naar de juiste specialist door te verwijzen. De vasculitis stichting geeft aan dat dit door de zeldzaamheid van de aandoening komt en dat de algemene symptomen in veel gevallen door huisartsen behandeld worden als andere complicaties. Wanneer de behandeling niet aanslaat verwijzen de huisartsen door naar de specialist (102).

Er zijn twee verschillende classificatiesystemen, die hieronder besproken worden. Een biopsie bij GPA-patiënten laat veranderingen in het vet, mini abcessen en granulomatose infectie zien (103). Meestal wordt het biopsie afgenomen in de longen (104), maar door de ontwikkelingen in de radiologie is het mogelijk om meer gebieden te analyseren of een specifieke locatie voor het biopsie te kunnen bepalen (44).

GPA heeft een groot risico op levensbedreigende complicaties. Door vroege herkenning en de juiste diagnose kan er op tijd worden gestart met de behandeling om verdere progressie van de ziekte te voorkomen (105).

Classificatie criteria ACR

Er zijn vier criteria opgesteld:

- Urinesediment dat rode bloedcellen bevat
- Abnormale bevindingen op een röntgenfoto van de borst
- Zweren in de mond of neusafscheiding
- Ontstekingen in het biopsie

De aanwezigheid van twee criteria is nodig voor een verdenking op GPA (80).

Classificatie criteria ELK

Bij ELK staat de E voor oren, neus, keel en het bovenste deel van het respiratoire systeem, de L voor longen en de K voor de nieren. Hierbij worden ook de resultaten van de ANCA test gebruikt (44). Volgens dit systeem wordt elk probleem ondergebracht onder de categorieën E, L en K, dit in combinatie met de pathologie of een positieve cytoplasma ANCA test kan de diagnose GPA worden gesteld (106).

6.3.2 Microscopische Polyangiitis

Diagnoseproces Nederland

Voor MPA wordt de richtlijn voor diagnostiek kleine vaten vasculitis toegepast (107). Als patiënten voor langere tijd meerdere voorkomende beginsymptomen hebben en al helemaal in combinatie met een verhoogd BSE dan moet er gericht onderzoek naar worden verricht. De meest voorkomende klachten voor vasculitis zijn:

- Algemene malaise
- Febris
- Gewichtsverlies
- Vermoeidheid
- Verminderde eetlust
- Nachtzweeten

Als er ook orgaan specifieke verschijnselen zijn, wordt het vermoeden van vasculitis groter. De diagnose wordt eerst op histologische wijze gesteld. Mocht er nog onzekerheid zijn, dan zullen

manifestaties in andere organen moeten worden bekeken. Tabel 14 geeft weer welke onderzoeken worden toegepast bij welk orgaan (82).

Tabel 14: Diagnostische onderzoeken per orgaan (82)

Orgaan	Laboratorium	Aanvullend onderzoek	Biopsie
Huid	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline		Huid (HE, IF)
Longen	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline	Bronchoscopie, (HR-) CT-thorax, BAL, (CT-) Angiografie	Long (HE) m.b.v. VATS
Kno	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANCA	Scopie kno, X-sinus, CT-sinus	Neusslijmvlies (HE)
Nier	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline	Angiografie	Nier (HE, IF)*
Neurologie	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline	CZS: MRI hersenen met contrast toediening Liquor (cellen, eiwit, glucose, IgG), Cerebrale (MR)angiografie (zie hoofdstuk 9!)	Parenchym en leptomeningen
		PZS: EMG	Suralis (HE, IF) [†]
Oog	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, ANCA	Spleetlamp, oogdrukmeting, fluorescentie, ICG angiografie, ultrasonografie, CT-scan/MRI orbita	Biopsie
Koorts/ gewichtsverlies/ malaise [‡]	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment		
Artritis/ artralgie/ myopathie	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline		Spierbiopsi [°]
Darm (infarct, rec. bloedingen, rec. ulcera)	Bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline	Scopie, angiografie [§]	Biopsie (HE)
Tractus circulatorius	bse, CRP, bloedbeeld, totaal eo's, creatinine, creatinineklaring, leverenzymen, CK; Urine: proteïnurie, sediment; ANF, indien positief as-DNA en as-ENA, IgM-RF, as-CCP, ANCA, C3, C4, cryoglobuline	Angiografie, MRI/MRA	

* geen nierbiopsie bij verdenking Polyarteritis nodosa (PAN)

[†] N. suralis biopsie alleen indien EMG afwijkend

[‡] verder onderzoek alleen geïndiceerd als afwijkende aanvullende kliniek of bij afwijkende laboratorium screening zoals gemeld

[°] spierbiopsieindicatie bij myopathie of als blind biopsie bij sterke verdenking vasculitis (i.h.b. zie hoofdstuk myopathie/myalgieën)

[§] angiografie md alleen bij verdenking polyarteritis nodosa (PAN)

Diagnoseproces Verenigd Koninkrijk

De eerdergenoemde ANCA-methode draagt bij aan de diagnostisering van vasculitis en is waarschijnlijk deels verantwoordelijk voor de gemeten verhoging van de prevalentie in de primaire systemische vasculitiden. Daarom wordt deze methode ook gebruikt bij het diagnosticeren van MPA (108). Op zich is de ANCA-methode niet voldoende om als diagnostisch middel te gebruiken. Wanneer de ANCA test positief is zal er een biopsie afgenomen moeten worden om te kunnen bevestigen dat het om MPA gaat. Het afnemen van biopsies wordt echter wel alleen gedaan als er abnormale bevindingen zijn in de organen die zichtbaar gemaakt zijn door laboratoriumtests of beeldvormende technieken.

In het Verenigd Koninkrijk hebben de huisartsen een poortwachtersfunctie voor de secundaire zorg en leveren de meeste primaire zorg (109). Als een huisarts een vermoeden heeft dat neigt naar MPA, worden er naast de ANCA test de volgende acties uitgevoerd (110):

- Er wordt door middel van de medische geschiedenis van de patiënt gekeken of er al eerder MPA-symptomen zijn opgetreden.
- Er wordt een analyse van de urine uitgevoerd om te kijken of er een verhoogde hoeveelheid rode bloedcellen en eiwitten in de urine aanwezig is.
- Er wordt gebruik gemaakt van beeldvormende technieken zoals CT of MR scans, zodat abnormaliteiten opgespoord kunnen worden in aangetaste gebieden zoals bijvoorbeeld de longen.

De CT of MRI-scan kan alleen veranderingen in de bloedvaten laten zien en geen MPA onderscheiden.

6.3.3 Eosinofiele Granulomatose met Polyangiitis

Herkenning EGPA

Bij EGPA is geen NHG-standaard beschikbaar. De vasculitis stichting geeft aan dat de symptomen van EGPA eerst geschaard worden onder allergieën als hooikoorts en astma. Als er jarenlang meerdere vormen van allergieën optreden is dit een teken voor een specialist om bloedonderzoek te gaan doen (111).

Een arts kijkt in het diagnoseproces van EGPA of ten minste vier van de onderstaande zes kenmerken, opgesteld door de ACR, aanwezig zijn:

- Astma
- Eosinofilie
- Neuropathie
- Longinfiltraten
- Afwijkingen aan de neusbijholten
- Eosinofiele vasculitis

Hierbij kijkt de arts of de eosinofilie boven 10 procent is, aangezien dit kenmerkend is voor patiënten met EGPA. Dit kan oplopen tot 75 procent van het aantal cellen in het perifere bloed. Via röntgenopnamen van de borstkas wordt er gekeken naar infiltraten en pneumonitis. Door middel van weefselbiopsies kijkt men verder naar eosinofilie en of er necrotiserende vasculitis aanwezig is in de kleine tot middelgrote bloedvaten, hierbij wordt er ook gekeken naar de aanwezigheid van necrotische granulomateuze inflammatie (84).

6.4 Verbetermogelijkheden

Een aantal aanbevelingen voor vasculitiszorg in de toekomst kwamen naar voren in de literatuur. Deze zullen in deze paragraaf behandeld worden.

Aanbevelingen Zweden

Vanuit de Zweedse vereniging voor reumatologie zijn er in 2018 door een werkgroep voorstellen gedaan om naast de huidige richtlijnen ook een systeem op te stellen voor het managen van het ziekteverloop. Hierin wordt genoemd het belang van het tijdig starten van de behandeling, dus niet te wachten op het resultaat van de uitkomst van het biopt van de temporale arterie. Verder bevelen ze het gebruik van een uitgebreidere classificatie van de ACR aan, zoals die eerder al is besproken (90). Hierin worden ook de kaakpijn, gevoeligheid aan de extra craniale arteriën, het c-reactieve proteïne en de nieuwe beeldvorming meegenomen.

Aanbevelingen RCA fast tracks

Sinds 2012 is er gekeken naar snellere zorgpaden voor RCA (112). Een mogelijkheid is het inzetten van ultrasound om een eerdere diagnose te kunnen stellen bij patiënten waarbij een vermoeden is van RCA (18). Er zijn dan bepaalde klachten waar de huisarts naar moet kijken om een verdenking van RCA te kunnen vaststellen. Dit zijn:

- Nieuwe lokale hoofdpijn
- Abnormale temporale arteriën
- Visus problemen
- Onduidelijke infectie signalen
- Ischemia in de bovenste ledematen of kaakpijn.
- Symptomen van polymyalgia rheumatica

Als dit het geval is kan dit binnen 24 uur door een specialist worden gezien, het liefst dezelfde dag nog. In de meest ideale situatie maakt dezelfde reumatoloog de ultrasound, een overzicht van de medische geschiedenis en een klinisch onderzoek (113). Als de ultrasound positief is, zonder een klinische verdenking, kan er wel RCA worden vastgesteld (18). Het voordeel hiervan is dat er al gestart kan worden met de glucocorticoïd behandeling en er geen vertraging wordt opgelopen door diagnostische testen (114). De gevolgen van deze fast tracks zijn een vermindering van blindheid en inpatient dagen en een hogere kosteneffectiviteit. Uit twee verschillende onderzoeken komen er verschillende percentages van de afname van het optreden van blindheid terug door de verschillende cohorten die zijn gebruikt: een afname van 37 tot 9 procent (115) en van 19 tot 2 procent (18).

Waarschijnlijkheidsscore als ondersteuning bij diagnose van RCA

Vanuit een onderzoek, uitgevoerd door Laskou et al. is de volgende waarschijnlijkheidsscore opgesteld op basis van klinische expertise en ervaring vanuit het runnen van een fast track. Op basis van de verschillende factoren genoemd in tabel 15, krijgt een patiënt een score toegewezen. Hoe hoger de score, hoe hoger de verdenking op RCA. De betrouwbaarheid en validiteit van deze waarschijnlijkheidsscore is op basis van een retrospectief cohort van 122 personen getest. Bij een score van 10 of hoger is er een verdenking van RCA. 88.4 procent van de populatie is correct geclassificeerd aan de hand van de waarschijnlijkheidsscore. Dit resulteert in een sensitiviteit en specificiteit van 95.7 en 86.7 procent.

Tabel 15: RCA waarschijnlijkheidsscore (GCAPS) (116)

Weightage	-3	0	+1	+2	+3
Demographics					
Age (years)		≤49	50-60	61-65	≥66
Sex			M	F	
Duration					
Onset of symptoms		>24 weeks	12-24 weeks	6-12 weeks	<6 weeks
Laboratory					
CRP		0-5 mg/L	6-10 mg/L	11-25 mg/L	≥25 mg/L
Symptoms					
Headache		N	Y		
Polymyalgic		N		Y	
Constitutional		N	Single		Combination
Ischaemic		N			Y
Signs					
Visual (AION, CRAO, Field loss, RAPD)		N			Y
TA abnormality		N	Tenderness	Thickening	Pulse loss
Extra-cranial artery abnormality		N	Thickening	Bruit	Pulse loss
Cranial nerve palsy		N			Y
Alternative					
Infection		Y			
Cancer		Y			
Systemic Rheumatic diseases		Y			
Head and neck pathology		Y			
Other		Y			
Total score					

Vanuit eerder onderzoek is de weging van de verschillende factoren vastgesteld. Een hogere leeftijd, het vrouwelijk geslacht, een kortere periode van symptomen en acute RCA geven een hogere waarschijnlijkheidsscore.

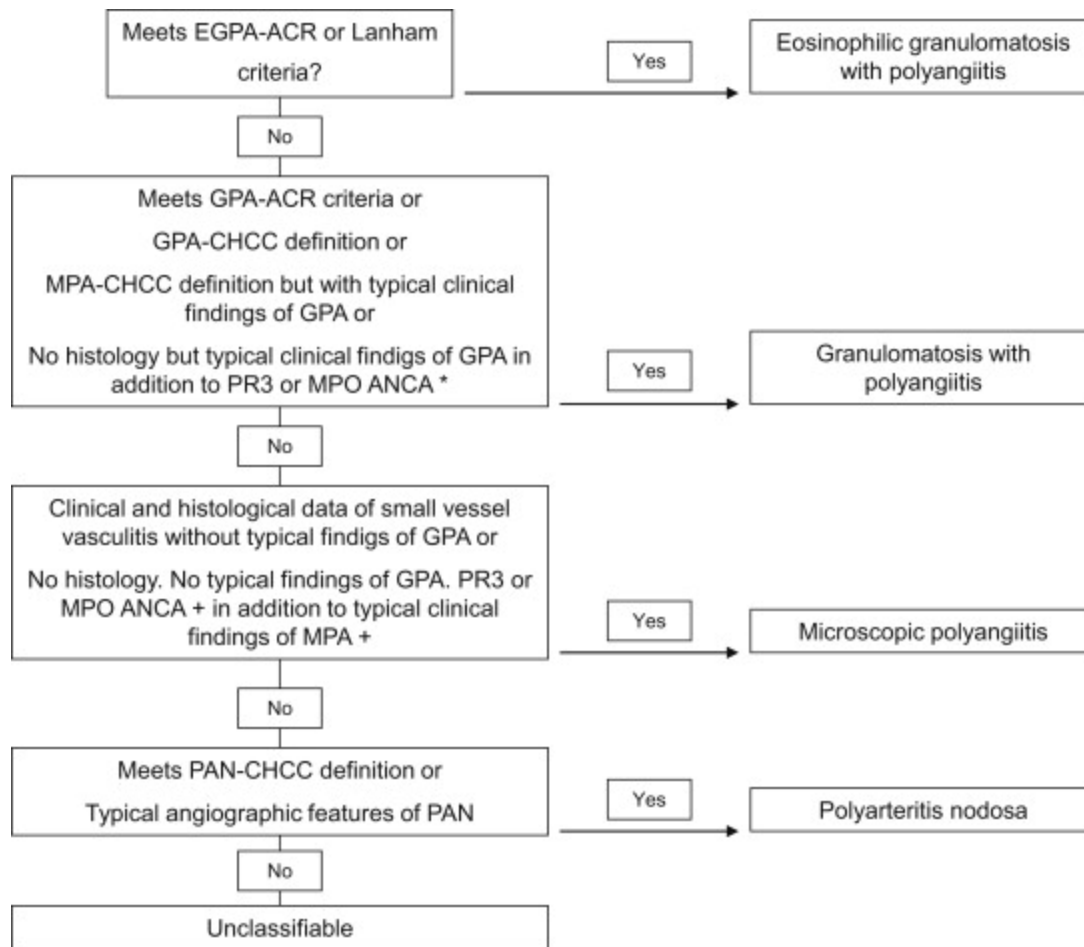
Aanbevelingen ANCA geassocieerde vasculitis

In 2009 zijn er vanuit de European League Against Rheumatism (EULAR) aanbeveling gekomen voor het managen van ANCA- geassocieerde vasculitis. Hieruit zijn 15 aanbevelingen gekomen, vijf hiervan zijn relevant voor het diagnose proces.

Het eerste advies is dat patiënten worden geholpen door goede samenwerking met expertisecentra. Langdurige follow-up en snelle toegang tot een specialist zijn het belangrijkste voor de patiënt. Verder wordt er geadviseerd om bipten te gebruiken bij het stellen van een nieuwe of herhaalde diagnose. Het periodiek bekijken van het cardiovasculair risico van patiënten wordt aangeraden. Ook moeten patiënten duidelijk geïnformeerd worden over hun ziekte, de mogelijke behandelingen, de risico's en de lange en korte termijn gevolgen. Als laatste moet er na de diagnose de impact van co-morbiditeit beoordeeld worden. Patiënten moeten dan ook geïnformeerd worden over deze mogelijke aandoeningen (117).

Aanbeveling combinatie diagnose

De EULAR heeft een aantal schema's opgesteld voor artsen om onderscheid te kunnen maken tussen geassocieerde aandoeningen. Hierin worden de ACR, de CHCC-criteria, ANCA testen, markers van vaatontstekingen en klinische, laboratorium, neurofysiologische en beeldvormende testen samengevoegd (97). Een voorbeeld hiervan is een stroomschema dat voor specialisten overzichtelijk is en hen ondersteunt bij het stellen van een diagnose, zoals weergegeven in figuur 5. De vraag die hierdoor naar voren komt is of een soortgelijk stroomschema ook voor RCA opgesteld zou kunnen worden.



Figuur 5: Stroomschema, onderscheid tussen vasculitiden (97)

Aanpassing diagnostische methode EGPA

In 2017 is er een nieuwe consensus bereikt tijdens de CHCC over de diagnostische criteria voor EGPA waarbij er een beter onderscheid gemaakt kan worden tussen MPA, GPA en EGPA door middel van ANCA testen (118). In plaats van kijken naar de hierboven genoemde zes criteria wordt er naar negen criteria gekeken waarbij het voldoen aan vijf of meer criteria bij een persoon leidt tot een diagnose. Om sensitiviteit te vergroten is er sprake van een tweede test bij negatieven waarbij toch een hoog klinisch vermoeden bestaat om de fout-negatieven te verminderen. Om de specificiteit te verhogen kan er een tweede test gedaan worden wanneer er een relatief lage hoeveelheid antilichamen aanwezig is (118). De vraag is of een tweede test, in de vorm van bijvoorbeeld een tweede TAB, bij RCA ook zou werken op basis van een hoog klinisch vermoeden.

7. Conclusies

In de introductie zijn twee onderzoeksvragen opgesteld. Deze vragen zullen bij hun respectievelijke paragraaf beantwoord worden.

7.1 Eerste onderzoeksvraag

De eerste vraag was als volgt opgesteld: *“Is er in Nederland ook sprake van vertraging, en wat is de reden van deze vertraging tussen het optreden van de eerste symptomen en de herkenning van RCA bij patiënten in de eerstelijnszorg?”* Deze is opgedeeld in drie subvragen voor de resultatenanalyse.

Ten eerste: *“Is er sprake van vertraging?”* Ja er is sprake van vertraging. De mediaan van de totale vertraging is 16.5 weken vanaf symptoomoptreding tot diagnose in de ZGT Almelo.

Ten tweede: *“Waar treedt deze vertraging op?”* In de drie periodes van het diagnoseproces is er sprake van vertraging; Patiënt-vertraging (mediaan: 5.5 weken), Huisarts-vertraging (mediaan: 3 weken) en de Specialist-vertraging (mediaan: 1 week).

Ten derde: *“Wat is de reden van deze vertraging?”* Voor de Patiënt-vertraging komt dit door onder andere klachten onderschatting door zowel de huisarts als de patiënt. Dit is ook bevestigd vanuit de vragenlijsten, zoals benoemd in hoofdstuk 6.1.2. Als de klachten niet acuut zijn loopt een patiënt er langer mee rond voordat de huisarts geraadpleegd wordt.

Bij de Huisarts-vertraging kwam het volgende naar voren: Vijf van de elf patiënten moesten terug komen bij de huisarts voor een tweede bezoek. Dit geeft ook aan dat de klachten onderschat worden door de huisarts en dat de huisarts in dit geval er een periode overheen laat gaan waarin de klachten kunnen verergeren. Ook hadden drie patiënten dezelfde huisarts. Bij alle drie de patiënten heeft de huisarts RCA niet herkend. Onduidelijk is of de terugkoppeling van de diagnose van de eerste patiënt vanuit de ZGT goed is doorgekomen. Er wordt namelijk verwacht dat, wanneer dit het geval zou zijn, de huisarts eerder de symptomen koppelt aan RCA, aangezien deze drie patiënten ook tussen 2016 en 2018 gediagnosticeerd zijn. Twee van deze patiënten hadden soortgelijke symptomen en leeftijd bij diagnose. De derde patiënt lag qua leeftijd onder de verhoogd risico klasse. Deze persoon had een leeftijd van 44 jaar bij diagnose, deze patiënt gaf zelf ook aan dat er door de leeftijd niet gelijk aan RCA werd gedacht.

De Specialist-vertraging laat zien dat patiënten gemiddeld twee of drie afdelingen bezoeken voordat de diagnose gesteld wordt bij de reumatologie. In vijf van de tien gevallen heeft de huisarts niet naar de reumatoloog verwezen. Dit leidt tot Specialist-vertraging. Aangezien de vertraging in de ZGT niet hoog is, kan het zo zijn dat deze afdelingen binnen één week bezocht zijn en er ook in deze week gediagnosticeerd is. In de ZGT valt er niet veel winst meer te behalen.

Het herhalen van de symptomen van de bij RCA geassocieerde aandoeningen door de reumatoloog zorgt ervoor dat patiënten deze eerder herkennen en eerder de huisarts of specialist raadplegen wanneer deze optreden. Dit leidt tot snellere herkenning van RCA en een verkleining van de Patiënt-vertraging. Dit werd aangedragen door een patiënt die in twaalf jaar na de diagnose PMR nooit opnieuw gehoord had op welke symptomen gelet moest worden voor RCA.

7.2 Tweede onderzoeksvraag

De tweede vraag, voor het literatuuronderzoek: *“Hoe verhoudt het diagnoseproces in de vasculitis zorg in Nederland, of vergelijkbare landen, zich tot andere landen en kan dit zorgen voor verbetering van de vroege herkenning van RCA in Nederland?”* Eerst wordt er gekeken naar de algemene conclusies, vervolgens de diagnosemethoden en aanbevelingen vanuit andere ziektebeelden en dan RCA specifiek.

7.2.1 Vasculitis algemeen

Vanuit de EULAR zijn er in 2009 aanbevelingen gekomen voor alle ANCA-geassocieerde vasculitis. Twee daarvan zouden ook toepasbaar kunnen zijn in het diagnoseproces van RCA.

De eerste is dat het diagnosticeren in expertisecentra gebeurt, zodat patiënten snel bij een specialist terecht kunnen. Dit is ook van toepassing voor RCA, aangezien een snelle diagnose nodig is voor verminderde kans op blindheid.

Ten tweede is het belangrijk dat patiënten duidelijke uitleg krijgen over hun aandoening. Ook moeten de gevolgen van de ziekte duidelijk zijn voor de patiënt. Zoals de mogelijkheid van het optreden van co-morbiditeit, bijvoorbeeld iemand met PMR die alert moet zijn op symptomen van RCA.

7.2.2 Diagnostische methodes of aanbevelingen van andere ziektebeelden

Voor de necrotische vasculitiden zijn drie verschillende classificatiesystemen gecombineerd in een stroomschema om op deze manier makkelijker deze te kunnen vergelijken en duidelijker vergelijkbare aandoeningen te kunnen onderscheiden tijdens het diagnose proces. Door het combineren van de ACR criteria met extra diagnostische waarden zou er ook iets vergelijkbaars kunnen worden opgesteld voor PMR, LV-RCA en C-RCA om zo het onderscheid duidelijker te maken voor de huisarts.

Voor de SVV is er een Nederlandse zorgstandaard opgesteld waarin weergegeven staat welk laboratorium en aanvullend onderzoek geadviseerd wordt per symptomatisch gebied. Hierdoor kan de diagnose gesteld worden op basis van de gebieden waar de ziekte zich manifesteert. Dit zou ook voor PMR en RCA opgesteld kunnen worden om de klachten in verschillende gebieden te kunnen herleiden tot een diagnose. Dit zou de huisarts handvatten kunnen geven in het herkenningsproces door in de NHG-standaard voor PMR en RCA te staan.

7.2.3 RCA specifieke aanbevelingen

Vanuit Zweden zijn er in 2018 aanbevelingen gekomen vanuit hun nieuwe RCA zorgstandaard. Hieruit kwam onder andere naar voren dat hun uitgebreide ACR-classificatie meer handvatten geeft aan bijvoorbeeld de huisarts. Ook kan MRI in combinatie met PET/CT in de toekomst veelbelovend zijn voor het diagnoseproces.

In 2012 is er gekeken hoe de zorgpaden van RCA kunnen worden versneld tot zogenaamde fast tracks. Snellere verdenkingen, verwijzingen en het inzetten van de Doppler ultrasound leveren tijdswinst op. De huisarts kan met zijn verdenking baseren op de volgende criteria:

- Nieuwe lokale hoofdpijn
- Abnormale temporale arteriën
- Visus problemen
- Onduidelijke infectie signalen
- Ischemia in de bovenste ledematen of kaakpijn.
- Symptomen van polymyalgia rheumatica

In vergelijking met de ACR criteria wordt hierbij de leeftijd weggelaten en is naast de bezinkingssnelheid ook de CRP meegenomen. Als dit het geval is kan er binnen 24 uur een specialist worden bezocht en op dat moment wordt er gelijk een ultrasound gemaakt, een klinisch onderzoek uitgevoerd en gekeken naar de medische geschiedenis. Als de Doppler Ultrasound positief is kan de diagnose RCA worden gesteld. Hierdoor kan er eerder gestart worden met de medicatie en wordt het risico op verergering van klachten verminderd. De gevolgen van een fast track zijn vermindering van blindheid, inpatient dagen en kosten.

De waarschijnlijkheidsscore opgesteld door Laskou et al. kan gebruikt worden als ondersteuning bij de verdenking van RCA. De factoren waarvoor geen laboratorium en beeldvormende onderzoeken gedaan moeten worden, zouden ook door de huisarts gezien kunnen worden. Op basis van deze factoren kan een huisarts de verdenking van RCA bevestigen en kan er eerder doorverwezen worden.

Vanuit vergelijkbare aandoeningen en andere landen kan er worden geconcludeerd dat, door middel van andere soort zorgpaden en rekening te houden met geassocieerde aandoeningen, een verbetering in de herkenning van RCA in Nederland mogelijk is.

8. Discussie

In eerste instantie zou het onderzoek gedaan worden aan de hand van minimaal drie focusgroep gesprekken met patiënten en drie focusgroep gesprekken met huisartsen. Helaas moest door CoViD-19 de onderzoeksopzet gewijzigd worden. Door middel van het afnemen van vragenlijsten en telefonische interviews bij patiënten is er geprobeerd om weer te geven of er vertraging optreedt tussen symptoomoptreding van RCA en de diagnose door de specialist. Daarnaast zijn de diagnoseprocessen in de vasculitiszorg in Nederland en andere landen vergeleken door middel van een literatuurstudie. Het onderzoek bevat een aantal discussiepunten die in dit hoofdstuk besproken zullen worden.

Aangezien bij aanvang van het onderzoek al duidelijk was dat er geen informatie vanuit zorgpersoneel beschikbaar zou zijn, is er gekozen om een bredere onderbouwing te creëren aan de hand van een literatuurstudie. Door middel van de vragenlijsten is er gekeken of vertraging überhaupt optreedt bij RCA in Nederland en wat de oorzaken hiervan zouden kunnen zijn. De literatuurstudie heeft daarnaast een aantal interessante aanbevelingen naar voren gebracht die ook tot vermindering van vertraging zouden kunnen leiden. Dit maakt het onderzoek breder dan de originele opzet. Naast de vertraging en oorzaken is er nu ook wereldwijd gekeken naar mogelijke oplossingen voor het verminderen van vertraging in het diagnoseproces. Bij de originele opzet zou er enkel naar de huisartsen en patiënten rondom de ZGT Almelo gekeken zijn. Waarbij er een onderzoeksverslag naar voren zou komen die alleen voor de ZGT Almelo relevant zou zijn.

8.1 Vragenlijsten

De onderzoekspopulatie is klein. Door middel van een grotere groep kunnen er misschien nog andere oorzaken van vertraging worden gevonden en kan er beter gekeken worden hoe vaak klachten voorkomen. Verder bestaat de onderzoekspopulatie enkel uit patiënten vanuit de ZGT Almelo, waardoor dit onderzoek niet generaliseerbaar is voor heel Nederland. Ook kan er sprake zijn van een recall bias, aangezien er gevraagd wordt naar gebeurtenissen van een paar jaar terug. Het is geprobeerd om deze zo klein mogelijk te houden, door onder andere de telefonische interviews en de patiënten te adviseren om de gegeven antwoorden met naasten te bespreken. Door patiënten te vragen die net gediagnosticeerd zijn zou je de recall bias kunnen verminderen. Uit de telefonische interviews bleek wel dat patiënten het diagnoseproces goed voor de geest wisten te halen, omdat het veel invloed heeft gehad op hun leven.

Bij dit onderzoek zijn geen vragenlijsten en interviews afgenomen bij huisartsen en specialisten door de overheidsmaatregelen als gevolg van CoViD-19. Door ook vragenlijsten en interviews af te nemen bij huisartsen en specialisten, kan het perspectief van de huisarts en de specialist meegenomen worden. Op deze manier kan er een beter beeld worden geschetst, aangezien de patiënt niet alles mee krijgt wat er op de achtergrond speelt, zoals communicatie

tussen huisartsen en specialisten. Deze informatie is, als gevolg van wijzigingen, in dit onderzoek ook niet meegenomen.

Een aantal vragenlijsten waren niet volledig of op correcte wijze ingevuld. De informatie die patiënten er bijvoorbeeld naast hadden geschreven of extra hadden toegevoegd kon gebruikt worden om niet beantwoorde vragen te kunnen beantwoorden. Dit is de interpretatie van de onderzoekers. Het is niet helemaal zeker of dit ook representatief is voor de ervaring van de patiënt. De notities van de aanpassingen zijn te vinden in het logboek.

Er is gekozen voor het gebruiken van de mediaan in plaats van het gemiddelde als gevolg van de kleine respons van 6 personen, en de grote spreiding tussen de waarden. Het zou kunnen dat deze spreiding wel representatief is voor de Nederlandse populatie. In dit geval zou het beter zijn om het gemiddelde te gebruiken, echter is hier geen informatie over bekend. Bij een grotere respons zou het gemiddelde de mediaan benaderen, hetgeen ook een reden is waarom er bij deze kleine respons gekozen is voor het gebruik van de mediaan.

8.2 Literatuurstudie

Er zal nog meer onderzoek gedaan moeten worden in Nederland naar de prevalentie en de incidentie van RCA en de zes geselecteerde vasculitiden, aangezien men hierdoor ook nog meer zou kunnen leren over groepen waarbij RCA in Nederland meer en vaker voorkomt. Verder zijn er vooral Europese cijfers bekend en is de epidemiologie nog niet wereldwijd bekend.

Ook is er in de literatuur alleen gekeken naar waar de aandoening het meeste voorkomt, als gevolg van de verwachting dat er door een hogere prevalentie en incidentie meer bekendheid is over de aandoening en er hierdoor duidelijkere richtlijnen zijn als gevolg van meer medische kennis. In theorie zou het ook zo kunnen zijn dat er in landen waar het minder vaak voorkomt ook goede aanbevelingen geformuleerd kunnen worden. Deze zijn nu niet meegenomen.

In de literatuurstudie zijn de diagnoseprocessen van de vasculitiden in Nederland vergeleken met andere landen. Hierbij blijft de vraag of de aanbevelingen en diagnoseprocessen die uit deze landen naar voren komen ook toepasbaar zijn bij de Nederlandse vasculitis diagnosticering. Bij Japan kwam bijvoorbeeld al naar voren dat er een overschot aan specialisten is. Veel van deze specialisten gaan als gevolg hiervan aan het werk als huisarts. Een discussiepunt dat hierbij naar voren komt is dat deze huisartsen niet vergelijkbaar zijn met de Nederlandse huisartsen, aangezien deze een specifieke huisartsenopleiding hebben gehad.

Een ander discussiepunt dat naar voren komt is dat er gekeken is naar vasculitiden, met het oog op bruikbare inzichten in het diagnoseproces van RCA. Het is echter niet zeker of deze inzichten bruikbaar en toepasbaar kunnen zijn bij het diagnoseproces van RCA. Onder andere door deze reden is er gekozen om het diagnoseproces van zes verschillende vergelijkbare vasculitiden te bestuderen en op deze manier zoveel mogelijk bruikbare informatie te kunnen vergaren.

RCA is erg zeldzaam en heeft redelijk algemene symptomen, hetgeen naar voren kwam in de resultaten van dit onderzoek. Dit maakt het voor huisartsen ook lastig om deze aandoening te herkennen wanneer ze er nog niet eerder mee in aanraking zijn gekomen. Maar zelfs als een huisarts er vaker mee in aanraking is gekomen betekent dit nog niet dat de aandoening eerder herkend wordt zoals naar voren kwam in de vragenlijst. De NHG-standaard van RCA is niet op zichzelf staand en het maken van een kwalitatieve op zichzelf staande standaard kost tijd. Wel zou dit leiden tot meer bekendheid van RCA onder de Nederlandse huisartsen.

In de introductie is de vertraging genoemd zoals onderzocht door Prior et al.: De diagnose van C-RCA wordt gemiddeld pas na 7.7 weken gesteld en de diagnose van LV-RCA gemiddeld pas na 17.6 weken. Uit de resultaten van de vragenlijst blijkt de totale vertraging, kijkend naar de mediaan, 16.5 weken in de onderzoekspopulatie. Dit is lager dan de vertraging van Prior et al. Dit

is opmerkelijk, aangezien de populatie bestaat uit 2 LV-RCA patiënten en 9 C-RCA patiënten. Op basis van de grotere hoeveelheid C-RCA patiënten ten opzichte van LV-RCA patiënten zou de verwachting eerder zijn dat de vertraging tegen de 7.7 weken aan zou liggen.

De waarschijnlijkheidsscore zoals opgesteld door Laskou et al. is getest bij een retrospectief cohort van 122 patiënten. De vraag is of dit representatief genoeg is om het te generaliseren naar de totale patiëntenpopulatie. Om hier zeker van te zijn zal deze waarschijnlijkheidsscore vaker getest moeten worden alvorens hij algemeen toegepast kan worden.

9. Aanbevelingen

Op basis van de resultaten van het onderzoek kunnen er een aantal aanbevelingen voor de RCA zorg in de huisartsenzorg, de ZGT en Nederland gedaan worden.

Er is geen NHG-standaard voor RCA. RCA staat op dit moment beschreven als onderdeel van de NHG-standaard van PMR. Als RCA een zelfstandige NHG-standaard krijgt waarin PMR opgenomen staat als associatie met RCA dan is het voor huisartsen direct zichtbaar dat ze naast de ene aandoening ook moeten letten op de andere aandoening, en kan de associatie tussen PMR en RCA beide kanten op gegeven worden.

Aan deze NHG-standaard van RCA kunnen twee stroomschema's toegevoegd worden:

- Een stroomschema waarin vanuit de klachten wordt gekeken naar de diagnose mogelijkheden
- Een stroomschema met RCA dat alle geassocieerde aandoeningen en de verschillende selectiecriteria voor deze aandoeningen bevat.

Op deze manier kan er een duidelijk onderscheid gemaakt worden tussen LV-RCA, C-RCA en PMR. Vervolgens zou de huisarts gemakkelijker aan RCA kunnen denken en RCA dus eerder kunnen herkennen wat tot snellere doorverwijzing naar de reumatologie leidt.

Verder zouden de artsen in de ZGT, bij RCA of een geassocieerde aandoening, duidelijk aan de patiënt kunnen uitleggen op welke symptomen zij moeten letten in verband met co-morbiditeit en dit ook blijven herhalen bij consulten. Dit kan ervoor zorgen dat de patiënt eerder aan de bel trekt wanneer deze klachten optreden en dus de vertraging bij deze geassocieerde aandoening verkleint.

Als laatste kan er vanuit de ZGT worden gekeken naar de wijze van terugkoppeling over de diagnose naar de huisarts, zodat de huisarts bij een volgende patiënt eerder de verdenking van RCA kan uiten.

De waarschijnlijkheidsscore van Laskou et al. kan getest worden in de ZGT om te weergeven of de sensitiviteit en specificiteit in Nederland even hoog is. Daarna zou er gekeken kunnen worden of de waarschijnlijkheidsscore opgenomen kan worden in de NHG-standaard van RCA.

Afsluitend is het advies van de onderzoekers dat er, om meer te kunnen zeggen over RCA, aanvullend onderzoek vereist is naar de prevalentie en incidentie van RCA in Nederland. Dit houdt in dat er een onderzoek gedaan zal moeten worden waarbij meerdere ziekenhuizen betrokken zijn in verschillende regio's van het land. Op deze manier wordt het duidelijk of de vertraging die in dit onderzoek geconstateerd is, daadwerkelijk representatief en generaliseerbaar is voor de Nederlandse RCA zorg.

10. Referentielijst

1. Prior JA, Ranjbar H, Belcher J, Mackie SL, Helliwell T, Liddle J, et al. Diagnostic delay for giant cell arteritis - a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2017 Jun 28 [cited 2020 Mar 9];15(1):120. Available from: <http://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-017-0871-z>
2. Watts R a. 2. Epidemiology of giant cell arteritis: a critical review. *Rheumatology* [Internet]. 2014 Jul 22 [cited 2020 Mar 11];53(suppl 2):i1–2. Available from: https://academic.oup.com/rheumatology/article/53/suppl_2/i1/1819797
3. Petri H, Nevitt A, Sarsour K, Napalkov P, Collinson N. Incidence of Giant Cell Arteritis and Characteristics of Patients: Data-Driven Analysis of Comorbidities. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2020 Jun 17];67(3):390–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.22429>
4. Dejaco C, Brouwer E, Mason JC, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Current challenges and opportunities. Vol. 13, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2017. p. 1–15.
5. Dejaco C, Duftner C, Dasgupta B, Matteson EL, Schirmer M. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: Management of two diseases of the elderly. Vol. 7, *Aging Health*. Future Medicine Ltd London, UK ; 2011. p. 633–45.
6. Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Polymyalgia rheumatica en arteriitis temporalis [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-polymyalgia-rheumatica-en-arteriitis-temporalis>
7. Nesher G, Berkun Y, Mates M, Baras M, Nesher R, Rubinow A, et al. Risk Factors for Cranial Ischemic Complications in Giant Cell Arteritis [Internet]. Vol. 83, *Medicine*. 2004 [cited 2020 Mar 5]. p. 114–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028965>
8. Dejaco C, Duftner C, Buttgerit F, Matteson EL, Dasgupta B. The spectrum of giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: Revisiting the concept of the disease. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2017;56(4):506–15.
9. Marie I, Proux A, Duhaut P, Primard E, Lahaxe L, Girszyn N, et al. Long-term follow-up of aortic involvement in giant cell Arteritis: A series of 48 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009 May;88(3):182–92.
10. Mayo Foundation for Medical Education and research. Abdominal aortic aneurysm [Internet]. 2020. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/abdominal-aortic-aneurysm/symptoms-causes/syc-20350688>
11. Evans JM, Bowles CA, Bjornsson J, Mullany CJ, Hunder GG. Thoracic aortic aneurysm and rupture in giant cell arteritis. a descriptive study of 41 cases. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1994 Oct 1 [cited 2020 Mar 11];37(10):1539–47. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780371020>
12. Cimmino MA. SP0151 Clinical Diagnosis of Large Vessel Vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jun 1;75(Suppl 2):37.2–37.
13. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: Evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis*. 2002 Apr 1;61(4):290–7.
14. Suter LG, Fraenkel L, Holmboe ES. What factors account for referral delays for patients with suspected rheumatoid arthritis? *Arthritis Care Res* [Internet]. 2006 Apr 15 [cited 2020 Mar 24];55(2):300–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.21855>

15. Salvarani C, Cimino L, Macchioni P, Consonni D, Cantini F, Bajocchi G, et al. Risk factors for visual loss in an Italian population-based cohort of patients with giant cell arteritis. *Arthritis Care Res* [Internet]. 2005 Apr 15 [cited 2020 Mar 5];53(2):293–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15818722>
16. Cleveland Clinic. Anterior Ischemic Optic Neuropathy (AION) [Internet]. 2020 [cited 2020 Mar 3]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/15770-anterior-ischemic-optic-neuropathy>
17. oogartsen.nl. Oogzenuw-infarct (AION, ooginfarct hersenzenuw, arteritis temporalis, uitval oogzenuw) [Internet]. [cited 2020 Mar 5]. Available from: https://www.oogartsen.nl/oogartsen/zenuwen_oogkas/oogzenuw_infarct/
18. Diamantopoulos AP, Haugeberg G, Lindland A, Myklebust G. The fast-track ultrasound clinic for early diagnosis of giant cell arteritis significantly reduces permanent visual impairment: towards a more effective strategy to improve clinical outcome in giant cell arteritis? *Rheumatology* (Oxford) [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Mar 3];55(1):66–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26286743>
19. Vodopivec I, Rizzo JF. Ophthalmic manifestations of giant cell arteritis [Internet]. Vol. 57, *Rheumatology* (United Kingdom). 2018 [cited 2020 Mar 14]. p. ii63–72. Available from: https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/suppl_2/ii63/4898139
20. Seetharaman M. Giant Cell Arteritis (Temporal Arteritis): Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/332483-overview#a6>
21. Hunder GG, Bloch DA, Michel BA, Stevens MB, Arend WP, Calabrese LH, et al. THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY 1990 CRITERIA FOR THE CLASSIFICATION OF GIANT CELL ARTERITIS. 1990;1122–8.
22. Nationale Vereniging ReumaZorg Nederland. Knelpunten bij reuscelarteriitis (RCA) en polymyalgia rheumatica (PMR) [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://reumazorgnederland.nl/knelpunten-bij-reuscelarteriitis-rca-en-polymyalgia-rheumatica-pmr/>
23. Rubenstein E, Maldini C, Gonzalez-Chiappe S, Chevret S, Mahr A. Sensitivity of temporal artery biopsy in the diagnosis of giant cell arteritis: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology* [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 30]; Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31529073/>
24. Barhamain AS, Magliah RF, Shaheen MH, Munassar SF, Falemban AM, Alshareef MM, et al. The journey of rheumatoid arthritis patients: A review of reported lag times from the onset of symptoms [Internet]. Vol. 9, *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. Dove Medical Press Ltd; 2017 [cited 2020 Jul 13]. p. 139–50. Available from: </pmc/articles/PMC5546831/?report=abstract>
25. Watson L, Brogan P, Peart I, Landes C, Barnes N, Cleary G. Diagnosis and Assessment of Disease Activity in Takayasu Arteritis: A Childhood Case Illustrating the Challenge. *Case Rep Rheumatol*. 2014;2014.
26. Nazareth R, Mason JC. Takayasu arteritis: Severe consequences of delayed diagnosis. *QJM* [Internet]. 2011 [cited 2020 Mar 30];104(9):797–800. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/104/9/797/1590589>
27. Orphanet. Takayasu arteritis [Internet]. [cited 2020 Mar 30]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=NL&Expert=3287
28. NHS. Rheumatoid arthritis - Symptoms [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/rheumatoid-arthritis/symptoms/>
29. Lard LR, Huizinga TWJ, Hazes JMW, Vliet Vlieland TPM. Delayed referral of female patients with

- rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* [Internet]. 2001 [cited 2020 Mar 24];28(10):2190–2. Available from: www.jrheum.org
30. Sreih AG, Shaw D, Young K, Burroughs C, Kullman J, Machireddy K, et al. 122. DIAGNOSTIC DELAYS IN VASCULITIS AND FACTORS ASSOCIATED WITH TIME TO DIAGNOSIS. *Rheumatology* [Internet]. 2019 [cited 2020 Mar 30];58(Supplement_2). Available from: https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/Supplement_2/kez058.062/5421993
 31. Vasculitis foundation. Pathway to Diagnosis (P2D) Plans an Innovative Study with the Goal of Reducing Delays in Diagnosis [Internet]. 2018 [cited 2020 Mar 30]. Available from: <https://www.vasculitisfoundation.org/pathway-to-diagnosis-p2d-plans-an-innovative-study-with-the-goal-of-reducing-delays-in-diagnosis/>
 32. Jennette JC. Overview of the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. Vol. 17, *Clinical and Experimental Nephrology*. NIH Public Access; 2013. p. 603–6.
 33. Mayo Clinic. Takayasu's arteritis [Internet]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/takayasus-arteritis/symptoms-causes/syc-20351335>
 34. Johns Hopkins Vasculitis Center. Polyarteritis Nodosa [Internet]. [cited 2020 Jul 13]. Available from: <https://www.hopkinsvasculitis.org/types-vasculitis/polyarteritis-nodosa/>
 35. National health system. Kawasaki disease - Symptoms [Internet]. [cited 2020 Jul 13]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/kawasaki-disease/symptoms/>
 36. Mayo Clinic. Granulomatosis with polyangiitis [Internet]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/granulomatosis-with-polyangiitis/symptoms-causes/syc-20351088>
 37. Johns Hopkins Vasculitis Center. Microscopic Polyangiitis [Internet]. [cited 2020 Jul 13]. Available from: <https://www.hopkinsvasculitis.org/types-vasculitis/microscopic-polyangiitis/>
 38. Mayo Clinic. Churg-Strauss syndrome [Internet]. Available from: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/churg-strauss-syndrome/symptoms-causes/syc-20353760>
 39. De Virgilio A, Greco A, Magliulo G, Gallo A, Ruoppolo G, Conte M, et al. Polyarteritis nodosa: A contemporary overview. Vol. 15, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2016. p. 564–70.
 40. Hernández-Rodríguez J, Alba MA, Prieto-González S, Cid MC. Diagnosis and classification of polyarteritis nodosa. *J Autoimmun*. 2014 Feb 1;48–49:84–9.
 41. Guillevin L, Lhote F, Amouroux J, Gherardi R, Callard P, Casassus P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, abnormal angiograms and pathological findings in polyarteritis nodosa and churg-strauss syndrome: Indications for the classification of vasculitides of the polyarteritis nodosa group. *Br J Rheumatol* [Internet]. 1996 [cited 2020 Jun 18];35(10):958–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8883433/>
 42. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, et al. EULAR/PRoS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Vol. 65, *Annals of the Rheumatic Diseases*. Ann Rheum Dis; 2006. p. 936–41.
 43. Ramphul K, Mejias SG. Kawasaki disease: a comprehensive review. *Arch Med Sci - Atheroscler Dis*. 2018;3(1):41–5.
 44. Kubaisi B, Samra KA, Foster CS. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's disease): An updated review of ocular disease manifestations. Vol. 5, *Intractable and Rare Diseases Research*. International Advancement Center for Medicine and Health Research; 2016. p. 61–9.
 45. Chung SA, Seo P. Microscopic Polyangiitis. Vol. 36, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. NIH Public Access; 2010. p. 545–58.
 46. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, Rees AJ, Lockwood CM. Microscopic Polyarteritis: Presentation, Pathology and Prognosis [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4048389/>
47. Agard C, Mouthon L, Mahr A, Guillevin L. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: How and when do they start? *Arthritis Rheum.* 2003 Oct 15;49(5):709–15.
 48. Orphanet. Eosinofiele granulomatose met polyangiitis [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=NL&data_id=745&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=EGPA&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Ziekte\(n\)/ziektegroep=Eosinofiele-granulomatose-met-polyangiitis&title=Eosinofiele granulomatose met polyangiitis&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=NL&data_id=745&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=EGPA&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Ziekte(n)/ziektegroep=Eosinofiele-granulomatose-met-polyangiitis&title=Eosinofiele granulomatose met polyangiitis&search=Disease_Search_Simple)
 49. RIVM. COVID-19 (nieuwe coronavirus) [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.rivm.nl/coronavirus-covid-19>
 50. Centrale commissie mensgebonden onderzoek. Uw onderzoek: WMO-plichtig of niet? [Internet]. [cited 2020 Apr 14]. Available from: <https://www.ccmo.nl/onderzoekers/wet-en-regelgeving-voor-medisch-wetenschappelijk-onderzoek/uw-onderzoek-wmo-plichtig-of-niet>
 51. Zorgverzekeraars Nederland. Werkwijze PREM [Internet]. [cited 2020 Mar 23]. Available from: <https://www.patientvervangingsmetingen.nl/werkwijze/>
 52. Hoon E, Ruediger C, Gill TK, Black RJ, Hill CL. A qualitative study of patient perspectives related to glucocorticoid therapy in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Open Access Rheumatol Res Rev.* 2019;11:189–98.
 53. Bernatsky S, Feldman D, De Civita M, Haggerty J, Tousignant P, Legaré J, et al. Optimal care for rheumatoid arthritis: A focus group study. *Clin Rheumatol.* 2010 Jun;29(6):645–57.
 54. Onen F, Akkoc N. Epidemiology of Takayasu arteritis. Vol. 46, *Presse Medicale*. Elsevier Masson SAS; 2017. p. e197–203.
 55. Roberts JR, Monteagudo LA, Shah PA, Stitt R. Retinal vasculitis in Takayasu’s arteritis. Vol. 378, *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2018. p. e28.
 56. Stamatis Pa, Turkiewicz A, Englund M, Turesson C, Mohammad A. PREVALENCE OF BIOPSY-PROVEN GIANT CELL ARTERITIS IN SOUTHERN SWEDEN. *Rheumatology* [Internet]. 2019 [cited 2020 Jun 22];58(Supplement_2). Available from: https://academic.oup.com/rheumatology/article/58/Supplement_2/kez059.043/5422029
 57. Reinhold-Keller E. Giant cell arteritis is more prevalent in urban than in rural populations: results of an epidemiological study of primary systemic vasculitides in Germany. *Rheumatology* [Internet]. 2000 Dec [cited 2020 Jun 22];39(12):1396–402. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/39/12/1396/1784273>
 58. Beom Kim G. Reality of kawasaki disease epidemiology. Vol. 62, *Korean Journal of Pediatrics*. Korean Pediatric Society; 2019. p. 292–6.
 59. Uehara R, Nakamura Y, Yanagawa H. Epidemiology of Kawasaki Disease in Japan *JMAJ* 48(4): 183–193, 2005. Vol. 48, Review Article *JMAJ*. 2005.
 60. Harnden A, Mayon-White R, Perera R, Yeates D, Goldacre M, Burgner D. Kawasaki disease in England: Ethnicity, deprivation, and respiratory pathogens. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(1):21–4.
 61. Saundankar J, Yim D, Itotoh B, Jape G, Ramsay J, Kothari D, et al. The epidemiology and clinical features of kawasaki disease in australia. *Pediatrics.* 2014;133(4).
 62. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener’s granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: A capture-recapture estimate. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2004 Feb 15;51(1):92–9.
 63. Kanecki K, Nitsch-Osuch A, Gorynski P, Wierzba W, Tarka P, Tyszkowski P. Polyarteritis nodosa: Decreasing incidence in Poland. *Arch Med Sci.* 2019;15(5):1308–12.
 64. Pearce FA, Grainge MJ, Lanyon PC, Watts RA, Hubbard RB. The incidence, prevalence and

- mortality of granulomatosis with polyangiitis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Rheumatol (United Kingdom)* [Internet]. 2017 [cited 2020 Jul 13];56(4):589–96. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/56/4/589/2738663>
65. Orphanet. Microscopische polyangiitis [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=NL&Expert=727
 66. Mohammed AJ, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's Granulomatosis, Microscopic Polyangiitis, Polyarteritis Nodosa and Churg-Strauss Syndrome Within a Defined Population in Southern Sweden -. *Rheumatol* [Internet]. 2007 [cited 2020 Jun 18];46:1329–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17553910/>
 67. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015 Sep 1;26(7):545–53.
 68. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Kobayashi Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: Diagnosis with breath-hold contrast-enhanced three-dimensional MR angiography. *J Magn Reson Imaging*. 2000 May 1;11(5):481–7.
 69. Ma LY, Li CL, Ma LL, Cui XM, Dai XM, Sun Y, et al. Value of contrast-enhanced ultrasonography of the carotid artery for evaluating disease activity in Takayasu arteritis. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2019 Jan 16 [cited 2020 Jun 17];21(1):24. Available from: <https://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-019-1813-2>
 70. Duftner C, Dejaco C, Sepriano A, Falzon L, Schmidt WA, Ramiro S. Imaging in diagnosis, outcome prediction and monitoring of large vessel vasculitis: A systematic literature review and meta-Analysis informing the EULAR recommendations. *RMD Open*. 2018 Feb 1;4(1).
 71. Soussan M, Nicolas P, Schramm C, Katsahian S, Pop G, Fain O, et al. Management of large-vessel vasculitis with FDG-PET. *Med (United States)*. 2015 Apr 6;94(14).
 72. Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, Numano F, Shibuya H. Takayasu arteritis: Evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology*. 1998;209(1):103–9.
 73. Bley TA, Reinhard M, Hauenstein C, Markl M, Warnatz K, Hetzel A, et al. Comparison of duplex sonography and high-resolution magnetic resonance imaging in the diagnosis of giant cell (temporal) arteritis. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug;58(8):2574–8.
 74. Dejaco C, Ramiro S, Duftner C, Besson FL, Bley TA, Blockmans D, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*. 2018 May 1;77(5):636–43.
 75. Besson FL, Parienti JJ, Bienvenu B, Prior JO, Costo S, Bouvard G, et al. Diagnostic performance of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in giant cell arteritis: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 38, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Springer; 2011 [cited 2020 Jun 22]. p. 1764–72. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-011-1830-0>
 76. Hekali P, Kajander H, Pajari R, Stenman S, Somer T. *Acta Radiologica* Diagnostic Significance of Angiographically observed Visceral Aneurysms with Regard to Polyarteritis Nodosa. 2010 [cited 2020 Jun 18]; Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iard20>
 77. Albert DA, Rimon D, Silverstein MD. The diagnosis of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1988 Sep [cited 2020 Jun 22];31(9):1117–27. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.1780310906>
 78. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, Hunder GG, Zvaifler NJ, McShane DJ, et al. The American college of rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum*. 1990 Aug 1;33(8):1088–93.
 79. Chaiyarak K, Durongpisitkul K, Atta T, Soongswang J, Laohaprasitiporn D, Nana A. Clinical

- Manifestations of Kawasaki Disease: What Are the Significant Parameters? Vol. 27, ASIAN PACIFIC JOURNAL OF ALLERGY AND IMMUNOLOGY. 2009.
80. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 1990;33(8):1101–7.
 81. Schönermarck U, Lamprecht P, Csernok E, Gross WL. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatology* [Internet]. 2001 [cited 2020 Jun 18];40(2):178–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257154/>
 82. Bing Thio H, Balak DM, Meilof JF, Stegeman en Alexandre E Voskuyl CA. Richtlijn “Diagnostiek kleinevatenvasculitis” [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: <http://www.kwaliteitskoepel.nl/assets/structured-files/>
 83. Groen J, Stolwijk C, Gibson N, Ceelie H. Bepaling van ANCA's bij kleinevatenvasculitis. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2019;163(30).
 84. Choi CB, Park YB, Lee SW. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: Experiences in Korean patients. Vol. 60, *Yonsei Medical Journal*. Yonsei University College of Medicine; 2019. p. 705–12.
 85. Federatie Medisch Specialisten. Systemische klachten/symptomen van vasculitis - Richtlijn - Richtlijndatabase [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kleine_vaten_vasculitis/systemische_symptomen_klachten_van_vasculitis.html
 86. Miller A, Chan M, Wiik A, Misbah SA, Luqmani RA. An approach to the diagnosis and management of systemic vasculitis revised version with tracked changes removed. Vol. 160, *Clinical and Experimental Immunology*. Wiley-Blackwell; 2010. p. 143–60.
 87. Matsuda S. Health Policy in Japan – Current Situation and Future Challenges. *JMA J.* 2019 Mar 19;2(1):1–10.
 88. The Japanese Circulation Society TJA for TS, The Japan Pediatric Society TJS of PC and C, Surgery TJC of C. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cardiovascular Diseases in Kawasaki Disease [Internet]. 2008 [cited 2020 Jun 18]. Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_ogawasy_d.pdf
 89. JCS joint working group. Guideline for management of vasculitis syndrome [Internet]. *circulation journal*. 2008 [cited 2020 Jun 17]. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/advpub/0/advpub_CJ-88-0007/_pdf
 90. Tureson C, Börjesson O, Larsson K, Mohammad A, Knight A. Swedish Society of Rheumatology 2018 guidelines for investigation, treatment, and follow-up of giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 2019 Jul 4 [cited 2020 Jun 18];48(4):259–65. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03009742.2019.1571223>
 91. Glenngård AH. Sweden [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/countries/sweden>
 92. Versari A, Pipitone N, Casali M, Jamar F, Pazzola G. Use of imaging techniques in large vessel vasculitis and related conditions. Vol. 62, *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. Edizioni Minerva Medica; 2018. p. 34–9.
 93. Vasculitis Stichting. PAN (Klassieke) PolyArteritis Nodosa [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: https://www.vasculitis.nl/Vasculitis_PAN_nl.html
 94. Albert DA, Rimon D, Silverstein MD. The diagnosis of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum.* 1988;31(9):1117–27.
 95. MJ E, C F, J H-R, J V-S, R S, F C, et al. Small-vessel Vasculitis Surrounding a Spared Temporal Artery: Clinical and Pathological Findings in a Series of Twenty-Eight Patients. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6).

96. Lhote F, Cohen P, Guillevin L. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome [Internet]. Vol. 7, *Lupus*. Sage PublicationsSage CA: Thousand Oaks, CA; 1998 [cited 2020 Jun 18]. p. 238–58. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/096120398678920055>
97. Watts R, Lane S, Hanslik T, Hauser T, Hellmich B, Koldingsnes W, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007 Feb;66(2):222–7.
98. Nederlands Huisartsen Genootschap. Kinderen met koorts | NHG-Richtlijnen [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/kinderen-met-koorts>
99. Pilania RK, Bhattarai D, Singh S. Controversies in diagnosis and management of Kawasaki disease. *World J Clin Pediatr*. 2018 Feb 8;7(1):27–35.
100. Newburger JW, Takahashi M, Gerber MA, Gewitz MH, Tani LY, Burns JC, et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: A statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Vol. 110, *Circulation*. 2004. p. 2747–71.
101. Orphanet. Kawasaki disease [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=2331
102. Vasculitis Stichting. GPA (ziekte van Wegener) [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: https://www.vasculitis.nl/wegener_nl.html
103. Perry SR, Rootman J, White VA. The clinical and pathologic constellation of Wegener granulomatosis of the orbit. *Ophthalmology*. 1997;104(4):683–94.
104. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical aspects and treatment. Vol. 13, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2014. p. 1121–5.
105. Rolle N, Muruganandam M, Jan I, Harji FM, Harrington J, Konstantinov KN. Look granulomatosis with polyangiitis (GPA) straight in the face: missed opportunities leading to a delayed diagnosis. *Autoimmun Highlights*. 2019 Dec 17;10(1):1–5.
106. DeRemee RA. The nosology of Wegener’s granulomatosis utilizing the elk format augmented by c-ANCA. Vol. 336, *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Adv Exp Med Biol; 1993. p. 209–15.
107. Richtlijndatabase. Microscopische hematurie vasculitis - Richtlijn [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/kleine_vaten_vasculitis/kleinevatenvasculitis_in_de_nieren/microscopische_hematurie_vasculitis.html
108. Lane SE, Scott DG, Heaton A, Watts RA. Primary Renal Vasculitis in Norfolk--increasing Incidence or Increasing Recognition? [Internet]. *Nephrol Dial transplant*. 2000 [cited 2020 Jun 18]. p. 23–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10607763/>
109. Thorlby R. England | [Internet]. [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/countries/england>
110. Cleveland Clinic. Microscopic Polyangiitis (MPA) Diagnosis and Tests [Internet]. 2014. [cited 2020 Jun 18]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/13285-microscopic-polyangiitis-mpa/diagnosis-and-tests>
111. Vasculitis Stichting. EGPA (het Churg-Strauss syndroom) [Internet]. [cited 2020 Jul 18]. Available from: https://www.vasculitis.nl/churgstrauss_nl.html
112. Monti S, Floris A, Ponte C, Schmidt WA, Diamantopoulos AP, Pereira C, et al. The use of ultrasound to assess giant cell arteritis: Review of the current evidence and practical guide for the rheumatologist [Internet]. Vol. 57, *Rheumatology (United Kingdom)*. 2018 [cited 2020 Jun 18]. p. 227–35. Available from:

- <https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/2/227/3772182>
113. Schmidt WA. Role of ultrasound in the understanding and management of vasculitis. Vol. 6, Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. SAGE Publications; 2014. p. 39–47.
 114. Schmidt WA. Ultrasound in the diagnosis and management of giant cell arteritis |. Rheumatology [Internet]. 2018 Feb [cited 2020 Jun 18];57(2). Available from: https://academic.oup.com/rheumatology/article/57/suppl_2/ii22/4898141?fbclid=IwAR2pr7BdGiW7K5WMGYPfILCWPkN_JG4IbfMnBTggChvERY3uM-orhEtDyU
 115. Patil P, Williams M, Maw WW, Achilleos K, Elsideeg S, Dejaco C, et al. Fast track pathway reduces sight loss in giant cell arteritis: results of a longitudinal observational cohort study. Clin Exp Rheumatol [Internet]. 2015 [cited 2020 Mar 3];33(2 Suppl 89):S-103-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26016758>
 116. Laskou F, Coath F, Mackie SL, Banerjee S, Aung T, Dasgupta B. A probability score to aid the diagnosis of suspected giant cell arteritis. Clin Exp Rheumatol [Internet]. 2019 [cited 2020 Jul 18];37(2):104–8. Available from: https://www.researchgate.net/publication/336218675_A_probability_score_to_aid_the_diagnosis_of_suspected_giant_cell_arteritis
 117. Yates M, Watts RA, Bajema IM, Cid MC, Crestani B, Hauser T, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. Vol. 75, Annals of the Rheumatic Diseases. BMJ Publishing Group; 2016. p. 1583–94.
 118. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. Nat Rev Rheumatol. 2017 Sep 14;13(11):683–92.

11. Bijlagen

11.1 Vragenlijst vroege herkenning bij Reuscelarteriitis (RCA)

U ontvangt deze vragenlijst aangezien u tussen 2016 en 2018 in de ZGT gediagnosticeerd bent met reuscelarteriitis (RCA). Over reuscelarteriitis (RCA) is in Nederland nog niet heel veel bekend. Wel is het belangrijk dat de aandoening vroegtijdig herkend en gediagnosticeerd wordt. Dit is belangrijk om te voorkomen dat klachten zich doorzetten naar onomkeerbare schade. Door middel van deze vragenlijst zal er gekeken worden naar uw ervaringen vanaf het moment dat u de eerste klachten kreeg tot het moment dat u in het ziekenhuis de diagnose reuscelarteriitis (RCA) te horen kreeg. Aan de hand van uw ervaringen trachten wij om nieuwe inzichten naar voren te laten komen om de aandoening eerder te herkennen.

De gegeven antwoorden blijven anoniem. De onderzoekers zullen gebruik maken van de gegevens om er een onderzoeksverslag van te maken. Dit houdt in dat uw huisarts en specialist uw antwoorden niet zullen inzien, daarom vragen wij u om zo eerlijk en uitgebreid mogelijk te antwoorden. Dit onderzoeksverslag kunt u eventueel na afloop van het onderzoek opvragen.

De vragenlijst is opgedeeld in 4 delen en bestaat uit 21 vragen. De meeste vragen zijn open en wij vragen u daarom nogmaals om de vragen uitgebreid te beantwoorden, dit zal het onderzoek helpen. Als de vraag niet open is staat er schuingedrukt bij wat u moet doen om de vraag te beantwoorden.

Mocht u het lastig vinden, of twijfelen over bepaalde antwoorden op de vragen, dan kunt u altijd een van uw naasten vragen om met u mee te denken. Er zijn geen foute antwoorden, aangezien het om uw ervaringen gaat.

Als u de vragenlijst heeft ingevuld vragen we u om hem via de bijgevoegde retourenveloppe terug te sturen naar de ZGT.

Voor aanvullende vragen kunt u terecht bij:

Mieke Arnoldus: m.a.c.arnoldus@student.utwente.nl

Tel: 06 133 706 14

Bereikbaar op: Maandag t/m vrijdag: 10:00 uur tot 16:00

Wouter ter Brake: w.w.m.terbrake@student.utwente.nl

Tel: 06 103 186 08

Bereikbaar op: Maandag t/m vrijdag: 10:00 uur tot 16:00

Secretariaat reumatologie ZGT Tel: 088 708 34 03

Bereikbaar op: Maandag t/m vrijdag: 08:00 uur tot 12:00 uur en van 13:00 tot 16:00 uur

De vragenlijst begint hieronder.

Deel 1: Persoonlijke informatie

Allereerst wordt u gevraagd naar wat persoonlijke informatie, kleurt u alstublieft het rondje in dat voor u van toepassing is.

1. Wat is uw geslacht?

- ☐ Man
- ☐ Vrouw

2. Wat was uw leeftijd bij het optreden van de eerste klachten van reuscelarteriitis?

3. Wat is uw huidige leeftijd?

4. Wie was uw huisarts bij het optreden van de eerste klachten van reuscelarteriitis?

Deel 2: Klachten

5. Wat waren uw eerste merkbare klachten van reuscelarteriitis? *Kleur het rondje in van wat het meest van toepassing is op uw situatie.*

Stelling	Niet aanwezig	Twijfel	Aanwezig	Sterk aanwezig
Ik merkte dat ik minder goed kon zien.	☐	☐	☐	☐
Ik had hoofdpijn bij het kammen van mijn haar.	☐	☐	☐	☐
Ik had hoofdpijn bij de slapen (zijanten van mijn hoofd).	☐	☐	☐	☐
Ik had pijn bij het kauwen, last van mijn kaken.	☐	☐	☐	☐

Stelling	Niet aanwezig	Twijfel	Aanwezig	Sterk aanwezig
Ik had een pijnlijke tong.	☐	☐	☐	☐
Ik had onverklaarbaar gewichtsverlies.	☐	☐	☐	☐
Ik had last van mijn armen, kon deze af en toe niet meer goed gebruiken.	☐	☐	☐	☐
Ik had rugpijn.	☐	☐	☐	☐
Ik had buikpijn.	☐	☐	☐	☐
Als u nog andere klachten had, dan vragen wij u om deze hiernaast te noteren.	Mijn andere klachten waren: 			

6. Waren deze klachten acuut (ineens aanwezig, de ene dag niks en de andere dag erg veel last van de klacht) of verergerend (langzaam opbouwend over een periode van tijd)? Zet een kruis in het vak die het meest van toepassing is.

Stelling	Ineens aanwezig	Langzaam opbouwend
Ik merkte dat ik minder goed kon zien.		
Ik had hoofdpijn bij het kammen.		
Ik had hoofdpijn bij de slapen (zijanten van mijn hoofd).		
Ik had pijn bij het kauwen, last van mijn kaken.		
Ik had last van mijn tong.		
Ik had koorts.		
Ik had gewichtsverlies.		
Ik had last van mijn armen, kon deze niet meer goed gebruiken.		
Ik had rugpijn.		
Ik had buikpijn.		

7. Welke dagelijkse handelingen werden door de klachten moeilijker? Meerdere antwoorden mogelijk, kleur de rondjes in die het meest van toepassing zijn op uw situatie.

- ☐ Boodschappen doen.
- ☐ Schoonmaken.
- ☐ Koken.
- ☐ De was doen.
- ☐ Werken.
- ☐ Vrijtijdsbestedingen.
- ☐ Anders namelijk:

8. Traden er door de klachten problemen op bij uw dagelijkse handelingen? (Denk aan: moeite met boodschappen doen, of schoonmaken in huis) *Kleur het rondje in van hetgeen het meest van toepassing is op uw ervaring.*

Stelling	Geen problemen	Een beetje problemen	Matige problemen	Ernstige problemen	Complete belemmering
In welke mate traden er problemen op bij mijn dagelijks handelen?					

9. Wat was de tijdspanne (in weken) tussen de eerste klachten en het eerste bezoek aan de huisarts?

Geef dit getal (in weken) aan in de middelste pijl in onderstaande tijdslijn.



10. Kon uw huisarts bij uw eerste bezoek de klachten die u destijds had koppelen aan reuscelarteriitis?

- ☐ Ja
- ☐ Nee

11. Wat heeft uw huisarts geadviseerd na het eerste bezoek?

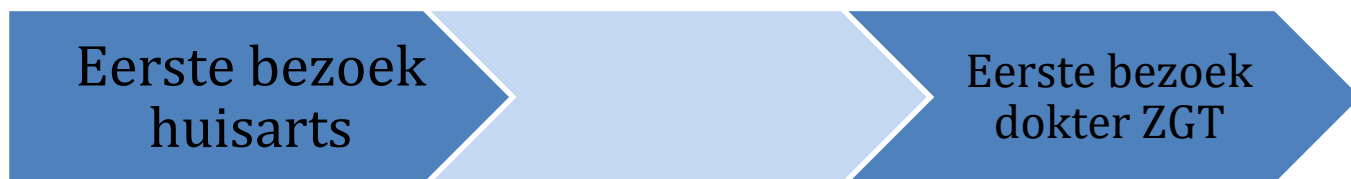
- ☐ Ik moest terugkomen voor een tweede bezoek bij de huisarts.
- ☐ Ik kreeg pijnstillers of andere medicatie voorgeschreven.
- ☐ Ik werd doorverwezen naar het ziekenhuis.
- ☐ Anders namelijk:

12. Naar welke dokter werd u doorverwezen? *Kleur het rondje in van hetgeen het meest van toepassing is op uw ervaring.*

- ☐ Reumatoloog
- ☐ Internist
- ☐ Neuroloog
- ☐ Cardioloog
- ☐ Anders namelijk:

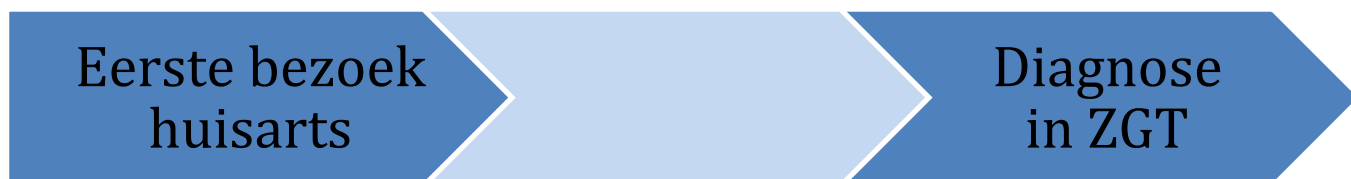
13. Wat was de tijdspanne (in weken) tussen het eerste bezoek aan de huisarts en het eerste bezoek bij de dokter in het ziekenhuis?

Geef dit getal (in weken) aan in de middelste pijl in onderstaande tijdslijn.



14. Wat was de tijdspanne (in weken) tussen het eerste bezoek aan de huisarts en de diagnose “reuscelarteriitis” bij de dokter in het ziekenhuis?

Geef dit getal (in weken) aan in de middelste pijl in onderstaande tijdslijn.



Deel 3: Huisartsenzorg & doorverwijzing naar dokter in het ziekenhuis

15. Wat gaf de huisarts aan als reden van doorverwijzing naar ziekenhuis?

Deel 4: Vaststellen aandoening in de ZGT

16. Doorgaand op vraag 8, Welke afdelingen binnen de ZGT heeft u bezocht, voordat u de diagnose reuscelarteriitis kreeg? *Meerdere antwoorden mogelijk, kleur de rondjes in die het meest van toepassing zijn op uw situatie.*

- ☐ Reumatoloog
- ☐ Internist
- ☐ Neuroloog
- ☐ Cardioloog
- ☐ Anders namelijk:

17. Wat waren de redenen voor doorverwijzing binnen het ziekenhuis? (Denk bijvoorbeeld aan: Waarom verwees een neuroloog u door aan de reumatoloog?)

18. Hoe heeft u het proces ervaren vanaf het moment dat uw eerste klachten optraden tot aan de daadwerkelijke diagnose in de ZGT? Het helpt ons als u hier zo eerlijk en uitgebreid mogelijk over bent. (Denk aan: emoties, of u zich gehoord voelde bij de huisarts, aantal doorverwijzingen en tijd tot diagnose)

19. Hoe heeft u de communicatie tussen huisarts en de dokter in het ziekenhuis ervaren? (Denk aan: Ik moest de klachten opnieuw uitleggen, of het was duidelijk dat de huisarts en de dokter in het ziekenhuis contact hebben gehad.)

20. Wat kan volgens u verbeterd worden in het complete proces vanaf optreden van de eerste klachten tot aan de diagnose “reuscelarteriitis” in het ziekenhuis?

Hiermee heeft u het einde van de vragenlijst bereikt. Wij stellen het zeer op prijs dat u de tijd hebt genomen om deze vragenlijst in te vullen. U kunt contact opnemen met de onderzoekers wanneer u vragen heeft over het onderzoek of wanneer u behoefte heeft aan aanvullende informatie. De contactgegevens staan op de eerste pagina.

Heeft u vragen over de aandoening zelf of fysieke klachten, neem dan contact op met uw dokter in de ZGT. De contactgegevens van het secretariaat van de reumatologie afdeling vindt u op de

eerste pagina. Voor meer informatie: <https://www.zgt.nl/patienten-en-bezoekers/onze-specialismen/reumatologie-en-klinische-immunologie/>

11.2 Logboek

11.2.1 Punten vanuit de telefonische interviews.

Belplan:

- Naam, we bellen over de vragenlijst van het onderzoek naar RCA vanuit de ZGT, bel ik gelegen? (Anders ander moment inplannen.)
- Vind u het goed als ik u op luidspreker zet zodat we dit gesprek kunnen opnemen? Dit met het oog op het verwerken van uw antwoorden. Alles wordt volledig anoniem verwerkt.
- Specifieke vragen over antwoorden die opvielen bij de respectievelijke persoon
- Wat vond u van de vragenlijst? Kon u alles nog een beetje helder voor de geest halen?
- Heeft u nog vragen of dingen die u nog te binnen zijn geschoten?

R110104

- Er is weken/maanden met hoofdpijn klachten gelopen en niet naar de dokter, maar paracetamol genomen. Toen de pijn te heftig werd, ben ik zelf gaan dokteren. Er is door de assistente van de huisarts antibiotica gegeven voor een voorhoofdholte ontsteking door een telefoongesprek. Dit had geen resultaat.
- Toen het echt niet meer ging, is de patiënt naar de huisarts gegaan. De huisarts heeft antibiotica, neusspray en prednison voorgeschreven. Weer naar de huisarts gegaan na de kuur van 10 dagen. Heeft 3 kuren gehad, voor de doorverwijzing. Nog een kuur gekregen ook met prednison, toen ook naar de neuroloog gestuurd. Neuroloog zei afhankelijk van de bloed uitslagen, kan het zijn dat de reumatoloog ook moet worden ingeschakeld. Die twee die hadden elkaar snel gevonden, binnen een week was er een diagnose.
- Huisarts heeft het woordje arteritis wel laten vallen, maar door alle klachten wist hij het niet goed. Dus heeft die mij doorgestuurd naar de neuroloog. Er is eerst nog gekeken of er een sprake was van een hersenvliesontsteking.
- De patiënt kan zich de periode heel erg goed voor de geest halen.
- Met vlagen nu nog hoofdpijn, alsof er een voet op mijn hoofd staat. Ik had ook rode handen, dat bedacht ik me op de televisie had het ook met een ziekte te maken. En ze had ook last van een pijnlijk zitvlak, de arbo-arts zei dat dat het begin was van de ziekte.

R110034

- Ja ik kan me alles goed herinneren. Het is toeval geweest, dat het toen ontdekt werd.
- Na 9 maanden, pas naar de specialisten gestuurd en toen kwam ik bij de reumatoloog voor de triggerduim. Gelijk diagnose toen gesteld en verwezen naar de oogarts. Die zelfde middag aan de medicatie, dat is nu bijna afgebouwd.
- Voor die tijd had ik ook duidelijke klachten, maar men dacht dat het door een hersenschudding kwam. Ze zeiden van dit zal vanzelf overgaan, het is gewoon een hersenschudding.
- De patiënt liep al van september 2016 liep ik al bij de huisarts en in 2017 pas bij reumatoloog terecht.

- Ze dachten steeds dat het door andere dingen kwam, gebroken pezen, beroerte, een hartoperatie.
- Omdat het zo lang duurde voordat ze erachter kwamen, heb ik niet kunnen informeren naar om de hele periode te weten vanaf het begin van de symptomen tot aan de blindheid.
- Gebroken achillespees is een gevolg van de prednison, hier wordt veel last van ervaren doordat lopen zonder stok of rollator niet meer nodig is.

R110014

- Vanaf 2008 PMR diagnose in Utrecht. Oktober 2016 bloed goed. Daarna 2x bronchitis veel hoesten en vage klachten longarts. Na laatste controle bloed in Utrecht oktober 2016. Jan 2017 bloed niet goed, CRP 45 Bez 68. 14 februari 2017 naar huisarts, 3 uur later in ZGT bij reumatoloog. Vage klachten hoofdpijn, bronchitis najaar 2016, vervolgens RCA klachten opbouwend in voorjaar 2017. Januari bloedonderzoek, februari diagnose. Maand waarin de patiënt symptomen had. Nadat de patiënt dit lijstje opnoemde bij de arts in februari werd gelijk aan RCA gedacht, doorgestuurd naar ZGT en diagnose na 3 uur. Arts gaf aan dat hij niet meer aan RCA had gedacht. Lamme arm doof gevoel, kauwen zere kaken.
- 12 jaar geleden PMR diagnose, toen werd gezegd: Heeft u pijntje bij adertjes in hoofd, dan gelijk melden. Daarna nooit meer naar gevraagd, tot in 2017 diagnose werd gesteld, zelf had ze hier ook niet meer aan gedacht. Arts gaf ook aan dat daar later niet meer aan gedacht is.
- De patiënt gaf aan dat associatie moet in de gaten gehouden worden. Vriendin van de patiënt had een paar jaar geleden diagnose RCA gekregen en nu ook pas daarnaast PMR gediagnosticeerd, daar was hetzelfde gebeurd, maar dan omgekeerd.

11.2.2 Notities vragenlijsten

Er zijn een aantal dingen die we zelf hebben moeten interpreteren bij de vragenlijsten, de plekken waar dit is gebeurd staan hieronder benoemd.

Algemeen

- Opties die niet ingevuld zijn en die ook niet d.m.v. andere antwoorden en logisch redeneren beantwoord konden worden hebben we als X gemarkeerd in de dataverwerking.
- Bij vraag 6 hebben respondenten een aantal opties aangekruist, maar aangezien er bij een aantal klachten geen van beide opties (ineens aanwezig/langzaam opbouwend) aangekruist is, is er in de dataverwerking de code "*niet aanwezig*" toegevoegd.

R110006

- Bij vraag 5 hebben we door middel van logisch redeneren de niet ingekleurde rondjes als niet aanwezig aangenomen, de patiënt gaf aan dat ze last had van hoofdpijn en op het eind werd vermeldt dat zij acuut gewichtsverlies had. Hierdoor hebben we dit als de twee klachten meegenomen.
- Bij vraag 10 geeft de patiënt aan als optie: Waarschijnlijk wel, dit is geïntepreerd als "ja"
- Bij vraag 12 geeft de patiënt aan dat ze naar de reumatoloog en de neuroloog is doorverwezen echter gaat deze vraag over doorverwijzing vanuit huisarts. Later geeft de patiënt in de vragenlijst aan dat ze eerst bij de neuroloog is geweest alvorens de reumatoloog te bezoeken. Vandaar de neuroloog is gekozen als antwoord

R110047

- Bij vraag 5 legt de patiënt uit wat de klachten waren, ipv. de rondjes in te kleuren die bij haar van toepassing waren. Klachten waren: pijn aan hoofd, rug, schouders en armen. Acute pijnklacht rechterarm. Door deze reden hebben we deze klachten geïnterpreteerd als: “*twijfel*” bij vraag 5 B (Pijn bij kammen) en 5 C (Pijn bij slapen). Verder hebben we bij 5 G (Last van armen) “*sterk aanwezig*” als optie geïnterpreteerd aangezien de patiënt aangaf dat ze acuut haar rechterarm niet meer kon gebruiken. Bij 5 H hebben we “*aanwezig*” als optie geïnterpreteerd. Doordat de patiënt aangaf dat ze rugpijn had.
- Bij vraag 6 heeft de patiënt terugverwezen naar vraag 5. Door middel van de uitleg bij deze vraag en logisch redeneren hebben we deze vraag correct trachten te beantwoorden.
- Bij vraag 11 heeft de patiënt alle opties aangevinkt als wat de huisarts adviseerde. Echter is het niet mogelijk dat ze terug moest komen bij de huisarts én dat ze doorverwezen werd naar het ziekenhuis. Vandaar dat we de antwoorden terugkomen bij huisarts en pijnstillers voorgeschreven als antwoorden hebben genomen. Aangezien het gaat om wat de huisarts adviseerde direct na het eerste bezoek.

R110034

- Bij vraag 8 geen antwoord gegeven, hier hebben we matige problemen ingevuld naar aanleiding van het antwoord bij vraag 7: “*Ik deed alles nog wel, maar wel langzaam*”.
- Bij vraag 12 zijn meerdere antwoorden gegeven echter geeft de patiënt aan, d.m.v. cijfers, dat er een volgorde is vandaar dat het antwoord “*neuroloog*” als gegeven antwoord is geïnterpreteerd.

R110015

- Bij vraag 7, 8, 9, 10 en 11 heeft de patiënt geen antwoord gegeven, deze zijn als X gemarkeerd. Dit hebben niet geprobeerd te beantwoorden door logisch redeneren omdat het meerdere vragen op rij waren, waar geen antwoord op gegeven is.

R110082

- De patiënt heeft na vraag 5 niks ingevuld en een handtekening gezet op die pagina, heeft puntsgewijs gegevens opgeschreven. Deze gegevens zijn geïnterpreteerd, en door middel van logisch redeneren is er gekozen aan de hand van de punten om een aantal vragen te beantwoorden, de overige vragen die niet te beantwoorden waren vanuit de punten hebben we als X gemarkeerd.

11.2.3 Rscript

```
library(tidyverse)
```

```
##Boxplot van Kolom Vertraging en berekenen mean zonder NA
```

```
ggplot(Dataset_BSc_statistisch_plan_, aes(x="Symptoomoptreding tot diagnose",
y=Vertraging)) +
  geom_boxplot()
```

```
mean(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Vertraging, na.rm = TRUE)
#mean = 18.333
```

```
##Boxplot van Kolom Tijd_STH en berekenen mean zonder NA
```

```
ggplot(Dataset_BSc_statistisch_plan_, aes(x="Vertraging symptoomoptreding tot eerste bezoek huisarts", y=Tijd_StH)) +  
  geom_boxplot()
```

```
mean(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Tijd_StH, na.rm = TRUE)  
#mean = 8.167
```

##Boxplot van Kolom Tijd_HtZ en berekenen mean zonder NA

```
ggplot(Dataset_BSc_statistisch_plan_, aes(x="Vertraging eerste bezoek huisarts tot eerste  
bezoek ZGT", y=Tijd_HtZ)) +  
  geom_boxplot()
```

```
mean(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Tijd_HtZ, na.rm = TRUE)  
#mean = 3
```

##Boxplot van Kolom Tijd_ZtD en berekenen mean zonder NA

```
ggplot(Dataset_BSc_statistisch_plan_, aes(x="Vertraging eerste bezoek ZGT tot diagnose",  
y=Tijd_ZtD)) +  
  geom_boxplot()
```

```
mean(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Tijd_ZtD, na.rm = TRUE)  
#mean = 6
```

##Factor maken van wel of geen herkenning huisarts -> Boxplot maken van Vertraging t.o.v. Herkenning

```
Dataset_BSc_statistisch_plan_$Herkenning <-  
as.factor(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Herkenning)
```

```
ggplot(na.omit(Dataset_BSc_statistisch_plan_), aes(x=Herkenning, y=Vertraging)) +  
  geom_boxplot()
```

##Bezochte afdelingen factor maken en vervolgens boxplot plotten t.o.v. Vertraging

```
Dataset_BSc_statistisch_plan_$Bezochte_afdelingen <-  
as.factor(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Bezochte_afdelingen)
```

```
ggplot(Dataset_BSc_statistisch_plan_, aes(x=Bezochte_afdelingen, y=Vertraging)) +  
  geom_boxplot()
```

##Scatterplot, leeftijd tov vertraging, eerst x en y aparte groep maken, vervolgens plotten en regressieline via abline toevoegen.

```
x <- Dataset_BSc_statistisch_plan_$Leeftijd1  
y <- Dataset_BSc_statistisch_plan_$Vertraging
```

```
plot(x, y, main = "Vertraging per leeftijd bij diagnose",  
      xlab = "Leeftijd bij diagnose in jaren", ylab = "Totale vertraging in weken",  
      pch = 19, frame = TRUE) + abline(lm(y ~ x, data = Dataset_BSc_statistisch_plan_), col =  
"blue")
```

#Te weinig respondenten om hier wat over te kunnen zeggen.

Dataset van wide naar long format

```
Dataset_Long <- Dataset_BSc_statistisch_plan_ %>%  
  gather(Periode, Tijd, c(Vertraging, Tijd_StH, Tijd_HtZ, Tijd_ZtD), factor_key = TRUE)
```

```

# De onbekende waarden die nu als X weergegeven staan op NA zetten
Dataset_Long$Tijd[which(Dataset_Long$Tijd == "X")] <- NA
Dataset_Long %>%
  # Variabele Tijd numeriek maken
  mutate(Tijd = as.numeric(Tijd),
    # Periodes in de juiste volgorde zetten
    Periode = ordered(Periode, levels = c("Tijd_StH", "Tijd_HtZ", "Tijd_ZtD", "Vertraging"))) %>%
  # Figuur maken
  ggplot(aes(x = Periode, y = Tijd)) +
  geom_boxplot() + stat_boxplot(geom = 'errorbar') +
  # Titel y-as aanpassen
  ylab("Tijd (weken)") +
  # Limieten y-as aanpassen
  ylim(0, 50) +
  # Labels op de x-as aanpassen
  scale_x_discrete(labels = c("Patiënt-vertraging", "Huisarts-vertraging", "Specialist-vertraging",
    "Totale vertraging"))

##Standaarddeviatie, mediaan en IQR berekenen Patiënt-vertraging
sd(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Tijd_StH, na.rm = TRUE)
#sd=7.33
median(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Tijd_StH, na.rm = TRUE)
#mediaan=5.5
IQR(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Tijd_StH, na.rm = TRUE)
#IQR=10.25

##Standaarddeviatie, mediaan en IQR berekenen Huisarts-vertraging
sd(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Tijd_HtZ, na.rm = TRUE)
#sd=1.91
median(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Tijd_HtZ, na.rm = TRUE)
#mediaan=3
IQR(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Tijd_HtZ, na.rm = TRUE)
#IQR=2.5

##Standaarddeviatie, mediaan en IQR berekenen Specialist-vertraging
sd(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Tijd_ZtD, na.rm = TRUE)
#sd=13.70 met waarde van 37 weken meegenomen
x<-c(1,2,0,2,0,0)
sd(x)
#sd=0.98 zonder waarde van 37 meegenomen
median(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Tijd_ZtD, na.rm = TRUE)
#mediaan=1
IQR(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Tijd_ZtD, na.rm = TRUE)
#IQR=2

##Standaarddeviatie, mediaan en IQR berekenen Totale vertraging
sd(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Vertraging, na.rm = TRUE)
#sd=14.71
median(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Vertraging, na.rm = TRUE)
#median=16.5

```

```
IQR(Dataset_BSc_statistisch_plan_$Vertraging, na.rm = TRUE)  
#IQR=15.5
```