Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NfN website

PDF gemaakt op: 30-10-26 11:42
Inititatiefnemer: NFN
Autorisatiedatum: 2023-01-01
Geautoriseerd door:

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

Gebaseerd op hoofdstuk 1 “general principles for the management of glomerular diseases” van KDIGO glomerular diseases uit 2021[1]

Nederlandse NFN richtlijn is als volgt opgebouwd:

- Korte inleiding in het Nederlands gebaseerd is op tekst in KDIGO met korte toelichting van belangrijkste nieuwe inzichten en mogelijke afwijkingen van de KDIGO (*in Italic*)
- Indeling in hoofdstukken volgens KDIGO met bijbehorende nummering
- Alle (relevante) recommendations (op basis GRADE systematiek) en alle practice points (op basis van expert opinion) letterlijk in het Engels overgenomen (**vet gedrukt en zoals bij KDIGO omkaderd als het een recommendation betreft en zonder kader bij practice points, die ook in tabelvorm of figuur weergegeven kunnen worden)**
- Na één of meerdere aanbevelingen en/of practice points alleen zo nodig korte onderbouwing in Nederlands op basis van de tekst in KDIGO (in standaard tekstvorm). Voor uitgebreide onderbouwing wordt verwezen naar de KDIGO richtlijn
- Na onderbouwing alleen zo nodig commentaar op basis van Nederlandse expert opinion of andere interpretatie van de gebruikte of nieuwe literatuur (*in Italic tekstvorm*). Indien van toepassing vervolgens nog aangepaste Nederlandse aanbeveling (omkaderd) of practice points (***beide vetgedrukt en Italic tekstvorm***)

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.

Samenstelling werkgroep

Auteurs

Dr. H.W. (Henk) van Hamersvelt

Henk.vanhamersvelt@radboudumc.nl

Verantwoordelijk lid van de Richtlijnencommissie NFN

Dr. H.W. (Henk) van Hamersvelt

Henk.vanhamersvelt@radboudumc.nl

Belangenverklaringen

Geen belangenverstrengeling

Samenvatting

Algemeen

Inleiding

In dit hoofdstuk worden algemene principes voor diagnostische en therapeutische benadering van glomerulaire ziekten besproken, waarbij eventuele afwijkingen van dit beleid bij de verschillende specifieke glomerulaire ziekten verder toegelicht worden. Door grotendeels ontbreken van gerandomiseerde onderzoeken is het meeste bewijs gebaseerd op expert opinion en derhalve ondergebracht in practice points.

Nierbiopsie

Practice Point 1.1: The kidney biopsy is the "gold standard" for the diagnostic evaluation of glomerular diseases. However, under some circumstances, treatment may proceed without a kidney biopsy confirmation of diagnosis (Figure 2).

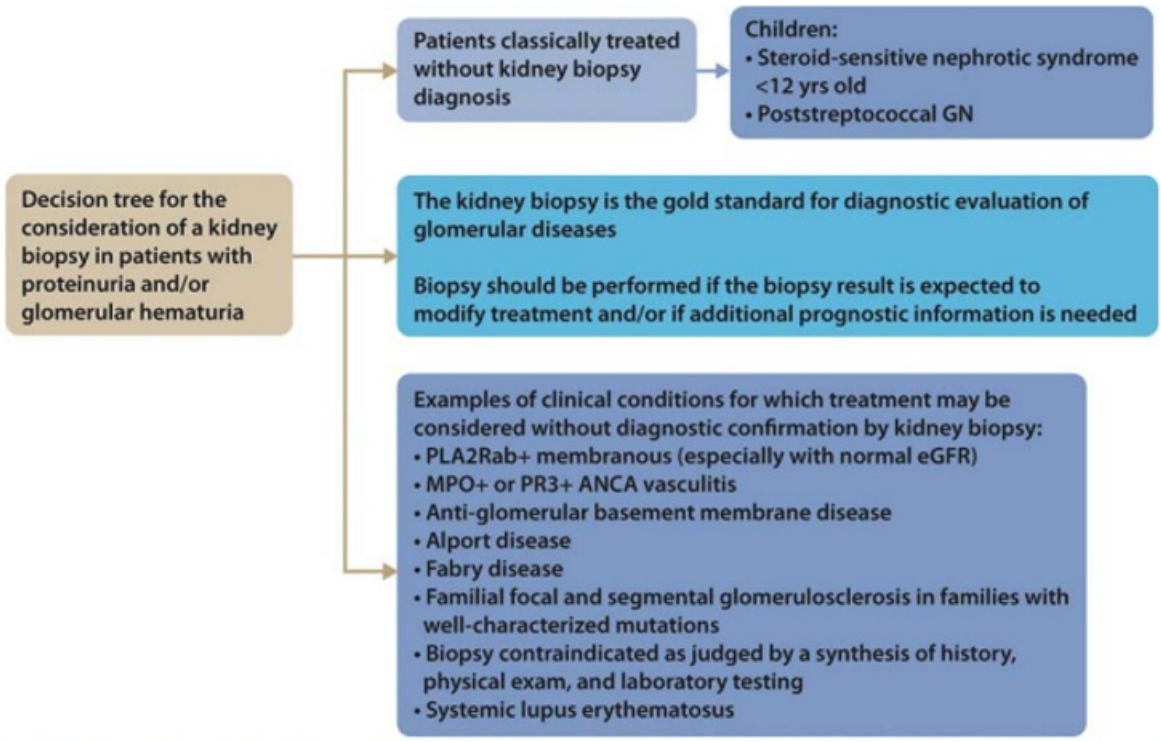


Figure 2| Considerations for a kidney biopsy in patients with proteinuria and/or glomerular hematuria. ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GN, glomerulonephritis; MPO, myeloperoxidase; PLA2Rab+, M-type phospholipase A2 receptor antibody positive; PR3, proteinase 3.

Onderbouwing

Bij iedere patiënt zal risico van biopsie afgewogen moeten worden tegen mogelijke voordelen, waarbij uiteraard ook wensen van patiënt een belangrijke rol zullen spelen. Naast bevestiging van diagnose geeft nierbiopsie ook informatie over activiteit van de ziekte, ernst van chronische schade en mogelijk onverwachte bevindingen zoals andere glomerulaire afwijkingen, TMA of TIN die prognostische of zelfs therapeutische waarde kunnen hebben.

Practice Point 1.2: The evaluation of kidney tissue should meet standards of biopsy adequacy (Figure 3).

Commentaar

In de Nederlandse setting met voldoende (technische en financiële) middelen dienen alle nierbiopten (mede) door ervaren nefropatholoog beoordeeld te worden met lichtmicroscopie, immuunfluorescentie en electronenmicroscopie om de kans van adequate diagnose en bijbehorende behandeling te optimaliseren. Electronenmicroscopie is daarbij een onmisbaar onderdeel voor een aantal diagnoses zoals minimal change disease en immunotactoid deposition disease en kan belangrijke aanvullende informatie geven over de aard van glomerulaire deposities zoals humps bij infectiegerelateerde glomerulonefritis. Waar mogelijk dienen bij de beoordeling door de nefropatholoog internationale scoringssystemen voor uitgebreidheid van chronische en actieve lesies gebruikt te worden zoals MEST-C classificatie voor IgA nefropathie en de ISN/RPS stadia bij lupus nefritis

Aanvullend practice point

Gezien de grote consequenties van onjuiste of incomplete diagnose voor de vaak intensieve en risicovolle behandeling dienen nefrologische centra met laag volume aan nierbiopten en/of ontbreken van mogelijkheden voor electronenmicroscopie hiervoor een samenwerkingsverband aan te gaan met een groter (meestal academisch) centrum met voldoende expertise.

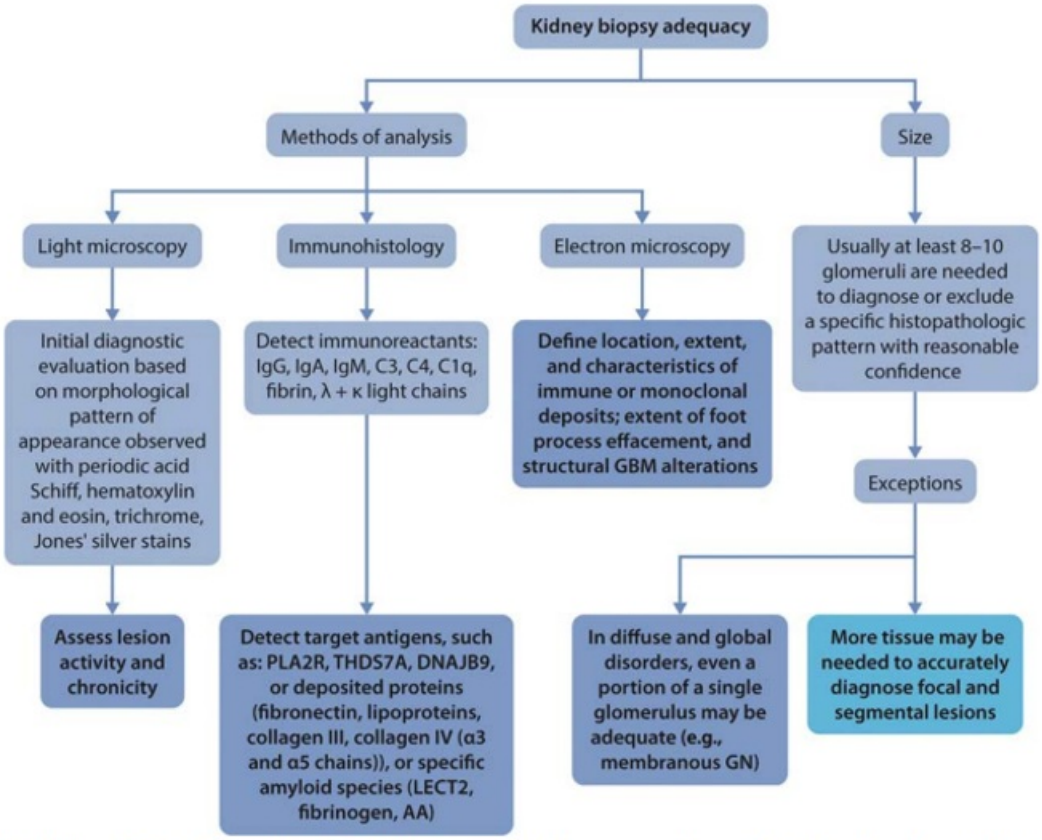


Figure 3 | Evaluation of kidney tissue. AA, amyloid A; GBM, glomerular basement membrane; DNAJB9, DnaJ homolog subfamily B member 9; GN, glomerulonephritis; IgA, immunoglobulin A; IgG, immunoglobulin G; IgM, immunoglobulin M; LECT2, leukocyte cell-derived chemotaxin-2; PLA2R, M-type phospholipase A2 receptor; THDS7A, thrombospondin type-I domain-containing 7A.

Practice Point 1.3: Repeat kidney biopsy should be performed if the information will potentially alter the therapeutic plan or contribute to the estimation of prognosis

Onderbouwing

Herhaling van nierbiopsie kan noodzakelijk zijn als initiële biopsie inadequaat is voor goede diagnose en kan overwogen worden in onderstaande gevallen:

- Achterhalen van oorzaak van onverwachte verslechtering van nierfunctie die niet past bij natuurlijk beloop van gediagnosticeerde nierziekte
- Onbevredigende respons op ingezette behandeling, met name voorafgaand aan wijziging in therapie
- Evaluatie van mogelijke verandering in beschadigingspatroon binnen zelfde diagnose zoals wijziging in klasse van lupus nefritis als klinische of laboratoriumresultaten daar aanwijzingen voor laten zien
- Evaluatie van relatieve bijdrage van actieve en chronische laesies aan verslechtering van klinische beeld en bepalen van mogelijke zinloosheid van verdere behandeling

Bepaling van nierfunctie (proteïnurie, GFR en hematurie)

A. Meting van proteïnurie

Practice Point 1.2.1: Obtain 24-hour urine collection to determine total protein excretion in patients with glomerular disease for whom initiation or intensification of immunosuppression is necessary, or who have a change in clinical status.

Practice Point 1.2.2: For pediatrics, 24-hour urine collection is not ideal as it may not be accurate and is cumbersome to collect. Instead, monitor first morning protein– creatinine ratio (PCR).

Practice Point 1.2.3: Random "spot" urine collections for PCR are not ideal as there is variation over time in both protein and creatinine excretion.

Practice Point 1.2.4: First morning urine collections may underestimate 24-hour protein excretion in orthostatic proteinuria.

Practice Point 1.2.5: When feasible, a reasonable compromise is to collect an "intended" 24-hour urine sample and measure PCR in an aliquot of the collection.

Practice Point 1.2.6: There is no need to simultaneously and routinely quantify sodium excretion on each timed urinary collection, unless there is reason to suspect a failure to adhere to suggestions regarding dietary sodium restriction (Figure 5 and Practice Points 1.4.2 and 1.5.9).

Practice Point 1.2.7: Quantify proteinuria in glomerular disease, as it has disease-specific relevance for prognosis and treatment decision-making. Qualitative assessment of proteinuria may be useful in selected instances.

Practice Point 1.2.8: In children, quantify proteinuria, but goals of treatment should not be different between disease etiologies. A PCR of <200 mg/g (<20 mg/mmol) or <8 mg/m^2/hour in a 24-hour urine should be the goal for any child with glomerular disease. Acceptance of a baseline higher than this should come only with kidney biopsy evidence of kidney scarring

Onderbouwing

In verband met variatie in proteïnurie als gevolg van circadiaan ritme, fysieke activiteit en houding (orthostatische proteïnurie) is het bij volwassenen zinvol om voorafgaand aan belangrijke therapeutische beslissingen een 24-uurs urineverzameling te verrichten voor nauwkeurige bepaling van mate van proteïnurie. Als alternatief kan patiënt zelf een monster afnemen uit een 24-uurs urineverzameling. Proteïnurie in eerste ochtendurine onderschat mate van proteïnurie met circa 20% door liggende houding 's nachts.

Bij kinderen dient bij voorkeur mate van proteïnurie bepaald te worden in eerste ochtendurine.

Voor follow-up van proteïnurie kan wel gebruikt gemaakt worden van eiwit/kreatinine ratio, die bij voorkeur steeds onder zelfde omstandigheden afgenomen dient te worden (zelfde moment van de dag).

Er is bij glomerulaire ziektes met uitzondering van diabetische nefropathie in het algemeen geen indicatie voor meting van albuminurie.

Bij een aantal glomerulaire ziektes kan nefrotische range proteïnurie gezien worden zonder bijpassende hypo-albuminemie (bijvoorbeeld bij secundaire FSGS en IgA nefropathie). Anderzijds gaat een klinisch nefrotisch syndroom niet altijd gepaard met nefrotisch range proteïnurie (zie ook figuur 4).

Nephrotic syndrome	Nephrotic-range proteinuria	Non-nephrotic-range proteinuria
Proteinuria (adults)* • ≥3.5 g per 24 h • PCR ≥3000 mg/g (≥300 mg/mmol)	Proteinuria (adults) • ≥3.5 g per 24 h • PCR ≥3000 mg/g (≥300 mg/mmol)	Variable levels of proteinuria • 0.3–3.4 g per 24 h • PCR <300 mg/g (<30 mg/mmol)
Proteinuria (children)* • ≥40 mg/m^2/h • ≥300 mg/dl • 3+ on urine dipstick • PCR ≥2000 mg/g (≥200 mg/mmol)	Proteinuria (children) • ≥40 mg/m^2/h • ≥300 mg/dl • 3+ on urine dipstick • PCR ≥2000 mg/g (≥200 mg/mmol)	• Serum albumin normal • No clinical symptoms
• Hypoalbuminemia† • Edema‡ • Hyperlipidemia‡	• Serum albumin usually normal • Edema is usually absent or minor • Serum lipids usually normal or only mildly elevated	

Figure 4 | Definition of "nephrotic syndrome," "nephrotic-range proteinuria," and "non-nephrotic-range proteinuria." * Essential. † Laboratory-specific values: Serum albumin should be measured by bromocresol purple (BCP; colorimetric) capillary electrophoresis (CE), or immunonephelometric (iMN) methods. Bromocresol green (BCG) methods can give erroneously high results (Clase et al. 10). The values of serum albumin measured by BCG are about 5.5 g/l higher than those measured by the BCP, CE, or iMN methods, so the definition of the degree of hypoalbuminemia required to meet a definition of NS varies according to the method used for quantifying serum albumin concentration. ‡ Variable.

B. Bepaling van GFR

Practice Point 1.2.9: The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) estimated glomerular filtration rate (eGFR) creatinine equation is preferred in adult patients with glomerular disease, and the modified Schwartz equation is preferred in children. The Full Age Spectrum (FAS) equation may be used in both adults and children (Figure 5).

Onderbouwing

Meeste bewijs voor behandeling van glomerulaire ziekten is gebaseerd op bepaling van nierfunctie met serum kreatinine of endogene kreatinine klaring. Alhoewel niet specifiek gevalideerd voor patiënten met glomerulaire ziekten wordt in toenemende mate gebruik gemaakt van eGFR schatting met de CKD-EPI formule.

Bij nefrotisch syndroom en hypo-albuminemie neemt tubulaire kreatinine secretie toe en kunnen kreatinine gebaseerde nierfunctie schattingen de werkelijke GFR met 50% of meer overschatten

Bij patiënten met chronische steroïd-geïnduceerde myopathie kan er bovendien sprake van afname van kreatinine productie, hetgeen ook tot overschatting van de werkelijke GFR kan leiden.

Commentaar

Zoals geadviseerd door de European Federation for Clinical Chemistry [2] dient in de Nederlandse setting gekozen te worden voor de "oude" CKD-EPI formule zonder de variabele ras mee te nemen, omdat deze formule voor het overgrote deel van de niet-zwarte Nederlandse populatie beduidend beter werkt dan de nieuwe Amerikaanse formule zonder ras, met name in de CKD hoog-risico groepen, zoals ouderen, mensen met DM en mensen met een CV voorgeschiedenis.

Direct measures of kidney function	Indirect measures of kidney function: estimating equations	Limitations
• Creatinine clearance - 24 h urine creatinine	• eGFR	• No estimate of kidney function has been specifically validated for glomerular diseases and/or nephrotic syndrome • Ethnicity is often a confounding influence • In creatinine-based formulas, hypoalbuminemia may lead to overestimation of true GFR due to increased tubular creatinine secretion[8] • Glucocorticoids may increase serum cystatin C, potentially underestimating eGFR[9] • Low muscle mass overestimates eGFR using creatinine-based formulae[10] • AKI confounds all estimates, which are valid only in steady-state
• Measured GFR* - Inulin clearance (gold standard) - Radioisotopic plasma clearance[1] • ^{125}Iothalamate; ^{99m}Tc-DTPA; ^{51}Cr-EDTA - Non-radioisotopic plasma clearance • Iohexol[2]	**Adults** • Cockcroft–Gault[3] (140-age) (wt [kg]) x 0.85, if female/serum creatinine (mg/dl) x 72 • Modification of diet in renal disease (MDRD) equations[4] (not valid for eGFR >60 ml/min/1.73 m^2) - CKD-EPI creatinine equation (preferred) • Valid with eGFR >60 ml/min/1.73 m^2 - CKD-EPI-cystatin C equations[5] (valid for eGFR >60 ml/min/1.73 m^2) - Full Age Spectrum (FAS) equation[7] • Valid even in eGFR >60 ml/min/1.73 m^2 **Children** • Schwartz equation and its modifications[6] • Full-age spectrum (FAS) formulae[7]	

Figure 5| Assessment of kidney function in glomerular disease. *In ml/min per 1.73 m^2. The correction coefficient for race in GFR estimating equations is controversial, and discussions about this topic are ongoing.[20] Please refer to the KDIGO CKD guideline for more information.[18] [1]Perrone *et al.*[13], [2]Gaspari *et al.*[12], [3]Cockcroft and Gault.[11], [4]Stevens *et al.*[16], [5]Stevens *et al.*[17], [6]Schwartz *et al.*[15], [7]Pottel *et al.*[14], [8]Branten *et al.*[19], [9]Zhai *et al.*[21], [10]Levey *et al.*[22] AKI, acute kidney injury; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ^{51}Cr-EDTA, chromium-51 labeled ethylenediamine tetraacetic acid; eGFR, estimated glomerular filtration rate in ml/min per 1.73 m^2; ^{99m}Tc-DTPA, technetium-diethylenetriamine pentaacetic acid.

Evaluatie van hematurie

Practice Point 1.3.1: Routine evaluation of urine sediment for erythrocyte morphology and the presence of red cell casts and/or acanthocytes is indicated in all forms of glomerular disease.

Practice Point 1.3.2: Monitoring of hematuria (magnitude and persistence) may have prognostic value in many forms of glomerular disease. This is particularly applicable to immunoglobulin A nephropathy (IgAN) and vasculitis (IgAV; Chapter 2).

Onderbouwing:

Bij glomerulonefritis zijn de erytrocyten in het urinesediment meestal (50-80%) dysmorf en klein. Erytrocytencilinders en >5% acanthocyten passen bij inflammatoire glomerulaire ziekten. Overigens zijn de kleine aantallen erytrocyten in het urinesediment van gezonde personen ook van het “glomerulaire” dysmorfe type.

Mate van persisterende glomerulaire hematurie kan belangrijke prognostische waarde hebben en wijzen op “low grade” activiteit van het onderliggende glomerulaire inflammatoire proces.

Commentaar

Voor de diagnostiek van hematurie wordt verwezen naar de Nederlandse multidisciplinaire richtlijn van de NVKC “ Startpagina – Eenduidige en accurate laboratoriumdiagnostiek bij hematurie – Richtlijn – Richtlijnendatabase”

Management of complications of glomerular disease

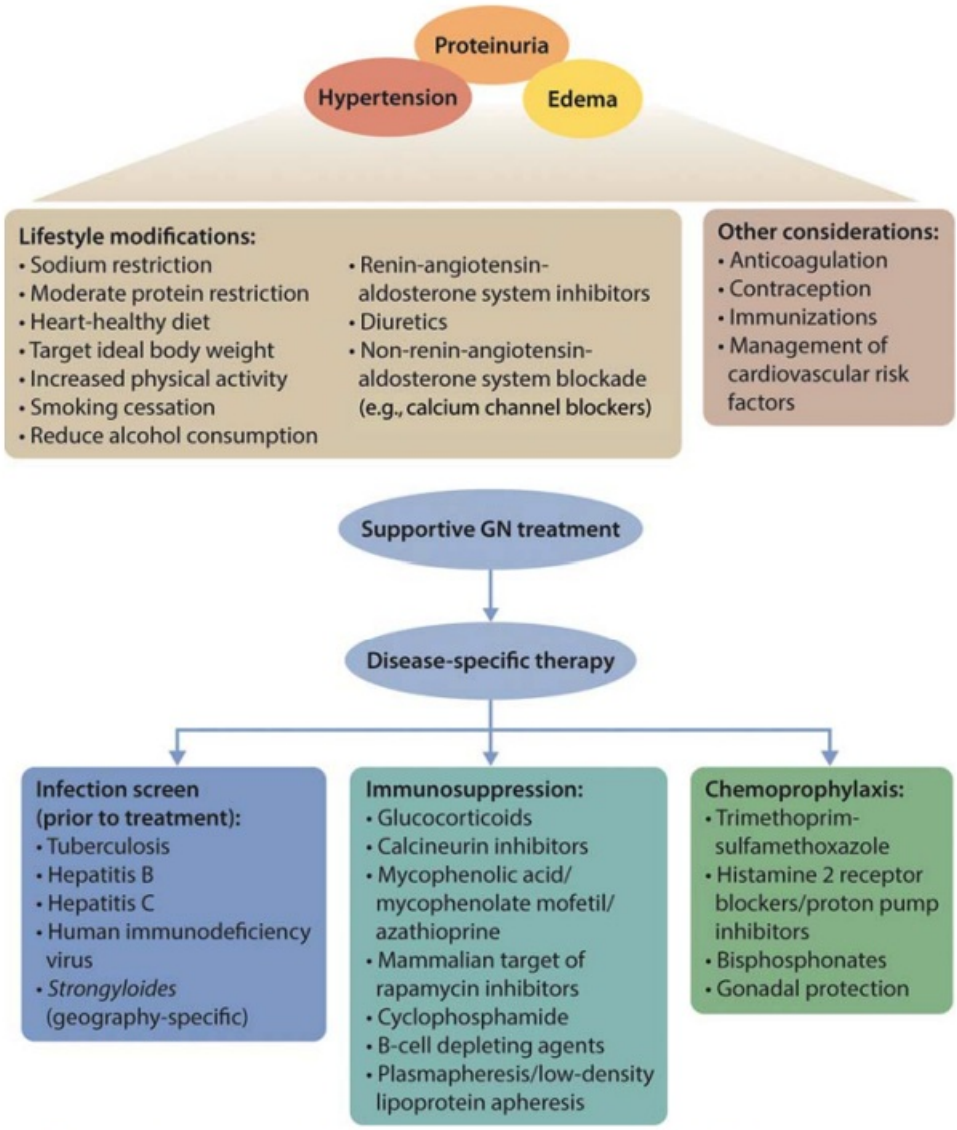


Figure 6 | Summary of supportive management of glomerular disease. Note: Prednisone and prednisolone are equivalent, used in the same dosage, and have both been used in RCTs, depending on the country of origin. All later usages of "prednisone" in this guideline refer to prednisone or prednisolone. All later usages of "glucocorticoids" refer to prednisone or prednisolone, unless otherwise specified. GN, glomerulonephritis; RCT, randomized controlled trial.

<u>Onderbouwing</u>

Onafhankelijk van de oorzaak van het glomerulaire lijden heeft behandeling van de bijkomende complicaties zoals weergegeven in figuur 6 een gunstig effect op het natuurlijk beloop van de ziekte en de morbiditeit en mortaliteit.

Deze ondersteunende therapie is niet vereist in steroïd-gevoelig minimal change disease (MCD) met snelle remissie en patiënten met glomerulonefritis met alleen microscopische hematurie (zoals bij vroege vormen van IgAN)

Practice Point 1.4.1. Use loop diuretics as first-line therapy for treatment of edema in the nephrotic syndrome	• Twice daily dosing preferred over once daily dosing; daily dosing may be acceptable for reduced GFR • Increase dose of loop diuretic to cause clinically significant diuresis or until maximally effective dose has been reached • Switch to longer acting loop diuretic such as bumetanide or torsemide/torasemide if concerned about treatment failure with furosemide, or if concerned about oral drug bioavailability
Practice Point 1.4.2. Restrict dietary sodium intake	• Restrict dietary sodium to <2.0 g/d (<90 mmol/d)
Practice Point 1.4.3. Use loop diuretics with other mechanistically different diuretics as synergistic treatment of resistant edema in the nephrotic syndrome	• All thiazide-like diuretics in high doses are equally effective. None is preferred. • Thiazide diuretics, administered with an oral or i.v. loop diuretic, will impair distal sodium reabsorption and improve diuretic response • Amiloride may provide improvement in edema/hypertension, and counter hypokalemia from loop or thiazide diuretics • Acetazolamide may be helpful for the metabolic alkalosis of diuresis • Spironolactone may provide improvement in edema/hypertension, and counter hypokalemia from loop or thiazide diuretics
Practice Point 1.4.4. Monitor for adverse effects of diuretics	• Hyponatremia with thiazide diuretics • Hypokalemia with thiazide and loop diuretics • Impaired GFR • Volume depletion, especially in pediatric/elderly patients • Hyperkalemia with spironolactone and eplerenone especially if combined with RAS blockade
Practice Point 1.4.5. Strategies for diuretic-resistant patient	• Amiloride • Acetazolamide • i.v. loop diuretics (bolus or infusion) alone • i.v. loop diuretics in combination with i.v. albumin • Ultrafiltration • Hemodialysis • Amiloride may reduce potassium loss and improve diuresis. Acetazolamide may help to treat metabolic alkalosis but is a weak diuretic

Figure 7 | Edema management in NS. GFR, glomerular filtration rate; i.v., intravenous; NS, nephrotic syndrome; RAS, renin–angiotensin system.

Onderbouwing

Nefrotische patiënten zijn vaak resistent tegen diuretica en frequente toediening van hogere doses van loop diuretica is meestal vereist door verminderd aanbod aan loop van Henle door groter distributievolume bij hypo-albuminemie en/of binding van diureticum in tubuli aan het gefilterde albumine.

Er is beperkt bewijs voor een gunstiger farmacokinetisch profiel en meer consistente biologische beschikbaarheid van het langer werkende bumetanide.

Bij resistentie tegen diuretica kan amiloride theoretisch een gunstig effect hebben door blokkade van het epitheliale natriumkanaal (ENaC) hetgeen geactiveerd kan worden door plasmine in nefrotische urine, maar die is helaas nooit onderzocht in RCT's.

Verder kan de gastro-intestinale absorptie van diuretica bij ernstig nefrotisch syndroom verminderd zijn door oedeem van de darmwand waardoor er een indicatie ontstaat voor intraveneuze toediening van loop diuretica.

Resistent nefrotisch syndroom ondanks maximale dosering van intraveneus loop diuretica in combinatie met een of meerdere andere diuretica kan gevolg zijn van verminderd intravasculair volume met RAS activatie en het lijkt redelijk om in dergelijke gevallen bij patiënten met een serum albumine < 20 g/L de diuretische behandeling te combineren met toediening van 25-50 gram natriumarm intraveneus albumine ondanks het ontbreken van overtuigend onderzoeksbewijs van de effectiviteit bij volwassenen. Bovendien zal het effect van intraveneus albumine slechts kortdurend zijn doordat het albumine snel via de urine uitgescheiden zal worden.

Waterbeperking is alleen geïndiceerd bij patiënten die tijdens de behandeling hyponatriëmie ontwikkelen.

Management of hypertension and proteinuria reduction in glomerular disease

Practice Point 1.5.1.	Use an ACEi or ARB to maximally tolerated or allowed dose as first-line therapy in treating patients with both hypertension and proteinuria	• Do not stop ACEi or ARB with modest and stable increase in serum creatinine (up to 30%) • Stop ACEi or ARB if kidney function continues to worsen, and/or refractory hyperkalemia • Combinations of ACEi and ARB may be used in young adults without diabetes or cardiovascular disease, but benefits and safety are uncertain Caveat: do not start ACEi/ARB in patients who present with abrupt onset of NS. These drugs can cause AKI especially in patients with MCD
Practice Point 1.5.2.	Target systolic blood pressure in most adult patients is <120 mm Hg using standardized office BP measurement. Target 24 h mean arterial pressure in children is ≤50th percentile for age, sex, and height by ambulatory blood pressure monitoring	• Refer to KDIGO BP Guideline (https://kdigo.org/guidelines/blood-pressure-in-ckd/) • Formally speaking, SBP <120 mm Hg has not been validated in GN. In practicality, we are able to achieve an SBP of 120–130 mm Hg in most patients with glomerular disease
Practice Point 1.5.3.	Uptitrate an ACEi or ARB to maximally tolerated or allowed daily dose as first-line therapy in treating patients with GN and proteinuria alone	• Indicated for persistent proteinuria despite treatment of primary GN with immunosuppression (where indicated) • Avoid use of an ACEi or ARB if kidney function is rapidly changing
Practice Point 1.5.4.	Proteinuria goal is variable depending on primary disease process; typically, <1 g/d	• It may be reasonable to delay initiation of ACEi or ARB for patients without hypertension with podocytopathy (MCD, SSNS, or primary FSGS) expected to be rapidly responsive to immunosuppression • Proteinuria goal is disease-specific in adults with GN
Practice Point 1.5.5.	Monitor labs frequently if on ACEi or ARB	• Titration of ACEi or ARB may cause acute kidney injury or hyperkalemia
Practice Point 1.5.6.	Counsel patients to hold ACEi or ARB and diuretics when at risk for volume depletion	• Increased risk for acute kidney injury and hyperkalemia • Counsel patients according to level of education in a culturally sensitive manner • Consider transiently stopping RASi during sick days
Practice Point 1.5.7.	Use potassium-wasting diuretics and/or potassium-binding agents to reduce serum potassium to normal, in order to use RAS blocking medications for BP control and proteinuria reduction Treat metabolic acidosis (serum bicarbonate <22 mmol/l)	• Loop diuretics • Thiazide diuretics • Patiromer • Sodium zirconium cyclosilicate (each 10 g of sodium zirconium cyclosilicate contains 800 mg of sodium) • Supplement with oral sodium bicarbonate
Practice Point 1.5.8.	Employ lifestyle modifications in all GN patients as synergistic means for improving control of hypertension and proteinuria	• Restrict dietary sodium to <2.0 g/d (<90 mmol/d) • Normalize weight • Exercise regularly • Stop smoking
Practice Point 1.5.9.	Intensify dietary sodium restriction in those patients who fail to achieve proteinuria reductions, and who are on maximally tolerated medical therapy	• Restrict dietary sodium to <2.0 g/d (<90 mmol/d). Consider using mineralocorticoid receptor antagonists in refractory cases (monitor for hyperkalemia)

Figure 8| Management of hypertension and proteinuria in glomerular disease. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; BP, blood pressure; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; GN, glomerulonephritis; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes; MCD, minimal change disease; NS, nephrotic syndrome; RAS, renin–angiotensin system; RASi, renin–angiotensin system inhibitors; SBP, systolic blood pressure; SSNS, steroid-sensitive nephrotic syndrome.

Onderbouwing

Behandeling van hypertensie bij glomerulaire ziekten is geïndiceerd enerzijds ter vermindering van het cardiovasculaire risico en anderzijds om progressief verlies van nierfunctie te vertragen of zelfs te voorkomen. Meeste onderzoeken geven aan dat achteruitgang van nierfunctie door tubulotoxische effecten van proteïnurie kan worden voorkomen door de proteïnurie te verminderen tot <0.5 g/dag en te vertragen bij afname tot <1.0-1.5 g/dag. Bij nefrotisch syndroom geeft vermindering van proteïnurie tot non-nefrotische range stijging van het serum albumine waardoor trombo-embolische en infectierisico wordt verminderd en de kwaliteit van leven verbeterd door afname van klinische symptomen.

RAS remming met ACE-remmers (ACEi) of angiotensine receptor blockers (ARB) vormen hoeksteen van de behandeling, maar dienen niet gestart te worden bij presentatie met nefrotisch syndroom of snel veranderende nierfunctie. Ondanks ontbreken van hard bewijs wordt geadviseerd de systolische bloeddruk te verlagen tot <120 mmHg en de ACEi of ARB te continueren zo lang als kreatinine <30% stijgt. Alleen bij jongvolwassenen zonder diabetes of cardiovasculaire aandoening kan een combinatie van ACEi en ARB geprobeerd worden onder frequente controle van kreatinine en kalium. Hetzelfde geldt voor combinatie van ACEi of ARB met een directe renine remmer (DRI).

Bij intolerantie voor of onvoldoende effect van ACEi, ARB, DRI en mineraal corticoid antagonist (MRA) kunnen andere anti-hypertensiva worden geprobeerd met voorkeur voor non-hydropyridine calciumantagonisten (CCB) zoals verapamil of diltiazem gezien hun matige antiproteinurische effect. Beta-blockers, diuretica en alfa1-blokkers verlagen in mindere mate ook de proteïnurie terwijl dihydropyridine CCB zoals nifedipine weinig tot geen effect op proteïnurie hebben en deze zelfs kunnen doen toenemen als bloeddruk daarmee onvoldoende daalt.

Commentaar

Bij hyperkaliemie door RAS blokkade of MRA kan een loop- of thiazide diureticum toegevoegd worden of een bij voorkeur natriumarme kaliumbinder gestart worden, waarbij er volgens de RLC geen bewezen voordelen zijn voor de nieuwere kaliumbinders patiromer en zirconium-ciclosilaat boven Ca-polystyreen.

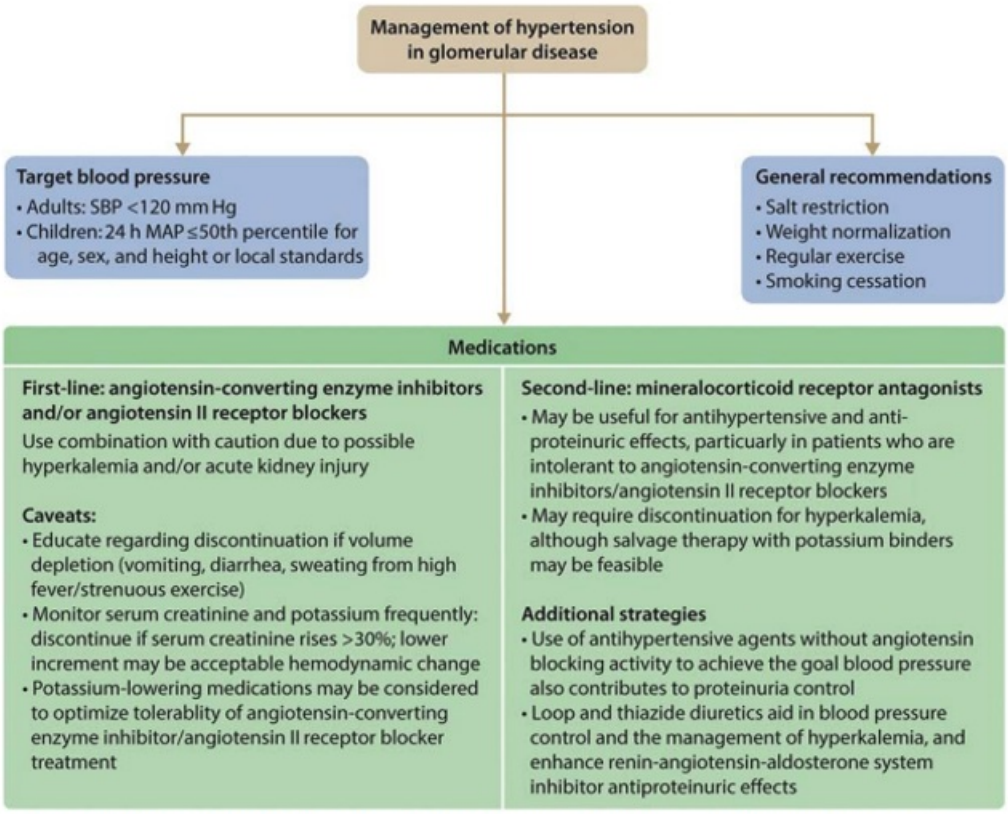


Figure 9| Management of hypertension in glomerular disease. MAP, mean arterial pressure; SBP, systolic blood pressure.

Management of hyperlipidemia in glomerular disease

Practice Point 1.6.1.	Treatment of hyperlipidemia may be considered in patients with the nephrotic syndrome, particularly for patients with other cardiovascular risk factors, including hypertension and diabetes	High quality data are lacking to guide treatment in these patients
Practice Point 1.6.2.	Use lifestyle modifications in all patients with persistent hyperlipidemia and glomerular disease: • Heart-healthy diet • Increased physical activity • Weight reduction • Smoking cessation	• Not well studied as primary means of reducing lipids in nephrotic syndrome • Can be used as primary therapy in low-risk individuals with mild to moderate hyperlipidemia • Additive to pharmacologic treatment of hyperlipidemia • Considered first-line treatment of hyperlipidemia in children • Consider a plant-based diet • Avoid red meat
Practice Point 1.6.3.	Consider starting a statin drug as first-line therapy for persistent hyperlipidemia in patients with glomerular disease: • Assess ASCVD risk based on LDL-C, Apo B, triglyceride and Lp (a) levels, age group, and ASCVD 'risk enhancers' • Align statin dosage intensity to ASCVD risk • Statins can be initiated in children aged > 8 years with concerning family history, extremely elevated LDL-C or Lp(a), in the context of informed shared decision-making and counselling with patient and family	• Reduced eGFR (<60 ml/min/1.73 m^2 not on dialysis) and albuminuria (ACR >30 mg/g) are independently associated with an elevated risk of ASCVD • ASCVD risk enhancers include chronic inflammatory conditions such as systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, history of preeclampsia, early menopause, South Asian ancestry, chronic kidney disease and human immunodeficiency virus/AIDS (accuracy of ASCVD risk estimators have not been well validated for adults with chronic inflammatory disorders or human immunodeficiency virus) • Adherence to changes in lifestyle and effects of LDL-C lowering medication should be assessed by measurement of fasting lipids and appropriate safety indicators 4–12 weeks after statin initiation/dose adjustment or inflammatory disease-modifying therapy/antiretroviral therapy, and every 3–12 months thereafter based on need to assess adherence or safety
Practice Point 1.6.4.	Consider initiation of non-statin therapy in those individuals who cannot tolerate a statin, or who are at high ASCVD risk and fail to achieve LDL-C or triglyceride goals despite maximally tolerated statin dose: • Bile acid sequestrants • Fibrates • Nicotinic acid • Ezetimibe • PCSK9 inhibitor • Lipid apheresis	• Bile acid sequestrants have a high rate of gastrointestinal side effects limiting their use • Bile acid sequestrants and fibrates have been shown in small studies to reduce serum cholesterol in nephrotic syndrome • Fibrates will increase serum creatinine level due to direct action on the kidney • Ezetimibe has limited vascular and clinical benefits, but is used in statin-intolerant patients as salvage therapy • Nicotinic acid and ezetimibe have not been studied in patients with nephrotic syndrome • PCSK9 inhibitors may be beneficial in nephrotic syndrome; trials ongoing

Figure 10| Management of hyperlipidemia in glomerular disease. ACR, albumin–creatinine ratio; AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; Apo, apolipoprotein; ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Lp, lipoprotein; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

Commentaar

Gezien het ontbreken van bewijs voor (additioneel) nut van behandeling van hyperlipidemie met lifestyle interventies of medicatie bij patiënten met glomerulaire ziekten of nefrotisch syndroom is er geen reden om af te wijken van de adviezen voor behandeling van dyslipidemie in module 3.6.4 van de multidisciplinaire richtlijn "chronische nierschade"

Zoals ook geldt voor niertransplantatie patiënten dient wel rekening te worden gehouden met mogelijke interacties tussen statines en calcineurine remmers. Zoals beschreven in de LONT richtlijn "cardiovasculair risicomanagement na niertransplantatie: hypertensie en dyslipidemie" geldt dit met name voor ciclosporine. Ciclosporine vermindert de opname van statines in de lever via remming van het lever-specifieke polypeptide 1B1 (OATP1B1), wat de serumconcentratie van alle statines verhoogt. Hiernaast remt ciclosporine het CYP3A4-gemedieerde metabolisme van atorvastatine en simvastatine waardoor de concentratie van beide middelen tot 8x kan toenemen, met een hoog risico op myopathie en rhabdomyolyse tot gevolg. Hoewel tacrolimus theoretisch ook de concentratie van statines kan verhogen wordt dit in de praktijk weinig waargenomen, en kan met iedere statine worden gestart, met aandacht voor mogelijke bijwerkingen. Ditzelfde geldt voor mTOR remmers.

https://www.transplantatievereniging.nl/wp-content/uploads/2022/12/Richtlijn-cardiovasculair-risicomanagement-na-niertransplantatie-hypertensie-en-dyslipidemie.pdf

Hypercoagulability and thrombosis

Practice Point 1.7.1: Full anticoagulation is indicated for patients with thromboembolic events occurring in the context of nephrotic syndrome. Prophylactic anticoagulation should be employed in patients with nephrotic syndrome when the risk of thromboembolism exceeds the estimated patient-specific risks of an anticoagulation-induced serious bleeding event (Figure 11).

Practice Point 1.7.2: Anticoagulant dosing considerations in patients with nephrotic syndrome (Figure 12 and Figure 13).

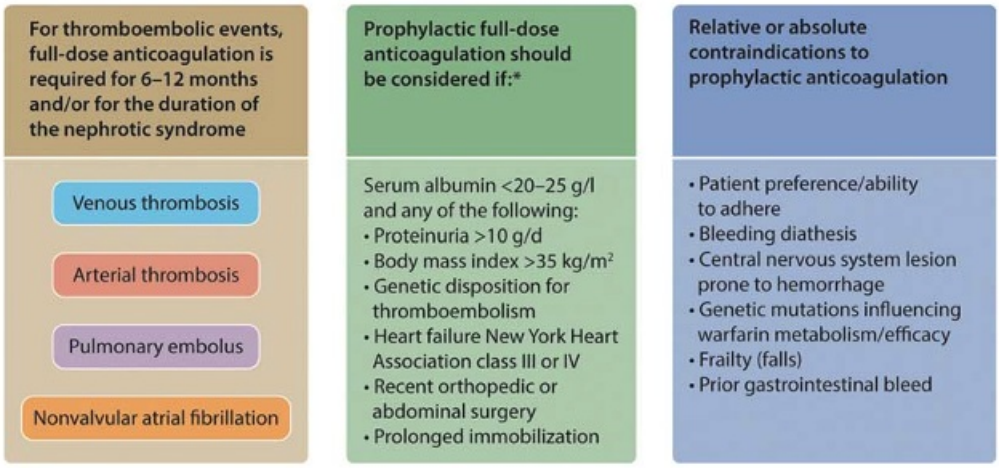


Figure 11 | Anticoagulation in NS. *Membranous GN carries a particularly high risk of thromboembolic events. NS, nephrotic syndrome.

Onderbouwing

Bij nefrotisch syndroom is het risico op veneuze trombose en in mindere mate arteriële trombose vooral in de eerste 6 maanden na diagnose verhoogd, waarbij de histologische diagnose (met name membraneuze glomerulonefritis), mate van proteïnurie en het serum albumine de beste voorspellers zijn voor het trombose risico. Alle bekende risicofactoren voor trombose kunnen dit risico verder verhogen. Bij alle patiënten zal het potentiële voordeel van antistolling moeten worden afgewogen tegen het bloedingsrisico, waarbij gebruik kan worden gemaakt van de online tool voor berekening van mogelijke voordeel van antistolling voor preventie van trombose Prophylactic Anticoagulation in Patients with Membranous Nephropathy: A Decision Analysis (unc.edu). Om hiervan gebruik te kunnen maken dienen de waardes van ureum, kreatinine, albumine en hemoglobine eerst van SI-units geconverteerd moeten worden naar de conventionele units volgens onderstaande correctiefactoren, waarbij gebruik kan worden gemaakt van de online tool Clinical Biomarker Unit Conversion | Optimal DX:

- Serum kreatinine in umol/L gedeeld door 88 = kreatinine in mg/dL
- Serum ureum in mmol/L gedeeld door 0.36 = BUN in mg/dL
- Serum albumine in g/L gedeeld door 10 = albumine in g/dL
- Serum hemoglobine in mmol/L vermenigvuldigd met 1.6 = hemoglobine in g/dL

Commentaar

In een Deense retrospectieve studie[3] met 79 patiënten werden alleen ernstige bloedingen gezien bij patiënten met nefrotisch syndroom waarbij de profylactische antistolling met VKA of LMWH gecombineerd was met plaatjesaggregatieremmers zodat deze combinatie ontraden wordt.

Prophylactic anticoagulation during transient high-risk events

- Low-dose anticoagulation (e.g., unfractionated heparin 5000 U subcutaneous twice per day)
- Low–molecular-weight heparin: dose reduction may be advised with creatinine clearance <30 ml/min (unadjusted for body surface area); avoid in kidney failure

Full warfarin anticoagulation for thromboembolic events

- Intravenous heparin followed by bridging to warfarin is preferred
- Higher than usual heparin dosing may be required in nephrotic syndrome due to antithrombin III urinary loss
- Long-term experience with warfarin makes it the anticoagulant of choice until pharmacokinetic studies are performed with newer agents
- International normalized ratio should be monitored frequently, since warfarin–protein binding may fluctuate with changing serum albumin
- Target international normalized ratio is 2–3
- These recommendations are not supported by randomized controlled trials
- Be watchful of interactions of warfarin with other medications

Factor Xa inhibitors (Xai): not systematically studied in patients with nephrotic syndrome

- Dosing in the general population is adjusted according to serum creatinine, creatinine clearance (estimated by Cockcroft–Gault equation), age, and weight. Urinary clearance of the Xa inhibitors varies:
  - Apixaban, 27%
  - Edoxaban, 50%
  - Rivaroxaban, 66%
- The effects of hypoalbuminemia on drug dosing have not been studied, and these drugs are heavily albumin-bound, which is likely to substantially affect their half-lives
- Protein binding:
  - Apixaban, 92%–94%
  - Edoxaban, 55%
  - Rivaroxaban, 92%–95%
- Despite a few favorable case reports, the pharmacokinetic properties of these drugs require additional study for both safety and efficacy before they can be generally recommended in nephrotic patients

Direct thrombin inhibitors (DTI): not systematically studied in patients with nephrotic syndrome

- Dosing in the general population is adjusted according to creatinine clearance for dabigatran. No adjustment is required for argatroban. The urinary clearance of the DTI varies:
  - Argatroban, 22% (6% metabolites; 16% unchanged drug)
  - Dabigatran etexilate, 7%
- The effects of hypoalbuminemia on drug dosing have not been studied, and these drugs are modestly albumin-bound, which is likely to affect their half-lives
- Protein binding:
  - Argatroban, 54%
  - Dabigatran etexilate, 35%
- Despite improved safety in the general population, the pharmacokinetic properties of these drugs require additional study for both safety and efficacy before they can be recommended in nephrotic patients

Figure 12 | Anticoagulant dosing considerations in patients with NS. NS, nephrotic syndrome.

Commentaar

Na de publicatie van de KDIGO glomerular diseases zijn er twee retrospectieve onderzoeken/case series met respectievelijk 27 en 21 patiënten gepubliceerd[4,5] die suggereren dat de Factor Xa antagonisten apixaban en rivaroxaban een effectief en veilig alternatief zijn voor profylactische antistolling bij nefrotisch syndroom.

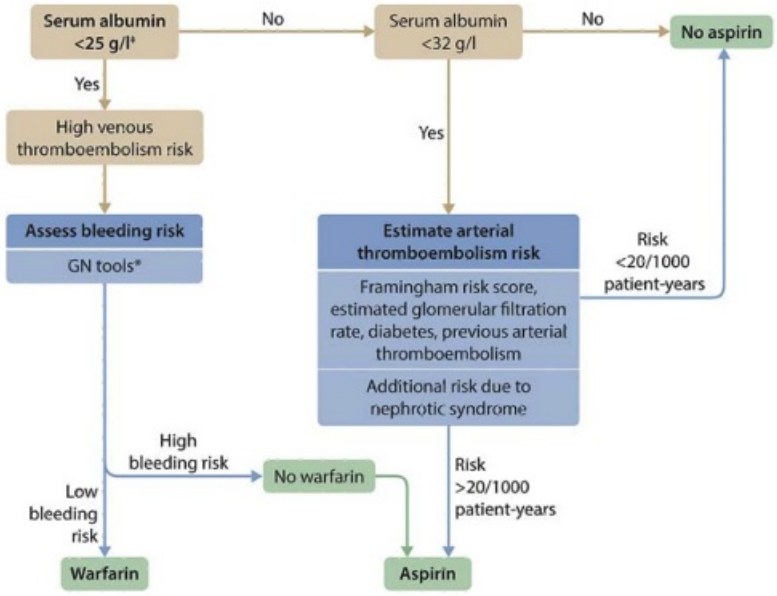


Figure 13 | Prophylactic anticoagulation in adults with GN/nephrotic syndrome. Reproduced from *Kidney International*, volume 89, issue 5, Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? Pages 981–983, Copyright © 2016, with permission from the International Society of Nephrology.[44] Note: This algorithm was developed for patients with membranous nephropathy. Its value is unknown for patients with nephrotic syndrome (NS) due to other underlying diseases. In pediatric patients with glomerulonephritis (GN), consider formal hematology consultation for evaluation of venous thromboembolism (VTE) and bleeding risk. Framingham Risk Score is not available for pediatric patients. ‡Albumin value of 25 g/l or 32 g/l (2.5 g/dl or 3.2 g/dl) is measured using bromocresol green (BCG). A value of 20 g/l or 30 g/l (2 g/dl or 3 g/dl) should be used when bromocresol purple (BCP) or immunoassays for serum albumin levels are used. *Please go to https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html.

Onderbouwing

Algoritme in figuur 13 is ontwikkeld voor patiënten met nefrotisch syndroom op basis van membraneuze glomerulonefritis die ten opzichte van andere glomerulaire ziekten het hoogste risico op tromboembolische complicaties hebben. De waarde van dit algoritme voor patiënten met nefrotisch syndroom door andere glomerulaire ziekten is derhalve nog onbekend.

Het bloedingsriciso kan ingeschat worden met calculator op onderstaande website:

https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html

Commentaar

Alhoewel het absolute risico op arteriële trombose bij nefrotisch syndroom veel lager is dan het risico op veneuze trombose is het relatieve risico op arteriële trombose in patiënten met primaire of secundaire vormen van nefrotisch syndroom gedurende 10 jaar follow-up 8x zo hoog als in de algemene populatie[6], waardoor er reden kan zijn om patiënten zonder indicatie voor profylactische antistolling met warfarine te behandelen met plaatjesaggregatieremming met lage dosis acetylsalicylzuur. Overeenkomstig advies in figuur 13 kan inschatting van het risico op arteriële thromboemboliën behulpzaam zijn voor beslissing om al dan niet acetylsalicylzuur voor te schrijven[7]. Alleen bij patiënten van 40-79 jaar kan de Framingham risk score berekend worden met de "2018 Prevention Guidelines Tool CV risk calculator"

https://static.heart.org/riskcalc/app/index.html#!/baseline-risk.

Deze calculator geeft het percentage individueel risico op cardiovasculair event voor de komende 10 jaar, hetgeen hetzelfde is als het risico per 1000 patiëntjaren die in figuur 13 genoemd wordt. Deze incidentie dient vervolgens vermenigvuldigd te worden met het relatieve risico van 2.4 van het nefrotisch syndroom en relatieve risico van chronische nierschade (1.8 voor gele, 3.1 voor oranje en 5 voor rode categorie). Risico van diabetes is opgenomen in Framingham risk score. Verder kan het starten van corticosteroïden met hun potentiële protrombotische risico een extra reden vormen om acetylsalicylzuur voor te schrijven. Patiënten met voorgeschiedenis van arteriële thromboemboliën zullen sowieso een indicatie voor antistolling hebben en dat dan ook meestal al gebruiken.

Risks of infection

Practice Point 1.8.1: Use pneumococcal vaccine in patients with glomerular disease and nephrotic syndrome, as well as patients with chronic kidney disease (CKD). Patients and household contacts should receive the influenza vaccine. Patients should receive

herpes zoster vaccination (Shingrix).

Practice Point 1.8.2: Screen for tuberculosis (TB), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), human immunodeficiency virus (HIV), and syphilis in clinically appropriate patients (Chapter 7).

Practice Point 1.8.3: Strongyloides superinfection should be considered in patients receiving immunosuppression who once resided in endemic tropical environments and who have eosinophilia and elevated serum immunoglobulin E (IgE) levels.

Practice Point 1.8.4: Prophylactic trimethoprim– sulfamethoxazole (TMP-SMX) should be considered in patients receiving high-dose prednisone or other immunosuppressive agents (rituximab, cyclophosphamide).

Onderbouwing

- Bij kinderen met nefrotisch syndroom met ascites is er een verhoogd risico op spontane bacteriële peritonitis en dient laagdrempelig ascitesonderzoek verricht te worden.
- Bij nefrotisch syndroom gecompliceerd door recidiverende infecties dient IgG deficiëntie (<6 g/L) uitgesloten te worden en suppletie overwogen te worden (beperkt bewijs van reductie van infectierisico).
- KDIGO adviseert niet alleen de patiënt, maar ook zijn huishoudcontacten te vaccineren tegen pneumokokken en influenza.
- Bij allergie of intolerantie voor TMP-SMX zijn pentamidine inhalaties of atovaquone goede alternatieven.

Commentaar

Voor de Nederlandse situatie wordt verwezen naar de vaccinatie-adviezen bij chronisch inflammatoire aandoeningen van het RIVM (met name tabel 3.1 voor volwassenen en tabel 3.2 voor kinderen <18 jaar) en de NFN/LONT vaccinatie-adviezen pre-niertransplantatie:

https://lci.rivm.nl/richtlijnen/vaccinatie-bij-chronisch-inflammatoire-aandoeningen#3-aanbevelingen-voor-vaccinatie

ExternalLink_Richtlijn20vaccinatie20pre-niertransplantatie20284-3-202229_0.pdf (transplantatievereniging.nl)

De Nederlandse adviezen komen grotendeels overeen met bovenstaande practice points met als belangrijkste aandachtspunten/discrepanties:

- *Bij SLE ook zonder immuunsuppressie pneumokokkenvaccinatie.*
- *Bij (geplande) behandeling met complement-antagonisten zoals eculizumab volgens NFN/LONT richtlijn meningococcenvaccinatie niet alleen type B, maar ook type ACWY onafhankelijk van reisbestemming.*
- *Bij varicella zoster seronegatieve patiënten bij voorkeur voorafgaande aan immuunsuppressie vaccinatie met levend verzwakt virus omdat nog onzeker is of vaccinatie met geïnactiveerd virus (Shingrix) even effectief is (nog geen advies van gezondheidsraad). Tijdens immuunsuppressie wordt bij patiënten > 50 jaar vaccinatie met Shingrix geadviseerd ter preventie van herpes zoster.*
- *Voor vaststelling van risico op latente tuberculose (verhoogd bij landelijke tbc incidentie/prevalentie >50/100.000 personen) en behandeling wordt verwezen naar de Nederlandse adviezen van de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT) van het RIVM:*
  - *Overzichtspagina: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT) | RIVM*
  - *Screening ricisogroepen: Risicogroepenbeleid | RIVM*
  - *Tuberculose-incidentie in landen wereldwijd: Tuberculose Landenlijst (pdf) | RIVM*
  - *Behandeling van LTBI: Behandeling LTBI | RIVM*

Outcome measures

Practice Point 1.9.1: Goals for proteinuria reduction with treatment vary among the various specific causes of glomerular disease.

Practice Point 1.9.2: A ≥40% decline in eGFR from baseline over a 2–3-year period has been suggested as a surrogate outcome measure for kidney failure.

Onderbouwing

In studies worden helaas lang niet altijd dezelfde definities gebruikt voor mate van respons van proteïnurie en lange termijn effect

op nierfunctie.

Voor respons proteïnurie worden meestal de volgende definities gebruikt:

- Complete remissie: proteïnurie < 0.3 g/dag (eiwit/kreatinine ratio < 300 mg/10 mmol kreatinine).
- Partiële remissie: proteïnurie > 0.3 g/dag & < 3.5 g/dag OF afname proteïnurie ≥ 50% & < 3.5 g/dag.

Voor lange termijn protectie tegen nierfunctieverlies lijken afname van proteïnurie >30% en afname van eGFR ml/min/1.73m2 <40% in 2-3 jaar in onderzoeken redelijke surrogaat markers te zijn maar het is nog onduidelijk of deze maten ook in de dagelijkse klinische praktijk goede voorspellers zullen zijn.

Impact of age, sex, ethnicity, and genetic background

Geen practice points

Onderbouwing

Doordat er weinig tot geen grotere RCTs beschikbaar zijn voor de behandeling van de verschillende en vaak relatief zeldzame glomerulaire ziektes is het onzeker of de resultaten uit de onderzoeken ook in de klinische praktijk toepasbaar zijn voor patiënten met andere leeftijd, geslacht en/of etniciteit.

Ook de invloed van farmacogenetische variaties op farmacokinetiek/farmacodynamiek van de verschillende immuunsuppressiva is nog grotendeels onbekend.

Genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics

Geen practice points

Onderbouwing

De rol van genomics, transcriptomics, proteomics en/of metabolomics bij “gepersonaliseerde” cq “precisie” behandeling lijkt veelbelovend maar is op dit moment voor de meeste glomerulaire ziekten het “proof-of-concept” stadium nog niet gepasseerd.

Use of glucocorticoids and immunosuppressive therapy

Onderbouwing

Voor start van immuunsuppressie dienen patiënt en eventueel familie uitgebreid gecounseld te worden over de mogelijke voordelen en risico’s/bijwerkingen van de behandeling.

Bij meer intensieve immuunsuppressie dienen profylactische maatregelen genomen te worden om de potentiële bijwerkingen te minimaliseren (zie tabel 14). Specifieke aandachtspunten hierbij:

- Voor behoud van reproductieve capaciteit kan naast sperma- c.q. eicel opslag/preservatie ter protectie tegen gonodale toxiciteit, bijv bij cyclofosfamide, bij vrouwen profylaxe met gonadotropine-releasing hormoon (leuprolide)[8] en mannen behandeling met testosteron aangeboden worden.
- Voor protectie tegen peptische ulcera bij glucocorticoïdgebruik verdienen H2-receptor blokkers mogelijk de voorkeur boven PPI omdat recente retrospectieve data lange termijn gebruik van PPI associëren met anderszins onverklaarde chronische nierschade en PPI kunnen leiden tot acute nierinsufficiëntie op basis van tubulo-interstitiële nefritis.
- Ter preventie van verlies van botmassa door glucocorticoïden worden bisfosfonaten geadviseerd bij alle patiënten met CNS stadium 1-2 én bij CNS stadium 3 alleen als PTH in normale range is overeenkomstig de adviezen in hoofdstuk 4.3 van de Nederlandse adaptatie van de KDIGO mineraal- en botstoornissen bij chronische nierschade uit 2017:

https://publicatie.nefro.nl/richtlijnen/mineraal-en-botstoornis-bij-chronische-nierschade-gebasseerd-op-kdigo-2017/

- Bij calcineurineremmer gebruik voor minimal change disease bij kinderen is het risico op tubulo-interstitiële lesies verhoogd bij gebruik > 24 maanden en aanwezigheid van ernstige proteïnurie > 30 dagen tijdens calcineurineremmer.
- Bij gebruik van cyclofosfamide:
  - Dient dosis bij nierinsufficiëntie gereduceerd te worden met ≥ 30% bij eGFR < 30 ml/min/1.73m2 en met 50% bij dialyse.
  - Om blaastoxiciteit te verminderen dient behandeling < 6 maanden toegepast te worden en bij orale behandeling dient de dosis 's morgens ingenomen te worden met ruime intake van vloeistof in de navolgende uren.
  - Bij hoge dosis intraveneus cyclofosfamide kan overwogen worden om profylaxe met natrium-2-mercaptoethane sulfonaat (Mesna) toe te passen.
  - Aangezien het risico op blaascarcinoom en andere maligniteiten groter is bij een life-time cumulatieve dosis van 36 gram (~ 500 mg/kg) dient deze dosis alleen met zeer goede redenen in overleg met de patiënt overschreden te worden. Verder wordt bij high-risk individuen jaarlijkse urologische screening geadviseerd.
- (Langdurige) toepassing van anti-CD20 monoclonale antistoffen zoals rituximab kan leiden tot:
  - Hypogammaglobulinemie, met name bij oudere patiënten. Ondanks ontbreken van bewijs kan in dat geval suppletie met intraveneus gammaglobulines overwogen worden met name bij patiënten met recidiverende infecties.
  - Late-onset leukopenie of pancytopenia. Bij patiënten met hoog risico op infectie kan granulocyt kolonie stimulatie factor (G-CSF) overwogen worden.

Assessment	Measures
Peptic ulcer disease	H_2 blockers Proton pump inhibitors
Bone health and protection	Individual fracture risk assessment/bone mineral density Calcium and vitamin D supplementation Bisphosphonates Growth hormone (pediatric population)
Infection risk	Assess medical history of herpes zoster infection Screening for hepatitis B virus, hepatitis C virus, human immunodeficiency virus Hepatitis B virus vaccination Zoster vaccination Screening for tuberculosis Screening for strongyloides Pneumocystis prophylaxis Influenza and pneumococcal vaccination* Meningococcal vaccination (if C5 antagonists are used) Monitor gammaglobulin levels and white blood cells levels (rituximab, cyclophosphamide)
Ultraviolet light protection	Limit ultraviolet exposure Broad-spectrum sunscreen
Fertility protection	Gonadotropin receptor hormone agonists (i.e., leuprolide) in cyclophosphamide Sperm/oocyte cryopreservation in cyclophosphamide
Effective contraception	Individual evaluation (preference, thrombosis risk, age)
Cancer screening	Evaluate individual risk factors for malignancy Age-specific malignancy screening Annual dermatology exam Bladder cancer (cyclophosphamide cumulative dose >36 g)

Figure 14 | Screening/prophylaxis for all patients with glomerular disease on immunosuppression. *Not recommended while being treated with moderate to high immunosuppression (e.g., prednisone 10 mg/d) because of reduced antibody response (Salemi and D'Amelio[62]).

Pharmacologic aspects of immunosuppression

Practice Point 1.13.1.	Choose a glomerulonephritis treatment regimen that averts the immediate morbidity of the primary disease process	• Intensity of induction therapy is predicated on the severity of presenting symptoms and type of glomerulonephritis • The level of GFR needs to be taken into account for determining safe dosage
Practice Point 1.13.2.	Choose a glomerulonephritis treatment regimen that prevents disease progression	• Complete clinical remission may not be possible in all forms of chronic glomerulonephritis • Prolonged immunosuppression or multiple rounds of immunosuppression may be required to prevent or delay chronic kidney disease progression or the development of kidney failure • Proteinuria reduction is a surrogate endpoint in the treatment of glomerulonephritis
Practice Point 1.13.3.	Choose a glomerulonephritis treatment regimen that minimizes harmful side effects from immunosuppression	• Disclose individual drug side effects (both short- and long-term) • Consider the patient's point of view in shared decision-making • Screen for latent infections, where appropriate, prior to initiation of certain immunosuppression protocols • Monitor therapeutic drug levels where clinically indicated • Prescribe prophylaxis for specific immunosuppressive drug side effects • Review vaccination status and update as required • Offer fertility preservation, where indicated • Monitor for development of cancers or infections • Prolonged immunosuppression or multiple rounds of immunosuppression is associated with more toxic drug exposure over time

Figure 15 | Minimization of immunosuppression-related adverse effects. GFR, glomerular filtration rate.

Onderbouwing

- Nut van therapeutic drug monitoring voor immunosuppressiva met smalle therapeutische breedte zoals calcineurineremmers en mTOR remmers is bij glomerulaire ziektes helaas niet onderzocht in RCTs. In de dagelijkse praktijk worden derhalve de doseringen en streefspiegels van deze middelen meestal gebaseerd op hun toepassing bij niertransplantatie. Bij een deel van de glomerulaire ziekten kan echter al proteïnurie reductie bereikt worden met doseringen die bij niertransplantatie als subtherapeutisch zouden worden beschouwd.
- Bij toepassing van mycofenolaat mofetil is het niet noodzakelijk om routinematig dalspiegels of AUC te meten. Dit kan wel zinvol zijn bij geselecteerde patiënten met SLE met herhaaldelijke flares of patiënten met mogelijk medicijn gerelateerde bijwerkingen bij conventionele dosering.

Pregnancy and reproductive health in women with glomerular disease

Voor adviezen voor vrouwen en mannen met glomerulaire ziekten en kinderwens dient geen gebruik te worden gemaakt van deze KDIGO richtlijn, maar wordt verwezen naar de Nederlandse FMS multidisciplinaire richtlijn "kinderwens en zwangerschap bij chronische nierschade"

https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/kinderwens_en_zwangerschap_bij_chronische_nierschade/startpagina_-_zwangerschap_en_chronische_nierschade.html

Treatment costs and related issues

Practice Point 1.16.1: Patients with glomerular disease should be offered participation in a disease registry and clinical trials,

whenever available.

Onderbouwing

Deel van de geadviseerde immunosuppressiva zijn nog (erg) kostbaar, maar door komst van generieke middelen en biosimilars dalen deze kosten snel. Daarbij moet er wel voor gewaakt worden dat variaties in biologische beschikbaarheid de effectiviteit niet nadelig beïnvloeden.

Goals of glomerular disease treatment

Geen practice points

Onderbouwing

Doelen van behandeling zijn in het algemeen:

1. Bereiken van complete of partiële remissie en voor zo ver van toepassing reductie van aantal relapses
2. Doel 1 bereiken met minimaal aantal behandeling gerelateerde bijwerkingen
3. Behandeling toepassen die kwaliteit van leven maximaal bevordert

Post-transplantation GN

Geen practice points

Onderbouwing

Vrijwel alle glomerulaire ziekten kunnen recidiveren na niertransplantatie en vormen de 2 ^{e} of 3 ^{e} meest voorkomende oorzaak van transplantaatfalen. Alleen bij extreem hoog risico op recidief wordt levende donor transplantatie ontraden. Er zijn helaas nog geen bewezen strategieën om recidieven te voorkomen.

Referenties

1. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases, chapter 1 general principles for the management of glomerular disease. Kidney International 2021;100:S88–S114. https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021
2. Delanaye P, Schaeffner E, Cozzolino M et al , on behalf of the Board members of the EFLM Task Group Chronic Kidney Diseases. The new, race-free, Chronic Kidney Disease Epidemiology Consortium (CKD-EPI) equation to estimate glomerular filtration rate: is it applicable in Europe? A position statement by the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). Clin Chem Lab Med 2022;61:44-47. https://doi.org/10.1515/cclm-2022-0928
3. Kelddal S, Nykjaer KM, Gregersen JW, and Birn H. Prophylactic anticoagulation in nephrotic syndrome prevents thromboembolic complications. BMC Nephrology 2019;20:139. https://doi.org/10.1186/s12882-019-1336-8
4. Kelddal S, Hvas A-M, Grove EL, and Birn H. Safety and effectiveness of direct oral anticoagulants in patients with nephrotic syndrome: a report of 21 cases. BMC Nephrology 2022;23:305. https://doi.org/10.1186/s12882-022-02929-x
5. Van Meerhaeghe T, Cez A, Dahan K, et al. Apixaban Prophylactic Anticoagulation in Patients with Nephrotic Syndrome. TH Open. 2022;6:e299-e303. https://doi.org/10.1055/a-1920-6224
6. Mahmoodi BK,ten Kate MK, Waanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephrotic syndrome: results from a large retrospective cohort study. Circulation. 2008;117:224-230. https://doi.org/10. 1161/circulationaha.107.716951
7. Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? Kidney Int. 2016;89:981–983. https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.01.019
8. Blumenfeld Z, Patel B, Leiba R, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist may minimize premature ovarian failure in

young women undergoing autologous stem cell transplantation. Fertil Steril. 2012;98: 1266–1270 e1261. https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1144

Bijlagen

- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-18.25.41** (410 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-18.27.11** (381 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-18.27.58** (353 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-18.32.58** (217 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-18.33.58** (314 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-18.49.57** (470 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-18.50.56** (405 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-18.51.38** (599 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-18.53.38** (400 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-18.54.13** (604 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-18.56.38** (277 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-18.58.10** (462 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-18.58.51** (252 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-19.04.19** (365 KB) 0
- **Schermafbeelding-2023-10-03-om-19.04.50** (440 KB) 0