

**Behandeling en Diagnostiek van Membraneuze Nefropathie:
de vertaling van de KDIGO richtlijnen naar de praktijk**

Nederlandse federatie voor Nefrologie

november 2013

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

INHOUD

| | |
|---|----|
| Voorwoord | 3 |
| KDIGO Clinical Practice Guideline for Idiopathic membranous nephropathy, met commentaar | 4 |
| Inleiding | 9 |
| Etiologie..... | 9 |
| Pathogenese | 9 |
| Pathologie..... | 10 |
| Epidemiologie | 12 |
| Klinische presentatie..... | 12 |
| Klinisch beloop en prognostische factoren | 12 |
| Diagnostiek..... | 15 |
| Behandeling Idiopathische membraneuze nefropathie..... | 18 |
| Standaardbehandeling..... | 18 |
| Immunosuppressieve therapie | 20 |
| - Corticosteroiden en alkylerende middelen..... | 21 |
| - Calcineurineremmers | 21 |
| - Overige immunosuppressieve medicatie | 22 |
| - Primair therapiefalen en relapses | 22 |
| - Toekomstig onderzoek | 23 |
| Behandeling secundaire membraneuze nefropathie met nefrotisch syndroom..... | 23 |
| Referenties | 24 |
| Tabel 1: Gerapporteerde vormen van secundaire membraneuze nefropathie..... | 29 |
| Tabel 2: Bepaling β 2-, α 1-microglobuline en IgG excretie in urine. | 30 |
| Tabel 3: Timing start immunosuppressieve therapie. | 31 |
| Tabel 4: Behandelingschema's Idiopathische membraneuze nefropathie | 32 |
| Tabel 5: Standaardbehandeling Membraneuze nefropathie..... | 34 |
| Figuur 1. Algoritme diagnostiek en behandeling Idiopathische membraneuze nefropathie | 35 |

Behandeling en Diagnostiek van Membraneuze Nefropathie: de vertaling van de KDIGO richtlijnen naar de praktijk

Voorwoord

Deze richtlijn vervangt de richtlijn “Behandeling en Diagnostiek van Membraneuze Glomerulopathie” uit 2006. De richtlijn uit 2006 omvatte door een Nederlandse werkgroep opgestelde evidence based richtlijnen voor de behandeling en diagnostiek van membraneuze nefropathie (voorheen membraneuze glomerulopathie).

In 2012 zijn de KDIGO richtlijnen voor glomerulaire ziekten gepubliceerd, met daarin opgenomen de adviezen voor patiënten met een membraneuze nefropathie.[1] Een samenvatting van deze KDIGO richtlijn Membraneuze Nefropathie wordt hier gegeven. Voor de onderbouwing van de bewijskracht voor de KDIGO richtlijn verwijzen wij naar de KDIGO publicaties. Aan de stellingen van de KDIGO richtlijn is commentaar toegevoegd.

Adviestekst

De aanvullende adviestekst is geen evidence based richtlijn. Deze tekst plaatst de KDIGO richtlijnen in perspectief en geeft waar nodig aanvullende adviezen voor de diagnostiek en behandeling van volwassen patiënten met een membraneuze nefropathie ter ondersteuning van de dagelijkse nefrologische praktijkvoering.

Betekenis van deze adviezen

Deze adviezen zijn bedoeld als een leidraad bij de behandeling van patiënten met bekende, gediagnostiseerde membraneuze nefropathie. Richtlijnen zijn geen harde voorschriften. In individuele gevallen kan het nodig of wenselijk zijn van de richtlijnen af te wijken.

Deze tekst is opgesteld door Drs. R.J.H. Maas, Dr. J.K.J Deegens, Dr. J.M. Hofstra, en Prof.dr. J.F.M. Wetzels, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen, aangepast en van commentaar voorzien door de kwaliteitscommissie van de NFN.

Alhoewel geprobeerd is om fouten in de tekst te voorkomen, kunnen de schrijvers niet aansprakelijk worden gesteld voor onjuistheden in de tekst en eventuele gevolgen daarvan.

KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis

*Kidney International 2012 Suppl volume 2 issue 2 pages 139-274,
http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf*

Chapter 7. Idiopathic membranous nephropathy

7.1: Evaluation of MN

7.1.1: Perform appropriate investigations to exclude secondary causes in all cases of biopsy-proven MN. (Not Graded)

commentaar: Membraneuze nefropathie kan veroorzaakt worden door systeemziekten zoals SLE, maligniteiten, geneesmiddelen en infecties. Het is van groot belang om onderliggende oorzaken op te sporen, omdat de behandeling van patiënten met secundaire membraneuze nefropathie gericht moet zijn op de onderliggende oorzaak. In de Nederlandse adviestekst "Vertaling van de KDIGO richtlijn naar de praktijk" worden aanbevelingen gegeven voor de aanvullende diagnostiek waarbij mogelijk ook een rol is weggelegd voor bepaling van antistoffen tegen de PLA2-receptor.

7.2: Selection of adult patients with IMN to be considered for treatment with immunosuppressive agents (see 7.8 for recommendations for children with IMN).

7.2.1: We recommend that initial therapy be started only in patients with nephrotic syndrome AND when at least one of the following conditions is met:

- Urinary protein excretion persistently exceeds 4 g/d AND remains at over 50% of the baseline value, AND does not show progressive decline, during antihypertensive and antiproteinuric therapy (see Chapter 1) during an observation period of at least 6 months; (1B)
- the presence of severe, disabling, or life-threatening symptoms related to the nephrotic syndrome; (1C)
- SCr has risen by 30% or more within 6 to 12 months from the time of diagnosis but the eGFR is not less than 25–30 ml/min/1.73m² AND this change is not explained by superimposed complications. (2C)

commentaar: Het natuurlijk beloop van membraneuze nefropathie is variabel. Patiënten met een proteïnurie < 3,5 g/dag hebben vrijwel altijd een goede prognose. Patiënten die een nefrotisch syndroom ontwikkelen hebben een groter risico op progressief nierfalen, maar de kans op een spontane remissie is nog steeds 30-50%. Het bewijs van de effectiviteit van alkylerende middelen in de behandeling van iMN is geleverd door RCT's waarin patiënten werden geïncludeerd met overwegend kort bestaande ziekte en nog normale nierfunctie. Omdat de behandeling gepaard gaat met veel bijwerkingen, en ook in de niet behandelde controlegroep in 40-50% van de patiënten een spontane remissie optrad, adviseert de KDIGO commissie om deze behandeling alleen toe te passen bij patiënten met een hoger risico op nierfunctieverlies of al bestaande/aangetoonde progressie. Patiënten die aan de genoemde kenmerken voldoen hebben inderdaad een verhoogd risico. In de Nederlandse adviestekst worden factoren die behulpzaam zijn bij het voorspellen van progressie nog explicieter besproken.

7.2.2: Do not use immunosuppressive therapy in patients with a SCr persistently >3.5 mg/dl (> 309 μmol/l) (or an eGFR <30 ml/min per 1.73m²) AND reduction

of kidney size on ultrasound (e.g., < 8 cm in length) OR those with concomitant severe or potentially life-threatening infections. (Not Graded)

commentaar: Dit advies reflecteert de gedachte dat immunosuppressieve therapie niet zinvol is indien er sprake is van ernstige, irreversibele fibrose. Er bestaat echter geen geaccepteerde grenswaarde van de serumkreatinine concentratie die gebruikt kan worden als duidelijk "point of no return". De KDIGO commissie adviseert daarom gebruik te maken van een additionele maat namelijk de niergrootte. Wij onderschrijven dat behandeling niet meer zinvol is in een late fase bij een niergrootte van < 8 cm. In de praktijk zal dit echter zelden voorkomen. De meeste patiënten met een serumkreatinine > 300 µmol/l zullen nog een niergrootte hebben van > 8 cm. De keuze voor al dan niet starten van behandeling in deze patiënten wordt dan bepaald door een combinatie van factoren zoals het beloop van de nierfunctie in het afgelopen jaar, de mate van sclerose en fibrose in het biopt, de actuele niergrootte, de leeftijd van patiënt e.d. In voorkomende gevallen kan het verstandig zijn te overleggen met een expert centrum.

7.3: Initial therapy of IMN

- 7.3.1: We recommend that initial therapy consist of a 6-month course of alternating monthly cycles of oral and i.v. corticosteroids, and oral alkylating agents (see Table 15). (1B)**
- 7.3.2: We suggest using cyclophosphamide rather than chlorambucil for initial therapy. (2B)**
- 7.3.3: We recommend patients be managed conservatively for at least 6 months following the completion of this regimen before being considered a treatment failure if there is no remission, unless kidney function is deteriorating or severe, disabling, or potentially life-threatening symptoms related to the nephrotic syndrome are present (see also Recommendation 7.2.1). (1C)**
- 7.3.4: Perform a repeat kidney biopsy only if the patient has rapidly deteriorating kidney function (doubling of SCr over 1–2 month of observation), in the absence of massive proteinuria (>15 g/d). (Not Graded)**
- 7.3.5: Adjust the dose of cyclophosphamide or chlorambucil according to the age of the patient and eGFR. (Not Graded)**
- 7.3.6: We suggest that continuous daily (noncyclical) use of oral alkylating agents may also be effective, but can be associated with greater risk of toxicity, particularly when administered for >6 months. (2C)**

commentaar: Dit advies is gebaseerd op de uitkomsten van twee RCT's en enkele cohort studies. Deze studies bewijzen de effectiviteit van alkylerende middelen. In deze studies wordt gebruik gemaakt van het cyclische regime dat oorspronkelijk is ontwikkeld door Ponticelli. Zoals eerder genoemd is de beperking van deze RCT's dat de patiënten die werden geïncludeerd allen een normale nierfunctie hadden en een beperkte duur van de ziekte. Of de conclusies daarom ook toepasbaar zijn op patiënten met een langere ziekteduur is onbekend.

Chloorambucil lijkt minder effectief en heeft meer bijwerkingen, met name bij patiënten met nierfunctieverlies. In een recente RCT in patiënten met aangetoonde progressie werd chloorambucil gebruikt in een lagere dosering van 0,1 mg/kg/dag. Ook deze dosering leidde nog vaak tot leucopenie etc. Om deze redenen bestaat de voorkeur voor cyclofosfamide. Over de duur van de behandeling is discussie mogelijk. Omdat de effectiviteit van het cyclisch regime niet eenduidig is aangetoond in patiënten met gestoorde nierfunctie gebruiken wij een langer behandelingschema. De oude richtlijn adviseerde nog 12 maanden. In de nieuwe Nederlandse adviestekst adviseren wij een behandelingsduur van 6 maanden. Deze keuze reflecteert de afweging tussen effectiviteit en langetermijntoxiciteit.

Het effect van de behandeling kan niet snel worden beoordeeld. De proteïnurie neemt nog verder af ook na staken van de behandeling. Daarom moet niet te snel worden gestart met "rescue" behandeling bij vermeende onvoldoende respons. Als de nierfunctie tijdens behandeling snel achteruit gaat, dan is het onwaarschijnlijk dat dit samenhangt met progressie van de MN, eerder moeten andere oorzaken van acute nierinsufficiëntie worden overwogen, zoals niervenetrombose, tubulo-intersitiele nefritis, of acute tubulusnecrose.

7.4: Alternative regimens for the initial therapy of IMN: CNI therapy

- 7.4.1: We recommend that cyclosporine or tacrolimus be used for a period of at least 6 months in patients who meet the criteria for initial therapy (as described in Recommendation 7.2.1), but who choose not to receive the cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen or who have contraindications to this regimen. (See Table 18 for specific recommendations for dosage during therapy.) (1C)**
- 7.4.2: We suggest that CNIs be discontinued in patients who do not achieve complete or partial remission after 6 months of treatment. (2C)**
- 7.4.3: We suggest that the dosage of CNI be reduced at intervals of 4–8 weeks to a level of about 50% of the starting dosage, provided that remission is maintained and no treatment-limiting CNI-related nephrotoxicity occurs, and continued for at least 12 months. (2C)**
- 7.4.4: We suggest that CNI blood levels be monitored regularly during the initial treatment period, and whenever there is an unexplained rise in SCr (420%) during therapy. (Not Graded) (See Table 18 for specific CNI-based regimen dosage recommendations.)**

commentaar: Dit advies reflecteert de discussie onder de expertleden. Er bestaat geen twijfel over de effectiviteit van alkylerende middelen, maar de angst voor bijwerkingen is groot. Van CNI is aangetoond dat deze middelen de proteïnurie verminderen. Er is echter geen bewijs voor effectiviteit op harde eindpunten (nierfalen). Daarnaast treden na staken van de behandeling vaak recidieven op. Er is discussie over de noodzaak om de behandeling met CNI te combineren met een lage dosering prednison. De meeste studies gebruiken een combinatie van CNI + prednison, maar ook monotherapie met tacrolimus is gepropageerd. Het lijkt verstandig behandeling met CNI te reserveren voor patiënten met een goede nierfunctie, die niet in aanmerking komen voor cyclofosfamide. Wij adviseren om de behandeling te combineren met een lage dosering prednison. Een effect op proteïnurie moet duidelijk zichtbaar zijn binnen 6 maanden na start van de behandeling. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een verminderde eGFR. Ook bij daling van de eGFR tijdens therapie moet rekening gehouden worden met nefrotoxiciteit.

7.5: Regimens not recommended or suggested for initial therapy of IMN

- 7.5.1: We recommend that corticosteroid monotherapy not be used for initial therapy of IMN. (1B)**
- 7.5.2: We suggest that monotherapy with MMF not be used for initial therapy of IMN. (2C)**

commentaar: Prednison en MMF zijn als monotherapie niet effectief gebleken. In een niet gerandomiseerde studie met historische controles leidde behandeling met een combinatie van MMF en hoge dosering prednison tot een hoog percentage remissies. Na staken van de behandeling traden wel vaker recidieven op dan na behandeling met cyclofosfamide. In de Nederlandse adviestekst is een (beperkte) plaats ingeruimd voor MMF in combinatie met prednison.

De KDIGO richtlijnen geven geen advies over het gebruik van nieuwere middelen zoals ACTH en Rituximab. In de Nederlandse adviestekst worden deze kort besproken. Zowel

ACTH en Rituximab moeten o.i. worden beschouwd als experimentele behandeling, die alleen in studieverband of na overleg met deskundigen moet worden toegepast.

7.6: Treatment of IMN resistant to recommended initial therapy

7.6.1: We suggest that patients with IMN resistant to alkylating agent/steroid-based initial therapy be treated with a CNI. (2C)

7.6.2: We suggest that patients with IMN resistant to CNI-based initial therapy be treated with an alkylating agent/ steroid-based therapy. (2C)

commentaar: Als de behandeling van eerste keuze faalt, dan kan de behandeling van tweede keuze worden geprobeerd. Let op dat er niet te snel besloten wordt dat er sprake is van therapiefalen (zie boven). Sluit andere oorzaken van nierfunctieverlies uit. Daling van de eGFR tijdens adequate behandeling is een zeldzame gebeurtenis.

7.7: Treatment for relapses of nephrotic syndrome in adults with IMN

7.7.1: We suggest that relapses of nephrotic syndrome in IMN be treated by reinstatement of the same therapy that resulted in the initial remission. (2D)

7.7.2: We suggest that, if a 6-month cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen was used for initial therapy (see Recommendation 7.3.1), the regimen be repeated only once for treatment of a relapse. (2B)

commentaar: Dit advies reflecteert de terechte angst voor de latetermijncomplicaties van cyclofosfamide. De discussie over de acceptabele cumulatieve dosering van cyclofosfamide is niet gesloten. Wij achten een cumulatieve dosering van 35 gram acceptabel.

7.8: Treatment of IMN in children

7.8.1: We suggest that treatment of IMN in children follows the recommendations for treatment of IMN in adults. (2C) (See Recommendations 7.2.1 and 7.3.1.)

7.8.2: We suggest that no more than one course of the cyclical corticosteroid/alkylating-agent regimen be given in children. (2D)

commentaar: MN komt bij kinderen zelden voor. De recente studies suggereren dat mogelijk antistoffen tegen BSA een rol spelen. In voorkomende gevallen dient overlegd te worden met een gespecialiseerd team.

7.9: Prophylactic anticoagulants in IMN

7.9.1: We suggest that patients with IMN and nephrotic syndrome, with marked reduction in serum albumin (<2.5 g/dl [<25 g/l]) and additional risks for thrombosis, be considered for prophylactic anticoagulant therapy, using oral warfarin. (2C)

commentaar: Dit advies is gebaseerd op cohortstudies. Ook in twee recente onderzoeken werd aangetoond dat het risico op trombose en embolie groter is bij MN dan bij FSGS of IgAN. Het risico is sterk afhankelijk van het serumalbumine. De gekozen grenswaarde is arbitrair. De oude Nederlandse richtlijnen hanteerden een serumalbuminewaarde van 20 g/l. Vooralnog lijkt er geen reden om dit oude advies te herzien: overweeg profylaxe bij iedereen met MN en serumalbumine < 20 g/l; bij patiënten met risico op bloedingen zal van profylaxe worden afgezien. Omgekeerd, bij patiënten met hoger tromboserisico (door immobilisatie, vliegreis etc) kan al tot profylaxe bij een hogere serumalbuminewaarde worden besloten.

KDIGO volgt de GRADE Indeling van levels of evidence and recommendations

Recommendations are graded as **level 1** or **level 2**, **the quality of the supporting evidence** as **A, B, C, or D** as shown. In addition, the Work Group could also make ungraded statements.

Final Grade for overall quality of evidence

| Grade | Quality of evidence | Meaning |
|----------|---------------------|--|
| A | High | We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect |
| B | Moderate | The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different |
| C | Low | The true effect may be substantially different from the estimate of the effect |
| D | Very low | The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth |

Nomenclature and description for rating guideline recommendations

| Grade | Implications | | |
|----------------------------------|--|---|---|
| | Patients | Clinicians | Policy |
| Level 1 "We recommend" | Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not. | Most patients should receive the recommended course of action. | The recommendation can be adopted as a policy in most situations. |
| Level 2 "We suggest" | The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not. | Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences. | The recommendation is likely to require debate and involvement of stakeholders before policy can be determined. |

Behandeling en Diagnostiek van Membraneuze Nefropathie: de vertaling van de KDIGO richtlijnen naar de praktijk

INLEIDING

Membraneuze nefropathie (MN) is één van de meest voorkomende oorzaken van het nefrotisch syndroom op volwassen leeftijd. De aandoening kan worden gevonden bij 30-40% van de volwassenen met een idiopathisch nefrotisch syndroom.[2, 3] Kenmerkend voor MN zijn de subepitheliale deposities van immunocomplexen langs de glomerulaire basaalmembraan in een karakteristiek regelmatig granulair patroon.

Etiologie

Van de volwassenen met een nefrotisch syndroom veroorzaakt door MN heeft ongeveer 70-85% de primaire (idiopathische) vorm.[4] Bij 15-30% van de volwassen patiënten ontstaat MN als secundaire afwijking bij andere aandoeningen of medicatiegebruik (Tabel 1).[5-10] De meest vormen van secundaire MN worden veroorzaakt door systeemziekten zoals SLE, infecties zoals hepatitis B, C, lues, het gebruik van medicamenten (NSAID's), en maligniteiten. Met name bij patiënten van 60 jaar en ouder moet rekening gehouden worden met de aanwezigheid van tumoren.[11] De prevalentie van een onderliggende maligniteit wordt geschat op 4% bij patiënten < 60 jaar en op 20% bij patiënten > 60 jaar. Occulte maligniteiten manifesteren zich meestal binnen 12 maanden na presentatie.[12, 13]

Pathogenese

De pathogenese van idiopathische MN (iMN) bij mensen was lange tijd onduidelijk. De aanwezigheid van immunocomplexen suggereerde dat immunologisch gemedieerde mechanismen ten grondslag lagen aan iMN. De meeste gegevens over de pathogenese van iMN zijn verkregen door middel van experimentele diermodellen. Het meest bekende model is de Heymann nefritis bij de rat.[14] Hierbij worden antistoffen toegediend die gericht zijn tegen een antigeen dat voorkomt op de podocyt, waardoor een op iMN gelijkende ziekte kan worden opgewekt (Heyman nefritis). Het belangrijkste antigeen voor Heymann nefritis is megaline. Megaline is echter niet aanwezig op humane podocyten. In het laatste decennium is duidelijk geworden dat ook bij mensen antistoffen gericht tegen antigenen op podocyten een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van iMN.[15, 16] Allereerst werd dit vastgesteld bij kinderen met "congenitale" MN.[15] De moeders van deze kinderen bleken een mutatie te hebben in het gen dat codeert voor het enzym Neutral Endopeptidase (NEP).[17] NEP wordt onder andere gevonden op podocyten. Na expositie aan NEP (door een eerdere zwangerschap of via NEP op sperma) vormen deze moeders antistoffen tegen NEP.[15]

Deze antistoffen passeren de placenta en binden aan NEP op de podocyten van de foetus, met als gevolg vorming van de voor MN karakteristieke subepitheliale deposities en beschadiging van de podocyt. Deze vorm van MN komt natuurlijk zelden voor.

In 2009 werd de rol van anti-podocyt-antistoffen in de pathogenese van iMN bij de mens bevestigd door het vinden van antistoffen tegen de M-type phospholipase A2-receptor (PLA2R) bij patiënten met iMN.[16] De PLA2-receptor komt voor op de podocyt. Anti-PLA2R antistoffen worden in verschillende cohorten gevonden bij ongeveer 70% van de patiënten met iMN, en zijn niet aantoonbaar in gezonde controles of patiënten met andere glomerulaire ziekten, al zijn de aantallen onderzochte personen in die laatste twee categorieën beperkt.[18] Met de ontdekking van de autoantistoffen tegen PLA2R is duidelijk geworden dat iMN een “ware” auto-immuunziekte is. De anti-PLA2R antistoffen lijken klinisch relevant: de titer correleert met de mate van proteïnurie, en verdwijnen van de antistof gaat gepaard met afname van de proteïnurie en remissie.[19, 20] Bij een klein aantal patiënten met verdenking op secundaire MN zijn antistoffen aangetoond.[21, 22] Mogelijk is er in deze gevallen sprake van co-incidentie van bijvoorbeeld hepatitis B (endemisch in betreffende Chinese populatie) of een maligniteit en iMN. Grotere studies zullen moeten uitwijzen of anti-PLA2R antistoffen inderdaad pathognomisch zijn voor iMN.

Bij zo'n 30% van de patiënten met een iMN kunnen geen anti-PLA2R antistoffen worden aangetoond. Een Italiaanse onderzoeksgroep vond een aantal andere antistofspecificiteiten bij patiënten met iMN (overigens soms in gelijktijdige aanwezigheid van anti-PLA2R antistoffen), maar deze gegevens zijn tot nu toe niet bevestigd.[23]

Immuuncomplexen kunnen ook gevormd worden door zogenaamde “geplante” antigenen: circulerende antigenen die zich eerst binden aan de glomerulaire basaalmembraan en vervolgens reageren met een circulerend antilichaam. Dit mechanisme is aangetoond bij sommige secundaire vormen van MN. Geïdentificeerde antigenen zijn thyroglobuline, tumorantigenen en hepatitis B antigenen.[11, 24] Recent bleek dat dit mechanisme ook een rol speelt bij kinderen met een iMN. Deze kinderen bleken in het serum antistoffen te hebben tegen runderalbumine (BSA), en dit antigeen kon ook worden teruggevonden in zowel het serum als de deposities.[25]

Pathologie

Kenmerkend voor MN zijn de subepitheliale deposities van immuuncomplexen.[26] In het beloop van de ziekte kunnen deze subepitheliale deposities omgeven worden door materiaal met dezelfde dichtheid als de glomerulaire basaalmembraan. Dit resulteert uiteindelijk in een verdikte GBM waarin afzonderlijke deposities niet meer te herkennen zijn. Door Ehrenreich

en Churg is dit beloop onderverdeeld in vier verschillende stadia.[27] Deze stadia zijn het best te onderscheiden met behulp van elektronenmicroscopisch onderzoek: Stadium I is de vroegste manifestatie van MN. Dit stadium wordt gekenmerkt door kleine elektronendichte immuunaggregaten in de subepitheliale zone tussen de GBM en de podocyt. In stadium II ontstaan tussen de immuunaggregaten kleine uitstulpingen van de GBM, zogenaamde spikes. Deze spikes staan loodrecht op de GBM. In stadium III omsluiten de spikes de subepitheliale deposities, resulterend in een verdikte GBM. Uiteindelijk vindt resorptie plaats van de immuunaggregaten waardoor in stadium IV het beeld wordt gezien van een irregulair verdikte GBM waarin zich gebieden bevinden met een verminderde elektronendichtheid. In alle stadia kan versmelting van podocyten worden waargenomen, met name bij significante proteinurie. Indien mesangiale deposities worden aangetroffen moet rekening gehouden worden met een secundaire vorm van MN. Tubuloreticulaire insluitsels in het cytoplasma van endotheelcellen wijzen op een lupus nefritis, maar kunnen ook bij andere aandoeningen worden gevonden. Tenslotte moet men bedacht zijn op subepitheliale immuundeposities als gevolg van een postinfectieuze glomerulonefritis, het zogenaamde Garland type.[28] Indien in een later stadium gebiopteerd wordt zijn de kenmerkende endocapillaire afwijkingen vaak verdwenen en resteren alleen subepitheliale immuundeposities. Het Garland type postinfectieuze glomerulonefritis gaat vaak gepaard met een nefrotisch syndroom. In tegenstelling tot bij MN wisselen de immuundeposities hier van grootte en aantal en zijn niet alle capillairen aangedaan.

Bij immunofluorescentieonderzoek bij MN zijn diffuus, granulaire IgG-bevattende immuundeposities zichtbaar langs de glomerulaire capillaire wand. Naast IgG kunnen de deposities ook C3 en in mindere mate IgM en/of IgA bevatten. De aanwezigheid van IgA en met name C1q wordt vaak geassocieerd met lupus nefritis. De specificiteit is echter laag aangezien IgA en C1q deposities ook bij iMN kunnen voorkomen.[29] Desalniettemin is het van belang om alert te zijn op (latente) SLE indien naast IgG, C3 en IgM ook IgA en C1q deposities ("full house") aanwezig zijn.

Bij iMN zijn de IgG deposities meestal van de IgG4 klasse.[30] Bij secundaire MN overheerst IgG1.[31] Op dit moment wordt een kleuring voor IgG1 en IgG4 subklassen niet routinematig verricht.

Bij lichtmicroscopie lijken de glomeruli in stadium I normaal en wordt de diagnose gesteld op basis van het immunofluorescentiepatroon. In stadium II wordt een diffuse globale verdikking van de capillaire wand gezien als gevolg van de subepitheliale immuundeposities.[26] Ook zijn in stadium II de spikes te herkennen met behulp van de methenamine-zilverkleuring. Stadium III en IV worden gekenmerkt door een irregulaire verdikking van de GBM. In de

zilverkleuring worden in de GBM vaak gaten aangetroffen. Dit wordt veroorzaakt door het niet aankleuren van de subepitheliale immuudeposities.

Indien mesangiale hypercellulariteit of influx van mononucleaire cellen in de capillaire lussen wordt gezien, moet rekening gehouden worden met een secundaire vorm van MN.[32]

Extracapillaire proliferatie is zeldzaam en wordt met name gezien bij gelijktijdig optredende anti-GBM glomerulonefritis of ANCA geassocieerde vasculitis.[33]

Epidemiologie

MN manifesteert zich vooral tussen het 30^e en 50^e jaar. Meer dan 80% van de patiënten is ouder dan 40 jaar bij presentatie. De incidentie van MN in Nederland en Europa wordt geschat op 5-10 per miljoen inwoners per jaar.[3, 34] MN komt 2-3 maal vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.[4]

Klinische presentatie

Ongeveer 80% van de patiënten presenteert zich met een nefrotisch syndroom en 20% presenteert zich met niet-nefrotische proteïnurie.[35] De klinische verschijnselen ontstaan bij de meeste patiënten langzaam. Een acuut begin wijst eerder op een secundaire oorzaak (infectie, medicatie). Microscopische hematurie wordt bij 30-50% van de patiënten gevonden. Patiënten met een MN en een nefrotisch syndroom hebben een verhoogde kans op trombo-embolische complicaties, zoals diep veneuze trombose, niervenetrombose en longembolie. Recente studies hebben dit nog eens bevestigd.[36] Ongeveer 7% van de patiënten met een MN ontwikkelde een veneuze trombose binnen 2 jaar na presentatie. Het risico op trombo-embolische complicaties bleek gerelateerd aan zowel het grondlijden (MN >> FSGS >> IgAN) als aan de hoogte van het serumalbumine (duidelijk verhoogd risico bij een serumalbumine < 28 g/l, sterk verhoogd risico bij een albumine < 22 g/l, zonder duidelijk grenswaarde).[36, 37] De meeste patiënten met een niervenetrombose hebben geen duidelijke klachten.[38] Een minderheid presenteert zich met een totale afsluiting van de niervene. Dit gaat gepaard met flankpijn, macroscopische hematurie, nierfunctieverlies en een verhoogd LDH.[39]

Klinisch beloop en prognostische factoren

In de literatuur worden nogal wisselende gegevens gerapporteerd over het natuurlijk beloop van iMN.[5-7, 9, 40-48] Dit wordt ten dele verklaard door de heterogeniteit van de onderzochte patiëntenpopulaties, onder andere wat betreft de verdeling naar leeftijd en geslacht, de mate van proteïnurie en de duur van de follow-up. De heterogeniteit kan verminderd worden door onderscheid te maken tussen patiënten met en zonder nefrotisch

syndroom en alleen gebruik te maken van studies met een voldoende follow-up (> 3 jaar), aangezien de mediane duur tot het ontstaan van een remissie of nierinsufficiëntie 2-2,5 jaar bedraagt.[42, 46, 49-52] Indien studies op deze wijze worden geanalyseerd kan geconcludeerd worden dat bijna de helft van de patiënten met een nefrotisch syndroom uiteindelijk nierfalen ontwikkelt.[53] Een recente analyse bevestigt dat deze conclusies ook nu nog gelden: van de 129 patiënten met iMN, nefrotisch syndroom en normale nierfunctie die tussen 1995 en 2009 gezien werden bleek na een mediane follow-up van 4,5 jaar dat 47% progressief nierfalen had ontwikkeld en/of behandeld was met immunosuppressieve therapie.[54] Daarentegen was een spontane remissie opgetreden bij 49%. Vrijwel alle patiënten bereikten de genoemde eindpunten binnen 3 – 5 jaar na presentatie; bij de laatste follow-up had slechts 4% van de patiënten een persisterende nefrotische proteïnurie zonder nierfunctieverslechtering.

De prognose van patiënten zonder nefrotisch syndroom is goed, met een 10 jaars renale overleving van bijna 100%.[6, 45, 46, 50]

Hoewel dus de helft van de patiënten met een nefrotisch syndroom zonder behandeling een nierinsufficiëntie ontwikkelt, betekent dit ook dat bij de andere helft geen nierfunctieverlies optreedt en een groot deel van hen uiteindelijk een remissie ontwikkelt.[40, 55] Om onnodige behandeling met toxische immunosuppressieve medicatie te voorkomen is het van belang om in een vroeg stadium patiënten met een goede en slechte prognose te kunnen identificeren. Voorbeelden van risicofactoren voor het ontstaan van nierfunctieverlies zijn mannelijk geslacht, hogere leeftijd, verhoogd serumkreatinine, mate van proteïnurie, HLA-typering en selectiviteit van de proteïnurie.[52] Met uitzondering van een verhoogd serumkreatinine, zijn deze factoren echter onvoldoende sensitief en specifiek om patiënten met een hoog risico op nierfunctieverlies te kunnen opsporen.[42, 45, 49, 56] Door Cattran *et al.* is een rekenmodel ontwikkeld dat de kans op nierfunctieverlies beter voorspelt. Dit zogenaamde Toronto model combineert de initiële kreatinineklaring met de mate van proteïnurie en de verandering in kreatinineklaring gedurende een periode van 6 maanden.[57, 58] Een andere methode om de kans op nierfunctieverlies te voorspellen is het meten van de uitscheiding van IgG en β 2-microglobuline (β 2m) in getimedede urine.[59] In een recente studie werden beide methoden vergeleken.[60] De voorspellende waarde van beide methoden was met ongeveer 80% vergelijkbaar. Hoewel deze methoden de langetermijnnuitkomst redelijk voorspellen, is het niet accuraat genoeg om behandelingsadviezen volledig hierop te baseren. Een herhaalde meting van β 2m na 6-12 maanden gaf wel extra duidelijkheid (specificiteit 100%).[54]

In de dagelijkse praktijk is bepaling van α 1-microglobuline (α 1m) makkelijker dan bepaling van β 2m, aangezien β 2m alleen bepaald kan worden in urine met een pH > 6.0. De sensitiviteit en specificiteit van α 1m verschilt weinig van β 2m (Tabel 2).[54]

De genoemde parameters kunnen gebruikt worden om de behandeling met immunosuppressieve medicatie te beperken tot hoogrisicopatiënten. Wij hebben een voorkeur voor de bepaling van IgG en β 2m of α 1m in de urine met herhalen van de meting na 6-12 maanden. Voor de dagelijkse praktijk is het verzamelen van een getimed urineportie niet gemakkelijk uitvoerbaar. Volstaan kan worden met een urineportie, waarbij de uitscheiding van de genoemde eiwitten wordt uitgedrukt per 10 mmol kreatinine (zie Tabel 2).

DIAGNOSTIEK

De diagnose MN wordt gesteld op basis van een nierbiopsie. Naar verwachting zal de komende jaren duidelijk worden of de diagnose MN voldoende betrouwbaar gesteld kan worden op basis van een serologische test (bepaling anti-PLA2R antistoffen, zie onder). Op dit moment is hiervoor nog onvoldoende bewijs. Dit neemt niet weg dat in situaties waarbij het risico van een biopsie erg hoog is, aangevangen zou kunnen worden met het doen van een serologische test. Als anti-PLA2R antistoffen positief zijn, zou van een biopsie afgezien kunnen worden.

Aanvullend onderzoek bij patiënten met een MN is vooral gericht op:

- Het herkennen van secundaire oorzaken van MN
- Het inschatten van beloop en prognose, en daarmee van de noodzaak tot aanvullende behandeling

Een korte samenvatting volgt hieronder: [61]

Anamnese

- Gericht op maligniteiten: gewichtsverlies, slik/passageklachten, maagklachten, veranderd defecatiepatroon, loze aandrang, rectaal bloedverlies, roken, chronisch hoesten, hemoptoë, mictieklachten, afwijking mammae.
- Gericht op systeemziekten: huidafwijkingen (zonneallergie, vlindervormig erytheem), orale/nasofaryngeale ulcera, gewrichtsklachten, neurologische afwijkingen (insulten, psychose), verminderde traan- en/of speekselproductie
- Gericht op infectieziekten: bloedtransfusies, icterus, geslachtsziekten, bezoek tropen
- Gericht op medicatiegebruik: zie Tabel 1

Lichamelijk onderzoek

Bij lichamelijk onderzoek speciale aandacht voor:

- Bloeddruk (risicofactor progressie)
- Huidafwijkingen en gewrichten (systeemziekten)
- Mammae, schildklier, prostaat

Laboratorium

- Ten behoeve van screening op secundaire oorzaken van MN
 - Hb/Ht, MCV, ferritine, ijzer, alkalische fosfatase, LDH, TSH, T4, PSA
 - Serologisch onderzoek: anti-PLA2R antistoffen, hepatitis B, hepatitis C, ANA, op indicatie: C3, C4, anti-dsDNA, Lues-serologie
- Ten behoeve van inschatten van beloop en prognose, en evt complicaties van CKD
 - Kreatinine, ureum, Hb/Ht, MCV, calcium, fosfaat, PTH, albumine, glucose, cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden, kalium, bicarbonaat
 - Urine: 24 uursurine op eiwit en kreatinine
 - In urine: selectiviteitsindex (globale maat voor prognose), beter IgG en β 2-microglobuline of α 1-microglobuline (in getimede urine of in portie gemeten en uitgedrukt per 10 mmol/kreatinine)
 - Op indicatie (bij snel progressieve nierinsufficiëntie): anti-GBM antilichamen, ANCA

Aanvullend onderzoek

- Ten behoeve van screening op secundaire oorzaken van MN
 - X-thorax
 - Overweeg mammografie
 - Op indicatie: gastro/coloscopie, echo abdomen

Nierbiopsie

De diagnose membraneuze nefropathie wordt gesteld op grond van histologisch onderzoek waarbij lichtmicroscopisch en immunofluorescentie-onderzoek dient plaats te vinden. Ter bevestiging en ter uitsluiting van varianten zoals fibrillaire glomerulonefritis dient electronen-microscopisch onderzoek te worden verricht.

Bij histologisch onderzoek kunnen afwijkingen gevonden worden die moeten doen denken aan een secundaire membraneuze nefropathie.

Voorbeelden zijn:

- endocapillaire hypercellulariteit (> 8 cellen per doorsnede)
- deposities mesangiaal of subendotheliaal

- veranderde samenstelling deposities (full house patroon; toegenomen IgG1/IgG 4 ratio)
- fibrillair patroon, tubulo-reticulaire deposities

BEHANDELING IDIOPATHISCHE MEMBRANEUZE NEFROPATHIE

Het algoritme voor de behandeling van patiënten met iMN wordt geïllustreerd in figuur 1. Alle patiënten met een iMN en proteïnurie worden behandeld met symptomatische (standaard) therapie.

Behandeling met immunosuppressieve medicatie wordt gereserveerd voor patiënten met een grote kans op progressief nierfunctieverlies. In de KDIGO richtlijnen worden als criteria genoemd: een persisterende proteïnurie van meer dan 4 g/dag zonder >50% daling tijdens adequate behandeling gedurende 6 maanden, een onbehandelbaar nefrotisch syndroom, of een evidente stijging van het serumkreatinine van meer dan 30%. Deze criteria zijn niet heel specifiek, waardoor het lastig blijft om de “hoogrisico” patiënt te identificeren. Daarom is het verstandig om met een aantal andere parameters rekening te houden:

- Een proteïnurie van meer dan 4 g/dag gedurende 6 maanden alleen is onvoldoende geschikt als predictor. Veel patiënten zullen spontaan in remissie komen. Een betere parameter is een proteïnurie van meer dan 6 g/dag gedurende meer dan 12 maanden.[57, 58]
- Patiënten met een gestoorde nierfunctie (serumkreatinine > 135 $\mu\text{mol/l}$) hebben al een achteruitgang van nierfunctie gehad. In het algemeen hebben deze patiënten een hoog risico op verder nierfalen. Men moet er wel op bedacht zijn dat soms de nierinsufficiëntie het gevolg is van vasculaire schade (hypertensie, leeftijd)
- In deze gevallen helpt meting van urine excretie van IgG, $\beta_2\text{m}$ of $\alpha_1\text{m}$ (Tabel 2)

Op basis van de genoemde criteria kan zo de “hoogrisico” patiënt worden geïdentificeerd. Het merendeel van deze patiënten zal uiteindelijk een nierinsufficiëntie ontwikkelen. Echter, de kans op spontane remissie blijft ook bij deze patiënten aanwezig, zij het klein (<20%). Bovendien kan de nierfunctie gedurende lange tijd (tot 3-5 jaar na diagnose) stabiel blijven.[62] Het is tot nu toe niet aangetoond dat een vroege behandeling gepaard gaat met een betere renale overleving.[63] Derhalve valt te overwegen om in specifieke gevallen, zoals bijvoorbeeld patiënten met kinderwens of oudere patiënten met een beperkte levensverwachting, de behandeling met immunosuppressieve medicatie uit te stellen (Tabel 3).

Standaardbehandeling

Voor de standaardbehandeling van patiënten met MN en proteïnurie wordt verwezen naar de NIV/NfN richtlijn chronische nierschade[64] en de KDIGO guidelines for CKD, blood

pressure, and anemia.[65-67] Het spreekt vanzelf dat alle elementen van een dergelijke standaardtherapie ook van toepassing zijn op patiënten met een MN.

De belangrijkste elementen worden hieronder samengevat:

Bloeddruk en proteïnurie. Streef naar een bloeddruk <130/80 mmHg en een proteïnurie van < 1 g/dag; zo nodig kan de bloeddruk worden gereduceerd tot 125/75 mmHg. Geef bij voorkeur een ACE-remmer of ARB. Adviseer zoutbeperking (zoutintake < 5 g/dag; 85 mmol/dag) en voeg zo nodig een diureticum toe. Alhoewel combinatietherapie van een ACE-remmer en ARB potentieel risicovol is, geldt dit niet per se voor jonge patiënten met een blanco vasculaire voorgeschiedenis. Als alternatief kan spironolacton worden toegevoegd. Bij bestaan van hoge bloeddruk is toevoegen van een calciumantagonist zinvol. Vermijd met name bij ouderen en bij patiënten met diabetes een systolische bloeddruk <110 mmHg en een diastolische bloeddruk < 70 mmHg.

Nota Bene: Sommige patiënten met MN presenteren zich met een vrij abrupt ontstaan nefrotisch syndroom. Deze patiënten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een acute nierinsufficiëntie door tubulusnecrose, intrarenaal oedeem of verminderde renale perfusie. Starten van een ACE-remmer of ARB in deze fase verhoogt het risico op acuut nierfalen en wordt derhalve ontraden. Er is geen reden om bij een nefrotisch syndroom acuut te starten met dit soort therapie.

Zoutbeperking. Zie boven.

Hyperlipidemie. Bij patiënten met een CKD en eGFR < 45 ml/min/1.73m² is aangetoond dat een behandeling met een statine cardiovasculaire events voorkomt.[68] Er was echter geen effect op het beloop van de nierfunctie. Bij patiënten met een nefrotisch syndroom lijken statines de proteïnurie te verminderen, al is er geen bewijs dat dit ook leidt tot minder nierfunctieverlies. Gelet op het hoge risico op cardiovasculaire events bij patiënten met macro-proteïnurie lijkt het redelijk om alle patiënten met MN, proteïnurie en een verhoogd LDL-cholesterol te behandelen met een statine (tot streefwaarde LDL-cholesterol < 2,6 mmol/l).

Eiwitbeperkt dieet. Bij het nefrotisch syndroom leidt een eiwitrijk dieet tot toename van de proteïnurie en het eiwitkatabolisme, met als gevolg een verdere daling van het serumalbumine. Daarentegen leidt een lichte eiwitbeperking niet alleen tot een belangrijke daling van de proteïnurie maar ook tot een vertraging van het nierfunctieverlies.[69-71] Geadviseerd wordt om een eiwitbeperking van 0,8 g eiwit/kg ideaalgewicht/dag voor te schrijven.

Roken. Geadviseerd worden om te stoppen met roken.

Anticoagulantia Trombo-embolische complicaties treden vooral op bij patiënten met een nefrotisch syndroom op basis van een MN.[37, 72-75] De kans hierop neemt met name toe naarmate de serumalbuminespiegels lager zijn.[76-78] Een recente studie bevestigt dit en noemt een serumalbuminewaarde van ≤ 22 g/l als grenswaarde voor sterk verhoogd risico.[36] Er zijn geen gerandomiseerde studies die de winst van profylactische antistolling hebben onderzocht. Nog steeds wordt wel verwezen naar een oude studie waarin met behulp van een besliskundig model door Sarasin *et al.* werd berekend dat het aantal fatale trombo-embolische complicaties dat wordt voorkomen met profylactische behandeling met orale anticoagulantia opweegt tegen het risico van fatale bloedingen.[79] Dit gunstige effect is echter sterk afhankelijk van de prevalentie van trombo-embolische complicaties. Ook de KDIGO richtlijn adviseert daarom om antistolling te overwegen bij patiënten met een hoog risico op trombo-embolische complicaties (serumalbumine < 25 g/l). Wij zouden willen vasthouden aan de grenswaarde van 20 g/l voor algemene profylaxe en bij hogere serumalbuminewaarden profylactisch te behandelen indien sprake is van extra risicofactoren voor trombose. Het verdient aanbeveling om bij het besluit tot tromboseproylaxe middels acenocoumarol te starten met laagmoleculair gewicht (LMW) heparine tot de streefwaarde van de INR (2,5-3,5) is bereikt. Omdat immunosuppressieve therapie kan leiden tot een snel herstel van het serumalbumine tot waarden > 25 g/l kan in geval van start van dergelijke therapie gekozen worden voor een tijdelijke onderhoudsbehandeling met een LMW heparine. Starten met LMW heparine is van extra belang bij initiatie van therapie met steroïden, omdat een additioneel tromboogeen effect van glucocorticoïden is beschreven.[80]

NSAID's. Vanwege de bijwerkingen is er geen plaats voor standaardbehandeling met NSAIDs.

Immunosuppressieve therapie

De KDIGO richtlijnen adviseren als standaardbehandeling een combinatie van een alkylarend middel en prednison. Cyclofosfamide heeft de voorkeur boven chloorambucil. Als alternatief komt in aanmerking behandeling met een calcineurineremmer (CNI). Er is geen plaats voor monotherapie met prednison of mycofenolaat mofetil (MMF). Over ACTH en rituximab wordt geen uitspraak gedaan.[1]

Corticosteroïden en alkylerende middelen

Een combinatie van corticosteroïden en een alkylarend middel is een bewezen effectieve behandeling voor iMN. Dit is aangetoond in twee onafhankelijke prospectieve, gerandomiseerde studies (reviewed in [81]). Cyclofosfamide wordt o.a. vanwege het bijwerkingenprofiel verkozen boven chloorambucil. Het cyclische schema zoals ontwikkeld door Ponticelli *et al.* staat weergegeven in Tabel 4B.[82]

De aanbevelingen van het KDIGO expert committee moeten wel in perspectief gezien worden. In feite zijn er een aantal belangrijke conclusies:

1. Het is aangetoond dat alkylerende middelen effectief zijn mits gestart in een vroege fase van de ziekte, waarin herkenning van de hoogrisicopatiënt lastig is (controlegroep in de RCT had 50% spontane remissies).
2. Omdat de behandeling veel bijwerkingen heeft, werd het niet acceptabel geacht om iedere patiënt te behandelen. Voorgesteld werd om de behandeling te beperken tot patiënten met een hoog risico op progressie.
3. Een vroege start van de behandeling leidde niet tot een betere renale outcome, hetgeen suggereert dat latere start van de behandeling een optie is.[63] Echter, deze conclusie is gebaseerd op de studies waarin de behandeling bij hoogrisicopatiënten bestond uit cyclofosfamide gedurende 12 maanden.[62, 63] Er is dus geen bewijs dat het korte, cyclische schema voldoende effectief is indien toegepast bij hoogrisicopatiënten in een late fase van de aandoening.

De behandeling met cyclofosfamide kent zowel korte- als langetermijncomplicaties. Met name de langetermijncomplicaties zijn gevreesd (blaascarcinoom, leukemie). Op basis van studies wordt een cumulatieve dosering van 36 gram als grens beschouwd.[1, 81, 83] Voor de behandeling van iMN kiezen wij daarom nu voor een behandeling met cyclofosfamide en prednison van 6 maanden (zie schema Tabel 4A).

Vanwege de risico's op infecties met o.a. *Pneumocystis Jiroveci* adviseren wij profylactisch gebruik van cotrimoxazol. Bij de hoge dosering prednison wordt ook maagprotectie (H2-antagonist of protonpompremmer) geadviseerd.

Calcineurineremmers

Zowel ciclosporine als tacrolimus zijn toegepast bij iMN.[84-91] CNI verminderen de proteïnurie en leiden tot een significant hoger aantal remissies dan standaardtherapie alleen. Er is echter nog onvoldoende bewijs voor effectiviteit op het harde eindpunt van nierfalen.

Duidelijk is aangetoond dat kortdurende behandeling met een CNI niet leidt tot een blijvende remissie. Daarom adviseert de KDIGO richtlijn om bij optreden van een remissie na 6 maanden heel geleidelijk de dosering CNI te verminderen en de behandeling te continueren tot een totale duur van tenminste 1 jaar.

De meeste, maar niet alle, studies met CNI gebruikten een lage dosis prednison.[1, 83] Alhoewel tacrolimus monotherapie effectief leek te zijn [89], adviseren wij om bij toepassing van CNI een lage dosering prednison toe te voegen (schema in Tabel 4C). Terughoudendheid in het gebruik van CNI is geboden bij patiënten met een sterk gestoorde nierfunctie.

Overige immunosuppressieve medicatie

Behandeling met prednison monotherapie, met MMF monotherapie, en met azathioprine wordt afgeraden. Wij vonden dat behandeling met MMF in een dosering van 2000 mg/dag in combinatie met corticosteroiden (dosering steroïden overeenkomstig het schema van de cyclofosfamide behandeling) leidde tot een remissie bij meer dan 85% van de patiënten met iMN.[92] De recidiefkans was echter hoog. Voor patiënten die geen cyclofosfamide of CNI verdragen is MMF/steroïden behandeling onzes inziens een optie. In die gevallen zal de behandeling echter jarenlang moeten worden gecontinueerd.

Kleine gecontroleerde studies hebben aangetoond dat ACTH behandeling leidt tot een groter aantal remissies dan standaardtherapie alleen.[93-96] In een grote cohortstudie is aangetoond dat rituximab leidt tot een hoog remissiepercentage.[97] Het is niet bewezen dat deze behandelingen een gunstig effect hebben op het nierfunctiebeloop of harde renale eindpunten. Gerandomiseerde studies met rituximab worden momenteel verricht (NCT0118036). Desalniettemin dienen deze behandelingen voorlopig als experimenteel te worden beschouwd.

Primair therapiefalen en relapses

Evidence-based gegevens over behandeling van patiënten met primair therapiefalen en/of relapse van ziekte na immuunsuppressieve behandeling zijn niet voorhanden. In de KDIGO richtlijnen wordt behandeling van non-responders en patiënten met relapse niet uitgebreid besproken. Bij patiënten met een dergelijke gecompliceerd ziekte beloop adviseren wij laagdrempelig te overleggen met een expertisecentrum.

Toekomstig onderzoek

In 2013 zullen studies starten waarin de effectiviteit van Belimumab (anti-BLyS) bij patiënten met iMN wordt vergeleken met placebo. Rationale achter dit middel is dat door het remmen van BLyS, een co-stimulator van B-cellen, de antistofproductie in deze auto-immuunziekte zou moeten afnemen, waarna remissie van proteïnurie zou moeten ontstaan.

Vanuit de EDTA start een studie waarin de standaardbehandeling van cyclofosfamide en prednison wordt vergeleken met een behandeling bestaande uit tacrolimus en 1 gift rituximab (STARMEN-trial). Voor beide studies zullen ook in Nederland patiënten geïnccludeerd kunnen worden.

BEHANDELING SECUNDAIRE MEMBRANEUZE NEFROPATHIE MET NEFROTISCH SYNDROOM

Behandelen of wegnemen oorzakelijke factor. Bij medicatiegeïnduceerde MN verdwijnt de proteïnurie in het algemeen binnen 12 maanden na staken van het oorzakelijk medicament. In enkele gevallen kan een remissie pas na 3 jaar optreden. Na een succesvolle behandeling van een maligne aandoening duurt het vaak 6 - 18 maanden voor een remissie van de proteïnurie optreedt.[98]

Standaardbehandeling. Zie sectie idiopathische MN.

Referenties

1. *Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) glomerulonephritis working group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis.* Kidney Int, 2012. Suppl(2): p. 139-274.
2. van Paassen, P., et al., *Signs and symptoms of thin basement membrane nephropathy: a prospective regional study on primary glomerular disease-The Limburg Renal Registry.* Kidney Int, 2004. 66(3): p. 909-13.
3. McQuarrie, E.P., et al., *Membranous nephropathy remains the commonest primary cause of nephrotic syndrome in a northern European Caucasian population.* Nephrol Dial Transplant, 2010. 25(3): p. 1009-10; author reply 1010-1.
4. Glasscock, R.J., *Diagnosis and natural course of membranous nephropathy.* Semin Nephrol, 2003. 23(4): p. 324-32.
5. Noel, L.H., et al., *Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients.* Am J Med, 1979. 66(1): p. 82-90.
6. Donadio, J.V., Jr., et al., *Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients.* Kidney Int, 1988. 33(3): p. 708-15.
7. MacTier, R., et al., *The natural history of membranous nephropathy in the West of Scotland.* Q J Med, 1986. 60(232): p. 793-802.
8. Hay, N.M., et al., *Membranous nephropathy: a 19 year prospective study in 51 patients.* N Z Med J, 1992. 105(947): p. 489-91.
9. Murphy, B.F., K.F. Fairley, and P.S. Kincaid-Smith, *Idiopathic membranous glomerulonephritis: long-term follow-up in 139 cases.* Clinical Nephrology, 1988. 30(4): p. 175-81.
10. Stirling, C.M., K. Simpson, and J.M. Boulton-Jones, *Immunosuppression and outcome in idiopathic membranous nephropathy.* QJM, 1998. 91(2): p. 159-64.
11. Glasscock, R.J., *Secondary membranous glomerulonephritis.* Nephrol Dial Transplant, 1992. 7 Suppl 1: p. 64-71.
12. Burstein, D.M., S.M. Korbet, and M.M. Schwartz, *Membranous glomerulonephritis and malignancy.* Am J Kidney Dis, 1993. 22(1): p. 5-10.
13. Eagen, J.W., *Glomerulopathies of neoplasia.* Kidney Int, 1977. 11(5): p. 297-303.
14. Kerjaschki, D., *Pathomechanisms and molecular basis of membranous glomerulopathy.* Lancet, 2004. 364(9441): p. 1194-6.
15. Debiec, H., et al., *Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies.* N Engl J Med, 2002. 346(26): p. 2053-60.
16. Beck, L.H., Jr., et al., *M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy.* N Engl J Med, 2009. 361(1): p. 11-21.
17. Debiec, H., et al., *Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and antenatal glomerulopathies.* Lancet, 2004. 364(9441): p. 1252-9.
18. Hofstra, J.M. and J.F. Wetzels, *Anti-PLA 2R antibodies in membranous nephropathy: ready for routine clinical practice?* Neth J Med, 2012. 70(3): p. 109-13.
19. Hofstra, J.M., et al., *Anti-phospholipase A receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy.* Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(6): p. 1286-91.
20. Beck, L.H., Jr., et al., *Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy.* J Am Soc Nephrol, 2011. 22(8): p. 1543-50.
21. Qin, W., et al., *Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy.* J Am Soc Nephrol, 2011. 22(6): p. 1137-43.
22. Huang, X., et al., *Detection of Anti-PLA2R Autoantibodies and IgG Subclasses in Post-Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Membranous Nephropathy.* Am J Med Sci, 2012.

23. Murtas, C., et al., *Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. 7(9): p. 1394-400.
24. Verger, M.F., D. Droz, and J. Vantelon, [*Autoimmune thyroid diseases associated with glomerular nephropathy. 3 cases*]. Presse Med, 1983. 12(2): p. 83-6.
25. Debiec, H., et al., *Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin*. N Engl J Med, 2011. 364(22): p. 2101-10.
26. Schwartz, M., *Membranous Nephropathy*, in *Hepinstall's Pathology of the Kidney*, C. Jennette, et al., Editors. 1998, Lippincott-Raven: Philadelphia. p. 259-307.
27. Ehrenreich, T. and J. Churg, *Pathology of membranous nephropathy*, in *Pathology Annual 3*, Sommers, Editor. 1968, Appleton-Century-Crofts: New York. p. 145-154.
28. Sorger, K., et al., *The garland type of acute postinfectious glomerulonephritis: morphological characteristics and follow-up studies*. Clinical Nephrology, 1983. 20(1): p. 17-26.
29. Jennette, J.C., S.S. Iskandar, and F.G. Dalldorf, *Pathologic differentiation between lupus and nonlupus membranous glomerulopathy*. Kidney Int, 1983. 24(3): p. 377-85.
30. Oliveira, D.B., *Membranous nephropathy: an IgG4-mediated disease*. Lancet, 1998. 351(9103): p. 670-1.
31. Ohtani, H., et al., *Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy*. Nephrol Dial Transplant, 2004. 19(3): p. 574-9.
32. Lefaucheur, C., et al., *Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association*. Kidney Int, 2006. 70(8): p. 1510-7.
33. James, S.H., et al., *Acute renal failure in membranous glomerulonephropathy: a result of superimposed crescentic glomerulonephritis*. J Am Soc Nephrol, 1995. 6(6): p. 1541-6.
34. Tiebosch, A.T., et al., *Epidemiology of idiopathic glomerular disease: a prospective study*. Kidney Int, 1987. 32(1): p. 112-6.
35. Coggins, C., J. Frommer, and R. Glassock, *Membranous nephropathy*. Semin Nephrol, 1982. 2: p. 264-273.
36. Lionaki, S., et al., *Venous thromboembolism in patients with membranous nephropathy*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. 7(1): p. 43-51.
37. Barbour, S.J., et al., *Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis*. Kidney Int, 2012. 81(2): p. 190-5.
38. Li, S.J., et al., *Thromboembolic complications in membranous nephropathy patients with nephrotic syndrome-a prospective study*. Thromb Res, 2012. 130(3): p. 501-5.
39. Wasserstein, A.G., *Membranous glomerulonephritis*. J Am Soc Nephrol, 1997. 8(4): p. 664-74.
40. Schieppati, A., et al., *Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy*. N Engl J Med, 1993. 329(2): p. 85-9.
41. Ponticelli, C., et al., *A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy*. Kidney Int, 1995. 48(5): p. 1600-4.
42. Davison, A.M., et al., *The natural history of renal function in untreated idiopathic membranous glomerulonephritis in adults*. Clinical Nephrology, 1984. 22(2): p. 61-7.
43. Cattran, D.C., et al., *A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy*. N Engl J Med, 1989. 320(4): p. 210-5.
44. *A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome*. N Engl J Med, 1979. 301(24): p. 1301-6.
45. Honkanen, E., et al., *Long-term survival in idiopathic membranous glomerulonephritis: can the course be clinically predicted?* Clinical Nephrology, 1994. 41(3): p. 127-34.
46. Durin, S., et al., [*Long term course of idiopathic extramembranous glomerulonephritis. Study of predictive factors of terminal renal insufficiency in 82 untreated patients*]. Nephrologie, 1990. 11(2): p. 67-71.

47. Zucchelli, P., et al., *Long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome*. Nephrol Dial Transplant, 1987. 2(2): p. 73-8.
48. Ramzy, M.H., et al., *The long-term outcome of idiopathic membranous nephropathy*. Clinical Nephrology, 1981. 16(1): p. 13-9.
49. du Buf-Vereijken, P.W., et al., *Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate*. Nephrol Dial Transplant, 2004. 19(5): p. 1142-8.
50. Laluck, B.J., Jr. and D.C. Cattran, *Prognosis after a complete remission in adult patients with idiopathic membranous nephropathy*. Am J Kidney Dis, 1999. 33(6): p. 1026-32.
51. Troyanov, S., et al., *Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission*. Kidney Int, 2004. 66(3): p. 1199-205.
52. Reichert, L.J., R.A. Koene, and J.F. Wetzels, *Urinary excretion of beta 2-microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy*. J Am Soc Nephrol, 1995. 6(6): p. 1666-9.
53. Deegens, J.K. and J.F. Wetzels, *Diagnosis and treatment of primary glomerular diseases. Membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and IgA nephropathy*. Minerva Urol Nefrol, 2005. 57(3): p. 211-36.
54. van den Brand, J.A., J.M. Hofstra, and J.F. Wetzels, *Low-molecular-weight proteins as prognostic markers in idiopathic membranous nephropathy*. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(12): p. 2846-53.
55. Parikh, C., I. Teitelbaum, and J. Cameron, *The long term outcome of glomerular diseases*, in *Disease of the Kidney*, R. Schrier, Editor. 2001, Lippincott, William Wilkins: Philadelphia. p. 2003-2007.
56. Torres, A., et al., *Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy*. Kidney Int, 2002. 61(1): p. 219-27.
57. Pei, Y., D. Cattran, and C. Greenwood, *Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis*. Kidney Int, 1992. 42(4): p. 960-6.
58. Cattran, D.C., et al., *Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications*. Kidney Int, 1997. 51(3): p. 901-7.
59. Branten, A.J., et al., *Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study*. J Am Soc Nephrol, 2005. 16(1): p. 169-74.
60. van den Brand, J.A., J.M. Hofstra, and J.F. Wetzels, *Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy*. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. 7(8): p. 1242-8.
61. Hofstra, J.M. and J.F. Wetzels, *Management of patients with membranous nephropathy*. Nephrol Dial Transplant, 2012. 27(1): p. 6-9.
62. du Buf-Vereijken, P.W., et al., *Restrictive use of immunosuppressive treatment in patients with idiopathic membranous nephropathy: high renal survival in a large patient cohort*. QJM, 2004. 97(6): p. 353-60.
63. Hofstra, J.M., et al., *Early versus late start of immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy: a randomized controlled trial*. Nephrol Dial Transplant, 2010. 25(1): p. 129-36.
64. *NfN Richtlijn voor de behandeling van patiënten met Chronische Nierschade, 2009: <http://www.nefro.nl/home/richtlijnen/richtlijnen/chronische-nierschade-2009?objectSynopsis=NYEejTw7JyN9kuOSMchyZg#q1s6ojpOTzHFVFNjGtFMqg>*
65. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Kidney Int, 2013. Suppl.(3): p. 1-150.
66. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease*. Kidney Int, 2012. Suppl.(2): p. 337-414.

67. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease.* Kidney Int, 2012. Suppl.(2): p. 279-335.
68. Baigent, C., et al., *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial.* Lancet, 2011. 377(9784): p. 2181-92.
69. Van der Kleij, F., et al., *ACE I/D polymorphism and short-term renal response to ACE-inhibition; Role of sodium status.* Kidney Int, 1998. 53: p. S23-S26.
70. Pedrini, M.T., et al., *The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis.* Ann Intern Med, 1996. 124(7): p. 627-32.
71. Kasiske, B.L., et al., *A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function.* Am J Kidney Dis, 1998. 31(6): p. 954-61.
72. Bellomo, R. and R.C. Atkins, *Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted?* Nephron, 1993. 63(3): p. 249-54.
73. Trew, P.A., et al., *Renal vein thrombosis in membranous glomerulonephropathy: incidence and association.* Medicine (Baltimore), 1978. 57(1): p. 69-82.
74. Llach, F., S. Papper, and S.G. Massry, *The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic.* Am J Med, 1980. 69(6): p. 819-27.
75. Bernard, D.B., *Extrarenal complications of the nephrotic syndrome.* Kidney Int, 1988. 33(6): p. 1184-202.
76. Llach, F., *Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome.* Kidney Int, 1985. 28(3): p. 429-39.
77. Kanfer, A., *Coagulation factors in nephrotic syndrome.* Am J Nephrol, 1990. 10 Suppl 1: p. 63-8.
78. Kauffmann, R.H., et al., *Acquired antithrombin III deficiency and thrombosis in the nephrotic syndrome.* Am J Med, 1978. 65(4): p. 607-613.
79. Sarasin, F.P. and J.A. Schifferli, *Prophylactic oral anticoagulation in nephrotic patients with idiopathic membranous nephropathy.* Kidney Int, 1994. 45(2): p. 578-85.
80. Ueda, N., *Effect of corticosteroids on some hemostatic parameters in children with minimal change nephrotic syndrome.* Nephron, 1990. 56(4): p. 374-8.
81. Hofstra, J.M. and J.F. Wetzels, *Alkylating agents in membranous nephropathy: efficacy proven beyond doubt.* Nephrol Dial Transplant, 2010. 25(6): p. 1760-6.
82. Ponticelli, C., et al., *A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy.* J Am Soc Nephrol, 1998. 9(3): p. 444-50.
83. Hofstra, J.M., F.C. Fervenza, and J.F. Wetzels, *Treatment of idiopathic membranous nephropathy.* Nat Rev Nephrol, 2013. doi: 10.1038/nrneph.2013.125.
84. Rostoker, G., et al., *Long-term cyclosporin A therapy for severe idiopathic membranous nephropathy.* Nephron, 1993. 63(3): p. 335-41.
85. Cattran, D.C., et al., *Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial.* Kidney Int, 2001. 59(4): p. 1484-90.
86. Goumenos, D.S., et al., *The remission of nephrotic syndrome with cyclosporin treatment does not attenuate the progression of idiopathic membranous nephropathy.* Clinical Nephrology, 2004. 61(1): p. 17-24.
87. Alexopoulos, E., et al., *Induction and long-term treatment with cyclosporine in membranous nephropathy with the nephrotic syndrome.* Nephrol Dial Transplant, 2006. 21(11): p. 3127-32.
88. Kalliakmani, P., et al., *Benefit and cost from the long-term use of cyclosporine-A in idiopathic membranous nephropathy.* Nephrology (Carlton), 2010. 15(8): p. 762-7.
89. Praga, M., et al., *Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial.* Kidney Int, 2007. 71(9): p. 924-30.

90. Ballarin, J., et al., *Treatment of idiopathic membranous nephropathy with the combination of steroids, tacrolimus and mycophenolate mofetil: results of a pilot study*. *Nephrol Dial Transplant*, 2007. 22(11): p. 3196-201.
91. Chen, M., et al., *Tacrolimus combined with corticosteroids in treatment of nephrotic idiopathic membranous nephropathy: a multicenter randomized controlled trial*. *Am J Med Sci*, 2010. 339(3): p. 233-8.
92. Branten, A.J., et al., *Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide*. *Am J Kidney Dis*, 2007. 50(2): p. 248-56.
93. Bomback, A.S., et al., *Treatment of nephrotic syndrome with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) gel*. *Drug Des Devel Ther*, 2011. 5: p. 147-53.
94. Berg, A.L. and M. Arnadottir, *ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses*. *Nephrol Dial Transplant*, 2004. 19(5): p. 1305-7.
95. Berg, A.L., P. Nilsson-Ehle, and M. Arnadottir, *Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy*. *Kidney Int*, 1999. 56(4): p. 1534-43.
96. Ponticelli, C., et al., *A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy*. *Am J Kidney Dis*, 2006. 47(2): p. 233-40.
97. Ruggenenti, P., et al., *Rituximab in idiopathic membranous nephropathy*. *J Am Soc Nephrol*, 2012. 23(8): p. 1416-25.
98. Glasscock, R.J., *Secondary membranous glomerulonephritis*. *Nephrol Dial Transplant*, 1992. 7(Suppl 1): p. 64-71.

BIJLAGEN**Tabel 1. Gerapporteerde vormen van secundaire membraneuze nefropathie**

| Systeemziekten/ Auto-immuun aandoeningen | |
|---|--|
| Systemische lupus erythematosus | Bulleus pemphigoïd |
| Reumatoïde artritis | Auto-immuun ziekten van de schildklier |
| Mixed connective tissue disease | Syndroom van Sjögren |
| Dermatomyositis | Arteriïtis temporalis |
| Spondylitis ankylopoëtica | Ziekte van Crohn |
| Systemische sclerose | Graft-versus-Host ziekte |
| Myasthenia gravis | |
| Infecties | |
| Hepatitis B | Filariasis |
| Hepatitis C | Syphilis |
| Humaan immunodeficiëntie virus | Enterococcon endocarditis |
| Malaria | Hydatidose |
| Schistosomiasis | Lepra |
| Neoplasieën | |
| <u>Carcinomen</u> | <u>Non-carcinomen</u> |
| Long | Hodgkin's lymfoom |
| Oesofagus | Non-Hodgkin's lymfoom |
| Colon | Leukemie (chron.lymfatische leukemie) |
| Borst | Mesothelioom |
| Maag | Melanoom |
| Nier | Wilm's tumor |
| Ovarium | Leveradenoom |
| | Angiolymfatische hyperplasie |
| | Schwannoom |
| | Neuroblastoom |
| Medicijnen/toxines | |
| Goud | Non-steroïdale anti-inflammatoire middelen |
| Penicillamine | Cyclooxygenase-2 remmers |
| Bucillamine | Clopidogrel |
| Kwikverbindingen | Lithium |
| Captopril | Formaldehyde |
| Probenecide | Koolwaterstoffen |
| Trimethadion | |
| Overig | |
| Diabetes mellitus (associatie of oorzaak?) | Systemische mastocytose |
| Sarcoïdose | Syndroom van Guillain-Barré |
| Sikkelcel anemie | Urticariële vasculitis |
| Polycysteuze nierziekte | Hemolytisch uremisch syndroom |
| Alpha-1-antitrypsine deficiëntie | Dermatitis herpetiformis |
| Primaire biliaire cirrose | Myelodysplastisch syndroom |

Tabel 2. Bepaling van β 2-microglobuline-, α 1-microglobuline- en IgG- excretie in de urine bij de inschatting van de prognose van patiënten met idiopathische membraneuze nefropathie [54, 59]

Bij waarden boven de afkapwaarde is er sprake van hoog risico op nierfalen.

| | β 2-microglobuline | α 1-microglobuline | IgG |
|----------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------|
| Afkapwaarde getimede urine | 1,0 μ g/ minuut | 50 μ g/ minuut | 250 mg/24hr |
| Afkapwaarde urineportie | 1,0 mg/10 mmol kreat. | 75 mg/10 mmol kreat. | - |
| Sensitiviteit | 73% | 65% | 88% |
| Specificiteit | 75% | 83% | 88% |

Tabel 3. Timing van start van immunosuppressieve therapie bij membraneuze nefropathie: relevante factoren voor de individuele patiënt.

| | Voorkeur voor vroegere behandeling | Voorkeur voor late behandeling |
|---|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Leeftijd | | |
| Jonger | X | |
| Ouder | | X |
| Co-morbiditeit | | |
| COPD/ Respiratoir | | X |
| Cardiovasculair lijden | X | |
| Diabetes mellitus | | X |
| Osteoporose | | X |
| Eerdere thrombo-embolie | X | |
| Eerdere blootstelling aan cytotoxische middelen | | X |
| Serum albumine <20 g/l | X | |
| Kinderwens | | X |

Tabel 4. Behandelingschema's voor de behandeling van idiopathische membraneuze nefropathie

A. Cyclofosfamide met corticosteroiden, continu schema

| <i>middel</i> | <i>dosis en duur behandeling</i> |
|--------------------------------|--|
| methylprednisolon | 1000 mg i.v. op dag 1,2,3 – 61,62,63 – 121,122,123 |
| prednison* | 0,5 mg/kg/om de dag per os gedurende 5 maanden daarna de dosering met 5 mg per week verminderen tot 0 mg |
| cyclofosfamide ^{#^†‡} | 1,5 mg/kg/dag dag (afroonden op 25 mg) gedurende 6 maanden per os |

*ulcusprofylaxe met H2-antagonist of protonpompremmer:

*bij diabetes kan overwogen worden prednison 0,25 mg/kg/dag te geven, om schommelingen in glucosewaarden te beperken

Bij patiënten met kinderwens na 3 maanden cyclofosfamide vervangen door mycofenolaat mofetil 2 g/dag (verdeeld over 2 giften) gedurende 9 maanden

^ Bij 2^e kuur cyclofosfamide na 3 maanden vervangen door mycofenolaat mofetil 2 g/dag (verdeeld over 2 giften) gedurende 9 maanden

† dosisaanpassing cyclofosfamide:

leukopenie < $4,0 \cdot 10^9$ /l of trombopenie < $100 \cdot 10^9$ /l: dosisreductie 50%

leukopenie < $3,0 \cdot 10^9$ /l of trombopenie < $75 \cdot 10^9$ /l: stop cyclofosfamide tot herstel van leukocyten en trombocyten is opgetreden, vervolgens wordt cyclofosfamide hervat in dosering die 50 mg lager ligt dan de oorspronkelijke dosis

‡ overweeg pneumocystis jiroveci pneumonie profylaxe met cotrimoxazol 3 keer per week 480 mg.

B. Chlorambucil of cyclofosfamide met corticosteroiden, alternerend schema

| <i>middel</i> | <i>dosis en duur behandeling</i> |
|---------------|---|
| | Maand 1: i.v. methylprednisolon (1g) dagelijks op drie achtereenvolgende dagen, daarna prednison per os (0,5mg/kg/dag) gedurende de rest van de maand |
| | Maand 2: chloorambucil per os (0.15-0.2 mg/kg/dag) of cyclofosfamide per os (2.0 mg/kg/dag)* |
| | Maand 3: herhaal maand 1 |
| | Maand 4: herhaal maand 2 |
| | Maand 5: herhaal maand 1 |
| | Maand 6: herhaal maand 2 |

* wij delen voorkeur van KDIGO richtlijnen voor cyclofosfamide boven chlorambucil (zie tekst). KDIGO adviseert 2.0 mg/kg/dag, originele Ponticelli –schema is 2.5 mg/kg/dag.

C. Calcineurineremmers met lage dosis prednison

| <i>middel</i> | <i>dosis en duur behandeling</i> |
|----------------|--|
| ciclosporine** | 3,5-5,0 mg/kg/d per os verdeeld over 2 giften; bij remissie dosis elke 1-2 maanden verminderen met 25% tot 50% van de startdosis; bij remissie minstens 12 maanden behandelen indien geen remissie behandeling na 6 maanden stoppen |
| OF | |
| tacrolimus† | 0,05-0,075 mg/kg/dag per os verdeeld over 2 giften; bij remissie zie advies voor ciclosporine |
| EN | |
| prednison* | prednison 0,15mg/kg/dag gedurende 4-6 maanden; aansluitend in 4-8 weken afbouwen |

* ulcusprohylaxe met H₂-antagonist of protonpomp remmer

** initiële streef-dalspiegel ciclosporine 125-175 ng/ml of 400-600 ng/ml 2 uur na inname

† initiële streef-dalspiegel tacrolimus 4-8 ng/ml

Tabel 5. Standaardbehandeling Membraneuze nefropathie

| | Wat | Streefwaarden | opmerkingen |
|--|--|---|---|
| Bloeddruk en Proteïnurie | Voorkeur voor ACE remmer of ARB; evt combinatie met diureticum zn. combinatie met spironolacton en zn andere middelen | Bloeddruk <130/80 mmHg (zonodig bloeddruk <125/75 mmHg) Proteïnurie < 1 gr/dag | -Pas op voor RR <110 syst. en <70 diast. bij oude patiënten en patiënten met DM. -Combinatie van ACE en ARB is in het algemeen niet aangewezen. De combinatietherapie kan worden overwogen bij persisterende proteïnurie bij jonge patiënten zonder vasculaire voorgeschiedenis. -Bij acuut ontstaan nefrotisch syndroom terughoudend zijn met starten ACE of ARB |
| | Zoutbeperking | Max. 5 gram zout (85 mmol Natrium)/dag | |
| Hyperlipidemie (verhoogd LDL cholesterol) en proteïnurie | Statine | LDL ≤ 2,6 mmol/l | Advies statinebehandeling is van toepassing voor patiënten met langdurige persisterende proteïnurie |
| Nefrotisch syndroom | Eiwitbeperking <0,8 gr/kg ideaal lich.gewicht/dag | | |
| Roken | Stoppen | | |
| Trombo-embolisch risico | Tromboseprofylaxe bij serumalbumine < 20 gr/l; en bij hoger serumalbumine indien meer risicofactoren aanwezig | | Starten met LMWH tot INR streefwaarde o.i.v. acenocoumarol is bereikt; of een onderhoudsbehandeling LMWH geven |

Figuur 1. Algoritme voor diagnostiek en behandeling van patiënten met idiopathische membraneuze nefropathie



