



ANCA-geassocieerde vasculitis (AAV)

Vasculitis is de verzamelnaam voor een aantal ernstige, chronische ziektebeelden waarbij de wand van bloedvaten ontstoken raakt. Daardoor krijgen achterliggende organen onvoldoende zuurstof, waardoor ze minder gaan functioneren of zelfs afsterven. Bij drie vormen van vasculitis is een verband aangetoond tussen de ziekte en de aanwezigheid in het bloed van antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen oftewel 'ANCA'. In dat geval spreken we van 'ANCA-geassocieerde vasculitis', of kortweg AAV (ANCA-Associated Vasculitis). Bij AAV ontsteken voornamelijk kleine bloedvaten; soms raken ook middelgrote bloedvaten betrokken.

PETER VERHOEVEN, voorzitter patiëntenorganisatie, Vasculitis Stichting, Silvolde
ANGELIQUE BOENDER, reumaverpleegkundige, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam
ANNELIES BERDEN, reumatoloog, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam; Reumazorg ZWN, Goes

LEERDOELEN

Na het lezen van dit artikel:

- kent u de drie vormen van AAV;
- kent u de symptomen van AAV;
- weet u welke verschillen er zijn tussen de vormen van AAV;
- kent u de belangrijkste richtlijnen en hoofdlijnen van de medicamenteuze behandeling van AAV;
- kunt u de fysieke en mentale impact benoemen op de patiënt en zijn/haar omgeving;
- kent u de belangrijke rol die u als verpleegkundige/verpleegkundig specialist kunt vervullen.

TREFWOORDEN

AAV, ANCA, GPA, MPA, EGPA, PR3-AAV, MPO-AAV, rituximab, cyclofosfamide, prednison

1 STUDIEPUNT

Vasculitis kan vóórkomen als:

- zelfstandige ziekte waarvan de oorzaak onbekend is (primaire vasculitis);
- neveneffect van een andere ziekte (secundaire vasculitis).

Soms treedt vasculitis alleen op in een bepaald deel van het lichaam. Vaak komt het echter voor in een vorm die door het hele lichaam kan optreden. We spreken dan van systemische vasculitis; AAV is een primaire, systemische vasculitis.

INDELING

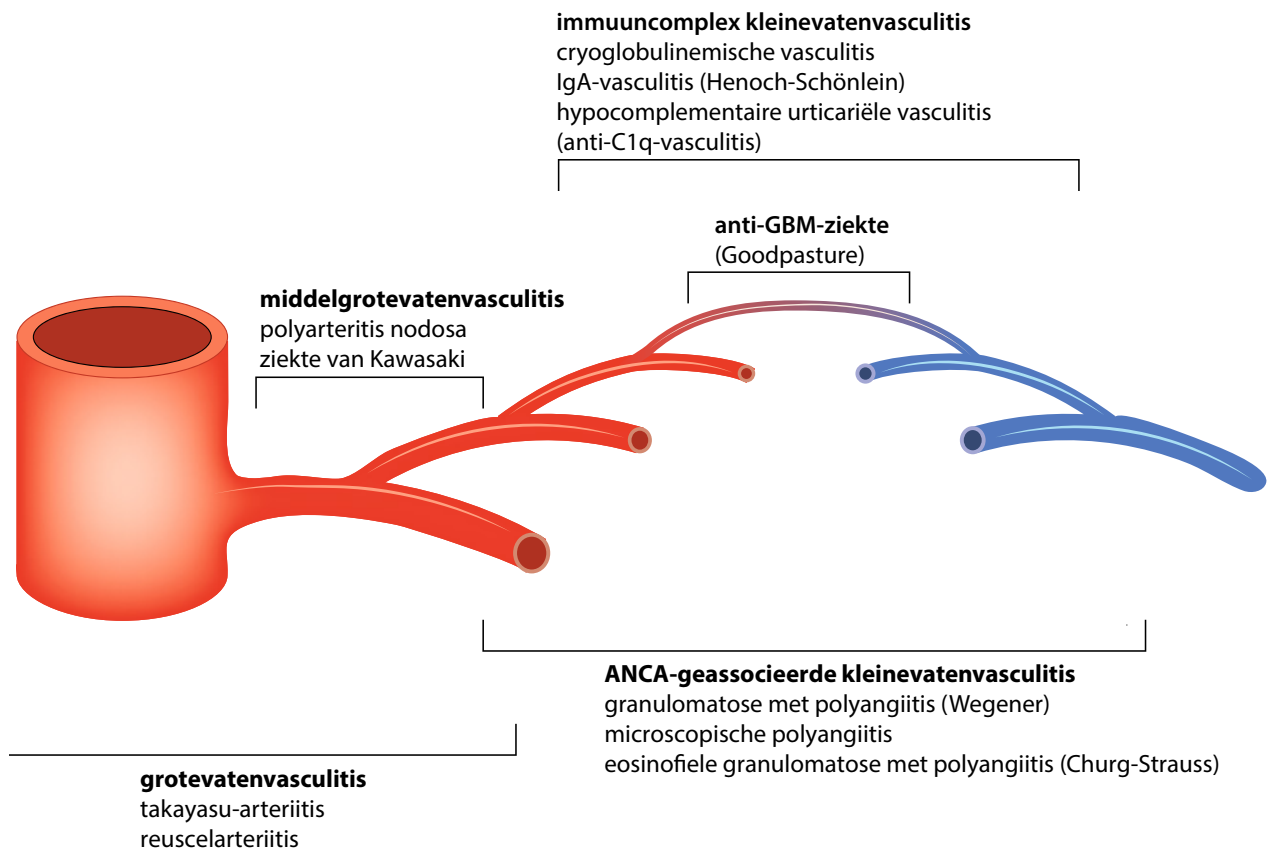
Om de verschillende soorten vasculitis logisch te benoemen en ordenen wordt wereldwijd de 'Chapel Hill Consensus Conference'-indeling gehanteerd (figuur 1). Dit classificatiesysteem is ontworpen in 1994 en herzien in 2012.¹ De basis voor de indeling vormt de grootte van de bloedvaten die bij de verschillende ziekten zijn aangedaan. AAV betreft vooral de kleine bloedvaten; daarom wordt het ook wel kleinevatenvasculitis genoemd.

KENMERKEN EN SOORTEN AAV

De drie vormen van AAV zijn:

1. GPA: granulomatose met polyangiitis (vroeger de ziekte van Wegener);
2. MPA: microscopische polyangiitis;
3. EGPA: eosinofiele granulomatose met polyangiitis (vroeger het syndroom van Churg-Strauss).

Deze ziektebeelden hebben gemeenschappelijk dat er een verband bestaat tussen de ziekte en de aanwezigheid van ANCA in het bloed. Dat wil echter niet zeggen, dat in alle gevallen ook daadwerkelijk ANCA worden aangetoond. Bij GPA en MPA is 90% van de patiënten ANCA-positief, bij EGPA slechts 40%. EGPA verschilt op meer punten van GPA en MPA; zo zijn bij EGPA astma en eosinofilie belangrijke symptomen.



Figuur 1 Vasculitis volgens de Chapel Hill indeling 2012 (bron: ontleend aan Jennette JC, et al. 2013¹)

Belangrijkste kenmerken AAV

De belangrijkste kenmerken van AAV zijn:

- autoimmuunziekte: het afweersysteem is ten onrechte actief, waardoor bloedvaten ontsteken en schade ontstaat;
- ernstig: onbehandeld is het bijna altijd fataal;
- chronisch: niet te genezen, wel te controleren;
- zeldzaam: er zijn naar schatting in Nederland tussen de 2000 en 2400 patiënten. Een ziekte is zeldzaam indien er minder dan 500 patiënten zijn per miljoen inwoners (voor Nederland zijn dat minder dan 8500 patiënten);
- niet erfelijk: er zijn wel aanwijzingen voor erfelijke aanlegfactoren;
- niet besmettelijk;
- de oorzaak is onbekend: er zijn wel indicatoren die duiden op een mogelijke combinatie van erfelijke aanleg, bacteriële infecties en milieufactoren;
- komt voor op alle leeftijden: maar voornamelijk bij mensen ouder dan 40 jaar;
- komt ongeveer even vaak voor bij mannen als vrouwen.

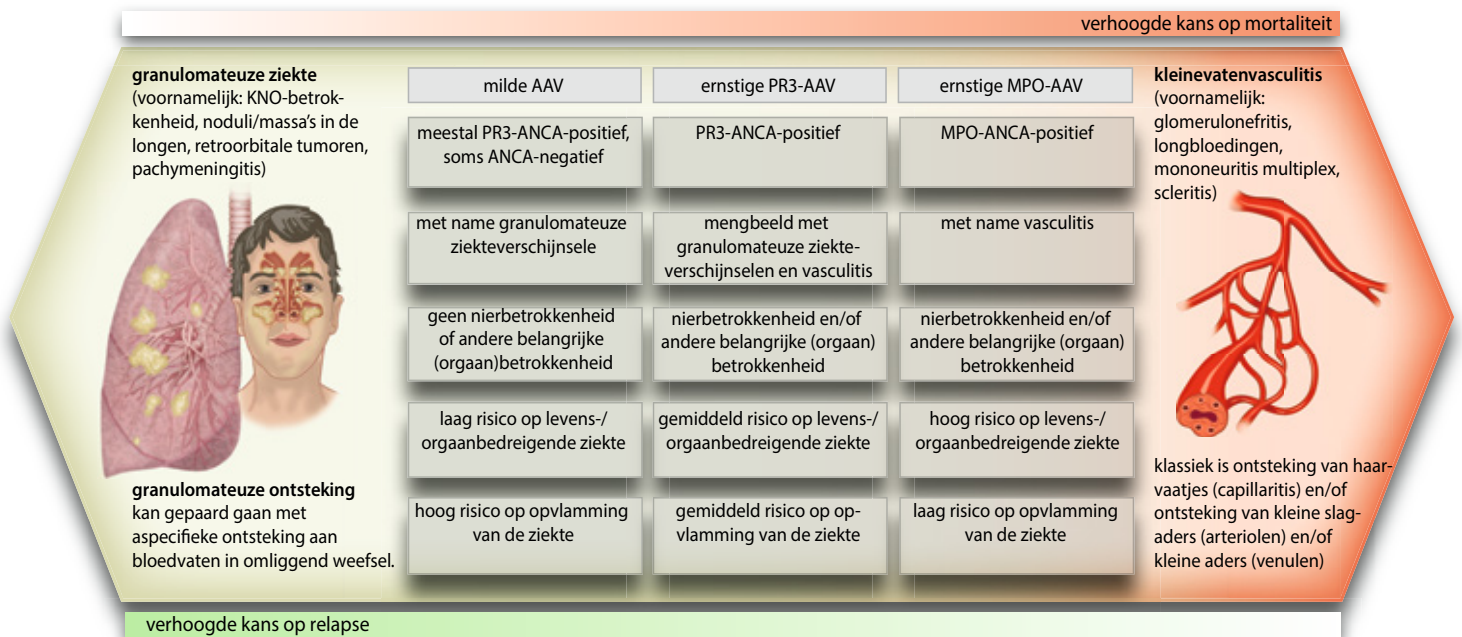
Twee soorten ANCA

Autoantilichamen, zoals ANCA, richten zich ten onrechte tegen lichaamseigen stoffen. ANCA zijn meestal gericht tegen eiwitten die voorkomen in het cytoplasma (celvocht) van neutrofiële witte bloedcellen. Deze eiwitten zijn proteïnase 3 (PR3) en myeloperoxidase (MPO). Bij GPA is meestal sprake van PR3-ANCA; bij MPA en EGPA meestal van MPO-ANCA. Dit onderscheid lijkt belangrijker te worden; er gaan stemmen op om niet meer te spreken van GPA, MPA en EGPA maar van PR3- of MPO-AAV.² Zie figuur 2.

DIAGNOSTIEK

Vasculitis kan sluipend ontstaan, maar ook plotseling ernstig ziek maken. Dit maakt diagnosestelling uitdagend.

Patiënten hebben vaak lange tijd niet-levensbedreigende klachten, die lijken op verkoudheid, hooikoorts, oorontsteking of griep. Bij aanhoudende klachten volgt vaak doorverwijzing naar een (orgaan)specialist zoals de KNO-arts, longarts, internist of reumatoloog.



Figuur 2 AAV wordt traditioneel ingedeeld in GPA, MPA en EGPA. Recentelijk gaan stemmen op om AAV in te delen op grond van het type ANCA: PR3-ANCA of MPO-ANCA. Bij PR3-AAV komt vaker granulomateuze ontsteking van weefsels voor en is het risico op opvlammingen groter. Bij MPO-AAV staat vasculitis op de voorgrond en is het beloop vaak ernstiger, ondanks een lager risico op opvlammingen. (bron: Mahr A, et al. 2019²).

Zodra de (orgaan)specialist klachten met elkaar in verband brengt en denkt aan een systeemziekte, kan gericht aanvullend onderzoek volgen. Op dat moment worden meerdere disciplines ingeschakeld en wordt meestal de internist of reumatoloog als hoofdbehandelaar aangesteld. Omdat de patiënt dan vaak erg ziek is en AAV zich razendsnel kan ontwikkelen, is haast geboden bij het stellen van de diagnose.

Een belangrijke diagnostische test is de ANCA-test, waarbij gekeken wordt of er ANCA aanwezig zijn in het bloed. Bij een voldoende hoge voorafkans op basis van ziekteverschijnselen én een positieve ANCA-test is de diagnose AAV aannemelijk. Daarbij is van belang dat alternatieve oorzaken voor de klachten – denk aan infecties of maligniteiten – zo goed mogelijk zijn uitgesloten.

AAV is een systeemziekte en daarbij kunnen alle organen betrokken zijn (zie figuur 3).

- Bij GPA zijn het KNO-gebied, de ogen, longen, nieren en gewrichten vaak aangedaan.
- Bij MPA staat betrokkenheid van de nieren op de voorgrond.
- EGPA wordt vooral gekenmerkt door betrokkenheid van luchtwegen en longen, perifere zenuwen, het hart en de huid.³

DIAGNOSTISCHE UITDAGINGEN

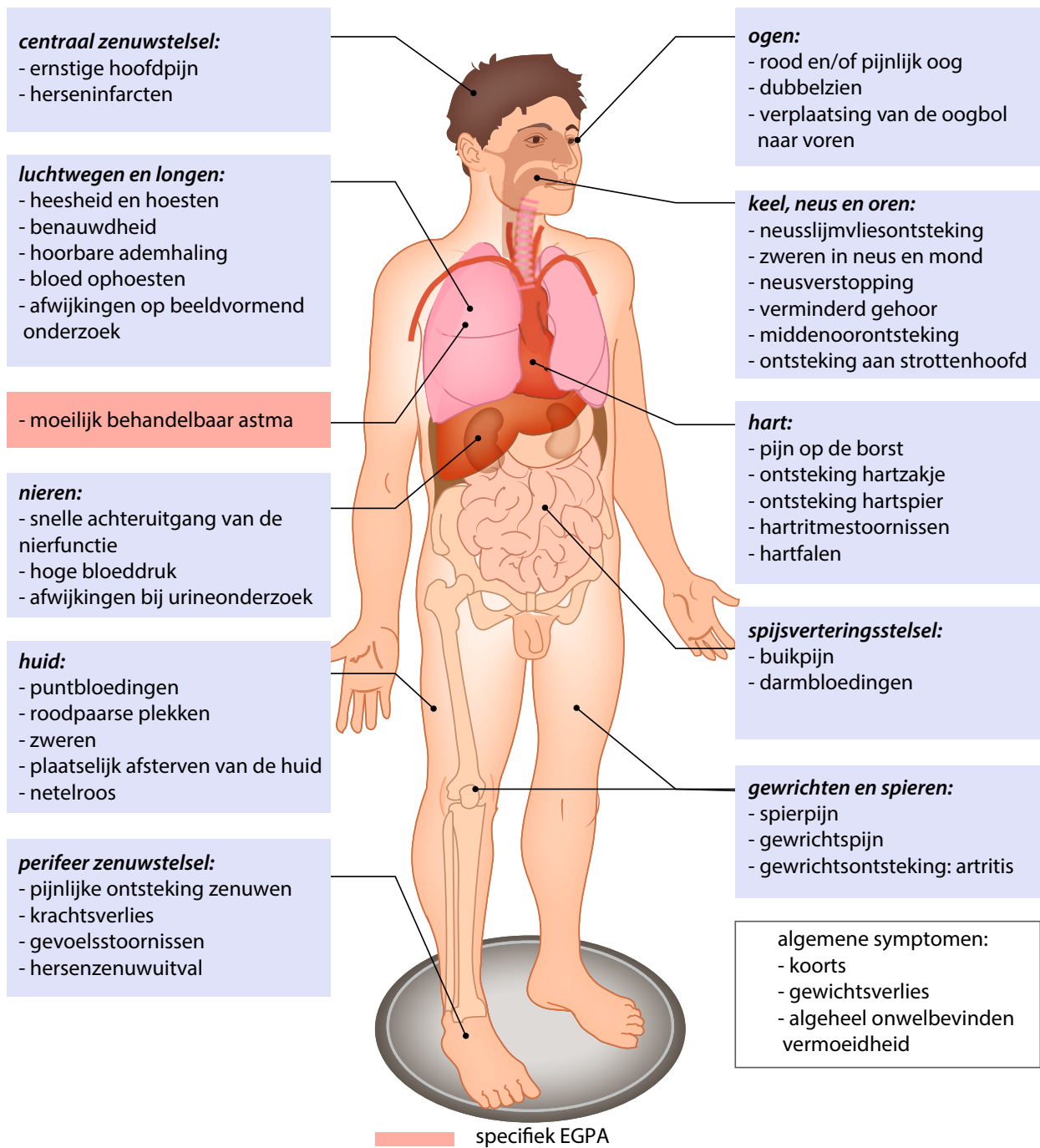
AAV is een zeldzame aandoening met een breed scala aan klachten en symptomen. Hierdoor wordt het ziektebeeld vaak laat herkend, waarbij in de tussentijd orgaanschade kan optreden.

Ziekteverschijnselen van AAV kunnen lijken op symptomen van andere ziekten zoals systemische lupus erythematosus (SLE). Ook geneesmiddelreacties, infectieziekten en kwaadaardige ziekten kunnen lijken op AAV. Dit maakt het belangrijk om bij het aanvragen van een ANCA-test de voorafkans op AAV goed in te schatten.

Bij een hoge verdenking op AAV (bijvoorbeeld doordat er sprake is van glomerulonefritis, vasculitis van de huid met systemische verschijnselen zoals gewichtsverlies, verhoging/koorts en verhoogde ontstekingswaarden in het bloed of meerdere noduli in de longen) zegt een positieve ANCA-testuitslag meer dan wanneer de verdenking op AAV laag is.⁴

Bij vermoeden van AAV dient orgaanbetrokkenheid snel en goed in kaart te worden gebracht. Belangrijk hierbij zijn onder andere:

- afname van bloed (o.a. bloedbeeld, lever- en nierfunctie, ontstekingswaarden, ANCA-test);



Figuur 3 Veelvoorkomende symptomen AAV (GPA, MPA en EGPA).

- afname van urine (portie of 24-uursurine onderzoeken op onder andere erythrocyturie en proteïnurie);
- beeldvormende onderzoeken (minimaal een X-thorax);
- zo mogelijk een biopt van aangetast weefsel.

Casus

Een 52-jarige vrouw met blanco voorgeschiedenis bezoekt sinds twee jaar frequent de huisarts met klachten van

ontstoken ogen, oren en bijholten, misselijkheid, gewichtsverlies en algehele malaise.

In een weekend presenteert zij zich op de Spoedeisende Hulp met ernstige oorpijn, die na twee antibioticakuren niet minder wordt.

De anamnese vermeldt

- chronische neusverkoudheid met korsten in de neus,
- regelmatig bloedneuzen;
- langzaam progressieve kortademigheid bij inspanning.

Bij lichamelijk onderzoek wordt een matig zieke vrouw gezien met een bloeddruk van 145/92 mmHg en een polsfrequentie van 84 bpm. Het overige lichamelijk onderzoek is niet afwijkend.

Bloedonderzoek toont een verhoogde BSE van 104 mm/uur en een CRP van 176 mg/L met daarbij anemie en een trombocytose. De nierfunctie is niet afwijkend, het urinesediment is schoon. De geraadpleegde KNO-arts constateert beiderzijds otitis media met effusie. In de neus wordt onrustig slijmvlies met korstvorming gezien. De KNO-arts neemt een neusslijmvliesbiopt. Een thoraxfoto wordt verricht die meerdere longnoduli laat zien. Gezien de bevindingen wordt een ANCA-test ingezet, die positief blijkt voor PR3-ANCA. Pathologisch onderzoek van het neusslijmvlies laat granulomateuze ontsteking zien. Screening op onder andere tuberculose is negatief.

ZIEKTEBELOOP

Bij diagnose is de patiënt vaak zo ziek dat veel communicatie via partner of familielid verloopt. AAV is ernstig en vaak onbekend; een emotionele rollercoaster volgt. Tegelijkertijd is er meestal ook opluchting, omdat de oorzaak van de klachten is gevonden.

De eerste drie maanden van de behandeling (de inductiefase) hebben veel patiënten:

- bijwerkingen van de hoge dosis prednison;
- een opgeblazen gezicht;
- stemmingswisselingen;
- extreme vermoeidheid die anders is dan 'gewone vermoeidheid of slaperigheid'.

Patiënten met AAV rapporteren een verminderde kwaliteit van leven vergeleken met de algemene bevolking. Dat geldt ook wanneer de ziekteactiviteit onder controle is. Belangrijke factoren zijn prednisongebruik, vermoeidheid en pijn. Vermoeidheid en pijn reageren onvoldoende op de huidige behandelingen.^{4,5} Wetenschappelijk onderzoek heeft daarnaast aangetoond dat het hebben van vasculitis van negatieve invloed is op arbeidsparticipatie en inkomen.⁶

THERAPIE

- In 2020 is een Nederlands consensusdocument verschenen met daarin een behandelalgoritme dat goed toepasbaar is in de praktijk.⁷
- Een belangrijke internationale behandelrichtlijn is die van de EULAR/ERA-EDTA uit 2016.⁸

Fasen van behandeling

1. De inductiefase

In de inductiefase is er actieve ziekte (nieuwe diagnose of opvlamming). In deze fase is het belangrijk de ziekte

snel tot rust te brengen (remissie); dit duurt gemiddeld drie tot zes maanden.

De inductiebehandeling wordt meestal klinisch opgestart. Belangrijke observatiepunten voor verpleegkundigen in de klinische fase zijn:

- de vitale parameters: bloeddruk, pols, saturatie, ademhalingsfrequentie, temperatuur en (veranderingen in) bewustzijn;
- het goed bijhouden van de urineproductie/vochtbalans;
- alertheid op het ontstaan van nieuwe klachten en symptomen: tijdens het ziektebeloop kunnen namelijk nieuwe organen betrokken raken.

De keuze van medicijnen hangt af van de ernst van de ziekteverschijnselen.

Bij mildere ziekteverschijnselen – zonder dat er belangrijke orgaanbetrokkenheid is – wordt gekozen voor prednison met methotrexaat of mycofenolaat mofetil.

Bij belangrijke orgaanbetrokkenheid of in levensbedreigende situaties wordt gekozen voor prednison (intraveneus methylprednisolon) met cyclofosfamide of rituximab. Cyclofosfamide wordt vaak intraveneus toegediend, maar kan ook oraal worden voorgeschreven. Rituximab wordt intraveneus toegediend.

Hiernaast wordt bij levensbedreigende ziekte – ernstige nierbetrokkenheid of longbloedingen – plasmaferese overwogen. Wetenschappelijke studies naar de waarde van plasmaferese tonen echter tegenstrijdige resultaten.⁹⁻¹¹ De voor- en nadelen van plasmaferese worden daarom op individuele basis afgewogen.

2. De onderhoudsfase

Zodra de ziekte onder controle is, wordt gestart met onderhoudstherapie. Hiervoor wordt in het algemeen azathioprine, methotrexaat of rituximab gebruikt. Het advies is minimaal twee jaar te behandelen met onderhoudsmedicatie. Over de meerwaarde van langer doorbehandelen – bijvoorbeeld vier jaar – zijn studieresultaten tegenstrijdig.^{12,13} Voor patiënten met risicofactoren voor opvlammingen – zoals aanwezigheid van PR3-ANCA¹⁴ – kan op individuele basis de onderhoudsbehandeling worden verlengd.

Voor patiënten met KNO-betrokkenheid geldt de aanvullende aanbeveling te testen op dragerschap van *Staphylococcus aureus* in de neus. Dragerschap is geassocieerd met een hoger risico op opvlammingen,¹⁵ het kan behandeld worden met co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol).¹⁶

3. De monitoringfase

AAV is niet te genezen, alleen onder controle te brengen. De patiënt blijft daarom levenslang onder controle, waarbij de frequentie langzaam kan worden afgebouwd naar minimaal eenmaal per jaar. Controle is belangrijk, omdat ongeveer de helft van de AAV-patiënten vroeg of laat te maken krijgt met een opvlamming.

Casus (vervolg)

Op grond van de bevindingen wordt de werkdiagnose GPA gesteld en wordt inductiebehandeling gestart met hogedosis prednison en intraveneus cyclofosfamide. Daarmee is de ziekte na 4,5 maand in remissie en wordt overgegaan op onderhoudsbehandeling met azathioprine en lagedosis prednison. Ondanks het bereiken van remissie blijft hevige vermoeidheid aanwezig. Na twaalf maanden en na drie jaar maakt patiënte opvlammingen door en wordt opnieuw inductietherapie gegeven, maar nu in de vorm van hogedosis prednison met rituximab.

Tabel 1 Fasen van behandeling en de meest gebruikte medicijnen.

inductiefase	onderhoudsfase
(methyl)predniso(lo)n	predniso(lo)n
methotrexaat	methotrexaat
mycofenolaat mofetil	azathioprine
rituximab	rituximab
cyclofosfamide	
plasmaferese	

COMPLICATIES

Infecties

Patiënten die behandeld worden met sterke, immuunsuppressieve medicatie – zoals de combinatie prednison en cyclofosfamide of rituximab – lopen een verhoogd risico op infecties. Met name AAV-patiënten die langdurig prednison krijgen en actieve ziekteverschijnselen hebben met nierbetrokkenheid lopen een verhoogd risico.¹⁷ Bij hoogrisicopatiënten wordt aangeraden voor start van de therapie (doorgemaakte) tuberculose, (doorgemaakte) virale hepatitis en hiv uit te sluiten. Hiernaast wordt aanbevolen te vaccineren tegen influenza, pneumokokken, hepatitis B en HPV.⁷

Een belangrijke infectie om specifiek te noemen is de *Pneumocystis jiroveci*-pneumonie of PCP. PCP is een

opportunistische infectie veroorzaakt door een gist. Om het risico op PCP te verlagen, wordt geadviseerd alle patiënten in de inductiefase te behandelen met co-trimoxazol in profylactische dosering. Indien co-trimoxazol niet verdragen wordt, zijn inhalaties met pentamidine of atovaquon alternatieven. Hoelang profylaxe moet worden voortgezet, is onbekend; op dit punt bestaat praktijkvariatie.

Blaastoxiciteit bij cyclofosfamide

Behandeling met cyclofosfamide geeft risico op blaastoxiciteit. Om dit risico te verkleinen kan mercapto-ethaansulfonzuur of mesna worden gegeven. De wetenschappelijke bewijskracht voor toedienen van mesna bij cyclofosfamide in AAV-doseringen is onvoldoende om dit voor alle patiënten te adviseren. Het structureel vervolgen van het urinesediment helpt bij het detecteren van blaastoxiciteit.⁷

Trombo-embolieën en hart- en vaatziekten

Patiënten met AAV hebben een verhoogd risico op trombo-embolieën en hart- en vaatziekten. Het risico is vooral verhoogd in het eerste jaar na diagnose.^{18,19} Goede voorlichting over onder andere stoppen met roken en cardiovasculair risicomanagement is essentieel.

Osteoporose

Prednisongebruik is een risicofactor voor osteoporose. Het verhoogt onder andere het risico op wervel- en heupfracturen. Om dat risico te verkleinen is een aantal (niet-)medicamenteuze adviezen van belang. Deze worden beschreven in een standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie,²⁰ dat ook van toepassing is op patiënten met AAV. Een belangrijk aandachtspunt is dat verminderde nierfunctie (eGFR < 35 ml/min) een contra-indicatie is voor bisfosfonaten.

Maligniteiten

Een hogere cumulatieve dosering van cyclofosfamide is geassocieerd met een verhoogd risico op maligniteiten. Bij de huidige behandelmethoden, waarbij cyclofosfamide korter dan één jaar wordt gegeven, lijkt alleen het risico op huidkanker (non-melanoom) verhoogd.²¹ Het risico op maligniteiten onder behandeling met rituximab lijkt niet verhoogd.²² Conform het Nederlandse consensusdocument wordt aanbevolen AAV-patiënten te screenen op maligniteiten volgens de landelijke screeningsprogramma's voor baarmoederhalskanker, borstkanker en darmkanker. Op basis van een individuele risicoafweging kan worden overwogen patiënten te laten controleren op huidkanker (non-melanoom).

ROL (GESPECIALISEERD) VERPLEEGKUNDIGE/ VERPLEEGKUNDIG SPECIALIST

- De combinatie van een zeldzame én ernstige ziekte betekent dat de patiënt en zijn/haar naasten behoefte hebben aan betrouwbare en duidelijke informatie. Probeer deze informatie toe te spitsen op de persoonlijke situatie van de patiënt: 'wat betekent deze ziekte voor mij'. Voorzie zo goed als mogelijk in de informatiebehoefte; het verdient daarbij aanbeveling te verwijzen naar de patiëntenvereniging voor vasculitispatiënten voor informatie en lotgenotencontact (www.vasculitis.nl).
- Tijdens een ziekenhuisopname gebeurt er in korte tijd zoveel op het gebied van diagnostiek en behandeling dat de verwerking en de vragen vaak later komen. Als (gespecialiseerd) verpleegkundige/verpleegkundig specialist kunt u op dit moment een belangrijke rol vervullen als intermediair tussen arts en patiënt. Zorg dat patiënten en naasten in u een vast aanspreekpunt hebben en zorg voor continuïteit. Dit is belangrijk, aangezien de bezetting op een afdeling steeds wisselt.
- Om goede begeleiding na de ziekenhuisopname te kunnen borgen, kan het helpen regelmatig (telefonische) consulten in te plannen. Er kunnen extra consulten worden afgesproken, zodra de patiënt daar behoefte aan heeft.
- Bij de verpleegkundige counseling is het belangrijk ook de positieve punten te blijven benadrukken: 'wat kan de patiënt nog wél'. Vraag daarbij steeds actief na waarbij de patiënt ondersteuning nodig heeft en wenst.
- Om goed in beeld te krijgen wat de impact is voor een individuele patiënt, is het belangrijk dóór te vragen naar wat voor die patiënt belangrijk is: 'waar wordt hij/zij gelukkig van en waar haalt diegene extra energie uit'? Denk aan domeinen als werk, sport, reizen. Wees in deze gesprekken in de eerste plaats een luisterend oor en zorg dat de patiënt vrijuit kan spreken. Controleer, door vragen te stellen, of de patiënt zich goed gehoord voelt. Niet alleen de inhoud, maar ook de vorm van het verpleegkundig consult is van belang.
- Een diagnose ANCA-vasculitis kan patiënten onzeker maken over wanneer zij aan de bel moeten trekken bij (nieuwe) klachten. De ziekte kan immers in alle organen actief worden; maar ook bij ANCA-vasculitis kunnen nieuwe klachten veroorzaakt worden door 'gewonere problemen'. Een voorbeeld: een verkoudheid kan een eerste uiting zijn van een opvlamming in het KNO-gebied, maar ook nog steeds een gewone verkoudheid. Wees u hiervan bewust: neem nieuwe klachten/symptomen steeds serieus en stel gerust waar mogelijk.

Casus (vervolg)

Als gevolg van het langdurig prednisonegebruik treedt vijf jaar na diagnose avasculaire necrose van de linker humeruskop op, waarvoor patiënte een hemiprothese krijgt van de schouder. Tien jaar na diagnose maakt patiënte multipele wervelinzakkingen door, ondanks adequate osteoporoseprofylaxe.

TIPS VOOR VERPLEEGKUNDIGEN EN VERPLEEGKUNDIG SPECIALISTEN

Geef uitleg over:

- bijwerkingen en risico's van medicatiegebruik. Voorbeeld prednison: de patiënt goed voorbereiden op de te verwachten toename van eetlust en gewicht, lichaamsverandering (vollemaansgezicht), effecten op de huid (kwetsbare huid) en effecten op stemming;
- de (langetermijn)complicaties van de ziekte en de medicatie: zoals hart- en vaatziekten en osteoporose;
- cardiovasculair risicomanagement, waaronder advies over voldoende bewegen, gezonde voeding, lichaamsgewicht en stoppen met roken;
- vermoeidheid. Leg uit dat vermoeidheid erbij hoort; dat voldoende bewegen en voldoende buiten zijn (daglicht) kunnen helpen en dat vermoeidheid niet duidelijk gerelateerd is aan ziekteactiviteit.

Attendeer op:

- aanvullende hulpbronnen zoals fysiotherapeut, ergotherapeut, (medisch-)maatschappelijk werk, de huisarts en bedrijfsarts;
- het belang van zelfmanagement en het effect van de ziekte op emoties en zingeving, sociale contacten maar ook intieme relaties en seksualiteit.

Controleer en herhaal:

- controleer of gegeven informatie begrepen is door hier gericht vragen over te stellen;
- herhaal informatie zo nodig; zet hierbij verschillende bronnen in (mondeling, geschreven, beeld).

Valkuilen

- *alle informatie in één gesprek inbrengen*
De ervaring leert dat informatie beter ontvangen/onthouden wordt wanneer deze gedoseerd wordt overgebracht. Geef patiënt en naasten tijd en ruimte om de verkregen informatie te laten bezinken en op een later moment aanvullende vragen te stellen.
- *counseling geven op terreinen waarop u zich minder thuis voelt*
Raadpleeg op dat moment liever een collega of probeer elders expertise te vinden. ■

LITERATUUR

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum.* 2013;65(1):1-11.
2. Mahr A, Specks U, Jayne D. Subclassifying ANCA-associated vasculitis: a unifying view of disease spectrum. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(10):1707-9.
3. Almaani S, Fussner LA, Brodsky S, et al. ANCA-Associated Vasculitis: An Update. *J Clin Med.* 2021;10(7).
4. Black RJ, Robson JC, Goodman SM, et al. A Patient-reported Outcome Measure for Effect of Glucocorticoid Therapy in Adults with Inflammatory Diseases Is Needed: Report from the OMERACT 2016 Special Interest Group. *J Rheumatol.* 2017;44(11):1754-8.
5. Basu N, McClean A, Harper L, et al. The characterisation and determinants of quality of life in ANCA associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(1):207-11.
6. Barra L, Borchin RL, Burroughs C, et al. Impact of vasculitis on employment and income. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 111(2):58-64.
7. Dirikgil E, Tas SW, Rutgers A, et al. A Dutch consensus statement on the diagnosis and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Neth J Med.* 2020;78(2):71-82.
8. Yates M, Watts RA, Bajema IM, et al. EULAR/ERA-EDTA recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(9):1583-94.
9. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2020;382(7):622-31.
10. Walsh M, Casian A, Flossmann O, et al. Long-term follow-up of patients with severe ANCA-associated vasculitis comparing plasma exchange to intravenous methylprednisolone treatment is unclear. *Kidney Int.* 2013;84(2):397-402.
11. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(7):2180-8.
12. Karras A, Pagnoux C, Haubitz M, et al. Randomised controlled trial of prolonged treatment in the remission phase of ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(10):1662-8.
13. Sanders JS, Joode AA de, DeSevaux RG, et al. Extended versus standard azathioprine maintenance therapy in newly diagnosed proteinase-3 anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis patients who remain cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive after induction of remission: a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(9):1453-9.
14. Walsh M, Flossmann O, Berden A, et al. Risk factors for relapse of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):542-8.
15. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, et al. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med.* 1994;120(1):12-7.
16. Stegeman CA, Tervaert JW, Jong PE de, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335(1):16-20.
17. Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(3):346-68.
18. Moiseev S, Kronbichler A, Makarov E, et al. Association of venous thromboembolic events with skin, pulmonary and kidney involvement in ANCA-associated vasculitis: a multinational study. *Rheumatology* 2021 Feb 1;keab071. doi: 10.1093/rheumatology/keab071.
19. Kronbichler A, Leierer J, Gauckler P, et al. Comorbidities in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(Suppl 3):iii79-iii83.
20. NVR; Raterman HG, Nijns R de, Lems WF. Concept-Standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie inzake Glucocorticoid-geïnduceerde Osteoporose (Microsoft Word - 2019NVR standpunt GIOP) geraadpleegd op 8 juli 2021.
21. Rahmattulla C, Berden AE, Wakker SC, et al. Incidence of Malignancies in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Diagnosed Between 1991 and 2013. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(12):3270-8.
22. Daalen EE van, Rizzo R, Kronbichler A, et al. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1064-9.