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: 27-11-26 03:18
Inititatiefnemer: NFN
Autorisatiedatum: 2025-05-05
Geautoriseerd door:

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

Deze richtlijn is gebaseerd op “Chapter 11: Anti-glomerular basement membrane (Anti-GBM) antibody glomerulonephritis” van “KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases”[1].

Doel

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 goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

Samenstelling werkgroep

Auteurs:

- Drs. W.A.G. (Wilbert) van der Meijden
- Dr. H.W. (Henk) van Hamersvelt
- Peer reviewed door dr. C.F.M. (Casper) Franssen

Verantwoordelijk lid van de Richtlijnencommissie
NFN:

- Dr. H.W. (Henk) van Hamersvelt

Belangenverklaringen

Geen belangenverstrengeling

Methode ontwikkeling en werkwijze

De richtlijn vangt aan met een samenvatting van de relevante practice points/NFN praktijkadviezen. Deze adviezen zijn gebaseerd op de beschikbare literatuur en expert opinion en, indien mogelijk, geclassificeerd volgende de GRADE systematiek.

Alle (relevante) aanbevelingen en alle practice points zijn letterlijk in het Engels overgenomen (vet gedrukt en zoals bij KDIGO omkaderd als het een aanbeveling betreft en zonder kader bij practice points, die ook in tabelvorm of figuur weergegeven kunnen worden).

De richtlijn zal, na een korte inleiding, de aanbevelingen en/of practice points zo nodig toelichten met een korte onderbouwing. Voor de uitgebreide onderbouwing wordt verwezen naar de KDIGO richtlijn.

Samenvatting

Overzicht van alle aanbevelingen

Diagnose:

- Verricht bij verdenking op snel progressieve glomerulonefritis met spoed serologisch onderzoek naar anti-GBM antistoffen waarbij de uitslag altijd binnen 24 uur bekend dient te zijn.
- Omdat bij circa 10% van de patiënten sprake kan zijn van een atypische presentatie sluit het ontbreken van anti-GBM antistoffen in commerciële assays (ELISA) de diagnose niet uit en blijft nierbiopsie hiervoor de gouden standaard.

Behandeling algemeen:

- Start en continueer de behandeling van anti-GBM glomerulonefritis zolang er diurese is (>200ml in de laatste 24 uur) onafhankelijk van het serum kreatinine of noodzaak tot dialyse en zie alleen af van (verdere) behandeling bij >24-uur anurie.
- Behandel patiënten met anti-GBM glomerulonefritis met spoed in centra waar dagelijkse plasmawisselingen, bij voorkeur ook met citraat of immunoadsorptie, mogelijk zijn naast de beschikbaarheid van intensive care en acute hemodialyse behandelingen.
- Overweeg patiënten met anti-GBM glomerulonefritis alleen te behandelen in centra die daar voldoende ervaring mee hebben en derhalve patiënten laagdrempelig over te plaatsen naar dergelijke centra.

Plasmawisselingen:

- Overweeg bij plasmawisselingen het advies van de plasmaferese society[2] te volgen en steeds met ruim 1-1.5x het plasmavolume te wisselen. Plasmavolume = (0.065 x ideaalgewicht (kg)) x (1 – Ht).
- Overweeg als alternatief voor plasmawisseling immunoadsorptie (IA) met citraat waarbij een groter plasmavolume behandeld kan worden omdat er met uitzondering van fibrinogeen géén stollingsfactoren verwijderd worden. Nadelen zijn de forse volumebelasting van circa 1 liter per sessie hetgeen problematisch kan zijn bij oligurie, de langere duur van de behandeling waardoor combinatie met hemodialyse logistiek onaantrekkelijk is, de hogere kosten van de filters, en de complexiteit van behandeling die slechts incidenteel toegepast zal worden.
- Laat de frequentie van plasmawisselingen of immunoadsorptie mede afhangen van de hoogte van de anti-GBM titer en verricht deze de eerste week in principe dagelijks, waarbij de anti-GBM titer gemeten dient te worden na rebound dat wil zeggen minimaal 12 uur na de plasmabehandeling. Verlaag de frequentie pas geleidelijk bij een anti-GBM titer <2x ondergrens van detectie en houd daarbij de titer <2x ondergrens van detectie totdat deze niet meer aantoonbaar is. Vervolg ook na staken van de behandeling de anti-GBM titer totdat deze bij herhaling niet meer aantoonbaar is.
- Verricht bij bloedingsproblemen en/of verhoogd bloedingsrisico de plasmawisselingen bij voorkeur met citraat antistolling en voeg bij iedere plasmawisseling met albumine aan het einde van de behandeling plasma toe waarbij gestreefd wordt naar een fibrinogeen >1g/L of INR <1,7 bij start van een behandeling.
- Verricht bij ernstige bloedingsproblemen zoals diffuse alveolaire bloeding en/of zeer hoog bloedingsrisico de

plasmawisselingen in principe met citraat antistolling waarbij volgens verschillende experts met 33-100% plasma gewisseld dient te worden.
- Voeg bij frequente plasmawisselingen met albumine (>3x/week) aan het einde van de behandeling ook plasma toe waarbij gestreefd wordt naar een fibrinogeen >1g/L of INR <1,7 (tenzij behandeling met VKA) bij start van een behandeling.

Cyclofosfamide:

- Kies zo veel mogelijk voor oraal cyclofosfamide aangezien er onvoldoende zekerheid is over effectiviteit van intraveneus cyclofosfamide. In de meeste patiënten volstaan 3 maanden cyclofosfamide en in 6 maanden geleidelijk afbouwende dosering prednison (1C).
- Overweeg cyclofosfamide dosering op basis van leeftijd en nierfunctie volgens NFN Tabel 2 aan te passen en zeker de eerste maand wekelijks het bloedbeeld te vervolgen. Let op: deze wijkt af van het KDIGO advies (zie commentaar bij Tabel 2)

Aanvullende maatregelen:

- Geef in principe bij alle patiënten tijdens de immuunsuppressieve behandeling PJP profylaxe met cotrimoxazol tot 4 weken nadat de cyclofosfamide is gestaakt én de prednisondosering is verlaagd tot 10 mg/dag. Geef bij allergie of intolerantie voor cotrimoxazol een van de alternatieven daarvoor.
- Geef tijdens behandeling met steroïden ulcusprofylaxe met protonpompremmer totdat de prednisondosering is verlaagd tot 10 mg/dag.
- Adviseer patiënten dringend om te staken met roken omdat roken het risico op een recidief anti-GBM glomerulonefritis verhoogt en overweeg deelname aan een stop-roken programma.

Dubbel positiviteit ANCA en anti-GBM:

- Start bij dubbel positiviteit voor ANCA- en anti-GBM antistoffen EN histologisch bewezen anti-GBM glomerulonefritis de behandeling de eerste 3 maanden overeenkomstig deze richtlijn verricht te worden met plasmawisselingen op geleide van anti-GBM titer gecombineerd met oraal cyclofosfamide. Continueer na 3 maanden de behandeling met één van de regimes die normaliter voor onderhoudsbehandeling voor ANCA vasculitis gebruikt worden (zie NFN richtlijn ANCA-geassocieerde vasculitis)

Algemeen

Inleiding

In deze richtlijn worden adviezen gegeven voor de diagnose en behandeling van anti-GBM glomerulonefritis. Anti-GBM glomerulonefritis is een zeer zeldzame, snel progressieve nierziekte met een incidentie van 0.5-1.0 per miljoen inwoners en wordt in het merendeel van de gevallen veroorzaakt door antilichamen tegen de α3 keten van type IV collageen.

In ongeveer 10% van de gevallen is er sprake van een atypische presentatie[2] (zie ook Tabel 1)[3]:

- geen IgG-antistoffen, maar IgA, IgD, of IgM.
- geen subklasse IgG1 of IgG3, maar IgG4 of IgG2.
- monoklonaliteit met kappa of lambda restrictie -> spectrum van MGRS.
- antistoffen gericht tegen een andere alfaketen (α1, α2, α4 of α5), die niet opgepikt worden door commerciële assays (ELISA) die alleen antistoffen tegen α3 keten detecteren.

Verder kan er ook sprake zijn van drug-induced anti-GBM ziekte (zie Tabel 1)

Deze aandoening kan zich presenteren als een geïsoleerde nierziekte of in 40-60% van de (vooral jongere mannelijke) patiënten als pulmonaal-renaal syndroom (klassieke Goodpasture syndroom) en kan dan gepaard gaan met soms massale en fatale pulmonale bloedingen.

Anti-GBM glomerulonefritis kan ook optreden na niertransplantatie in circa 5% van de patiënten met Alport syndroom door ontbreken of afwijkingen van de α3 keten van type IV collageen in hun natieve nieren. De anti-GBM autoantistof is dan veelal gericht tegen de α5 keten[4] (die in de commerciële Elisa's niet wordt gedetecteerd omdat die alleen gericht zijn op antistoffen tegen de α3-keten).

Onbehandeld leidt anti-GBM glomerulonefritis vrijwel altijd tot terminaal nierfalen en ook hoge mortaliteit. Snelle verwijdering van de pathogene antistoffen middels plasmaferese en onderdrukking van nieuwe antistofvorming middels immuunsuppressie vormen de hoeksteen van de behandeling.

Diagnose

Practice Point 11.1.1: Diagnosis of anti-glomerular basement membrane (GBM) disease should be made without delay in all patients with suspected RPGN (KDIGO Figure 98).

Onderbouwing:

Bij patiënten met verdenking op snel progressieve glomerulonefritis dient met spoed serologisch onderzoek naar anti-GBM, ANCA en antinucleaire antistoffen verricht te worden. Bij circa 10% van de patiënten met anti-GBM glomerulonefritis kunnen serologisch echter géén antistoffen aangetoond worden en is de diagnose afhankelijk van lineaire IgG neerslagen in het nierbiopt. Daarnaast is nierbiopsie van belang voor de prognose, die duidelijk slechter is bij 100% crescents. Bij patiënten met verdenking op snel progressieve glomerulonefritis is er derhalve een harde indicatie om ook met spoed een nierbiopsie te verrichten als er géén belangrijke contra-indicaties zijn.

Bij klinische verdenking van diffuse alveolaire bloeding dient de diagnose bevestigd te worden met een hoge resolutie CT-scan en zijn bronchoscopie en longfunctie onderzoek meestal niet noodzakelijk.

Commentaar:

KDIGO stelt dat de uitslag van het nierbiopt op de dag van de biopsie door de patholoog gerapporteerd dient te worden, maar in de Nederlandse situatie volstaat uitslag op de eerstvolgende werkdag.

Aanvullende NFN praktijkadviezen:

- ***Verricht bij verdenking op snel progressieve glomerulonefritis met spoed serologisch onderzoek naar anti-GBM antistoffen waarbij de uitslag altijd binnen 24 uur bekend dient te zijn.***
- ***Omdat bij circa 10% van de patiënten sprake kan zijn van een atypische presentatie sluit het ontbreken van anti-GBM antistoffen in commerciële assays (ELISA) de diagnose niet uit en blijft nierbiopsie hiervoor de gouden standaard.***

Behandeling

Recommendation 11.2.1: We recommend initiating immunosuppression with cyclophosphamide and glucocorticoids plus plasmapheresis in all patients with anti-GBM GN except those who are treated with dialysis at presentation, have 100% crescents or >50% global glomerulosclerosis in an adequate biopsy sample, and do not have pulmonary hemorrhage (1C).

Onderbouwing:

Observationele studies[4,6-8] hebben aannemelijk gemaakt dat dagelijkse plasmawisselingen in combinatie met immuunsuppressie levensreddend zijn en verder nierfalen kunnen voorkomen in patiënten die nog onafhankelijke nierfunctie hebben bij presentatie (volgens KDIGO kreatinine <500 µmol/L en diurese>200 ml in laatste 24 uur). Behandeling van deze patiënten dient dan ook met spoed plaats te vinden (1C).

Kans op herstel en behoud van onafhankelijke nierfunctie is erg laag (circa 5%) bij hoog percentage crescents (85-100%), oligurie en/of dialyse-afhankelijkheid bij presentatie zodat voordelen van uitgebreide immuunsuppressieve behandeling over het algemeen niet zullen opwegen tegen de risico's behalve bij patiënten met pulmonale betrokkenheid.

Pulmonale betrokkenheid wordt meer gezien in rokers en in jongere Kaukasische mannen en heeft mogelijk betere prognose voor behoud van nierfunctie door vroegere diagnose.

Anti-GBM glomerulonefritis is bijna altijd een self-limiting ziekte met spontaan verdwijning van antistoffen binnen enkele maanden. Volgens KDIGO verdwijnen deze antistoffen in de praktijk binnen enkele weken, maar in de Nederlandse praktijk wordt vaak ook pas na enkele maanden resolutie van antistoffen gezien. Relapses zijn zeldzaam (vooral in niet-rokers) en lange termijn immuunsuppressie is derhalve niet geïndiceerd.

Als de anti-GBM antistoffen negatief zijn geworden is de kans op een recidief na niertransplantatie zeer laag.

Commentaar:

Aanwezigheid van diurese (>200 ml in laatste 24 uur) is een betere voorspeller voor de kans op herstel van nierfunctie dan de hoogte van het kreatinine bij presentatie. Expert Morten Segelmark[9] adviseert derhalve om zolang er diurese is (>200ml in de laatste 24 uur) behandeling te starten en te continueren onafhankelijk van het serum kreatinine of noodzaak tot dialyse, en alleen bij >24-uur anurie niet te starten.

Aanvullende NFN praktijkadviezen:

- ***Start en continueer de behandeling van anti-GBM glomerulonefritis zolang er diurese is (>200ml in de laatste 24 uur) en onafhankelijk van het serum kreatinine of noodzaak tot dialyse en zie alleen af van (verdere) behandeling bij >24-uur anurie.***
- ***Behandel patiënten met anti-GBM glomerulonefritis met spoed in centra waar dagelijkse plasmawisselingen, bij voorkeur ook met citraat of immunoadsorptie, mogelijk zijn naast de beschikbaarheid van intensive care en acute hemodialyse behandelingen.***
- ***Overweeg om patiënten met anti-GBM glomerulonefritis alleen te behandelen in (samenwerking met) centra die daar voldoende ervaring mee hebben en patiënten laagdrempelig over te plaatsen naar dergelijke centra.***

Practice Point 11.2.1: Treatment for anti-GBM disease should start without delay if this diagnosis is suspected, even before the diagnosis is confirmed.

Onderbouwing:

Aangezien snelle en complete verwijdering van de pathogene antistoffen bij (verdenking op) anti-GBM glomerulonefritis van cruciaal belang is om nierfunctie te behouden dient deze behandeling zo snel mogelijk (binnen 24 uur) gestart te worden en initieel dagelijks gecontinueerd te worden totdat antistoffen niet meer aantoonbaar zijn.

Commentaar:

Voor de Nederlandse situatie vereist dit de mogelijkheid om ook buiten reguliere werktijden direct plasmaferese of plasmafiltratie of immunoadsorptie op te kunnen starten, eventueel met een externe partij zoals Sanquin. Bij ontbreken daarvan dient patiënt met spoed verwezen te worden naar een ander centrum dat deze behandeling wel direct kan opstarten.

Practice Point 11.2.2: Plasma exchange should be performed until anti-GBM titers are no longer detectable.

Onderbouwing:

Plasmawisselingen verwijderen de antistoffen geleidelijk en relatief traag uit de circulatie en dienen over het algemeen 2-3 weken zo veel mogelijk dagelijks gecontinueerd te worden totdat antistoffen niet meer aantoonbaar zijn (meestal 10-20 sessies). Bij persisterende diffuse alveolaire bloeding of bij rebound van de antistoffen dient behandeling verlengd te worden, waarbij tapering naar om de dag overwogen kan worden. Plasmawisselingen kunnen pas gestaakt worden als antistoffen tijdens gecombineerde plasma- en immunosuppressieve behandeling volledig verdwenen zijn (in de praktijk meestal binnen 3-4 weken). Bij hoog risico op bloedingen zoals na nierbiopsie of bij pulmonale bloedingen of bij frequente plasmawisselingen met albumine (>3x/week) dient aan het einde van de plasmawisselingen met albumine fresh frozen plasma toegediend te worden(zie ook KDIGO Figure 99).

Aanvullende NFN praktijkadviezen:

- ***Overweeg bij plasmawisselingen het advies van de plasmaferese society[2] te volgen en steeds met ruim 1-1.5x het plasmavolume te wisselen. Plasmavolume = (0.065 x ideaalgewicht (kg)) x (1 – Ht).***
- ***Overweeg als alternatief voor plasmawisselingen immunoadsorptie (IA) met citraat waarbij een groter plasmavolume behandeld kan worden omdat er met uitzondering van fibrinogeen géén stollingsfactoren verwijderd worden. Nadelen zijn de forse volumebelasting van circa 1 liter per sessie hetgeen problematisch kan zijn bij oligurie, de langere duur van de behandeling waardoor combinatie met hemodialyse logistiek onaantrekkelijk is, de hogere kosten van de filters, en de complexiteit van behandeling die slechts incidenteel toegepast zal worden.***
- ***Laat de frequentie van plasmawisselingen of immunoadsorptie mede af hangen van de hoogte van de anti-GBM titer en verricht deze de eerste week in principe dagelijks, waarbij de anti-GBM titer gemeten dient te worden na rebound dat wil zeggen minimaal 12 uur na de plasmabehandeling. Verlaag de frequentie pas geleidelijk bij een anti-GBM titer <2x ondergrens van detectie, waarbij de titer <2x ondergrens van detectie gehouden dient te worden totdat deze niet meer aantoonbaar is. Vervolg na staken van de behandeling de anti-GBM titer totdat deze bij herhaling niet meer aantoonbaar is.***
- ***Verricht bij bloedingsproblemen en/of verhoogd bloedingsrisico de plasmawisselingen bij voorkeur met citraat antistolling en dien bij iedere plasmawisseling met albumine aan het einde van de behandeling plasma toe waarbij gestreefd wordt naar een fibrinogeen >1g/L of INR <1,7 bij start van een behandeling***
- ***Verricht bij ernstige bloedingsproblemen zoals diffuse alveolaire bloeding en/of zeer hoog bloedingsrisico de plasmawisselingen in principe met citraat antistolling waarbij met volgens verschillende experts met 33-100% plasma gewisseld dient te worden.***
- ***Voeg bij frequente plasmawisselingen met albumine (>3x/week) aan het einde van de behandeling ook plasma toe waarbij gestreefd wordt naar een fibrinogeen >1g/L of INR <1,7 (tenzij behandeling met VKA) bij start van een behandeling.***

Practice Point 11.2.3: Cyclophosphamide should be administered for 2–3 months and glucocorticoids for about 6 months (KDIGO Figure 99).

Onderbouwing:

Vorming van anti-GBM antistoffen stopt over het algemeen spontaan na 6-9 maanden. Op basis van klinische ervaring volstaan 3 maanden cyclofosfamide en 6 maanden geleidelijk afgebouwde dosering prednison in de meeste patiënten om nieuwe antistof productie te voorkomen. Bij persisterende antistofvorming na 3 maanden cyclofosfamide dient voortzetting van de behandeling met azathioprine of Mycofenolaat mofetil (MMF) overwogen te worden.

Gezien de hoge kans op infecties tijdens behandeling met cyclofosfamide bij patiënten met nierinsufficiëntie dient profylaxe met cotrimoxazol volgens KDIGO overwogen te worden.

Bij ernstige infecties tijdens behandeling met plasmawisselingen wordt toevoeging van intraveneus immuunglobuline direct na de plasmawisseling gesuggereerd alhoewel er geen bewijs is voor effectiviteit daarvan.

Commentaar:

De indicaties voor PJP profylaxe zijn in de meeste gevallen niet gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek, maar op basis van een geschatte incidentie van PJP in bepaalde patiëntengroepen. Bij een geschatte incidentie van PJP boven de 2% lijkt de number-needed-to-treat (NNT) lager dan de number-needed-to-harm (NNH), en is er dus een indicatie voor PJP profylaxe. De incidentie bij prednison >60mg of behandeling met cyclofosfamide is voor beide 6%.

Aanvullende NFN praktijkadviezen:

- ***Kies zo veel mogelijk voor oraal cyclofosfamide aangezien er onvoldoende zekerheid is over effectiviteit van intraveneus cyclofosfamide. In de meeste patiënten volstaan 3 maanden cyclofosfamide en in 6 maanden geleidelijk afbouwende dosering prednison.***
- ***Overweeg cyclofosfamide dosering op basis van leeftijd en nierfunctie volgens onderstaande Tabel 2 aan te passen en zeker de eerste maand wekelijks het bloedbeeld te vervolgen. Let op: deze wijkt af van het KDIGO advies (zie commentaar bij Tabel 2).***
- ***Geef alle patiënten tijdens de immuunsuppressieve behandeling PJP profylaxe met cotrimoxazol tot 4 weken nadat de cyclofosfamide is gestaakt én de prednisondosering is verlaagd tot 10 mg/dag. Bij allergie of intolerantie voor cotrimoxazol dient een van de alternatieven daarvoor gegeven te worden.***
- ***Geef tijdens behandeling met steroïden ulcusprofylaxe met protonpompremmer totdat de prednisondosering is verlaagd tot 10 mg/dag.***

Practice Point 11.2.4: No maintenance therapy of anti-GBM disease is necessary.

Onderbouwing:

Omdat vorming van anti-GBM antistoffen spontaan stopt na 6-9 maanden en daardoor kans op relaps erg klein is na 6 maanden volledige immuunsuppressieve behandeling, is het over het algemeen niet noodzakelijk om onderhoudsbehandeling te geven. Zeldzame relapses meerdere jaren na initiële presentatie zijn waargenomen bij patiënten die blijven roken of blootgesteld zijn aan stoffen die de longen prikkelen. Roken dient dan ook dringend ontraden te worden.

Aanvullend NFN praktijkadvies:

- ***Adviseer patienten dringend om te stoppen met roken, omdat roken het risico op recidief anti-GBM glomerulonefritis verhoogt. Overweeg de mogelijkheid van deelname aan een stop-roken programma.***

Practice Point 11.2.5: Patients with GN who are anti-GBM and ANCA-positive should be treated with maintenance therapy as for patients with AAV.

Onderbouwing:

Dubbel positiviteit voor ANCA- en anti-GBM antistoffen komt voor bij circa 5% van de patiënten met ANCA vasculitis en tot circa 33% bij patiënten met anti-GBM glomerulonefritis. Klinisch beloop van dergelijke patiënten komt meer overeen met beloop van ANCA vasculitis met grotere kans op herstel van nierfunctie bij dialyse-afhankelijkheid en vergelijkbare relaps frequentie.

De behandeling van patiënten met dubbel positiviteit dient derhalve te bestaan uit initieel agressieve behandeling voor anti-GBM glomerulonefritis gevolgd door onderhoudsbehandeling zoals gebruikelijk bij ANCA vasculitis.

Aanvullend NFN praktijkadvies:

- ***Start bij dubbele positiviteit voor ANCA- en anti-GBM antistoffen EN histologisch bewezen anti-GBM glomerulonefritis de behandeling in de eerste 3 maanden overeenkomstig deze richtlijn met plasmawisselingen op geleide van anti-GBM titer gecombineerd met oraal cyclofosfamide. Continueer na 3 maanden behandeling met één van de regimes die normaliter voor onderhoudsbehandeling voor ANCA vasculitis gebruikt worden (zie NFN richtlijn ANCA-geassocieerde vasculitis)***

Practice Point 11.2.6: In refractory anti-GBM disease, rituximab may be tried.

Onderbouwing alternatieve behandelingen:

Rituximab: refractaire anti-GBM ziekte is zeldzaam (<10%) en case reports en kleine series suggereren succesvolle rescue met rituximab. Bij dialyse-afhankelijke patiënten met pulmonale betrokkenheid kon in een klein aantal patiënten met rituximab pulmonale remissie bereikt worden zonder herstel van nierfunctie.

MMF: enkele case reports suggereren dat MMF mogelijk een goed alternatief is voor cyclofosfamide bij intolerantie voor cyclofosfamide of bewuste keuze van patiënt om daar van af te zien.

Imlifidase (IdeS): dit IgG-degraderende endopeptidase bleek in een eerste onderzoek in 3 dialyse-afhankelijke patiënten direct de anti-GBM antilichamen uit de circulatie te kunnen verwijderen, maar was niet in staat om de nierfunctie te herstellen (zie voor recentere gegevens onderstaande uitgebreide NFN commentaar).

Immuun adsorptie: deze techniek kan ook anti-GBM antilichamen effectief verwijderen en in een kleine serie werden 3 van de 6 patiënten dialyse onafhankelijk. Resultaten van studies waren in 2021 nog niet bekend (publicatie van het UMCG in voorbereiding).

Commentaar:

Imlifidase (IdeS)

In een open label fase 2 studie (GOOD-IDES-01 studie) [10] werd een eenmalige dosis van 0.25 mg/kg imlifidase gegeven aan 15 volwassenen met circulerende anti-GBM antistoffen en eGFR <15 ml/min/1.73m^2, waarbij 10 patiënten dialyse-afhankelijk waren en 6 ook ANCA antistoffen hadden. Patiënten mochten maximaal milde pulmonale symptomen hebben. Patiënten werden verder behandeld met standaard doseringen cyclofosfamide en prednison, maar initieel zonder plasmaferese die alleen gestart werd bij rebound van anti-GBM antistoffen (in 10 patiënten)[11]. Zes uur na imlifidase infuus waren anti-GBM antistoffen in alle patiënten niet meer aantoonbaar en 6 maanden na imlifidase waren 10 van de 15 (67%) patiënten dialyse-onafhankelijk terwijl dit in een historische controlegroep slechts 18% was. De 10 patiënten met rebound van antistoffen en derhalve aanvullend behandeld met plasmaferese hadden op 6 maanden een lagere eGFR ml/min/1.73m^2 (11 vs. 34 ml/min, P=0.055) vooral als de antistoffen gericht waren tegen E_B epitoop. In de 6 patiënten met ANCA antistoffen werd een rebound van 50% van de ANCA antistof gezien.

In 2023 is met participatie van 3 Nederlandse centra (LUMC, UMCG en Radboudumc) gestart met een open label fase 3 studie (GOOD-IDES-O2, clinicalTrials.gov ID NCT05679401) waarvan de geplande inclusie van 50 patiënten met ernstige anti-GBM ziekte in december 2024 is afgerond en de eerste resultaten naar verwachting eind 2025 beschikbaar zullen komen.

De FDA en de EMA hebben imlifidase aangewezen als een weesgeneesmiddel voor de behandeling van anti-GBM ziekte. In Nederland is imlifidase (Idefirix) alleen geregistreerd voor desensibilisatie van sterk geïmmuniseerde potentiële ontvangers van een transplantaatnier en kan op dit moment niet worden voorgeschreven voor anti-GBM glomerulonefritis.

Practice Point 11.2.7: Kidney transplantation in patients with kidney failure due to anti-GBM disease should be postponed until anti-GBM antibodies remain undetectable for +/- 6 months.

Onderbouwing:

Omdat kans op recurrence tot 50% kan oplopen bij aantoonbare anti-GBM antistoffen ten tijde van niertransplantatie dienen patiënten met deze aandoening pas getransplanteerd te worden als de anti-GBM antistoffen bij herhaling negatief zijn. Kans op recurrence is dan erg klein (<3%).

In 5-10% van de patiënten met Alport worden na niertransplantatie anti-GBM autoantistoffen gevonden, maar klinisch manifeste anti-GBM ziekte treedt minder vaak op.

Commentaar:

Volgens de LONT richtlijn “screening ontvanger” is er onvoldoende bewijs voor de suggestie om te wachten totdat er 9-12 maanden bewezen serologische remissie is, waarbij onduidelijk is of dit ook de periode tijdens immuunsuppressie betreft. Recidief anti-GBM glomerulonefritis wordt weinig frequent gezien enkele maanden na staken immuunsuppressie.

Klinisch manifeste anti-GBM ziekte wordt gezien in 2-3% van de getransplanteerde mannen met ernstiger vormen van X-linked Alport (XLAS) en in zeldzame gevallen in vrouwen met autosomaal recessief Alport (ARAS). In de meeste gevallen van XLAS zijn de antistoffen gericht tegen COL4A5 en bij een klein deel van de XLAS en bij ARAS tegen COL4A3, dat target epitoop is van idiopathische anti-GBM ziekte. De meeste patiënten hebben truncerende mutatie in COL4A5 gen, maar noch Alport fenotype of

COL4A5 genotype zijn voorspellend voor optreden van anti-GBM ziekte. De meeste gevallen van anti-GBM ziekte bij Alport treden op binnen één jaar na transplantatie in een breed klinisch spectrum variërend van milde kreatinine stijging tot snel progressieve glomerulonefritis met histologisch crescentische glomerulonefritis met lineaire IgG deposities[12].

Een klein deel van de Alport patiënten laat histologisch lineaire IgG deposities zien zonder andere histologisch kenmerken van anti-GBM nefritis en bleken goede transplantaatfunctie te behouden zonder specifieke interventie[13].

Omdat de anti-GBM autoantistof bij patiënten met truncerende COL4A5 mutaties of ARAS veelal gericht zijn tegen de α5 keten [5] (die in de commerciële Elisa's niet gedetecteerd omdat die alleen gericht zijn op antistoffen tegen de α3-keten) is het niet verwonderlijk dat monitoring van anti-GBM antilichamen met de beschikbare commerciële Elisa's in het eerste jaar na transplantatie niet leidt tot vroegere diagnose of betere uitkomst. Lage drempel voor transplantaatbiopsie bij Alport patiënten met transplantaatdysfunctie is derhalve beste beleid voor vroegtijdige diagnose. Op basis van case reports is kans op irreversibel transplantaatfalen binnen enkele weken tot maanden circa 75% en bleek behandeling met cyclofosfamide en plasmaferese vaak niet in staat om de transplantaatnier te redden. Kans op recidief anti-GBM in een volgende transplantaatnier is helaas ook erg hoog[4].

Aanvullende NFN praktijkadviezen:

- ***Overweeg patiënten met anti-GBM glomerulonefritis pas te transplanteren als de anti-GBM antistoffen nog steeds negatief zijn 6 maanden na het staken van de cyclofosfamide om de recidiefkans zo klein mogelijk te maken.***
- ***Verricht bij patiënten met Alport bij transplantaatdysfunctie laagdrempelig een transplantaatbiopsie te verrichten om vroegtijdig anti-GBM door autoantistoffen te kunnen detecteren.***
- ***Zie bij patiënten met Alport af van regelmatige bepaling van de anti-GBM antistoffen met commerciële Elisa's omdat deze niet in staat zijn om de meestal optredende antistoffen tegen de α5 keten te detecteren.***

Tabellen en figuren

Tabel 1 Atypical, Dual Antibody and Drug-Induced Variants of Anti-GBM Disease

KDIGO Figure 98

KDIGO Figure 99

Tabel 2 Behandeling met cyclofosfamide per os

Bijlagen

Tabel-2-1 (44 KB) 0

Tabel-2-2 (77 KB) 0

Table-1 (104 KB) 0

Figure-98 (581 KB) 0

Figure-99 (959 KB) 0

Tabel-2-3 (59 KB) 0