



Betekenis van serologische parameters bij de follow-up van patiënten met systemische auto-immuunziekten

Trefwoorden

- systemische auto-immuunziekten
- systemische lupus erythematosus (SLE)
- ziekte van Wegener
- ziekteactiviteitsmetingen
- anti-dsDNA
- complementwaarden
- anti-neutrofiële cytoplasmatische antistoffen (ANCA)

Samenvatting

Hoewel de oorzaak van systemische auto-immuunziekten niet bekend is, zijn er wel meer gegevens beschikbaar gekomen over de pathofysiologie die ten grondslag ligt aan de ziektesymptomen. Vanuit de kennis over de pathofysiologie kunnen serologische parameters worden aangegeven die het pathofysiologisch ziekteproces reflecteren. Deze parameters kunnen potentieel in de kliniek gebruikt worden als surrogaatmarker voor ziekteactiviteit. Om dit concept te valideren is allereerst een systeem nodig om ziekteactiviteit betrouwbaar en reproduceerbaar te kunnen vastleggen. Daartoe zijn sets van criteria voor ziekteactiviteit vastgesteld voor verschillende aandoeningen. Hiermee is het mogelijk om de relatie tussen serologische parameters en ziekteactiviteit nader te analyseren. Uit deze analyse blijkt dat het beloop van serumspiegels van anti-dsDNA antistoffen bij systemische lupus erythematosus een belangrijke en voorspellende graadmeter van ziekteactiviteit vormt met een beperkte additionele betekenis voor het beloop van complementgehalten in het serum. Hetzelfde geldt voor het beloop van serumspiegels van proteinase 3-ANCA (en mogelijk ook myeloperoxidase-ANCA) bij systemische vasculitiden, met name bij de ziekte van Wegener. Voor de andere systemische auto-immuunziekten zijn dergelijke parameters vooreerst niet voorhanden.

(Ned Tijdschr Allergie 2004;4:136-142)

Auteur

C.G.M. Kallenberg

Inleiding

Systemische auto-immuunziekten worden gekenmerkt door het multisysteemkarakter van de symptomatologie in combinatie met de aanwezigheid van auto-antistoffen tegen niet-orgaan specifieke antigenen. Als prototype van deze aandoeningen kan systemische lupus erythematosus (SLE) gelden, een ziekte waarbij tal van organen in het ziekteproces betrokken kunnen zijn en waarbij auto-antistoffen tegen dubbelstrengs DNA (dsDNA) het meest kenmerkend zijn. In een eerdere bijdrage besprak ik reeds de immunoserologische diagnostiek van systemische auto-immuunziekten.¹ Deze bijdrage zal zich met name richten op de betekenis van serologische parameters bij het volgen van patiënten met dergelijke aandoeningen. Daarbij zal ik allereerst aandacht besteden aan het vaststellen en meten van ziekteactiviteit

tijdens het beloop van systemische auto-immuunziekten. Vervolgens wordt ingegaan op de pathofysiologie van de processen die we als 'ziekteactiviteit' vastleggen en met name hierbij aangeven welke rol de te bespreken serologische parameters spelen in deze pathofysiologie. Ten slotte wordt besproken welke rol deze serologische parameters in de klinische praktijk hebben bij het volgen c.q. voorspellen van ziekteactiviteit.

Voor wat betreft de te bespreken ziektebeelden zal ik mij richten op de volgende drie groepen: SLE, andere systemische auto-immuunziekten, en de met anti-neutrofiële cytoplasmatische auto-antistoffen (ANCA) geassocieerde vasculitiden.

Ziekteactiviteitsmetingen

Bij het volgen van patiënten met systemische auto-

Tabel 1. SLE disease activity index (SLE-DAI)

De SLE-DAI vormt het totaal van onderstaande subscores:		
1. Centraal zenuwstelsel	convulsies	8 punten
	psychose	8 punten
	organisch psychosyndroom	8 punten
	retina-afwijkingen	8 punten
	hersenzenuw afwijkingen	8 punten
	lupus hoofdpijn	8 punten
	CVA	8 punten
2. Vaten	vasculitis	8 punten
3. Nier	korrel-/celcilinders	4 punten
	hematurie	4 punten
	proteinurie	4 punten
	leukocyturie	4 punten
4. Gewrichten	artritis	4 punten
	myositis	4 punten
5. Huid	vlindervormig exantheem	2 punten
	haaruitval	2 punten
	slijmvliesulcera	2 punten
6. Serosa	pleuritis	2 punten
	pericarditis	2 punten
7. Constitutie	koorts	1 punt
8. Hematologie	thrombopenie	1 punt
	leukopenie	1 punt
9. Immunologie	verlaagd C3/C4/CH50	2 punten
	verhoogd anti-DNA	2 punten

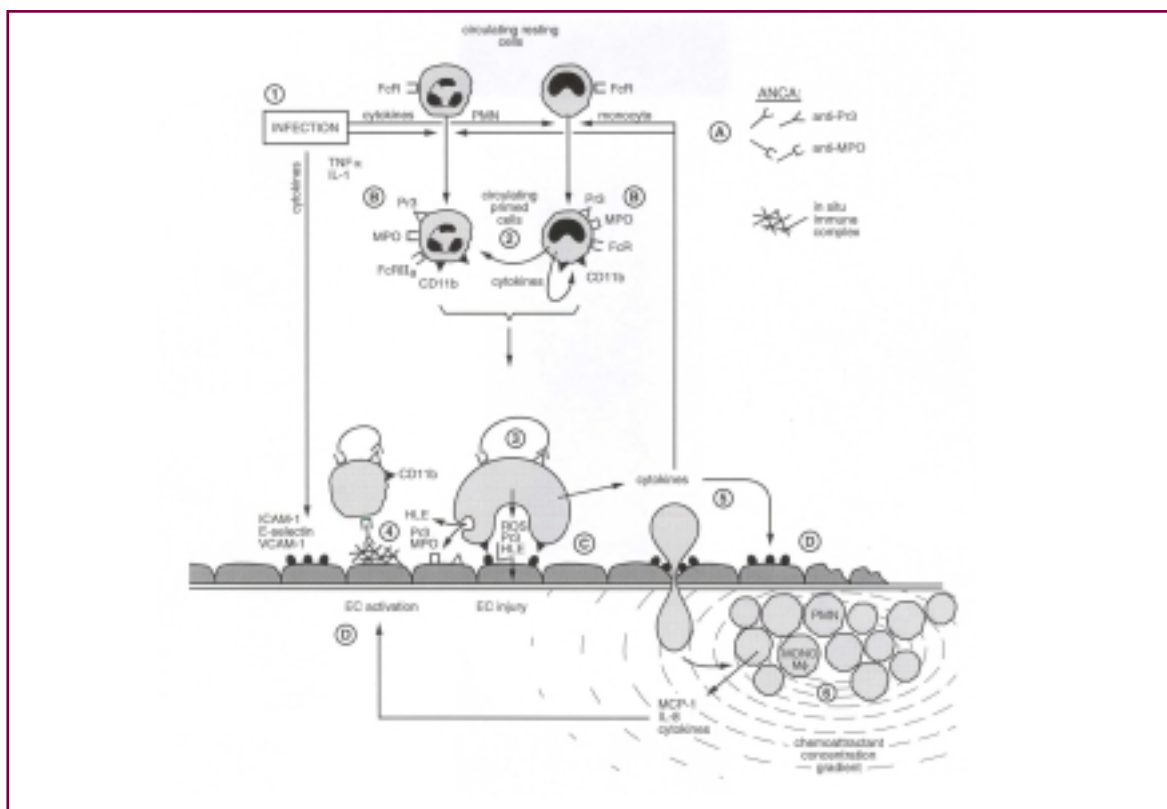
Voorts wordt een visuele analoge schaal door de behandelend arts gescoord.

immuunziekten is het van belang steeds de uitgebreidheid en ernst van het ziekteproces vast te stellen. Daarbij is tevens van belang na te gaan of een afwijking berust op (vaak irreversibele) schade als gevolg van vroegere ziekteactiviteit of dat het gaat om actuele ziekteactiviteit in een bepaald orgaan. Zo zal een doorgemaakte proliferatieve glomerulonefritis bij een patiënt met SLE kunnen resulteren in verlies van nierfunctie met enige mate van proteinurie zonder dat er op het moment van onderzoek actieve ontsteking in de nier aanwezig hoeft te zijn. Om ziekteactiviteit gestandaardiseerd vast te stellen en te kwantificeren zijn meetinstrumenten ontwikkeld, onder andere voor SLE en systemische vasculitis, die in de literatuur veelvuldig worden gehanteerd en klinisch zeer bruikbaar zijn gebleken. Deze ziekteactiviteitsindices zijn in klinische studies gevali-

deerd. Als voorbeeld kan gelden de 'SLE-Disease Activity Index' (SLE-DAI) en de 'Birmingham Vasculitis Activity Index' (BVAS).^{2,3} In tabel 1 wordt een overzicht van het SLE-DAI-scorings-systeem weergegeven. Voor elk individueel item c.q. symptoom zijn verder definities opgesteld om de uniformiteit zo hoog mogelijk te krijgen. De met SLE-DAI en BVAS verkregen scores kunnen behulpzaam zijn bij het instellen van therapie en bij het beoordelen van het effect van een behandeling. Daarnaast zijn meetinstrumenten ontwikkeld om de (irreversibele) schade als gevolg van voorgaande ziekteactiviteit en/of aan de behandeling gerelateerde schade te standaardiseren. Voor SLE betreft dit de 'SLICC-score' en voor systemische vasculitis de 'Vasculitis Damage Index' (VDI).^{4,5} Voor studies naar uitkomsten van behandeling, met name op langere termijn, zijn deze indices ook

Figuur 1.

Schematische voorstelling van de immunopathologische mechanismen die vermoedelijk betrokken zijn bij ANCA-geassocieerde vasculitiden.



- (1) Cytokines vrijgekomen als gevolg van een (lokale) infectie leiden tot opregulatie van adhesiemoleculen op het endotheel en 'priming' van neutrofiële granulocyten en/of monocyten.
- (2) Circulerende 'geprime-de' granulocyten en/of monocyten brengen de ANCA-antigenen op hun celoppervlak tot expressie.
- (3) Adherentie van 'geprime-de' granulocyten en/of monocyten aan het endotheel gevolgd door verdere activatie van deze cellen door ANCA. Geactiveerde granulocyten en/of monocyten stoten reactieve zuurstofmetabolieten (ROS) en lysosomale enzymen uit, hetgeen leidt tot endotheelschade en, eventueel, necrotiserende ontsteking.
- (4) Degranulatie van proteïnase-3 door de door middel van ANCA-geactiveerde granulocyten en/of monocyten resulteert in activatie, schade of zelfs apoptose van endotheelcellen. Bovendien vormen aan endotheelcellen gebonden PR3- en MPO-gedeponeerde antigenen waaraan circulerende ANCA kunnen binden. Deze 'in situ' immuuncomplexen trekken vervolgens weer nieuwe granulocyten aan.
- (5) Activatie van monocyten door ANCA leidt tot productie van monocyten-chemoattractief proteïne-1 (MCP-1) en interleukine-8 (IL-8). Bij vrijkomen van deze stoffen worden monocyten en granulocyten gerecruteerd wat mogelijk leidt tot vorming van granulomen.
- (6) A t/m D stellen de vier voorwaarden voor, nodig voor endotheelschade door ANCA (A) de aanwezigheid van ANCA, (B) de expressie van de doelwitantigenen voor ANCA op het oppervlak van 'geprime-de' granulocyten en monocyten, (C) de noodzaak van interactie tussen 'geprime-de' granulocyten en endotheelcellen via $\beta 2$ -integrins, en ten slotte (D) de activatie van endotheelcellen.

van belang gebleken.⁶ Hoewel niet voor alle systemische auto-immunziekten gevalideerde meetinstrumenten ontwikkeld zijn, geldt ook hier dat vastleggen van uitbreidheid en ernst van de ziekte en differentiatie tussen irreversibele schade en actuele ontsteking van belang is om tot een juiste therapiekeuze te komen.

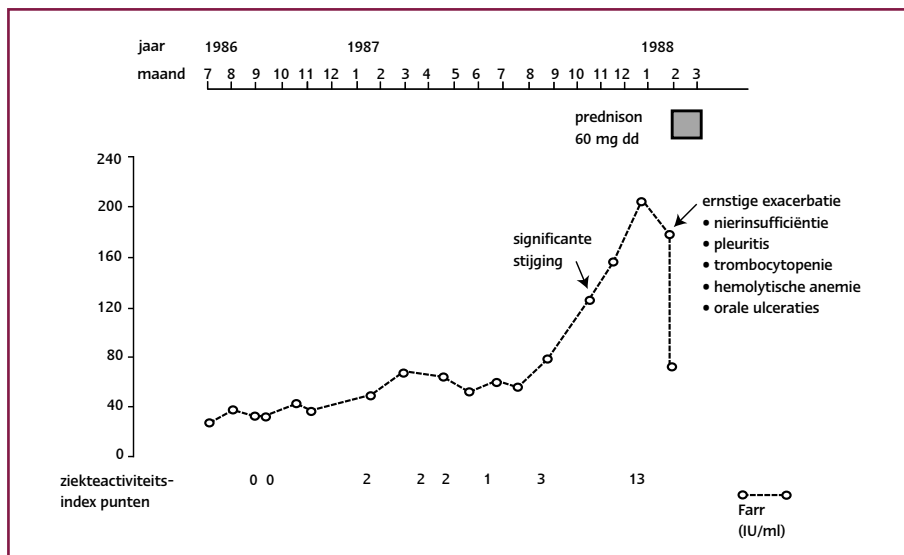
Serologische parameters als reflectoren van de pathofysiologie van het ziekteproces

De etiopathogenese van systemische auto-immunziekten is nog grotendeels onbekend. Over de pathofysiologische mechanismen die aan de ziekteverschijnselen ten grondslag liggen is, afhankelijk

van de specifieke aandoening, meer bekend.

Systemische lupus erythematosus

SLE wordt beschouwd als het prototype van een immuuncomplex gemedieerde aandoening. De ziekte wordt gekenmerkt door het voorkomen van een scala van auto-antistoffen waarbij antistoffen tegen kernbestanddelen, met name dsDNA en het zogenaamde Sm-antigeen, het meest specifiek zijn.⁷ Deze auto-antistoffen worden verondersteld complexen te vormen met de desbetreffende auto-antigenen welke bij verval van weefsel vrij kunnen komen. Deze immuuncomplexen kunnen in de circulatie ontstaan en verhoogde spiegels van circulerende immuuncomplexen zijn dan ook bij



Figuur 2. Stijging van anti-dsDNA-antistofspiegels voorafgaande aan een exacerbatie bij een patiënte met SLE. De zogenaamde SLE-DAI-score staat onderaan weergegeven.

patiënten met SLE aantoonbaar. Vanuit de circulatie kunnen deze immunocomplexen in de wand van (kleine) bloedvaten neerslaan wat vervolgens leidt tot complementactivatie via de klassieke route en interactie met Fc-receptor- en complement-C3b-receptordragende cellen waardoor een cascade van ontstekingsreacties op gang komt. De lokalisatie van immunocomplexdepositie wordt door verschillende factoren bepaald waaronder hemodynamische factoren (onder andere plaatsen van verhoogde druk of werveling van bloed), anatomische factoren (onder andere de mate van fenestratie van endotheel) en fysisch-chemische factoren (onder andere ladingsinteractie tussen immunocomplex en endotheel), maar veel is hierover niet bekend. Naast depositie vanuit de circulatie kunnen immunocomplexen ook ter plaatse (*in situ*) ontstaan. Er zijn aanwijzingen dat een dergelijk mechanisme met name een rol speelt bij het ontstaan van nierafwijkingen bij SLE. Nucleohistonen kunnen op grond van ladingsinteractie via het positief geladen histoneiwit neerslaan ter plaatse van de negatief geladen glomerulaire basaalmembraan. Waarna vervolgens antistoffen tegen nucleohiston aan het gedeponeerde autoantigeen kunnen binden en via mechanismen, als hierboven beschreven, tot een lokale ontstekingsreactie kunnen leiden.⁸ Daarnaast is momenteel aandacht voor een derde mechanisme dat berust op het feit dat cellen tijdens het proces van apoptose intracellulaire antigenen, waaronder bijvoorbeeld nucleohistonen, op hun celoppervlak tot expressie kunnen brengen. Wanneer auto-antistoffen hieraan binden ontstaat een immunocomplex dat via bovengenoemde mechanismen, namelijk Fc-receptorinteractie en complementactivatie, op

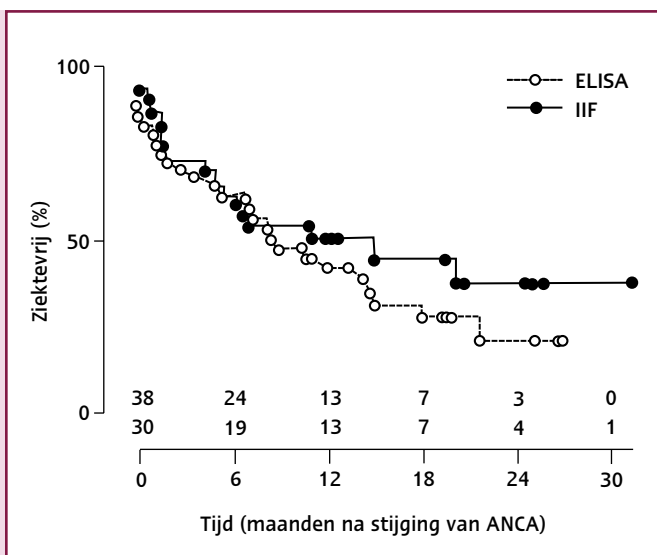
inflammatoire wijze geklaard wordt, terwijl de klaring van apoptotische cellen normaliter niet inflammatoir verloopt.⁹

Hoewel zeker niet alle verschijnselen van SLE via de hier genoemde mechanismen verklaard kunnen worden, leveren deze pathofysiologische paden toch aangrijpingspunten op voor het rechtstreeks volgen van het ziekteproces via bepaling van onder andere veranderingen in auto-antistofspiegels, complementfactoren en circulerende immunocomplexen.

ANCA-geassocieerde vasculitis

De ziekte van Wegener (WG) en microscopische polyangiitis (MPA) zijn nauw geassocieerd met ANCA gericht tegen proteinase-3 (PR3) en myeloperoxidase (MPO).¹ Met name voor WG is aangetoond dat stijgingen in PR3-ANCA-spiegels veelal vooraf gaan aan opvlammingen van de ziekte. Pathofysiologisch blijken ANCA neutrofiële granulocyten die 'geprimeerd' zijn met een lage dosering van een pro-inflammatoir cytokine, aan te kunnen zetten tot volledige activatie met vrijkomen van lysosomale enzymen en zuurstofradicalen. Dit kan tot ernstige schade ('necrotiserende ontsteking') leiden. Bovendien kunnen de vrijgekomen doelwitantigenen van ANCA complexen vormen met ANCA en via mechanismen zoals beschreven bij SLE (depositie vanuit de circulatie of *in situ* vorming) vasculitis in nieren, huid en longen geven. De necrotiserende ontstekingsreactie, door de sterke activatie van neutrofielen, zou de aanvankelijk aanwezige immunocomplexen kunnen degraderen waardoor het beeld van 'pauci-immun' vasculitis ontstaat.¹⁰ Bij 'priming' van granulocyten komen de doelwitantigenen van

Figuur 3. Percentage van de patiënten met de ziekte van Wegener dat tijdens de weergegeven tijdsinterval geen opvlamming van hun ziekte vertoonden nadat een stijging van het gehalte aan ANCA in het bloed was opgetreden. Het gehalte aan ANCA werd gemeten met behulp van indirecte immunofluorescentie (gesloten rondjes, n=30) of ELISA (open rondjes, n=38). De getallen boven de horizontale as geven de aantallen patiënten, weer die nog steeds risico hadden op een opvlamming op het tijdstip van 6, 12, 18, 24, en 30 maanden nadat een stijging van het gehalte aan ANCA was opgetreden. De bovenste rij betreft de gegevens bij meting van ANCA met behulp van ELISA, de onderste rij bij meting met behulp van indirecte immunofluorescentie.



ANCA, namelijk PR3 en MPO, op de celmembranen tot expressie waardoor ANCA kunnen binden en via gelijktijdige interactie met Fc-receptoren volledige activatie van de cel kunnen geven.¹⁰ De prikkel die *in vivo* tot 'priming' zou kunnen leiden is niet geheel bekend maar lokale persistentie van *Staphylococcus aureus* in de neus zou hierbij een rol kunnen spelen.¹¹ Dierexperimenteel onderzoek heeft recentelijk zeer aannemelijk gemaakt dat MPO-ANCA inderdaad een rechtstreekse pathofysiologische rol spelen bij het ontstaan van systemische vasculitis.¹² Een tentatief schema van de pathofysiologie van ANCA-geassocieerde vasculitis is weergegeven in *figuur 1*, op pagina 138.

Overige systemische auto-immuunziekten

Hoewel auto-antistoffen diagnostisch relevant zijn bij de diagnostiek van de overige systemische auto-immuunziekten zoals sclerodermie, de ziekte van Sjögren en dermatomyositis/polymyositis, is hun betekenis voor de pathofysiologie van deze ziekten niet duidelijk.¹ Vooralsnog vormt de hoogte van de spiegel van deze auto-antistoffen geen graadmeter voor de activiteit van de ziekte.

Betekenis van serologische parameters bij de follow-up van patiënten met systemische auto-immuunziekten

Systemische lupus erythematosus

Uit het voorgaande zal duidelijk zijn dat auto-antistoffen, en met name anti-dsDNA-antistoffen, via de vorming van immunocomplexen gevolgd door complementactivatie rechtstreeks betrokken kunnen zijn in het pathofysiologisch proces. Dit geldt

niet alleen voor anti-dsDNA, maar ook voor andere auto-antistoffen. Zo werd reeds de betekenis van antistoffen tegen nucleohistonen genoemd bij het ontstaan van SLE-nefritis. Er zijn eveneens aanwijzingen dat auto-antistoffen tegen de complementfactor C1q een vergelijkbare rol kunnen spelen bij SLE-nefritis. In de klinische praktijk wordt echter alleen de kwantitatieve bepaling van anti-dsDNA-antistoffen toegepast bij het volgen van patiënten met SLE. De betekenis hiervan is zeker niet onomstreden.¹³ Gebruikmakend van een kwantitatieve Farr-assay voor het meten van anti-dsDNA-antistoffen vonden wij echter in een tweetal studies dat stijgingen van deze antistoffen een belangrijke voorspellende waarde hebben voor het optreden van ziekteactiviteit (zie *figuur 2*, op pagina 139). In de eerste studie stelden wij vast dat 27 van 33 opvlammingen (82%) gepaard gingen met de aanwezigheid van anti-dsDNA en dat hierbij in 23 gevallen (85%) een stijging van anti-dsDNA was opgetreden voorafgaande aan de opvlamming.¹⁴ Anderzijds werden 18% van stijgingen van anti-dsDNA niet gevolgd door een opvlamming van de ziekte. Een stijging van anti-dsDNA betekent dus een waarschuwing voor een naderende opvlamming. Op grond van deze resultaten hebben wij vervolgens in een gerandomiseerde studie het effect bestudeerd van vroegtijdige behandeling met (ophogen van) corticosteroiden ten tijde van stijging van anti-dsDNA.¹⁵ Uitgaande van 46 patiënten met stijging van anti-dsDNA werd bij 24 patiënten afge wacht en 20 van deze 24 patiënten ontwikkelden een opvlamming; van de 22 patiënten die vroegtijdig werden behandeld ontwikkelden slechts 2 een opvlamming. Een recente studie heeft laten zien dat ook toediening van mycofenolaat mofetil (MMF)

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

1. Bij de follow-up van patiënten met systemische auto-immuunziekten, waaronder systemische vasculitis, is het vastleggen van (gevalideerde) scores voor ziekteactiviteit en ziektegerelateerde schade waardevol.
2. Bij de follow-up van patiënten met SLE is het bepalen van serumspiegels van anti-dsDNA en complementfactoren zinvol teneinde de dynamiek van het ziekteproces te kunnen volgen en exacerbaties vroegtijdig te kunnen opsporen.
3. Bij de follow-up van patiënten met de ziekte van Wegener is bepaling van serumspiegels van proteinase 3-ANCA zinvol teneinde naderende exacerbaties vroegtijdig te detecteren en de kans op het optreden van recidieven te kunnen inschatten.
4. Herhaalde bepaling van auto-antistoffen is bij de overige systemische auto-immuunziekten niet geïndiceerd.

ten tijde van een stijging van anti-dsDNA opvlammingen kan voorkomen.¹⁶

Naast auto-antistofspiegels kunnen circulerende immuuncomplexen en complementspiegels gemeen worden als graadmeter van ziekteactiviteit. De waarde van het meten van circulerende immuuncomplexen bij het volgen van patiënten met SLE is nog steeds omstreden, ten dele vanwege de slechte standaardisatie van deze tests. Dalingen van complementspiegels (met name C3 en C4) kan wijzen op complementverbruik ter plaatse van een door immuuncomplexen geïnitieerde ontsteking. In een eerder genoemde studie bleek de additionele waarde van een daling in C3 en/of C4 bij het volgen van patiënten met SLE beperkt, slechts bij 1 uit 16 patiënten met een dergelijke daling ging deze daling niet gepaard met een stijging van anti-dsDNA.¹⁵ Omgekeerd werd bij 8 van de 23 patiënten bij wie een stijging van anti-dsDNA voorafging aan een opvlamming geen afname van C3 en/of C4 gezien. Een studie van anderen liet een duidelijke relatie zien tussen daling van complementwaarden en het optreden van renale en hematologische activiteit bij SLE.¹⁷

Samenvattend heeft, bij nauwkeurige en frequente meting van anti-dsDNA, een stijging van deze antistoffen een belangrijke voorspellende waarde voor het optreden van een opvlamming. Of en hoe therapeutisch op een dergelijke stijging gereageerd moet worden is nog omstreden.

ANCA-geassocieerde vasculitis

Zoals eerder besproken hebben PR3-ANCA respectievelijk MPO-ANCA een belangrijke diagnostische waarde bij de aan deze antistoffen gere-

lateerde vasculitiden.¹ Dat stijgingen van ANCA-spiegels voorspellende betekenis hebben voor het optreden van opvlammingen van deze aandoeningen werd al eerder aangetoond door Cohen Tervaert *et al.* waarbij de onderzoekers stijgingen definieerde op basis van viervoudige titerstijgingen in de indirecte immunofluorescentietest.¹⁸

In een meer recente studie bij 89 patiënten met PR3-ANCA en WG lieten Boomsma *et al.* zien dat 26 van de 33 opvlammingen voorafgegaan werden door een significante stijging van PR3-ANCA gemeten met behulp van ELISA, terwijl dat slechts in 17 gevallen optrad wanneer uitgegaan werd van een viervoudige titerstijging.¹⁹ Echter, 12 stijgingen van PR3-ANCA (ELISA) werden niet gevolgd door een opvlamming. De specificiteit van ANCA-stijgingen voor het optreden van een opvlamming was echter nog lager bij gebruik van titratie in de immunofluorescentietest (zie *figuur 3*, op pagina 140). Ook hier geldt dat stijging van ANCA een belangrijke indicator is voor een naderende opvlamming maar dat de therapeutische gevolgtrekkingen hiervan nog onduidelijk zijn. Van belang is verder dat het volgen van ANCA bij patiënten met systemische vasculitis nog een tweede betekenis heeft: opvlammingen bleken veel vaker voor te komen bij patiënten die na inductie van remissie nog steeds ANCA-positief waren.^{20,21} Welke consequenties dit dient te hebben voor de eventueel langere continuering van immuunsuppressieve medicatie is momenteel onderwerp van studie.

Samenvattend is het volgen van ANCA-titers bij patiënten met ANCA-geassocieerde systemische vasculitis waardevol teneinde een naderende opvlamming te kunnen vermoeden of de kans op

het optreden van opvlammingen tijdens het verdere beloop van de ziekte te kunnen voorspellen.

Overige systemische auto-immuunziekten

Vooralsnog zijn voor de overige eerder genoemde systemische auto-immuunziekten geen serologische parameters bekend die een afspiegeling van ziekteactiviteit geven. Herhaalde bepaling van auto-antistoffen of complementwaarden bij deze aandoeningen is dan ook niet zinvol. Een uitzondering moet mogelijk gemaakt worden voor de longitudinale kwantitatieve bepaling van cryoglobulines en complementwaarden bij patiënten met de ziekte van Sjögren en extra-nodale manifestaties zoals bijvoorbeeld glomerulonefritis. De gemengde essentiële cryoglobulinemie kan hier de grondslag vormen voor een vorm van systemische vasculitis waarbij spiegels van cryoglobulines en complementwaarden (verlaging van C3 en C4) het pathofysiologisch proces representeren.

Conclusie

Bij de follow-up van patiënten met systemische auto-immuunziekten met inbegrip van ANCA-geassocieerde vasculitis is het primair van belang ziekteactiviteit en –uitbreiding gestandaardiseerd vast te leggen. Daarnaast is het belangrijk onderscheid te maken tussen actuele ontsteking en schade voortkomend uit vroegere ontsteking. De dynamiek van anti-dsDNA-antistoffen bij SLE en PR3-ANCA bij de ziekte van Wegener reflecteren tot op zekere hoogte het pathofysiologisch proces bij deze aandoeningen. Kwantitatieve bepaling van deze auto-antistoffen tijdens follow-up kan de clinicus tot hulp zijn om exacerbaties vroegtijdig op te sporen en de kans op het optreden hiervan in te schatten.

Referenties

1. Kallenberg CGM. Immuunserologische diagnostiek van systeemziekten. *Ned Tijdschr Allergie* 2001;2:78-82.
2. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The committee for prognosis studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992;35:630-40.
3. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Emery P, Savage C, et al. Birmingham vasculitis activity score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *Q J Med* 1994;87:671-8.
4. Gladman DD, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:363-9.
5. Exley AR, Bacon PA, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Savage CO, et al. Development and initial validation of the Vasculitis Damage Index for the standardized clinical assessment of damage in the systemic vasculitides. *Arthritis Rheum* 1997;40:371-80.
6. Exley AR, Carruthers DM, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Janssen BA, et al. Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. *Q J Med* 1997;90:391-9.
7. Von Muhlen CA, Tan EM. Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 1995;24:323-58.
8. Berden JH. Lupus Nephritis. *Kidney Int* 1997;52:538-58.
9. Bijl M, Limburg PC, Kallenberg CGM. New insights into the pathogenesis of systemic lupus erythematosus: the role of apoptosis. *Neth J Med* 2001;59:66-75.
10. Muller Kobold AC, Geld YM van der, Limburg PC, Cohen Tervaert JW, Kallenberg CGM. Pathophysiology of ANCA-associated glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transpl* 1999;14:1366-75.
11. Popa ER, Stegeman CA, Kallenberg CGM, Cohen Tervaert JW. *Staphylococcus aureus* and Wegener's granulomatosis. *Arthritis Res* 2002;4:77-9.
12. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002;110:955-63.
13. Ho A, Magder LS, Barr SG, Petri M. Decreases in anti-double stranded DNA levels are associated with concurrent flares in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2342-9.
14. ter Borg EJ, Horst G, Hummel EJ, Limburg PC, Kallenberg CGM. Predictive value of rises in anti-double stranded DNA antibody levels for disease exacerbations in systemic lupus erythematosus: a longterm prospective study. *Arthritis Rheum* 1990;33:634-43.
15. Bootsma H, Spronk PE, Derksen R, de Boer G, Wolters-Dicke H, Hermans J, et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1995;345:1595-9.
16. Bijl M, Horst G, Bootsma H, Limburg PC, Kallenberg CGM. Mycophenolate mofetil prevents a clinical relapse in patients with systemic lupus erythematosus at risk. *Ann Rheum Dis* 2003;62:534-9.
17. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2350-7.
18. Cohen Tervaert JW, van der Woude FJ, Fauci AS, Ambrus JL, Velosa J, Keane WF, et al. Association between active Wegener's granulomatosis and anticytoplasmic antibodies. *Arch Int Med* 1989;149:2461-5.
19. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, Oost W, Hermans J, Kallenberg CGM, et al. Prediction of relapses in

Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43:2025-33.

20. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, Jong PE de, Kallenberg CGM. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener's granulomatosis. *Ann Intern Med* 1994;113:12-7.

21. Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, Stegeman CA. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int* 2003;63:670-7.

Correspondentieadres auteur:

Prof. dr. C.G.M. Kallenberg, Hoogleraar Klinische Immunologie

Academisch Ziekenhuis Groningen

Afdeling Klinische Immunologie

Hanzeplein 1

9713 GZ Groningen

Tel: 050 3612945

Fax: 050 3619069

E-mail: c.g.m.kallenberg@int.azg.nl

Financiële vergoeding: geen gemeld

Belangenconflict: geen gemeld

Schrijven in het Nederlands Tijdschrift voor Allergie

1. Allergie

Deze rubriek bevat overzichtsartikelen (van maximaal 2.500 woorden, ofwel 5 pagina's A4) die een up-to-date overzicht geven over de pathofysiologie, diagnostiek en behandeling van een allergische aandoening. Voorop staat hierbij dat de informatie die geboden wordt, toepasbaar en relevant is voor de praktijk.

Opbouw van uw artikel:

- Titel
- Samenvatting (in het Nederlands en Engels)
- Trefwoorden (in het Nederlands en Engels)
- Inleiding
- Bodytekst (graag naar eigen inzicht indelen)
- Conclusie
- Aanwijzingen voor de praktijk (praktische 'key messages', puntsgewijs)
- Referenties (Vancouverstijl; maximaal 25)
- Correspondentieadres, titel, geslacht en functie auteur(s)
- Disclaimer inzake belangenconflict/financiële ondersteuning door commerciële bedrijven (verklaring of u en/of de coauteurs in het verleden financiële ondersteuning heeft/hebben ontvangen of nog ontvangen van farmaceutische bedrijven, die de neutraliteit van uw bijdrage in het geding kunnen brengen).

2. Klinische Immunologie

In deze rubriek worden de laatste klinisch immunologische theorieën, begrippen en concepten besproken en vertaald naar de dagelijkse praktijk. Bijdragen mogen maximaal 2.500 woorden bevatten, inclusief maximaal 25 referenties (ofwel 5 pagina's A4). Uw bijdrage dient gestructureerd te worden, zoals beschreven onder de rubriek 'Allergie'.

3. Richtlijnen en Protocollen

Deze rubriek, die niet bij elk nummer verschijnt, is bedoeld om nationale en internationale standpunten, richtlijnen en protocollen te behandelen. De inhoud kan variëren van breed gedragen consensus stukken vanuit nationale of internationale verenigingen tot minder formele standpunten en richtlijnen. Bijdragen in deze rubriek zijn bedoeld om de praktiserende arts handvatten te bieden voor zijn of haar klinische denken en handelen. De bijdragen voor deze rubriek zijn beperkt tot maximaal 2.500 woorden inclusief de belangrijkste 25 referenties (ofwel 5 pagina's A4). Uw bijdrage dient gestructureerd te worden, zoals beschreven onder de rubriek 'Allergie'.

4. Uit de Kliniek

In de rubriek 'Uit de Kliniek' wordt een patiëntencasus besproken met de belangrijkste praktische aanwijzingen c.q. valkuilen voor de diagnostiek en het te volgen beleid naar de patiënt. Bijdragen voor deze rubriek moeten beperkt blijven tot maximaal 2.000 woorden, inclusief de 15-20 belangrijkste referenties (ofwel 4 pagina's A4). Uw bijdrage dient gestructureerd te worden, zoals beschreven onder de rubriek 'Allergie'.

5. Journal Scan

Deze rubriek bevat korte besprekingen (abstracts) van diverse, voor de klinische praktijk relevante, artikelen uit de internationale literatuur, vergezeld van een kort commentaar dat een en ander in perspectief van de Nederlandse praktijk plaatst. In totaal mag een abstract maximaal 500 woorden bevatten (1 pagina A4). Uw bijdrage dient als volgt gestructureerd te worden: Nederlandse titel, volledige referentie van het originele bronartikel, samenvatting van de inhoud van het becommentarieerde artikel, commentaar van de commentator.

6. Proefschriftbespreking

In deze rubriek worden besprekingen van recent verschenen dissertaties geplaatst. In totaal mag uw bijdrage maximaal 1.500 woorden (ofwel 3 pagina's A4) bestaan. De bijdrage dient als volgt gestructureerd worden: Nederlandse titel, samenvatting van de gegevens van de promotie (datum van de promotie en aan welke universiteit, namen, titels en locaties van de promotors, uw eigen naam, initialen, geslacht, huidige functie en volledige adresgegevens, disclaimer), bodytekst naar eigen inzicht ingedeeld in diverse hoofdstukken, conclusie en enkele 'aanwijzingen voor de praktijk'. Gaarne een exemplaar van uw proefschrift met uw manuscript meezenden.

7. Allergie Agenda

De agenda van het NTVA staat open voor mededelingen van ziekenhuizen, beroepsverenigingen, congresorganisatiebureaus en onafhankelijke nascholingsinstituten. In de agenda worden activiteiten van verenigingen en geaccrediteerde bijeenkomsten gemeld op het gebied van Allergie die relevant zijn voor de lezersgroepen van het NTVA. Ook aankondigingen van congressen (lokaal en internationaal), alsmede van geaccrediteerde, regionale nascholingsbijeenkomsten en dergelijke zijn welkom.

8. Ingezonden Brieven

Ingezonden brieven mogen maximaal een lengte hebben van 300 woorden (ofwel 1/2 pagina A4). Als wordt gereageerd op een NTVA-publicatie, dan dient uw reactie uiterlijk vier weken na het verschijnen van de publicatie binnen te zijn bij het redactiesecretariaat. Tevens dient vermeld te worden op welke eerdere publicatie gereageerd wordt. De redactieraad en uitgever behouden het recht inzendingen na deze termijn, met het oog op onder andere de actualiteit, niet te publiceren.

Algemene richtlijnen

Zend kopij graag in op 3,5 inch-diskette bij voorkeur in Word (6.0 of hoger), voorzien van 3 uitdraaien van het artikel inclusief alle illustraties op papier. Laat alle kopij vergezeld gaan van een aanbiedingsbrief en een adres met telefoonnummer en faxnummer, waarop de corresponderende auteur tijdens werkuren is te bereiken. Bewaar zelf een kopie van de tekst en van alle illustraties. Sluit toestemmingen in van andere uitgevers voor het gebruik van eerder gepubliceerd materiaal en van betrokkenen voor foto's waarop personen herkenbaar zijn. Gebruik regelafstand 1,5, paginanummering en vermeld tabellen en grafieken met legenda's op aparte pagina's. Indien illustraties digitaal worden aangeleverd, dienen deze niet verwerkt te worden in het Word-document, maar als aparte files te worden meegestuurd met de tekst, bij voorkeur in JPEG of TIF-format, met een minimale resolutie van 300 dpi en minimale grootte van 6 x 6 cm. Teksttabellen mogen wel in de Word tekst verwerkt zijn, maar op aparte pagina's

Voor verdere inlichtingen kunt u contact opnemen met:

Ariez Pharma Consultancy B.V.

Redactiesecretariaat NTVA

Mw. dr. A.M. Neele

Kruislaan 419, 1098 VA Amsterdam

Telefoonnummer : 020-561 20 50

Faxnummer : 020-561 20 51

E-mail : ntva@ariezpc.com