

Predicting relapses in ANCA associated vasculitis

Citation for published version (APA):

Kemna, M. J. (2018). *Predicting relapses in ANCA associated vasculitis*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20180705mk>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20180705mk](https://doi.org/10.26481/dis.20180705mk)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Dutch summary

-

Nederlandse samenvatting

Het afweersysteem

Het afweersysteem beschermt de mens tegen de gevaren van de buitenwereld. Zo werken de verschillende cellen van dit systeem nauw samen om schadelijke bacteriën en virussen te vernietigen. Daarnaast controleert het afweersysteem, ook wel het immuun systeem genoemd, of onze eigen cellen niet ongeremd vermenigvuldigen om kanker te voorkomen. Het afweersysteem is niet alleen in staat om ons te beschermen tegen nieuwe infecties, het kan ook een herinfectie goed voorkomen. Dit doet het door eiwitten genaamd "antilichamen" te maken tegen specifieke herkenningspunten van deze bedreigingen, zogenaamde "antigenen". Deze antilichamen circuleren rond in ons bloed en plakken aan de antigenen bij een herinfectie, waardoor het afweersysteem direct in actie komt. Dit onderdeel van het immuun systeem wordt onder andere gebruikt om toekomstige infecties te voorkomen door middel van

vaccinaties. Bij een vaccinatie worden antigenen van een virus of bacterie aangeboden aan het afweersysteem, waarop het antilichamen aanmaakt die een toekomstige infectie ongevaarlijk maken.

Geen enkel systeem in de biologie is echter zonder fouten. Zo complex als het afweersysteem is, zo veel kan er fout gaan. Het systeem kan bijvoorbeeld minder goed werken, waardoor iemand zich niet goed kan beschermen tegen infecties (een "afweerstoornis"). Het kan echter ook te aggressief of ongecontroleerd reageren, waardoor de eigen, gezonde, cellen beschadigd raken (een "auto-immuun aandoening"). Het kan ook misgaan bij antilichamen. Sommige mensen maken antilichamen aan tegen herkenningspunten van onze eigen cellen en eiwitten. Deze antilichamen, auto-antilichamen genaamd, veroorzaken daardoor onstekingen in het lichaam waar dat niet nodig is, zoals we gaan zien bij vasculitis.

Vasculitis – ontstekingen van de vaten

Ontsteking aan de vaten ("vasculitis" in het Latijn) werd al in de achttiende eeuw opgemerkt bij patiënten die met een grote verscheidenheid aan klachten bij de dokter kwamen. Deze klachten verergerden na verloop van tijd en vrijwel allen overleden binnen een jaar. Destijds werden bij de eerste onderzoeken afwijkingen van de grote vaten gezien met het blote oog. De vaten waren hierbij op verschillende plaatsen verwijd en verlittekend. Later zagen onderzoekers met behulp van een microscoop dat ook de kleine bloedvaten aangetast waren door een actieve ontsteking. Doordat de kleine vaten overal in het lichaam aanwezig zijn, kan het allerlei klachten veroorzaken – van de huid, de neus en de ogen tot en met de longen, de zenuwen en de nieren. Veel patiënten overleden uiteindelijk aan het uitvallen van dit laatste orgaan, aangezien nierfunctie vervangende behandelingen nog niet beschikbaar waren.

Midden in de negentiende eeuw werd duidelijk dat afweerremmende medicijnen verbetering gaven voor deze patiënten. Deze medicatie wordt ook wel immunosuppressiva genoemd. Dit was destijds een grote doorbraak aangezien patiënten niet meer stierven door deze aandoening. De patiënten hadden na behandeling geen klachten meer en zijn dan "in remissie". De afweerremmende

medicatie, zoals cyclofosfamide en prednison, zijn echter niet zonder bijwerkingen. Doordat deze medicijnen het afweersysteem onderdrukken kunnen de patiënten zich minder goed beschermen tegen infecties. Daarnaast ontwikkelen patiënten na verloop van tijd vaker kanker bij langdurig gebruik. Volledig afbouwen van de medicatie is echter ook niet zonder risico's, aangezien de aandoening vervolgens weer terugkomt in een groot gedeelte van de patiënten. Meerdere termen worden gebruikt voor de terugkeer van de ziekte, zoals een "relapse", een "flare", of een "chute". De voor- en nadelen van de behandeling moeten dus tegen elkaar worden afgewogen. De perfecte balans is echter tot op heden niet duidelijk.

In de jaren zestig werd een tweede belangrijke ontdekking gedaan. Destijds werden er auto-antilichamen ontdekt die vastplakten op neutrofielen, lichaamseigen cellen van de mens die onderdeel zijn van ons afweersysteem. Deze auto-antilichamen werden alleen gevonden in het bloed van patiënten met vasculitis van de allerkleinste vaten en niet in het bloed van gezonde mensen. Onder de microscoop was te zien dat deze auto-antilichamen vastplakten binnen de cel van de neutrofiel, in het zogenaamde cytoplasma (zie *Figure 5-6*). Na deze bevinding werden de gevonden auto-

antilichamen dan ook omgedoopt tot 'anti-neutrofiel cytoplasmatische antilichamen', afgekort ANCA. De term ANCA geassocieerde vasculitis wordt vervolgens gebruikt bij patiënten met ontstekingen rondom de kleine vaten bij wie deze auto-antilichamen gedetecteerd worden. Verder onderzoek liet zien dat deze antilichamen specifiek zijn gericht op de eiwitten proteinase 3 (PR3) en

myeloperoxidase (MPO). In een klein gedeelte van de patiënten worden deze auto-antistoffen niet aangetroffen maar is er wel sprake van vasculitis in de kleine vaten. De ziekte in deze ANCA negatieve patiënten is meestal gelimiteerd tot de neus en longen, terwijl vrijwel alle patiënten met betrokkenheid van de nieren ANCA positief zijn.

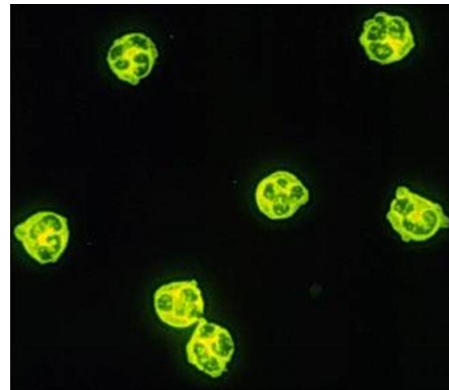
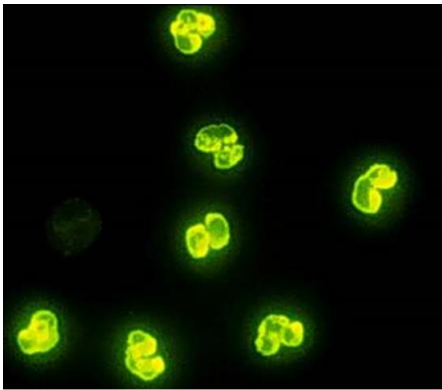


Figure 5-6. Auto-antilichamen gericht op de neutrofiel kunnen zichtbaar gemaakt worden onder de microscoop (licht groene kleur). Aan de linkerkant is te zien hoe ze vastplakken rondom de celkern, terwijl ze aan de rechterkant vastplakken in het cytoplasma.

Wat betekenen deze auto-antilichamen? Onderzoekers hebben aangetoond dat het toedienen van ANCA in muizen leidt tot vasculitis in de nieren en longen. Dit onderzoek laat zien dat de auto-antilichamen gevaarlijk kunnen zijn in muizen, hoe zit dit echter in de mens? In het bloed van patiënten met ANCA geassocieerde vasculitis werd gezien dat de ANCA in hoge mate aanwezig

waren op het moment dat de ziekte voor het eerst tot uiting kwam (bij diagnose). De hoeveelheid ANCA nam na de behandeling met afweerremmende medicatie af en verdween zelfs volledig in een deel van de patiënten. Bij sommige patiënten kwamen echter de ANCA weer terug in het bloed. Hoewel deze patiënten op het moment van zo'n ANCA stijging klachtenvrij waren,

kregen zij na verloop van tijd weer terugkeer van de klachten. Zo'n ANCA stijging werd dus gezien als een alarmsignaal voor een toekomstige relapse (zie *Figure 5-7*).

Op basis van bovenstaande bevindingen werd daarom beredeneerd dat de afweerremmende medicatie gegeven kon worden op geleide van de ANCA waarden. Zo zou de medicatie volledig afgebouwd kunnen worden bij patiënten waarbij de ANCA niet meer detecteerbaar is en zou de medicatie voortijdig

opgehoogd kunnen worden bij een ANCA stijging. Het verband tussen een stijging van de ANCA waarde en terugkeer van de ziekte is echter niet absoluut, aangezien niet elke patiënt terugkeer van de ziekte krijgt na een ANCA stijging en de ANCA niet in elke patiënt volledig verdwijnt wanneer zij langdurig geen klachten meer hebben. Tot op heden wordt daarom niet geadviseerd om de medicatie aan te passen op basis van de ANCA waarden.

Dit proefschrift

Het doel van dit proefschrift is om de terugkeer van ziekte te voorspellen in patiënten met ANCA geassocieerde vasculitis die in remissie zijn. De relatie tussen de ANCA waarden in het bloed en de ziekte activiteit speelt hierbij een centrale rol. Waarom leidt een ANCA stijging in de ene patiënt wel tot terugkeer van de ziekte, maar niet in een ander? Kunnen wij op het

moment van zo'n ANCA stijging voorspellen wie wel een relapse krijgt en wie niet? Indien wij nauwkeurig kunnen voorspellen wie een relapse krijgt, kunnen wij namelijk preventief beginnen met het ophogen van afweerremmende medicatie om de terugkeer van de ziekte te voorkomen.

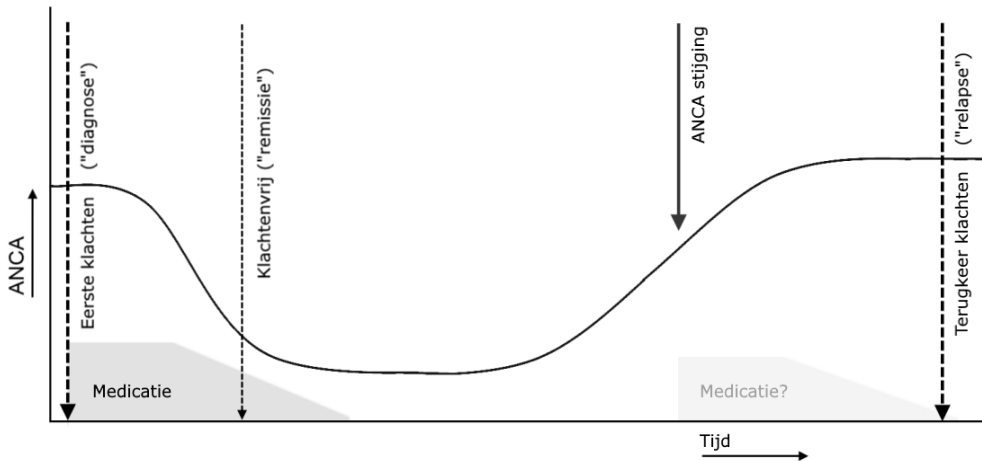


Figure 5-7. Een voorbeeld van het beloop van een denkbeeldige patiënt met ANCA geassocieerde vasculitis. Bij het vaststellen van de ziekte wordt afweerremmende medicatie gestart, waarna de klachten van de patiënt verdwijnen. Vanwege de bijwerkingen van de medicatie wordt de medicatie langzaam afgebouwd. Echter, sommige patiënten krijgen daarna weer terugkeer van de klachten. De ANCA waarde is bij diagnose hoog en neemt af na het starten van de medicatie. In sommige patiënten stijgt de ANCA waarde voordat de klachten terugkomen. Indien dit het geval is, kan medicatie preventief gestart worden om een toekomstige relapse te voorkomen.

Om dit doel te bereiken, onderzochten wij alle patiënten met ANCA geassocieerde vasculitis die behandeld werden bij de afdeling immunologie van het Maastricht University Medical Center. Dit centrum is gespecialiseerd in zeldzame aandoeningen van het afweersysteem en er worden daardoor veel patiënten met vasculitis doorverwezen door andere specialisten uit de zuidelijke regio van Nederland.

In de periode van januari 2000 tot en met november 2011 werden 166 patiënten behandeld voor ANCA

geassocieerde vasculitis in Maastricht die na behandeling in remissie kwamen. Van deze 166 patiënten hadden er 104 patiënten ook betrokkenheid van de nieren in het verleden. In het beloop van de studie zijn 7 patiënten komen te overlijden, voornamelijk aan de gevolgen van hart- en vaatziekten, kanker of een infectie. Bij 74 patiënten vond er een relapse plaats tijdens het beloop van de studie, wat inhoudt dat de kans op een relapse gemiddeld 17% per jaar is. In 26 gevallen was de relapse ernstig en levensbedreigend, bijvoorbeeld doordat de nieren

betrokken waren. In de overige 48 relapses waren de klachten mild, bijvoorbeeld doordat de klachten gelimiteerd waren tot de gewrichten, de neus of de longen.

Tijdens de studie verdween de ANCA in 116 patiënten. In totaal werd een ANCA stijging gezien in 89 patiënten. Een belangrijke bevinding is dat geen van onze patiënten die ANCA negatief bleven een ernstige relapse kregen tijdens onze studie. In andere woorden, als de ANCA verdwijnt, dan is de kans op een levensbedreigende terugkeer van de ziekte minimaal. Tweeënvijftig van de 89 patiënten met een ANCA stijging kregen uiteindelijk terugkeer van de ziekte (58.4%). Echter, deze relapse vond slechts in 35 patiënten (39.5%) plaats binnen een half jaar na de ANCA stijging.

Wij hadden het vermoeden dat een ANCA stijging wel gerelateerd was met terugkeer van de ziekte in patiënten met nierbetrokkenheid, maar niet in patiënten waarbij dit niet het geval was (*Chapter 1*). Bij de ziekte worden namelijk twee verschillende beelden gezien onder de microscoop: ten eerste ontsteking van de vaten (vasculitis) en ten tweede een opeenstapeling van ontstekingscellen. Dit laatste wordt ook wel granulomateuze ontsteking genoemd (zie *Figure 5-8*). In de nieren is vrijwel altijd sprake van

vasculitis en maar zelden van granulomateuze ontsteking. Vasculitis wordt ook gezien bij andere levensbedreigende uitingen van de ziekte, zoals bloedingen in de longen en zenuwbetrokkenheid. Granulomateuze ziekte is vaak zichtbaar in de neus, de luchtpijp en als knobbels in de longen. Over het algemeen zijn uitingen van de granulomateuze ziekte minder ernstig, maar het kan nog steeds levensbedreigend zijn. Bij patiënten waarin vasculitis wordt gezien onder de microscoop, wordt bijna altijd een ANCA waarde in het bloed gevonden. Dit in tegenstelling tot patiënten met enkel granulomateuze ontsteking, waarbij net iets meer dan de helft ANCA positief zijn. In muizen zijn onderzoekers enkel in staat om vasculitis uit te lokken na de toediening van ANCA, terwijl granulomateuze ontsteking zelden wordt gezien.

Om ons vermoeden te bevestigen, verdeelden wij onze groep patiënten in twee groepen: een groep met nierbetrokkenheid en een groep zonder nierbetrokkenheid. Om de relatie tussen een ANCA stijging en een relapse te meten, maakten wij gebruik van een wiskundige analyse. Deze analyse geeft een waarde aan het verband tussen een ANCA stijging en een relapse, genaamd de hazard ratio (HR). Hoe hoger de HR, hoe groter de kans op een relapse na de ANCA stijging, terwijl een HR van 1

aangeeft dat de kans op een relapse niet veranderd. In de gehele groep van patiënten is de hazard ratio 5.8. De kans op een relapse is dus 5.8 keer groter nadat een ANCA stijging heeft plaatsgevonden. In de groep van patiënten met nierbetrokkenheid is de hazard ratio 11.1, terwijl deze slechts 2.8 is in de groep met patiënten

zonder nierbetrokkenheid. Met andere woorden, de kans op een relapse is sterk verhoogd na een ANCA stijging in patiënten wanneer de nieren betrokken zijn. Dit in tegenstelling tot patiënten met gelimiteerde ziekte, waarbij een ANCA stijging weinig vertelt over een toekomstige relapse.

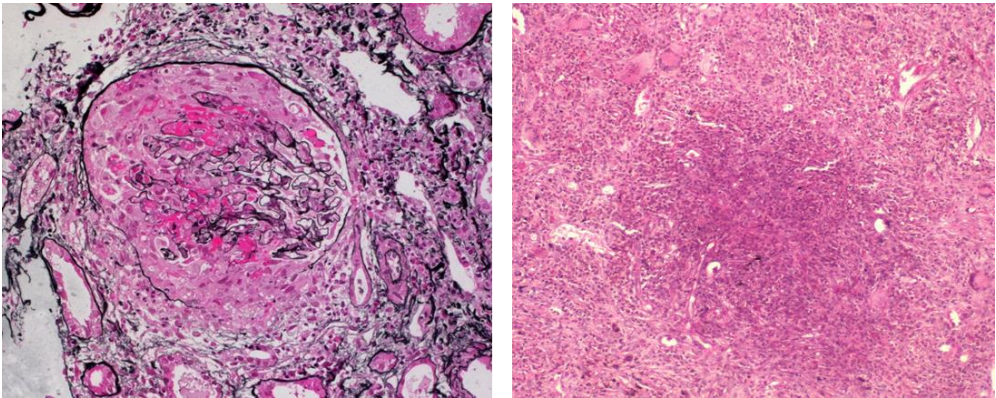


Figure 5-8. Twee verschillende beelden onder de microscoop. Aan de linkerkant is een biopsie getoond van een nier van een patiënt met ANCA geassocieerde vasculitis. Door de uitgebreide ontsteking in de vaten is het nierfilter volledig verwoest. Aan de rechterkant is een voorbeeld van een granuloom te zien. Dit granuloom bestaat uit immuuncellen die bij een langdurige ontsteking opeenhopen.

Na de bevestiging dat de ANCA waarden gerelateerd zijn met ziekteactiviteit in patiënten met nierbetrokkenheid en niet in andere patiënten, gingen wij op zoek naar andere factoren die voorspellend zijn voor een relapse ten tijde van een ANCA stijging (*Chapter 2*). Om dit te onderzoeken, analyseerden wij alle patiënten met nierbetrokkenheid en een ANCA stijging. Dit waren 60 patiënten in totaal, waarvan 36

patiënten een relapse kregen na verloop van tijd (60%). Zestien patiënten daarvan hadden een relapse binnen een half jaar (31.7%). In totaal vonden wij drie risicofactoren voor een relapse ten tijde van een ANCA stijging. Ten eerste hebben patiënten die behandeld zijn met milde afweerremmende medicatie een grotere kans op een relapse vergeleken met patiënten die

Nederlandse samenvatting

behandeld werden met zwaardere medicatie, zoals cyclofosfamide en rituximab. Ten tweede hebben patiënten een hogere kans op een relapse wanneer de ANCA door blijft stijgen na de eerste ANCA stijging. Patiënten waarbij de ANCA waarde weer daalt of stabiel blijft na de ANCA stijging, krijgen dus minder snel een relapse. Als laatste vonden wij dat een ANCA stijging tijdens de herfst vaker wordt gevolgd door een relapse dan tijdens de andere seizoenen. Wij vermoeden dat dit komt doordat er in de periode na de herfst vaker een infectie plaatsvindt ten opzichte van de lente en de zomer. Wij denken dat een infectie ervoor zorgt dat het afweersysteem geactiveerd wordt en zo de ANCA in staat stelt om schade te doen. Bovendien daalt de vitamine D waarde in de herfst en winter, een vitamine die wordt aangemaakt in de huid bij zonlicht en een belangrijke sturende werking heeft op het afweersysteem.

Slechts 16 van de 60 patiënten hadden (31.7%) een relapse binnen een halfjaar na een ANCA stijging. Van alle patiënten die een ANCA stijging in de herfst hadden, hadden 9 van de 13 patiënten een relapse (69.2%). De kans voor een relapse binnen een half jaar is nog groter wanneer de ANCA waarde blijft stijgen na de ANCA stijging (77.8%). In patiënten met deze risicofactoren is de kans op een relapse zo groot, dat de voordelen van preventieve

ophoging van afweerremmende medicatie mogelijk opwegen ten opzichte van de nadelen.

In een uitgebreide analyse van alle voorgaande onderzoeken naar de relatie tussen een ANCA stijging en een relapse (*Chapter 3*), concluderen wij dat er ruimte is voor een behandeling op basis van de ANCA waarden in een specifieke groep van patiënten bij specifieke omstandigheden. Wij stellen voor dat patiënten ingedeeld behoren te worden op basis van risicofactoren voor een relapse. De afweerremmende medicatie kan op basis van deze indeling gedoseerd worden. Zo kan de medicatie gepersonaliseerd worden naar elke individuele patiënt. De risicofactoren die wij hebben gevonden (*Chapter 1* en *Chapter 2*), kunnen hierbij een rol spelen. Deze factoren moeten echter ook door andere onderzoekers onderzocht worden om onze bevindingen te bevestigen. Daarnaast verwachten wij dat een aantal andere factoren ook een rol kunnen spelen. Een aantal factoren hebben wij in de volgende hoofdstukken onderzocht.

Wij hadden het vermoeden dat niet elke auto-antilichaam hetzelfde is als het ander. Zo verwachten wij dat bepaalde ANCA minder snel leiden tot een relapse dan andere ANCA. Auto-antilichamen kunnen onderscheiden worden op bepaalde kwaliteiten. Een

van die kwaliteiten is de mate waarop de auto-antilichaam blijft vastplakken aan het antigeen. Waarschijnlijk zal een ANCA die beter vastplakt vaker leiden tot een relapse dan een ANCA die nauwelijks vastplakt. De sterkte van deze binding wordt ook wel de aviditeit genoemd; hoe hoger de aviditeit, hoe sterker het auto-antilichaam vastplakt aan het antigeen. Om de invloed van de aviditeit te onderzoeken, analyseerde wij de aviditeit van PR3-ANCA in 30 patiënten met een ANCA stijging (*Chapter 4*). Wij konden niet bevestigen dat ANCA met een hoge aviditeit vaker leidde tot een relapse dan ANCA die minder goed vastplakten. Wij vonden echter wel dat de aviditeit van ANCA na verloop van tijd hoger werd in patiënten met nierbetrokkenheid die een relapse kregen. Dit was niet het geval in patiënten zonder nierbetrokkenheid met een relapse. Ook in patiënten met nierbetrokkenheid die in remissie bleven, bleef de aviditeit stabiel.

Een ander eigenschap van een antilichaam is het glycosylatie profiel. Dit profiel bestaat uit een aantal suikergroepen die aan het antilichaam vastzitten. De hoeveelheid suikergroepen heeft invloed op de vorm van het antilichaam en bepaalt daardoor hoe andere cellen van het afweersysteem erop reageren. Bijvoorbeeld, hoe minder galactose groepen vastzitten aan het

antilichaam, hoe sterker de afweercellen worden geactiveerd. Anderzijds wordt het afweersysteem afgeremd wanneer antilichamen veel galactose of siaal groepen bevatten. Je kunt het vergelijken als vlaggetjes die aangeven hoe sterk het afweersysteem moet reageren. Deze eigenschap wordt gebruikt door het afweersysteem om zich beter te kunnen beschermen tegen bedreigingen van buitenaf. Wanneer patiënten bijvoorbeeld gevaccineerd worden tegen een infectie, maakt het afweersysteem de antilichamen sterker door galactose groepen te verwijderen.

Om de invloed van het glycosylatie profiel op de kans van een relapse te bepalen, analyseerden wij het profiel in alle PR3-ANCA positieve patiënten met een ANCA stijging (*Chapter 5*). Uit de resultaten van de analyse bleek dat het glycosylatie profiel inderdaad voorspellend is voor een relapse. Op het moment van de ANCA stijging hebben patiënten met weinig galactose of siaal groepen aan de antilichamen een hogere kans op terugkeer van de ziekte. Met andere woorden, patiënten met antilichamen met veel galactose of siaal groepen aan de antilichamen zijn beschermd tegen een relapse. Na de ANCA stijging neemt de hoeveelheid galactose en siaal groepen verder af in patiënten die een relapse krijgen en niet in patiënten die in remissie blijven. Deze bevinding ondersteunt

onze conclusie dat het glycosylatie profiel voorspellend is voor een relapse. In de toekomst kan deze analyse gebruikt worden om de behandeling aan te passen aan het risico op een relapse.

Naast het glycosylatie profiel van alle antilichamen in het bloed, hebben wij ook het profiel geanalyseerd van de specifieke auto-antilichamen tegen proteinase 3. Uit deze analyse blijkt dat de PR3-ANCA minder galactose en sial groepen krijgen in alle patiënten die wij onderzocht hadden. Het auto-antilichaam wordt dus nog effectiever in het activeren van het afweersysteem, ongeacht of de ziekte

terugkomt of niet. Hieruit concluderen wij dat een andere factor aanleiding geeft tot een relapse, gereflecteerd door het glycosylatie profiel van alle antilichamen bij elkaar. Deze tweede factor activeert het immuun systeem en stelt daardoor waarschijnlijk de PR3-ANCA in staat om schade aan te brengen. Wat deze tweede factor precies is, weten wij tot op heden nog niet. Wij vermoeden dat het een infectie is, maar het kan ook een andere factor zijn die het afweersysteem activeert, zoals silica. Onderzoek naar de tweede factor is noodzakelijk.

Conclusie en discussie

In dit proefschrift hebben wij aangetoond dat een ANCA stijging voorspellend is voor een relapse in patiënten met nierbetrokkenheid maar niet in patiënten zonder betrokkenheid van de nieren. In patiënten met nierbetrokkenheid is de kans op een relapse 11 keer groter nadat een ANCA stijging heeft plaatsgevonden. Daarnaast is de kans op een levensbedreigende relapse minimaal wanneer de ANCA negatief is geworden tijdens remissie en er geen ANCA stijging heeft plaatsgevonden. Drie risico factoren voor een relapse op het moment van een ANCA stijging werden geïdentificeerd: (1) voorgaande behandeling met milde

afweerremmende medicatie, (2) wanneer de ANCA blijft doorstijgen na de initiële ANCA stijging en (3) wanneer de ANCA stijging plaatsvindt tijdens de herfst.

Daarnaast onderzochten wij de invloed van de eigenschappen van het antilichaam. De kracht van de binding tussen het antilichaam en het antigeen neemt toe in patiënten met nierbetrokkenheid die een relapse krijgen, maar niet in andere subgroepen. Een andere eigenschap van het antilichaam is het glycosylatie profiel. Uit ons onderzoek bleek dat patiënten met weinig galactose of sial groepen aan antilichamen meer risico lopen op een relapse ten tijde van een ANCA stijging.

Wij concluderen uit ons onderzoek dat er voldoende mogelijkheden zijn om ziekte activiteit te voorspellen in patiënten met ANCA geassocieerde vasculitis. Wij stellen een model voor die de kans op een relapse voorspelt ten tijde van remissie. Dit model geeft op basis van de eigenschappen van de patiënt de kans aan op een relapse. Middels het voorgestelde model kan de afweerremmende medicatie gepersonaliseerd worden voor elke individuele patiënt. Zo kan de medicatie opgehoogd worden in patiënten met een hoog risico, om toekomstige ziekte activiteit te voorkomen. In patiënten met een lage kans op ziekte activiteit zou de medicatie juist gestaakt kunnen worden, om bijwerkingen van de medicatie te voorkomen.

Uit ons onderzoek zijn meerdere risicofactoren geïdentificeerd die opgenomen kunnen worden in dit model. Echter, onze resultaten zijn gebaseerd op de patiënten die behandeld zijn in Maastricht. Onze bevindingen dienen getoetst te worden in andere onderzoeksgroepen om onze conclusies te bevestigen.

Wij verwachten dat het voorgestelde model het beste gerealiseerd kan worden door een grote onderzoekspopulatie te analyseren. Dit kan mogelijk gemaakt worden door gebruik te maken van de data van alle patiënten die klinisch behandeld worden. Door data op

gestandaardiseerde wijze te verzamelen zijn complexe wiskundige methoden mogelijk, zoals het gebruik van kunstmatige intelligentie. Door de rekenkracht van de huidige computers te gebruiken, kan de arts in staat gesteld worden om de behandeling te personaliseren voor elke individuele patiënt. ANCA geassocieerde vasculitis komt zelden voor, het is daarom van cruciaal belang dat er op internationaal gebied samengewerkt wordt om dit doel te bereiken.

