



De ziekte van Wegener

Trefwoorden

- Wegener
- klinisch beeld
- behandeling
- cyclofosfamide
- steroïden
- prognose
- ANCA

Samenvatting

De ziekte van Wegener is een ernstige auto-immuunaandoening die wordt gekarakteriseerd door nier- en longafwijkingen en afwijkingen in het KNO gebied. Behandeling is agressief en bestaat uit een combinatie van cyclofosfamide en steroïden. Met deze behandelingscombinatie is de prognose van het ziektebeeld de afgelopen jaren sterk verbeterd.

(Ned Tijdschr Allergie 2002;3:110-118)

Auteurs

- P.L.A. van Daele
P.M. van Hagen

Inleiding

In 1931 werd door Heinz Klinger een ziektebeeld beschreven waarbij met name de bovenste en onderste luchtwegen en de nieren aangedaan waren. Friedrich Wegener beschreef hetzelfde ziektebeeld in 1936 in meer detail en sinds 1954 draagt de aandoening zijn naam.¹

De ziekte van Wegener wordt beschouwd als een auto-immuunziekte. Het is een ernstige aandoening waarbij tot voor kort de één jaars mortaliteit opliep tot boven de 80% en de gemiddelde overleving niet meer bedroeg dan 5 maanden.^{2,3} In de afgelopen 2 decennia is er de nodige vooruitgang geboekt in de behandeling van dit ziektebeeld hetgeen de prognose aanzienlijk heeft verbeterd.

In het huidige artikel zal nader ingegaan worden op het klinische beeld en de behandeling van de ziekte van Wegener.

De ziekte van Wegener behoort tot de primaire systemische vasculitiden. De primaire vasculitiden worden ingedeeld op grond van de grootte van de aangedane vaten en de aard van de ontsteking in combinatie met de klinische symptomen (Tabel 1). Bij de ziekte van Wegener zijn met name de kleine en middelgrote bloedvaten aangedaan, ofschoon incidenteel ook de grotere arteriën betrokken kunnen zijn.

Epidemiologie

De incidentie van de ziekte van Wegener wordt geschat op 8,5 per 1 miljoen persoonsjaren en daarmee is het dus een relatief zeldzame aandoening.¹ De ziekte kan op iedere leeftijd beginnen maar met

name worden jong volwassenen en mensen van middelbare leeftijd getroffen. Mannen zijn, in tegenstelling tot wat bij de meeste auto-immuunaandoeningen wordt gezien, iets vaker aangedaan dan vrouwen.

Klinische beeld

Karakteristiek voor het ziektebeeld is een trias bestaande uit een necrotiserende granulomateuze vasculitis van de bovenste en ook van de onderste luchtwegen in combinatie met een focaal segmentale (necrotiserende) glomerulonefritis. In 25% van de gevallen is er aanvankelijk sprake van een zogenaamde 'limited' vorm waarbij de afwijkingen beperkt zijn tot de bovenste en/of onderste luchtwegen. Het blijkt echter dat ook in deze 'limited' groep uiteindelijk in de overgrote meerderheid de nieren betrokken raken. In 1990 zijn door het American College of Rheumatology (ACR) criteria opgesteld op grond waarvan de diagnose ziekte van Wegener gesteld kan worden (zie Tabel 2, op pagina 115).⁴

Het symptoom waarmee de meeste patiënten (>70%) zich presenteren zijn bovenste luchtwegproblemen. Uiteindelijk krijgt meer dan 90% hier last van. Deze bovenste luchtwegproblemen zijn divers en kunnen bestaan uit onder andere een persisterende rinorroe, neusverstoppingen, purulente of bloederige afscheiding uit de neus, orale of nasale ulcera en septumperforatie. Destructie van het kraakbeen in de neus leidt uiteindelijk tot de typische zadelneus (zie Figuur 1, op pagina 116). Sinusitiden komen frequent voor evenals aan-

Belangrijkste aangedane bloedvaten	Primair	Secundair
grote vaten	reuscel arteritis	aortitis bij reumatoïde artritis
	ziekte van Takayasu	infectie (syfilis, TBC)
middelgrote vaten	polyarteriitis nodosa	met hepatitis B geassocieerde polyarteriitis nodosa
	ziekte van Kawasaki	
kleine en middelgrote vaten	ziekte van Wegener	vasculitis secundair aan reumatoïde artritis, SLE
	syndroom van Churg-Strauss	ziekte van Sjögren
	microscopische polyangiitis	geneesmiddelen
		infecties (HIV)
kleine vaten	Henoch-Schönlein	geneesmiddelen
	essentiële cryoglobulinaemie	hepatitis C geassocieerde cryoglobulinaemie
	cutane leucocytoclastische angiitis	infectie

Tabel 1. Indeling systemische vasculitiden.

tasting van de oren en het gehoor. Ook kunnen zich problemen voordoen in de laryngotracheale regio wat aanleiding kan geven tot heesheid en stridor en zelfs tot levensbedreigende bovenste luchtweg-obstructie.¹⁻³

Betrokkenheid van de longen komt bij de initiële presentatie voor bij circa 45% van de patiënten en uiteindelijk bij bijna 90%.³ Klachten kunnen bestaan uit hoesten, opgeven van bloederig sputum of zelfs massale haemoptoe, kortademigheid en pijn op de borst. Longbetrokkenheid gaat vrijwel altijd gepaard met meedoen van de bovenste luchtwegen. Op röntgenfoto's van de thorax kunnen diverse afwijkingen zichtbaar zijn.⁵ Haarden (soms met holtevorming) en alveolaire en pleurale verdichtingen zijn beelden die gezien worden. Het komt regelmatig voor dat de 'Wegener'haarden op de thoraxfoto aanvankelijk worden aangezien voor een maligne ziekte. Een diffuse beschadiging op de thoraxfoto is meestal het gevolg van een longbloeding.

Aantasting van de nier komt uiteindelijk voor bij bijna 80% van de patiënten.² Slechts een kwart hiervan heeft bij de eerste presentatie al symptomen die duiden op nierbetrokkenheid. Het klinische spectrum van de nierbetrokkenheid kan variëren van een milde hematurie zonder evidente nierfunctievermindering tot een ernstige nierinsufficiëntie waarvoor intensieve immunosuppressieve therapie en

soms dialyse noodzakelijk zijn.

In een nierbiopt kan het beeld worden gezien van focaal segmentale necrotiserende vasculitis met, bij immunofluorescentie of elektronenmicroscopie, weinig of geen immunoglobuline deposities. Dit is een beeld dat ook wel bekend staat onder de term 'pauci immune' glomerulonefritis. Eenzelfde beeld wordt ook gezien bij de microscopische polyangiitis, wat door sommigen ook beschouwd wordt als een variant van de ziekte van Wegener.

Ofschoon bovenste en onderste luchtwegen en de nieren met name geassocieerd zijn met de ziekte van Wegener zijn ook andere orgaansystemen frequent aangedaan. Neurologische symptomen komen voor bij 50% van de patiënten. Oogsymptomen komen in circa 50% van de patiënten voor en daarbij kan ieder oogcompartiment betrokken zijn.⁶ Keratitis, conjunctivitis, scleritis, episcleritis, traanbuisobstructie, uveïtis, retrobulbaire pseudotumor met proptosis zijn onder andere beschreven bij patiënten met de ziekte van Wegener. Ook de huid is relatief vaak aangedaan.⁷ De huidafwijkingen die gezien worden kunnen direct toegeschreven worden aan betrokkenheid van kleine bloedvaten in de huid. Naast de symptomen die duiden op specifieke orgaanaantasting klagen patiënten veelal over vermoeidheid, koorts, nachtzweeten en gewichtsverlies. Spier- en gewrichtspijnen komen veel voor. Een evidente artritis wordt echter slechts bij een minderheid van de patiënten gezien.

criterium	Definitie
ontsteking van neus of mond	ontstaan van pijnlijke of pijnloze orale ulcera of een purulente of bloederige afscheiding uit de neus
afwijkende röntgenfoto van de thorax	noduli, infiltraten of holtevorming zichtbaar op thoraxfoto
afwijkend urine sediment	(microscopische) haematurie of erythrocytencylinders
granulomateuze ontsteking zichtbaar in biopt	granulomateuze ontsteking in de wand van een arterie of in de perivasculaire of extravasculaire ruimte

Voor classificatie doeleinden geldt dat iemand beschouwd wordt te lijden aan de ziekte van Wegener indien tenminste 2 van de bovenstaande criteria aanwezig zijn. Bij gebruik van bovenstaande criteria wordt een sensitiviteit bereikt van 88,2% en een specificiteit van 92%.

Tabel 2. Criteria voor de ziekte van Wegener volgens het American College of Rheumatology (ACR).

Diagnostiek

Bij een groot deel van de patiënten met een actieve ziekte van Wegener (65-90%) kunnen in het perifere bloed zogenaamde antineutrofiele cytoplasmatische antistoffen (ANCA) worden aangetroffen, zoals de naam al suggereert, gericht tegen neutrofiele granulocyten.^{8,9}

Er zijn twee typen ANCA's: te weten c-ANCA waarbij c staat voor cytoplasmatisch en p-ANCA waarbij p staat voor perinucleair. Bij de c-ANCA zijn de antistoffen meestal gericht tegen het proteïnase 3 (PR3). Bij de p-ANCA zijn de antistoffen meestal gericht tegen het myeloperoxidase (MPO). *Figuur 2*, op pagina 117 toont een positieve c-ANCA en p-ANCA.

Met name de c-ANCA heeft een hoge specificiteit voor de ziekte van Wegener (98%). De sensitiviteit is beduidend lager (66%).¹⁰ Vooral patiënten met een 'limited' vorm van de ziekte zijn vaak ANCA negatief (circa 50%).

ANCA-titers zijn naast een waardevol instrument bij het stellen van de diagnose ook bruikbaar in de follow-up van patiënten met de ziekte van Wegener. Toename van ziekteactiviteit gaat veelal gepaard met titerstijgingen.^{11,12}

Bevestiging van de ziekte geschiedt over het algemeen door het nemen van een biopt uit aangedaan weefsel. Hierbij geniet een biopt uit het KNO gebied de voorkeur, aangezien dat relatief het minst belastend is. Vaak wordt in een biopt uit een laesie uit het KNO gebied een granulomateuze ontstekingsreactie gevonden, maar een vasculitis wordt slechts in eenderde van de gevallen aangetoond.

Indien in het KNO gebied geen afwijkingen worden gezien kan ook een nier- of longbipt genomen worden. Een echogeleid nierbipt heeft in onze ervaring weinig complicaties en verdient de voorkeur

boven een longbipt dat veelal thoracoscopisch moet worden afgenomen.

Behandeling

Naar de meest effectieve behandeling met de minste bijwerkingen wordt het nodige onderzoek gedaan. Met name de EUVAS (European Vasculitis Study Group) is hierin actief. Dit onderzoek vindt voor een belangrijk deel ook in Nederland plaats. Lopende onderzoeksprotocollen kunnen op het internet gevonden worden op: www.vasculitis.org.

De therapie van keuze op dit moment is een combinatie van hoog gedoseerd steroïden in combinatie met cyclofosfamide als inductie therapie. Vroeg starten van behandeling is noodzakelijk omdat eenmaal opgetreden necrotische veranderingen niet reversibel zijn.^{13,14}

Corticosteroiden worden gegeven in een begindoseering equivalent aan een hoeveelheid prednison van 0,5 tot 1,0 mg/kg/dag. Hiermee wordt doorgedaan totdat de ziekte onder controle is, waarna de dosis geleidelijk aan wordt teruggebracht. Meestal is dat na ongeveer een maand behandelen. Soms kan, als de ziekte volledig in remissie gekomen is, het gebruik van corticosteroiden gestaakt worden. Bij zeer ernstig zieke patiënten wordt de eerste drie dagen vaak gekozen voor pulse steroïdtherapie in de vorm van methylprednisolon 1000 mg/dag, gevolgd door bovenstaande steroïdregime. Waarom pulse therapie effectiever kan zijn dan 'conventionele' steroïdtherapie, is vooralsnog onduidelijk.

Invoering van cyclofosfamide in de behandeling van de ziekte van Wegener is de belangrijkste reden voor de sterke verbetering van de prognose. Cyclofosfamide wordt meestal oraal gegeven in een dosis van 2 mg/kg/dag. Bij patiënten met een relatief

Figuur 1. Vorming van een zogenaamde zadelneus als gevolg van destructie van het kraakbeen in de neus.



mild ziektebeloop kiezen sommigen voor een lagere dosis en soms wordt zelfs van het gebruik van cyclofosfamide afgezien. Dit laatste gebeurt met name bij patiënten met een 'limited' variant. Cyclofosfamide kan ook intraveneus worden toegediend. De dan gebruikte dosering bedraagt 0,5 tot 1,0 g/m² lichaamsoppervlak. Het is onduidelijk of intraveneuze toediening van cyclofosfamide beter of slechter is dan orale therapie. Voorlopig wordt nog geadviseerd om bij patiënten met agressieve ziekte te kiezen voor een oraal schema.^{15,16} Het gebruik van cyclofosfamide geeft wel ernstige bijwerkingen. Leukopenie met daardoor een verhoogde infectiegevoeligheid is een belangrijk probleem. Op de afdeling Inwendige geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam (AZR) wordt gestreefd naar een leukocytenaantal van niet lager dan $3,0 \times 10^9/l$. Men moet ook bedacht zijn op opportunistische infecties, zoals bijvoorbeeld een pneumocystis carinii pneumonie. Haaruitval kan emotioneel belastend zijn, maar is reversibel na staken van therapie. Verder kan infertiliteit optreden, ook reeds na relatief korte behandelingsduur (3 maanden). Mannen die voor de ziekte van Wegener met cyclofosfamide behandeld moeten worden, krijgen in het AZR het advies altijd semen in te laten vriezen. Hemorragische cystitis komt uiteindelijk voor bij 50% van de met cyclofosfamide behandelde patiënten. Tenslotte is er een duidelijk toegenomen risico op het ontwikkelen van een maligniteit als gevolg van de behandeling. Met name is er een verhoogd risico op het krijgen van blaaskanker.^{3,17} De frequentie en de ernst van de bijwerkingen is de reden dat, nadat remissie is bereikt, bij een deel van de patiënten

wordt overgegaan op een alternatieve cytotoxische therapie. Middelen die dan met succes gebruikt worden zijn azathioprine en methotrexaat.^{18,19} De cytotoxische therapie wordt over het algemeen doorgegeven tot een jaar nadat complete remissie is bereikt.

Meer dan 85% van de patiënten reageert op de combinatie prednison-cyclofosfamide. Circa 75% komt in een complete remissie. Het duurt gemiddeld een jaar voordat die wordt bereikt.^{3,20} Een klein deel van de patiënten reageert niet op de standaard behandeling. Men kan dan nog proberen de dosis cyclofosfamide op te hogen naar 4 mg/kg/dag. Daarbij neemt natuurlijk de kans op ernstige leukopenie toe. Is ook ophogen niet effectief dan is er op dit moment geen alternatief voorhanden dat in goed opgezet onderzoek zijn waarde heeft bewezen. De rol van plasmaferese bij deze patiëntengroep is nog onvoldoende uitgezocht.

Bij het afbouwen van de medicatie is er een aanzienlijk risico (30-50%) op een relapse van de ziekte. Meestal treedt een relapse op binnen een jaar na staken van therapie.^{13,21}

Veel onderzoek wordt gedaan waarbij gekeken wordt hoe dit relapse risico is te verlagen. Er is gevonden dat dragerschap van *Staphylococcus aureus* in de neus geassocieerd is met een toegenomen relapse risico. Behandeling met hoge doseringen co-trimoxazol, toegevoegd aan de standaardbehandeling met cyclofosfamide en prednison, bleek het relapse risico substantieel te verlagen.²²

Op dit moment loopt er een studie waarbij het effect op relapse wordt onderzocht van mupirocin neuszalf bij patiënten met een ziekte van Wegener die in remissie zijn.

Prognose

Zoals eerder gezegd heeft een onbehandelde patiënt met de ziekte van Wegener een slechte prognose. Tachtig tot negentig procent overlijdt binnen 2 jaar aan een ernstig longlijden of nierfalen. De introductie van cytotoxische therapie heeft hier een spectaculaire verbetering in gebracht.³ De 10 jaars overleving bij met cyclofosfamide behandelde patiënten bedroeg in een onderzoek 64%. Wel had na een follow-up van 6 tot 15 jaar nog 23% van de patiënten aanwijzingen voor ziekteactiviteit.²³ Nierfalen komt, ondanks behandeling, uiteindelijk nog steeds voor bij ongeveer 20 tot 25% van de patiënten en is (indirect) een van de belangrijkste doodsoorzaken.^{24,25} Een deel van de patiënten heeft reeds bij presentatie

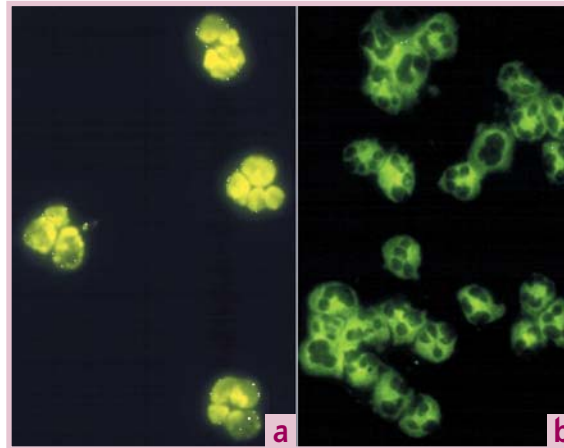
een nierinsufficiëntie die dialyse noodzakelijk maakt. Onder behandeling met prednison en cyclofosfamide zal een deel (circa 50%) een verbetering van de nierfunctie krijgen waardoor ze niet langer dialyse afhankelijk zijn. Indien echter na 3 maanden patiënten nog steeds dialyse behoeftig zijn moet de functie van de nier als verloren worden beschouwd. Dat betekent ook dat bij deze patiënten het behandelingsregime vaak kan worden aangepast en een mindere agressieve benadering kan worden gekozen. Juist preventie van nierlijden is per slot van rekening één van de belangrijkste redenen om voor een agressieve aanpak te kiezen. Uiteraard dient men dan wel waakzaam te zijn voor het opspelen van ernstige longbetrokkenheid.

Conclusie

De ziekte van Wegener is een ernstig ziektebeeld waarbij ernstig nier- en longlijden levensbedreigend kunnen zijn. Met de introductie van agressieve behandelingsmethoden, met name met de introductie van cyclofosfamide, is de prognose van patiënten aanzienlijk verbeterd. Onderzoek richt zich op het ontwikkelen van een therapie met optimale effectiviteit en een acceptabel bijwerkingenprofiel, en op het voorkomen van relapse nadat de ziekte in remissie is gebracht.

Referenties

1. Autoimmune rheumatic disease. Edt. Morrow J, Nelson L, Watts R, Isenberg D. 1999. Oxford University Press. ISBN 0



Figuur 2.a. Aankleuring van cytoplasmatische antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen door middel van indirecte immunofluorescentie. De aankleuring in het cytoplasma wordt veroorzaakt door antistoffen voornamelijk gericht tegen proteïnase 3.

b. Aankleuring van perinucleaire antineutrofiële cytoplasmatische antistoffen door middel van indirecte immunofluorescentie. De aankleuring blijft beperkt tot de perinucleaire ruimte. Het cytoplasma kleurt niet aan. In dit geval zijn de antistoffen gericht tegen het myeloperoxidase.

19 262883 6.

2. Duna GA, Galperin C, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1995;21:949-86.

3. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY et al. Wegener's granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98.

4. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.

5. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990;97:906-12.

6. Harper SL, Letko E, Samson CM et al. Wegener's granulomatosis: The relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol* 2001;28:1025-32.

7. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA et al. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

1. De ziekte van Wegener wordt gekarakteriseerd door een necrotiserende granulomateuze vasculitis van de bovenste en onderste luchtwegen in combinatie met een focaal segmentale glomerulonefritis.
2. Een positieve c-ANCA heeft een hoge specificiteit voor de ziekte van Wegener, maar kan bij eenderde deel van de patiënten negatief zijn.
3. Bij het stellen van de diagnose is het zinvol om een biops uit een aangedaan gebied te nemen, om een (necrotiserende) granulomateuze vasculitis aan te tonen. Hierbij heeft een biops uit het KNO gebied de voorkeur.
4. Standaardbehandeling bestaat uit corticosteroïden (0,5 –1,0 mg/kg/dag) in combinatie met cyclofosfamide (2 mg/kg/dag).
5. Cytotoxische therapie wordt doorgegeven tot een jaar nadat complete remissie is bereikt.

- immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:605-12.
8. Kallenberg CG, Brouwer E, Weening JJ, Cohen Tervaert JW. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies: Current diagnostic and pathophysiological potential. *Kidney Int* 1994;46:1-15
 9. Hoffman GS, Specks U. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Arthritis Rheum* 1998;41:1521-37.
 10. Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ, Allen NB, Landsman P, Feussner JR. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of Wegener granulomatosis. A literature review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:925-32.
 11. Geffriaud-Ricouard C, Noel LH, Chauveau D, Houhou S, Grunfeld JP, Lesavre P. Clinical spectrum associated with ANCA of defined antigen specificities in 98 selected patients. *Clin Nephrol* 1993;39:125-36.
 12. Pettersson E, Heigl Z. Antineutrophil cytoplasmic antibody (cANCA and pANCA) titers in relation to disease activity in patients with necrotizing vasculitis. A longitudinal study. *Clin Nephrol* 1992;37:219-28.
 13. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:33-9.
 14. Andrassy K, Erb A, Koderisch J, et al. Wegener's granulomatosis with renal involvement: Patient survival and correlations between initial renal function, renal histology, therapy and renal outcome. *Clin Nephrol* 1991;35:139-47.
 15. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2187-98.
 16. Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA et al. Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1990; 89: 403-10.
 17. Westman KW, Bygren PG, Olsson H, Ranstam J, Wieslander J. Relapse rate, renal survival, and cancer morbidity in patients with Wegener's granulomatosis or microscopic polyangiitis with renal involvement. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:842-52.
 18. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. A staged approach in the treatment of Wegener's granulomatosis: Induction with glucocorticoids and daily cyclophosphamide switching to methotrexate for remission maintenance. *Arthritis Rheum* 1999;42:2666-73.
 19. Luqmani R, Jayne D, Euvas et al, and the European Vasculitis Study Group. A multicenter randomized trial of cyclophosphamide versus azathioprine during remission in ANCA-associated systemic vasculitis (abstract). *Arthritis Rheum* 1999;42:225.
 20. Andrassy K, Waldherr R, Erb A, Ritz E. De novo glomerulonephritis in patients during remission from Wegener's granulomatosis. *Clin Nephrol* 1992;38:295-8.
 21. Jayne DR, Gaskin G, Pusey CD, Lockwood CM. ANCA and predicting relapse in systemic vasculitis. *QJM* 1995;88: 127-33.
 22. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. Dutch Co-Trimoxazole Wegener Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:16.
 23. Matteson EL, Gold KN, Bloch DA, Hunder GG. Long-term survival of patients with Wegener's granulomatosis from the American College of Rheumatology Wegener's Granulomatosis Classification Criteria Cohort. *Am J Med* 1996;101:129-34.
 24. Aasarod K, Iversen BM, Hammerstrom J, et al. Wegener's granulomatosis: Clinical course in 108 patients with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:611-8.
 25. Aasarod K, Bostad L, Hammerstrom J, et al. Renal histopathology and clinical course in 94 patients with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16: 953-60.

Correspondentie-adres auteurs:

Dr. P.L.A. van Daele, internist
Dr. P.M. van Hagen, internist

Erasmus MC, Rotterdam
 Afdeling Inwendige geneeskunde
 Sectie Klinische Immunologie
 Dr Molewaterplein 40
 3015 GD Rotterdam
 E-mail: vandaele@inw3.azr.nl

Correspondentie gaarne richten aan eerste auteur.