

ANCA-testen in de diagnostiek van ANCA-geassocieerde vasculitis

Uitgangsvragen

Wat is de rol van de anti-neutrofiel cytoplasma-antistoffen (ANCA) laboratorium bepalingen binnen de diagnostiek van ANCA-geassocieerde vasculitis, in het bijzonder granulomatosis met polyangiitis (GPA) en microscopische polyangiitis (MPA)?

Wat is het optimale test-algoritme voor ANCA binnen de diagnostiek van ANCA-geassocieerde vasculitis, in het bijzonder GPA en MPA?

Hoe kan de meest optimale informatie verkregen worden uit de ANCA resultaten binnen de diagnostiek van ANCA-geassocieerde vasculitis, in het bijzonder GPA en MPA?

Aanbeveling

1. Bij verdenking van ANCA-geassocieerde vasculitis dient de aan/afwezigheid van ANCA vastgesteld te worden (*minimale diagnostiek*).
2. Aanvraag van ANCA laboratoriumdiagnostiek dient te geschieden in de context van de juiste klinische manifestaties zoals gedefinieerd in de nieuwe internationale consensus (*optimale zorg*).
3. In geval van snel-progressieve glomerulonefritis en/of pulmonaire hemorrhagie dient de testuitslag* binnen 24 uur beschikbaar te zijn (*optimale zorg*).
4. Voor het aantonen van ANCA dient gebruik te worden gemaakt van antigeen-specifieke testen (MPO-ANCA en PR3-ANCA) met een hoge sensitiviteit en specificiteit (*minimale zorg*)**.
5. Indien de resultaten van de antigeen-specifieke testen negatief zijn en er toch een hoge verdenking is op ANCA-geassocieerde vasculitis, te weten GPA en/of MPA, is het raadzaam om een alternatieve testmethode uit te (laten) voeren, bij voorkeur een alternatieve antigeen-specifieke test, om de sensitiviteit te verhogen (*optimale zorg*).
6. Vooral in het geval van laag-positieve resultaten*** is het eveneens raadzaam om een alternatieve antigeen-specifieke testmethode uit te (laten) voeren om de specificiteit te verhogen (*optimale zorg*).
7. De klinische interpretatie verbetert indien de hoogte van de ANCA-spiegels*** in het bloed wordt mee gewogen, bijvoorbeeld op basis van likelihood ratio's voor test-resultaat intervallen (*optimale zorg*).

*In verband met de overlappende klinische presentatie van anti-GBM ziekte is het raadzaam om in deze situatie gelijktijdig te testen voor anti-GBM antistoffen.

**Een positief MPO-ANCA of PR3-ANCA resultaat draagt bij aan de diagnostiek van ANCA-geassocieerde vasculitis, te weten GPA en MPA, maar is niet diagnostisch op zich zelf. Een diagnose ANCA-geassocieerde vasculitis, te weten GPA of MPA, kan niet worden uitgesloten op basis van negatieve MPO-ANCA en PR3-ANCA resultaten.

***Voor een optimale interpretatie van ANCA testresultaten is het aangewezen dat de resultaten kwantitatief worden gerapporteerd in combinatie met de afkapwaarde(n); in het

kader van snel-diagnostiek kan in eerste instantie volstaan worden met kwalitatieve testresultaten.

Inleiding

De ANCA-testen worden sinds de tachtiger jaren van de vorige eeuw gebruikt in de diagnostiek van ANCA-geassocieerde vasculitis. ANCA-testen dienen aangevraagd te worden bij klinische verdenking op ANCA-geassocieerde vasculitis zoals benoemd in Tabel 1 (Bossuyt et al., 2017).

Tabel 1: Klinische manifestaties waarbij een ANCA-test dient te worden aangevraagd.

Afwijkend urinesediment passend bij een glomerulonefritis, in het bijzonder bij een snel-progressieve glomerulonefritis
Pulmonale hemorragie, in het bijzonder bij een pulmono-renaal syndroom
Cutane vasculitis met systemische verschijnselen
Multipole long noduli
Chronische, destructieve ziekte van de bovenste luchtwegen
Langer bestaande sinusitis of otitis
Subglottische tracheostenose
Mononeuritis multiplex of andere onverklaarde perifere polyneuropathie
Retro-orbitale massa
Scleritis

Hoewel de associatie aanvankelijk was gebaseerd op ANCA resultaten verkregen met indirecte immunofluorescentie testen (IFT), werden al vrij snel de relevante autoantigenen geïdentificeerd, te weten proteïnase 3 (PR3) en myeloperoxidase (MPO), en werden antigeenspecifieke testen ontwikkeld.

De diagnose ANCA-geassocieerde vasculitis is voornamelijk gebaseerd op de combinatie van klinische manifestaties en pathologisch bewijs van vaatontsteking. Recent zijn de ANCA opgenomen in de ziekte-definities voor EGPA, GPA en MPA (Jennette, 2013). Uitgangsvraag 1 is geformuleerd om te onderbouwen/verwerpen dat ANCA testen een belangrijke rol spelen in de diagnostiek van kleine vaten vasculitis.

Op basis van een multicenter studie (Hagen et al., 1998) is aanvankelijk in 1999 internationaal consensus bereikt met betrekking tot het optimale test-algoritme: screening met IFT en bij een positief resultaat uitvoeren van antigeen-specifieke testen voor zowel MPO- als PR3-ANCA (Savige et al., 1999). Voor een overzicht van de historie van de diverse ANCA testen zie Bossuyt et al (Bossuyt et al., 2017). In de loop der jaren is een veelvoud aan betere antigeen-specifieke ANCA testen beschikbaar gekomen (voor verdere uitleg van de verschillende technieken zie Csernok en Moosig (Csernok & Moosig, 2014) en dit heeft uitgangsvraag 2 opgeworpen: is het consensus test-algoritme uit 1999 nog valide? Met name de rol en plaats van de ANCA IFT is ter discussie gesteld.

De grote verscheidenheid aan beschikbare, antigeen-specifieke ANCA testen heeft bovendien aan het licht gebracht dat er een groot gebrek is aan standaardisatie en harmonisatie. Dit is een universeel probleem van auto-antilichaam testen. Nieuwe inzichten in de toepassing van test-karakteristieken in de klinische praktijk kunnen mogelijk een vorm van harmonisatie bewerkstelligen waardoor de interpretatie van de ANCA resultaten voor de individuele patiënt wordt bevorderd (Bossuyt, Rasmussen et al., 2017). Het gebruik van likelihood ratio's, in plaats van testkarakteristieken zoals sensitiviteit, specificiteit en positief/negatief voorspellende waarde, lijkt hier een meerwaarde te hebben. Bewijskracht voor deze aanpak wordt gezocht middels uitgangsvraag 3.

Conclusies

Hoog	<p>Er is een hoog vertrouwen in de conclusies dat:</p> <ol style="list-style-type: none">1. het aantonen van ANCA een grote toegevoegde waarde heeft in de diagnostiek van ANCA-geassocieerde vasculitis, in het bijzonder GPA en MPA, mits uitgevoerd in de juiste klinische context (Basu et al., 2010; Bossuyt et al., 2017),2. de huidige antigeen-specifieke testen zodanig betere testkarakteristieken (sensitiviteit én specificiteit) hebben dan de ANCA IFT dat het aantonen van ANCA bij voorkeur plaatsvindt met immuno-assays specifiek voor MPO- en PR3-ANCA (Bossuyt et al., 2017; Csernok & Moosig, 2014; Damoiseaux et al., 2017),3. Rapportage van resultaten op basis van likelihood ratio's voor test-resultaat-intervallen de grootste toegevoegde waarde biedt voor de individuele patiënt (Bossuyt et al., 2017; Bossuyt, Rasmussen et al., 2017).
-------------	--

Samenvatting literatuur

Resultaten

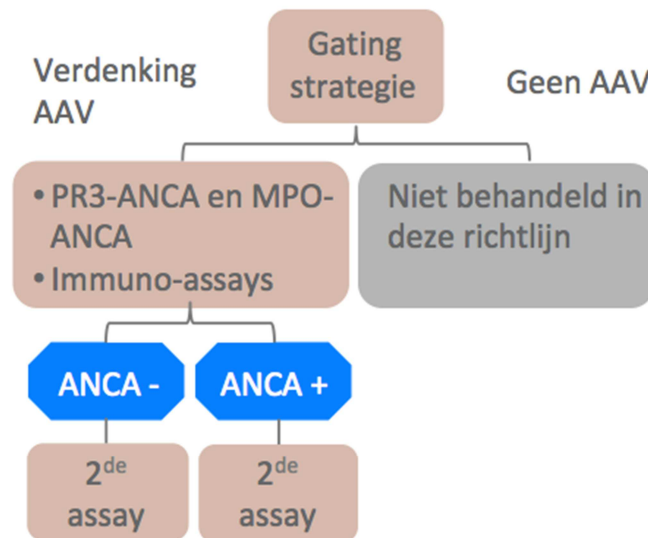
Recent heeft een EULAR commissie vastgesteld dat bij het formuleren van nieuwe diagnostische en/of classificatie criteria voor ANCA-geassocieerde vasculitis de ANCA test een rol dient te spelen (Basu et al., 2010). Dit is voornamelijk een expert-opinion. De resultaten van de meest recente internationale multi-center studie laten zien dat deze expert-opinion bevestigd wordt: met name de positieve likelihood ratio's van de antigeen-specifieke immuno-assays zijn zodanig hoog dat ze een significante bijdrage hebben aan de diagnostiek van ANCA-geassocieerde vasculitis. Een positief MPO-ANCA en/of PR3-ANCA resultaat draagt echter slechts bij aan de diagnostiek van ANCA-geassocieerde vasculitis, maar is niet diagnostisch op zichzelf. Omdat ongeveer 10 – 15% van de GPA/MPA patiënten geen ANCA-reactiviteit heeft, kan een diagnose ANCA-geassocieerde vasculitis, te weten GPA of MPA, niet worden uitgesloten op basis van negatieve MPO-ANCA en PR3-ANCA resultaten.

Met name de studie van Bossuyt et al (Bossuyt, Rasmussen et al., 2017) laat zien dat het gebruik van meerdere afkappunten, gedefinieerd door verschillende specificiteiten, resulteren in test-resultaat intervallen. Naar verwachting hebben deze test-resultaat intervallen verschillende likelihood ratio's die hoger worden naarmate de specificiteit van het bijbehorende test-resultaat interval toeneemt (Bossuyt et al., 2017; Bossuyt, Rasmussen et al., 2017). Hoewel de afkapwaarden, gekozen op basis van oplopende specificiteit, in absolute waarde afhankelijk zijn van de betreffende antigeen-specifieke testen, blijken de likelihood ratio's voor de testresultaat intervallen grote overeenkomst te vertonen tussen de geïnccludeerde antigeen-specifieke testen (Bossuyt et al., 2017; Bossuyt, Rasmussen et al., 2017). Dit aspect biedt grote mogelijkheden voor harmonisatie van de ANCA diagnostiek in het kader van ANCA-geassocieerde vasculitis.

In samenvatting houdt de nieuwe internationale consensus in dat er allereerst een onderscheid gemaakt moet worden tussen ANCA aanvragen in het kader van ANCA-geassocieerde vasculitis dan wel in het kader van andere aandoeningen zoals autoimmuun leverziekten en inflammatoire darmziekten. Indien er sprake is van een verdenking ANCA-geassocieerde vasculitis (zie tabel 1), dan wordt er getest voor aanwezigheid van MPO- en PR3-ANCA. Indien er sprake is van een hoge klinische verdenking en de testen zijn negatief, is het advies om alternatieve antigeen-specifieke testen voor MPO- en PR3-ANCA uit te (laten) voeren om de sensitiviteit te verhogen; is de uitslag

van de eerste testen laag-positief, dan is het advies om deze reactiviteit te bevestigen met een alternatieve antigeen-specifieke test om de specificiteit te verhogen (zie figuur 1).

Figuur 1: Consensus benadering ANCA diagnostiek (naar Bossuyt et al., 2017).



Bewijskracht van de literatuur

Hoewel er een veelvoud aan publicaties is die de prestatie karakteristieken van individuele immuno-assays voor MPO- en PR3-ANCA beschrijven, zijn er weinig studies die op adequate wijze een vergelijking maken tussen IFT en immuno-assays. De recente multi-center studie maakt gebruik van 4 verschillende IFT en 8 verschillende immuno-assays (Csernok & Moosig, 2014; Damoiseaux et al., 2017). Vooralsnog zijn de publicaties voortkomend uit deze studie de enige publicaties van dit niveau; derhalve zijn geen meta-analyses beschikbaar. De kracht van de multi-center studie is gelegen in een aantal aspecten:

- Er wordt gebruik gemaakt van monsters afgenomen op het moment van diagnose; hierdoor is het effect van therapie en eventuele evolutie van de auto-antistof respons geminimaliseerd,
- Er wordt gebruik gemaakt van relevante ziekte-controles, dat wil zeggen: patiënten voor wie een ANCA test is aangevraagd vanwege de verdenking op ANCA-geassocieerde vasculitis, maar bij wie de diagnose uiteindelijk niet is gesteld,
- Zowel de omvang van het vasculitis cohort (n=251) als van de groep ziekte-controles (n=924) is relatief groot,
- De testen zijn uitgevoerd door de betreffende diagnostica bedrijven om te waarborgen dat de testen op de juiste wijze zijn uitgevoerd,
- De testen zijn uitgevoerd op monsters die geanonimiseerd waren; de sleutel wel/niet vasculitis is pas beschikbaar gesteld nadat alle data beschikbaar waren,
- De testvergelijking is uitgevoerd op basis van afkapwaarden gedefinieerd door verschillende specificiteiten (95%, 97,5%, 99% en 100%).

Vanzelfsprekend heeft de multi-center studie ook een aantal tekortkomingen:

- Het betreft een retrospectieve studie. Het gevolg is dat de klinische indicatie voor de ANCA aanvraag niet prospectief is vastgelegd en dat de uitslag van de ANCA-testen de diagnose waarschijnlijk heeft beïnvloed. Bovendien zijn de gebruikte monsters gedurende langere tijd opgeslagen in serotheken en was de hoeveelheid beschikbaar materiaal beperkt waardoor een aantal diagnostica bedrijven niet heeft kunnen participeren,

- De participerende centra waren alle geïmponeerd in West-Europa. Een terechte vraag is dan ook of de conclusies gegeneraliseerd kunnen worden voor de verschillende continenten,
- De multi-center studie heeft zich beperkt tot GPA en MPA; patiënten met eosinofiele granulomatose met polyangiitis (EGPA) zijn niet geïncloseerd omdat recent is aangetoond dat deze categorie patiënten zeer waarschijnlijk uit twee verschillende ziekte-entiteiten bestaat waarvan er slechts één geassocieerd is met ANCA (Cottin et al., 2017). Het is derhalve niet aangetoond dat de conclusies ook valide zijn voor de ANCA-geassocieerd subgroep van EGPA patiënten.

Zoeken en selecteren

Voor de betreffende onderzoeksvragen ten aanzien van de rol van ANCA in de diagnostiek van vasculitis is een systematische literatuuranalyse verricht (op 29-10-2018), waarbij in PubMed de zoektermen “ANCA vasculitis immunoassay” (93 hits), “ANCA vasculitis immunofluorescence” (127 hits) en “ANCA vasculitis algorithm” (39 hits) zijn gebruikt en gezocht is naar studies die gericht zijn op het vinden van het juiste diagnostische algoritme voor het testen van ANCA in ANCA-geassocieerde vasculitis sinds 2013 (een periode van ruim vijf jaar). Deze analyse heeft slechts enkele resultaten opgeleverd. De relevante literatuur is samengevat in het artikel met de nieuwe internationale consensus (Bossuyt et al., 2017).

De nieuwe internationale consensus, die de basis vormt voor deze richtlijn-module, is voortgevloeid uit de resultaten van de multi-center ANCA studie (Damoiseaux et al., 2017). Naast deze publicatie is er nog een aantal publicaties verschenen die deze richtlijn-module verder onderbouwen (Bossuyt, Rasmussen et al., 2017; Csernok et al., 2016). Deze publicaties zijn allen gebaseerd op dezelfde originele dataset.

Evidence tabellen

Niet van toepassing, zie secties ‘Bewijskracht’ en ‘Zoeken en selecteren’.

Overwegingen

Zie paragraaf “bewijskracht van de literatuur”. Om de genoemde tekortkomingen het hoofd te bieden, zal op korte termijn een prospectieve studie volgen geïnitieerd door de onderzoekers van de retrospectieve multi-center studie. Het is vooralsnog niet te voorzien of, en zo ja op welke wijze, de internationale consensus, en daarmee deze richtlijn-module, aangepast moet worden.

Deze richtlijn beperkt zich tot de waarde van de ANCA testen in de diagnostiek van ANCA-geassocieerde vasculitis. Het testen van ANCA in andere ziektebeelden en in het vervolgen van behandelde patiënten is buiten beschouwing gelaten.

Geldigheid

Uiterlijk in 2023 bepaalt het bestuur van het College van Medisch Immunologen (CMI) of deze module nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De commissie Richtlijnen van het CMI is als houder van deze richtlijn(module) de eerstverantwoordelijke voor het actueel houden van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijk verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de eerstverantwoordelijke over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het CMI en werd gefinancierd uit eigen middelen.

Doel en doelgroep

Doel

Vaststellen hoe ANCA testen in het kader van de diagnostiek van ANCA-geassocieerde vasculitis optimaal uitgevoerd, gerapporteerd en geïnterpreteerd moeten worden.

Doelgroep

Laboratoriumspecialisten verantwoordelijk voor ANCA-diagnostiek en medisch specialisten verantwoordelijk voor de diagnostiek van ANCA-geassocieerde vasculitis.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2017 een werkgroep ingesteld, bestaande uit Jan Damoiseaux, Caroline Roozendaal en Bob Meek (namens de commissie richtlijnen van het CMI).

Belangenverklaringen

De werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of ze in de laatste vijf jaar een (financieel ondersteunde) betrekking onderhouden met commerciële bedrijven, organisaties of instellingen die in verband staan met het onderwerp van de richtlijn. Tevens is navraag gedaan naar persoonlijke financiële belangen, belangen door persoonlijke relaties, belangen d.m.v. reputatiemanagement, belangen vanwege extern gefinancierd onderzoek, en belangen door kennisvalorisatie. De belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van Medisch Specialisten (KiMS), een overzicht vindt u hieronder:

Naam werkgroep lid	Belangen, ja / nee	Toelichting
Jan Damoiseaux	Ja	JD heeft sprekersvergoedingen ontvangen van verschillende diagnostica firma's die bij de multi-center studie betrokken zijn geweest; daarnaast heeft JD gratis reagentia ontvangen voor het uitvoeren van studies in samenwerking met verschillende de diagnostica firma's
Caroline Roozendaal	Ja	CR heeft sprekersvergoedingen ontvangen van ThermoFisher Scientific
Bob Meek	Nee	

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door in het tijdschrift van de patiëntenvereniging Vasculitis Stichting [VascuZine 2018;28:16-19] uitleg te geven over de nieuwe internationale consensus; daarnaast is de patiënt gebaat bij snelle diagnostiek en dit wordt bereikt doordat in de meerderheid van de gevallen de testen niet meer volgens een algoritme uitgevoerd hoeven te worden en bovendien de resultaten met geautomatiseerde methoden verkregen worden waardoor de doorlooptijden aanzienlijk kunnen verkorten.

Implementatie

De antigeen-specifieke testen zijn in principe in alle betrokken laboratoria aanwezig omdat ze ook van toepassing waren in de oude richtlijn/consensus. Wel is het van belang dat het laboratorium de mogelijkheid blijft bieden van het aanvragen van ANCA IFT in het kader van diagnostiek bij darm- en leverziekten. Het dient voor de kliniek duidelijk te zijn welke aanvraagcode gebruikt moet worden bij de vraagstelling vasculitis *versus* darm- en leverziekten. Implementatie is daarom vooral een

eventuele aanpassing in het ziekenhuisinformatiesysteem en optimale communicatie naar de betrokken medisch specialisten.

Daarnaast is op termijn een eventuele aanpassing van de rapportage gewenst om de likelihood ratio's voor testresultaat intervallen kenbaar te maken, al dan niet in combinatie met het effect op de post-test probability. Dit vergt eerst een educatiestap richting laboratoriumspecialisten en medisch specialisten betrokken in de ANCA diagnostiek.

Werkwijze

- *AGREE*
- *Knelpunteninventarisatie*
- *Uitgangsvragen en uitkomstmaten*
- *Kwaliteitsbeoordeling individuele studies*
- *Samenvatten van de literatuur*
- *Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs*
- *Formuleren van de conclusies*
- *Overwegingen*
- *Formuleren van aanbevelingen*
- *Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)*
- *Indicatorontwikkeling*
- *Kennislacunes*
- *Commentaar- en autorisatiefase*

Zoekverantwoording

Zie secties 'Bewijskracht' en 'Zoeken en selecteren'

Bijlage

Metagegevens

Versie (eerste versie of herziening van bestaande module op de richtlijndatabase)	1
Submodule van: (indien van toepassing)	Diagnostiek van vasculitis van de kleine vaten
Referentie style	APA Bij voorkeur aanleveren in separaat txt bestand, 1 regel per referentie
Taal (nederlands/engelse vertaling/engels geautoriseerd)	Nederlands
Methode (evidence/consensus)	Evidence based
Status (geautoriseerd?)	
Tags:	
Zorgproces (Preventie, diagnostiek, behandeling, prognose, screening, nazorg)	Diagnostiek
Symptomen (volgens ICPC)	K99
Aandoening (volgens ICD10 2016)	N08.5, M30.1, M31.3, M31.7
Specialisme (relevant voor welke specialismen)	klinische immunologie, reumatologie, nefrologie, pulmonologie neurologie dermatologie
Trefwoorden (overige relevante termen, maximaal 2)	Proteïnase-3; myeloperoxidase
Koppelingen andere aanbevelingen	
Gerelateerde modules (die geen onderdeel van de huidige richtlijn zijn)	
Gerelateerde richtlijnen	
Bijlagen (kan per richtlijn of per module)	
HTML Bijlagen (welke bijlagen wilt u koppelen, graag juiste naam en volgorde doorgeven)	<i>Denk aan indicatoren, kennishiaten</i>
Hyperlinks (naar welk hyperlinks wilt u verwijzen, graag juiste naam en volgorde doorgeven)	<i>Denk aan link naar patiëntenorganisatie</i>
Bijlagen als bestand (bijv. word of excel)	<i>Denk aan stroomschema</i>

Referenties

- Basu, N., Watts, R., Bajema, I., Baslund, B., Bley, T., Boers, M., . . . Luqmani, R. (2010). EULAR points to consider in the development of classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *69*(10), 1744-1750. doi:10.1136/ard.2009.119032 [doi]
- Bossuyt, X., Cohen Tervaert, J. W., Arimura, Y., Blockmans, D., Flores-Suarez, L. F., Guillevin, L., . . . Csernok, E. (2017). Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nature Reviews.Rheumatology*, *13*(11), 683-692. doi:10.1038/nrrheum.2017.140 [doi]
- Bossuyt, X., Rasmussen, N., van Paassen, P., Hellmich, B., Baslund, B., Vermeersch, P., . . . Damoiseaux, J. (2017). A multicentre study to improve clinical interpretation of proteinase-3 and myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Rheumatology (Oxford, England)*, *56*(9), 1633. doi:10.1093/rheumatology/kex266 [doi]
- Cottin, V., Bel, E., Bottero, P., Dalhoff, K., Humbert, M., Lazor, R., . . . Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERM"O"P). (2017). Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (churg-strauss): A study of 157 patients by the groupe d'etudes et de recherche sur les maladies orphelines pulmonaires and the european respiratory society taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (churg-strauss). *Autoimmunity Reviews*, *16*(1), 1-9. doi:S1568-9972(16)30213-0 [pii]
- Csernok, E., Damoiseaux, J., Rasmussen, N., Hellmich, B., van Paassen, P., Vermeersch, P., . . . Bossuyt, X. (2016). Evaluation of automated multi-parametric indirect immunofluorescence assays to detect anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA). *Autoimmunity Reviews*, *15*(7), 736-741. doi:10.1016/j.autrev.2016.03.010 [doi]

Csernok, E., & Moosig, F. (2014). Current and emerging techniques for ANCA detection in vasculitis.

Nature Reviews.Rheumatology, 10(8), 494-501. doi:10.1038/nrrheum.2014.78 [doi]

Damoiseaux, J., Csernok, E., Rasmussen, N., Moosig, F., van Paassen, P., Baslund, B., . . . Bossuyt, X.

(2017). Detection of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): A multicentre european vasculitis study group (EUVAS) evaluation of the value of indirect immunofluorescence (IIF) versus antigen-specific immunoassays. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(4), 647-653.

doi:10.1136/annrheumdis-2016-209507 [doi]

Hagen, E. C., Daha, M. R., Hermans, J., Andrassy, K., Csernok, E., Gaskin, G., . . . van der Woude, F. J.

(1998). Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR project for ANCA assay standardization. *Kidney International*, 53(3), 743-753. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00807.x [doi]

International, 53(3), 743-753. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00807.x [doi]

Jennette, J. C. (2013). Overview of the 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Clinical and Experimental Nephrology*, 17(5), 603-606.

doi:10.1007/s10157-013-0869-6 [doi]

Savige, J., Gillis, D., Benson, E., Davies, D., Esnault, V., Falk, R. J., . . . Wiik, A. (1999). International

consensus statement on testing and reporting of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA).

American Journal of Clinical Pathology, 111(4), 507-513.