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: 10-11-26 16:55
Inititatiefnemer: NFN
Autorisatiedatum: 2026-05-12
Geautoriseerd door:

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

Gebaseerd op hoofdstuk 6 “focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in adults” van KDIGO glomerular diseases uit 2021[1]

Nederlandse NFN richtlijn is als volgt opgebouwd:

- Indeling in hoofdstukken volgens KDIGO met bijbehorende nummering
- Een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen en (NFN) praktijkadviezen
- 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. 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 degebruikte of nieuwe literatuur in de vorm van een commentaar en/of NFN praktijkadvies.
- Overal in de tekst waar prednison staat geldt dit ook voor

Samenstelling werkgroep

Auteurs

Dr. R.J.H. (Rutger) Maas; rutger.maas@radboudumc.nl

Dr. J.K.J. (Jeroen) Deegens; jeroen.deegens@radboudumc.nl

Dr. H.W. (Henk) van Hamersvelt; henk.vanhamersvelt@radboudumc.nl

Verantwoordelijk lid van de Richtlijnencommissie NFN: Dr. A.T.N. van Diepen; atn.van.diepen@stjansdal.nl

Belangenverklaringen

Geen belangenverstrengeling

Samenvatting

Overzicht van alle aanbevelingen

Een samenvatting van relevante commentaren, practice points en NFN praktijkadviezen uit deze richtlijn.

Classificatie en definities

- Het onderscheid tussen de verschillende vormen van FSGS heeft belangrijke consequenties voor de counseling enbehandeling van de patiënt. Immunosuppressieve behandeling is alleen geïndiceerd bij patiënten met een primaire FSGS en niet bij de andere vormen. FSGS met onbekende oorzaak (FSGS-UC) is nieuw in de classificatie. FSGS-UC is van toepassing bij patiënten die niet voldoen aan de criteria voor primaire FSGS, maar bij wie ook geen genetische of secundaire oorzaak vastgesteld. Hoewel FSGS-UC waarschijnlijk geen separate entiteit is, adviseert de NFN werkgroepom ook deze categorie toe te passen in de praktijk om een onderscheid te maken met primaire FSGS (NFN commentaar).
- Patiënten die na 16 weken prednisonbehandeling > 50% proteïnurie reductie hebben bereikt maar waarbij de proteïnurie nog niet onder de 3.5 g/dag (350 mg/mmol) is gedaald hebben volgens KDIGO definitie nog geen partiële remissie bereikt maar voldoen ook niet aan de KDIGO criteria voor steroïd-resistentie. De NFN werkgroep suggereert in deze situatie voortgezette immunosuppressieve behandeling, bij voorkeur in overleg met een expertisecentrum (NFN commentaar).

6.1 Diagnose

- Volwassenen met FSGS die geen nefrotisch syndroom hebben, moeten worden onderzocht op een secundaire oorzaak (practice point).
- De diagnose primaire FSGS is waarschijnlijker als er sprake is van een nefrotisch syndroom op basis van proteïnurie >3,5 gram/24 uur (of 3,5 g/10 mmol kreatinine) en een serumalbumine
- <30 g/L rekening houdend met afwijkingen bij de albumine bepaling in het lokale laboratorium (NFN praktijkadvies).
- Verricht bij een verdenking op FSGS bij het nierbiopt ook elektronenmicroscopisch onderzoek ter beoordeling van depodocyt voetprocessen en inzicht in afwijkingen van andere structuren die diagnostische aanwijzingen kunnen geven (NFN praktijkadvies).
- Genetische diagnostiek kan nuttig zijn voor geselecteerde patiënten met FSGS, die verwezen moeten worden naar gespecialiseerde centra met dergelijke expertise (practice point).
- Overleg laagdrempelig met een expertisecentrum over de indicatie en interpretatie van genetisch onderzoek bij patiënten met FSGS (NFN praktijkadvies).

6.2 Behandeling

- Immunosuppressiva mogen niet worden gebruikt bij volwassenen met FSGS van onbekende oorzaak (FSGS-UC), of bij patiënten met secundaire FSGS (practice point).
- Overweeg bij patiënten met FSGS zonder nefrotisch syndroom bij persisterende proteïnurie
- >0.5 g/dag (EKR>0.5 g/10 mmol kreatinine) ondanks maximale RAS blokkade aanvullend te starten met een SGLT2-remmer (NFN praktijkadvies).
- Hoge doseringen orale glucocorticoïden is de eerstelijns immunosuppressieve behandeling voor primaire FSGS (1D) (KDIGO advies).
- Behandel primaire FSGS bij volwassenen bij voorkeur met een dagelijkse hoge dosis prednison 1 mg/kg (maximaal 80 mg) (NFN praktijkadvies).
- Overweeg bij patiënten met FSGS met een acute nierinsufficiëntie of een ernstig nefrotisch syndroom met

- Overweeg bij patiënten met FSGS met een acute nierinsufficiëntie of een ernstig nefrotisch syndroom met massaal oedeem de behandeling met corticosteroïden te starten met 3 dagen intraveneus methylprednisolon 500-1000 mg volgens lokaal protocol (NFN praktijkadvies).
- De behandeling met hoge doseringen glucocorticoïden moet in eerste instantie worden voortgezet totdat volledige remissieis bereikt of totdat de patiënt dit gedurende maximaal 16 weken goed verdraagt, afhankelijk van wat het eerst gebeurt (practice point).
- Het voorgestelde doseringsschema voor glucocorticoïden bij de initiële behandeling van primaire FSGS wordt weergegeven in Figuur 54 (practice point).
- NFN praktijkadvies: overweeg om in afwijking van het KDIGO advies patiënten niet standaard gedurende 16 weken met hoge dosis prednison te behandelen maar de duur van de behandeling te laten afhangen van het bereiken van proteïnuriereductie van meer of minder dan 20% na 8 weken behandeling:
    - Overweeg bij proteïnurie reductie <20% na 8 weken de behandeling te continueren met calcineurineremmer conform het protocol bij steroïdresistentie.
    - Overweeg om bij een snelle reductie van proteïnurie en goede tolerantie van de behandeling de hoge dosis prednison zo nodig langer dan 16 weken te continueren totdat complete remissie of maximale proteïnurie reductie bereikt is.
    - Overweeg bij een trage respons van de proteïnurie de behandeling na 8 weken hoge dosis prednison te vervolgen met mycofenolaat mofetil in combinatie met prednison 0.15 mg/kg. Voorstel voor de startdosis van mycofenolaat mofetil: 2dd1000mg. De NFN werkgroep adviseert om een hoge expositie aan mycofenolaat mofetil na te streven (AUC > 50 mg*h/L) op basis van de verminderde relapse frequentie bij kinderen met een nefrotisch syndroom die behandeld werden met dit middel.
- Volwassenen met primaire FSGS die reageren op een behandeling met glucocorticoïden, dienen glucocorticoïden gedurende ≥ 6 maanden te krijgen (practice point).
- NFN praktijkadvies: overweeg bij complete remissie (of partiële remissie zonder verdere afname na 16-24 weken) het volgende afbouwschema voor prednison (conform voorgaande edities van de richtlijn):
    - Verminder dosis met 10 mg per 2 weken tot 0,15 mg/kg/dag.
    - Vanaf 0,15 mg/kg/dag: verlaag dosis 1 maal per 2-4 weken met 2,5
    - Zorg er voor dat de totale behandelduur tenminste 24 weken
- Bij volwassenen met relatieve contra-indicaties of intolerantie voor glucocorticoïden moet alternatieve immunosuppressie met CNI's worden overwogen als de initiële therapie bij patiënten met primaire FSGS (Figuur 54) (practice point).
- NFN praktijkadvies:
    - Overweeg bij contra-indicaties voor prednison primair te kiezen voor een
    - Overweeg indien mogelijk de calcineurineremmer te combineren met een lage dosis prednison (0,15mg/kg/d).

6.3 Speciale situaties

- Bij volwassenen met steroïd-resistente primaire FSGS adviseren wij om ciclosporine of tacrolimus gedurende ≥ 6 maanden te geven in plaats van door te gaan met monotherapie met glucocorticoïden of niet te behandelen (1C) (KDIGO advies).
- Aanvullende NFN praktijkadviezen:
    - Overweeg bij de behandeling van steroïd-resistente FSGS met een calcineurine remmer op basis van bijwerkingenprofiel de voorkeur te geven aan tacrolimus.
    - Start zowel bij ciclosporine als tacrolimus met de laagste dosering uit de Tabel in Figuur 55 en verhoog de dosis geleidelijk op basis van dalspiegels.
    - Reduceer de dosis met 25-50% bij kreatinine stijging >30% ten opzichte van
    - Overweeg alleen als de CNI goed verdragen wordt, mede op basis van klinische respons, de dosis geleidelijk teverhogen tot een dalspiegel hoog in target range wordt
    - Overweeg indien mogelijk de calcineurineremmer te combineren met een lage dosis prednison (0,15mg/kg/d) gedurende 6 maanden, waarna de prednison in 2-3 maanden geleidelijk wordt afgebouwd.
- Volwassenen met steroïd-resistente primaire FSGS die reageren op CNI-behandeling, dienen minimaal 12 maanden CNI's te ontvangen om het risico op terugval te minimaliseren (Figuur 55) (practice point).
- Aanvullend NFN praktijkadviezen: bij behandeling van primaire FSGS met een CNI:

- Aanvullend NFN praktijkadviezen: bij behandeling van primaire FSGS met een CNI:
    - Continueer de CNI bij adequate daling van proteïnurie totdat het laagste niveau van proteïnurie is bereikt en ten minste gedurende één jaar.
    - Bouw de CNI daarna geleidelijk in één jaar af tot
    - Verhoog bij toename van proteïnurie tijdens afbouwen de dosis naar het niveau waarbij laagste niveau van proteïnurie bereikt was.
- Volwassenen met steroïdresistente primaire FSGS met resistentie tegen of intolerantie voor CNI's moeten worden doorverwezen naar gespecialiseerde centra voor overweging van rebiopsie, alternatieve behandeling of deelname aan een klinische proef (Figuur 55) (practice point).
- Aanvullende NFN praktijkadviezen: voor patiënten met een steroïd-resistente FSGS die ook niet responderen op een calcineurineremmer of dit niet verdragen:
    - Verwijs patiënt naar een expertisecentrum voor mogelijk aanvullende immunosuppressieve therapie op individuele basis, mede op basis van de initiële respons op prednison.
    - Overweeg om de beslissing t.a.v. genetische diagnostiek of een herhaalbiopt samen met dit expertisecentrum te nemen.
- Volwassenen met een eerdere steroïdgevoelige primaire FSGS die een terugval ervaren, kunnen worden behandeld met dezelfde aanpak als die voor volwassenen met recidiverende MCD (Figuur 47) (practice point).
- Aanvullend NFN praktijkadvies:
    - Behandel een relapse van steroïd-gevoelige FSGS op dezelfde manier als relapses van minimal change disease (zie NFN glomerulonefritis hoofdstuk 5, onderdeel 5.3.1 "treatment of relapses").

Algemeen

Inleiding

Focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) is geen ziekte, maar slechts de beschrijving van een histologisch beeld dat ontstaat als gevolg van het verlies van podocyten. Er zijn veel onderliggende oorzaken van FSGS. De herziene KDIGO richtlijn bevat een nieuwe etiologische classificatie van FSGS en geeft aanbevelingen voor de behandeling. In de commentaren vermelden wij tevens relevante publicaties die na de huidige KDIGO richtlijn zijn verschenen.

Waar mogelijk wordt het wetenschappelijk bewijs voor de aanbevelingen gebaseerd op GRADE systematiek. Bij ontbreken van bewijs uit (gerandomiseerde) onderzoeken zijn de aanbevelingen gebaseerd op expert opinion en ondergebracht in practice points.

Classificatie van FSGS

Figure 49 | Proposed classification of FSGS

KDIGO:

Definities

De nomenclatuur rond de classificatie van FSGS is inconsistent en verwarrend, deels omdat het histopathologisch patroon verward kan worden met een ziektebeeld. De traditionele classificatie van FSGS sluit onvoldoende aan bij de klinische presentatie met de bijbehorende diagnostische uitdagingen en behandelmogelijkheden bij patiënten met FSGS-laesies in het nierbiopt.Daarom heeft KDIGO wijzigingen in de nomenclatuur van FSGS voorgesteld om de klinische bruikbaarheid te verbeteren en duidelijkheid te scheppen over de onderliggende pathofysiologie. Figuur 49 geeft een overzicht van de voorgestelde classificatievan FSGS en Figuur 52 geeft een overzicht van de secundaire oorzaken van FSGS-laesies in het nierbiopt.

Primaire FSGS

De termen "primaire" en "idiopathische" FSGS worden door elkaar gebruikt, wat leidt tot veel verwarring rond de FSGS-nomenclatuur. KDIGO stelt voor om het gebruik van "idiopathisch" te schrappen om welk type FSGS. KDIGO definieert primaireFSGS als een klinisch-pathologisch syndroom waarbij lichtmicroscopie van het nierbiopt FSGS-laesies aantoont, elektronenmicroscopie van het nierbiopt voetjesversmelting aantoont en de patiënten een klinisch nefrotisch syndroom heeft. Het nefrotisch syndroom wordt gedefinieerd als proteïnurie > 3,5 g/dag plus hypoalbuminemie (< 30 g/l), vaak, maar niet

noodzakelijkerwijs, gepaard gaande met dyslipidemie en oedeem. Bij het overwegen van de diagnose primaire FSGS mogen ergeen andere aanwijsbare oorzaken van FSGS zijn. Hoewel het klinisch-pathologische syndroom van primaire FSGS is toegeschreven aan een circulerende factor, is deze factor nog niet geïdentificeerd. Momenteel is de enige vorm van FSGS die redelijkerwijs kan worden toegeschreven aan een circulerende factor,FSGS die snel terugkeert na een niertransplantatie en succesvol kan worden behandeld met plasmaferese om de uitlokkende factor te verwijderen.

Secundaire FSGS

Wanneer een FSGS-laesie, met of zonder de aanwezigheid van diffuse podocytaire voetjesversmelting, wordt aangetroffen in decontext van een vastgesteld pathofysiologisch proces waarvan bekend is dat het FSGS veroorzaakt, noemt KDIGO dit secundaire FSGS. De bekende/vermoedelijke etiologieën van secundaire FSGS staan vermeld in Figuur 52.

Genetische vormen van FSGS

FSGS-laesies kunnen ontstaan bij patiënten met mutaties in podocyten of glomerulaire basaalmembraaneiwitten. Het zoeken naar een genetische oorzaak is geen routine bij volwassenen met FSGS (paragraaf 6.1.2. Genetisch onderzoek), maar dient per geval teworden bekeken. Patiënten met genetische vormen van FSGS zijn bijvoorbeeld vaak jong, hebben een familiegeschiedenis van nierziekte, kunnen syndromale kenmerken hebben en zijn over het algemeen resistent tegen immunosuppressieve behandeling. Als er een genetische oorzaak voor FSGS wordt gevonden, classificeert KDIGO dit als genetische FSGS (Figuur 52).

FSGS met onbekende oorzaak

FSGS kan ook optreden zonder genetische of aanwijsbare secundaire oorzaak, zonder nefrotisch syndroom en zonder diffuse uitstulping van de voetuitsteeksels bij elektronenmicroscopie van nierbiopt. Deze vorm van FSGS onderscheidt zich van primaire FSGS op basis van de klinische en histologische manifestaties. KDIGO stelt voor om deze ziekte FSGS-UC te noemen (met onbekende oorzaak). Het is denkbaar dat patiënten met FSGS-UC secundaire of genetische vormen van FSGS hebben die nog niet zijn opgehelderd.

NFN commentaar:

Het onderscheid tussen de verschillende vormen van FSGS heeft belangrijke consequenties voor de counseling en behandeling van de patiënt, en wordt uitgewerkt in de practice points. Recent onderzoek suggereert dat auto-antistoffen tegen podocyt-specifieke eiwitten (o.a. nefrine) bij primaire FSGS een rol spelen. Immunosuppressieve behandeling is alleen geïndiceerd bij patiënten met een primaire FSGS en niet bij de andere vormen. FSGS met onbekende oorzaak (FSGS-UC) is nieuw in de classificatie. FSGS-UC is van toepassing bij patiënten die niet voldoen aan de criteria voor primaire FSGS, maar bij wie ook geen genetische of secundaire oorzaak vastgesteld. Hoewel FSGS-UC waarschijnlijk geen separate entiteit is, adviseert de NFN werkgroep om ook deze categorie toe te passen in de praktijk om een onderscheid te maken met primaire FSGS.

Definities van remissie, relapse, therapieresistentie en -afhankelijkheid van FSGS

Figure 50 | Definition of remission, relapse, resistance and dependence for FSGS

KDIGO:

Er is geen consensus over de definitie van remissie, resistentie of recidief bij volwassenen met FSGS. KDIGO is van mening dat het harmoniseren van deze definities voor FSGS en MCD bij volwassenen epidemiologische vergelijkingen zal vereenvoudigen en behandelmethoden voor volwassenen met een nefrotisch syndroom zal uniformeren. Voorgestelde definities voor remissie, recidief, therapieresistentie en therapie-afhankelijkheid staan vermeld in Figuur 50.

NFN commentaar:

Patiënten die na 16 weken prednisonbehandeling > 50% proteïnurie reductie hebben bereikt maar waarbij de proteïnurie nog nietonder de 3.5 g/dag (350 mg/mmol) is gedaald hebben volgens KDIGO definitie nog geen partiële remissie bereikt maar voldoen ook niet aan de KDIGO criteria voor steroïd-resistentie. De NFN werkgroep suggereert in deze situatie voortgezette immunosuppressieve behandeling, bij voorkeur in overleg met een expertisecentrum.

6.1 Diagnose

6.1.1 Differentiëren tussen primaire and secondaire FSGS

Practice Point 6.1.1.1: Adults with FSGS who do not have nephrotic syndrome should be evaluated for a secondary cause (Figure 51; Figure 52).

Figure 51 | Evaluation of a patient with FSGS lesion on the kidney biopsy and no evidence of other glomerular pathology

Figure 52 | Causes of secondary FSGS

KDIGO:

Hoewel bepaalde histopathologische varianten kunnen wijzen op een secundaire vorm van FSGS, is de voorspellende waarde van histopathologische classificatie bij het differentiëren tussen primaire en secundaire FSGS inconsistent gebleken. Bovendien is geen enkel histopathologisch kenmerk pathognomonisch voor primaire FSGS. Hoewel diffuse voetjesversmelting bij elektronenmicroscopie doorgaans voorkomt bij primaire FSGS, suggereert de variabiliteit in de mate van voetjesversmelting bij secundaire vormen van FSGS dat deze bevinding niet volledig specifiek is voor primaire FSGS. Daarnaast is het niet mogelijk om bij diffuse voetjesversmelting primaire FSGS te onderscheiden van genetische vormen van FSGS. Omgekeerd sluit de afwezigheidvan diffuse voetjesversmelting primaire FSGS niet volledig uit. In één serie was de mate van voetjesversmelting bij sommige patiënten met primaire FSGS slechts 30%. Ongeveer 54%–100% van de patiënten met primaire FSGS ontwikkelt een nefrotisch syndroom. De variabele incidentie van het nefrotisch syndroom werd in sommige studies toegeschreven aan de inclusie van niet-herkende secundaire FSGS. Primaire FSGS wordt doorgaans gekenmerkt door een abrupt begin van duidelijke proteïnurie. In één reeks, waarin aandoeningen geassocieerd met secundaire vormen van FSGS werden uitgesloten, werd een nefrotisch syndroom gevonden bij 100% van de studiepopulatie met primaire FSGS. De diagnose primaire FSGS dient daarom te wordenheroverwogen bij patiënten die geen nefrotisch syndroom hebben op het moment van het nierbiopt, en er dient te worden gezocht naar een onderliggende aandoening.

NFN commentaar:

Bij primaire FSGS is er sprake van een nefrotisch syndroom, gedefinieerd als proteïnurie >3,5 gram/24 uur (of 3,5 g/10 mmol kreatinine) en een serumalbumine < 30 g/L (oedeem is geen noodzakelijke voorwaarde). De hoogte van de serumalbumine-concentratie speelt dus een cruciale rol, maar er zijn grote verschillen tussen de bepalingen. Met name de broomcresol groen(BCG) bepaling vertoont grote afwijkingen[2]. (NFN adviseert om genoemde cutoff waarde van 30 g/L te gebruiken, en daarbijrekening te houden met de afwijkingen in het lokale lab).

Bij patiënten met een serum albumine tussen 30 en 35 g/L kan de differentiatie tussen primaire en andere vormen van FSGS moeilijk zijn. De volgende bevindingen pleiten voor een primaire FSGS:

- (vrijwel) complete afvlakking van de podocyt voetprocessen
- acuut ontstaan van proteïnurie en oedeem
- negatieve resultaten van genetisch onderzoek
- afwezigheid van verklaringen passend bij secundaire FSGS (**Figuur 52**). Elektronenmicroscopisch onderzoek is volgens de NFN werkgroep vereist bij alle patiënten met FSGS. Behalve de mate van afvlakking van de podocyt voetprocessen geeftelektronenmicroscopie inzicht in afwijkingen van andere structuren zoals de glomerulaire basaalmembraan en mitochrondriën. Net als bij minimal change disease zijn er bij een deel van de patiënten met primaire FSGS auto-antistoffen tegen nefrine en andere podocyt-eiwitten aangetoond, maar deze testen zijn momenteel nog niet gevalideerd voor de

patiëntenzorg.

NFN praktijkadvies:

– De diagnose primaire FSGS is waarschijnlijker als er sprake is van een nefrotisch syndroom op basis van proteïnurie >3,5 gram/24 uur (of 3,5 g/10 mmol kreatinine) en een serumalbumine <30 g/L rekening houdend met afwijkingen bij de albumine bepaling in het lokale laboratorium.

– Verricht bij een verdenking op FSGS bij het nierbiopt ook elektronenmicroscopisch onderzoek ter beoordeling van de podocyt voetprocessen en inzicht in afwijkingen van andere structuren die diagnostische aanwijzingen kunnen geven.

6.1.2 Genetisch onderzoek

Practice point 6.1.2.1: Genetic testing may be beneficial for selected patients with FSGS who should be referred to specialized centers with such expertise (Figure 53).

Figure 53 | Utility of genetic testing in patients with FSGS

KDIGO:

Recente studies hebben pathogene of waarschijnlijke pathogene genetische varianten gerapporteerd bij patiënten met familiaire FSGS, of bij patiënten die refractair zijn onder glucocorticoïdtherapie. De exacte rol van genetische diagnostiek bij de behandeling van FSGS bij volwassenen is echter onzeker gezien deze in veel regio's niet direct toegankelijk zijn en de expertise in het interpreteren van de resultaten van genetische diagnostiek evenmin breed beschikbaar is. Het vinden van een genetische oorzaak is waarschijnlijker bij patiënten met aangeboren of vroeg-verworven aandoeningen, dan bij patiënten bij wie de ziekte nade vroege kindertijd begint. Er zijn daarom geen goede gegevens die het routinematig gebruik van genetische diagnostiek bij alle volwassenen met FSGS ondersteunen. Geselecteerde patiënten, zoals patiënten met familiaire nierziekte en/of syndromale kenmerken, kunnen worden doorverwezen naar gespecialiseerde centra (Figuur 53). Hoewel de meerderheid van de volwassenen met primaire FSGS reageert op immunosuppressie, is therapieresistentie een veelvoorkomend kenmerk bij genetische vormen van FSGS. Met name resistentie tegen glucocorticoïdtherapie is een consistente bevinding bij alle vormen van genetische FSGS.Derhalve kan een hogere genetische diagnostische opbrengst worden behaald wanneer genetische diagnostiek wordt overwogen bij personen die slecht reageren op immunosuppressiva. Bovendien zou de ontdekking van genetische varianten in deze groepaanleiding moeten zijn voor een discussie over het staken van verdere immunosuppressieve behandeling.

Verder is bekend dat primaire FSGS vaak terugkeert na niertransplantatie met slechtere allotransplantatie-uitkomsten, waarbij in één specifieke studie 32% een recidief van de ziekte had na een mediane periode van 1,5 maand na transplantatie. Daarentegen ishet algemeen aanvaard dat het recidiefpercentage van FSGS na transplantatie significant lager is bij genetische vormen van deziekte. Genetische diagnostiek bij volwassenen met FSGS voor wie een niertransplantatie gepland is kan prognostische informatie opleveren over de transplantatie-uitkomsten. Bovendien is genetische diagnostiek bij levende verwante donoren belangrijk om te adviseren over het risico op het ontwikkelen van nierziekte na donatie. Met name is dit belangrijk voor personen bij wie degenetische risicovarianten zijn vastgesteld, maar die ten tijde van de evaluatie asymptomatisch zijn.

Bij personen met recente Afrikaanse voorouders blijkt de aanwezigheid van genetische risicovarianten van APOL1 verband te houden met een verhoogde kans op het ontwikkelen van FSGS. Bovendien is aangetoond dat APOL1-donornieren met een hoog risico vaker falen dan nieren zonder risico. Er is geen verband aangetoond tussen het APOL1-genotype van de ontvanger en de overleving van het transplantaat. Daarom kan genetische diagnostiek naar APOL1-mutaties bij donoren met een hoog risico op APOL1-risicovarianten informatie opleveren over zowel het ziekterisico bij de donor als de uitkomsten van het transplantaat bij de ontvanger.

NFN commentaar:

Het vaststellen van een genetische oorzaak van FSGS heeft consequenties voor de behandeling en prognose. Bij genetische FSGS moet immunosuppressieve therapie in het algemeen vermeden worden. Op basis van een retrospectief onderzoek bij kinderen meteen genetische vorm van FSGS kan echter wel een behandeling met een calcineurineremmer overwogen worden gezien

remissiepercentage van 28% in die kinderen[3]. Mogelijk berust de respons van de proteïnurie bij behandeling metcalcineurineremmers op directe podocyt-stabiliserende effecten. Voor adviezen m.b.t. dosering en behandelduur verwijzen wij naar de sectie steroïd-resistente FSGS. Een genetische oorzaak van FSGS sluit de mogelijkheid van een recidief na transplantatie bij volwassenen vrijwel volledig uit.Tevens kan het vaststellen van een genetische oorzaak leiden tot het advies om eerstegraads familieleden te screenen.

In **Figuur 53** worden situaties benoemd waarbij genetisch onderzoek bijdragend kan zijn bij patiënten met FSGS. Ook bijpatiënten die niet geclassificeerd kunnen worden (geen nefrotisch syndroom, maar ook geen aanwijsbare secundaire oorzaak), moet genetisch onderzoek worden overwogen. In een recent onderzoek werd bij 17/52 (33%) patiënten met een niet-classificeerbare FSGS een genetische oorzaak vastgesteld[4]. Tevens werden in deze studie genetische oorzaken vastgesteld bij 10/24 (42%) met FSGS en een steroïd-resistent nefrotisch syndroom. Varianten in COL4A3-4-5 zijn de meest frequent voorkomende genetische afwijkingen bij patiënten met FSGS. Een kanttekening is dat in verschillende studies ook heterozygote varianten in COL4A3 en COL4A4 als een genetische verklaring worden gerapporteerd, terwijl deze varianten ook voorkomen bij personen zonder proteïnurie. Klinisch genetische laboratoria bieden momenteel diagnostiek van genenpanels aan, waarbij meerdere ziekte- of orgaan-gerelateerde genen tegelijk kunnen worden getest.

NFN praktijkadvies:

Overleg laagdrempelig met een expertisecentrum over de indicatie en interpretatie van genetisch onderzoek bij patiënten met FSGS.

6.2 Behandeling

6.1.1 Behandeling van FSGS-UC en secundaire FSGS

Practice Point 6.2.1.1: Immunosuppression should not be used in adults with FSGS of undetermined cause (FSGS-UC), or in those with secondary FSGS

KDIGO:

Volwassen patiënten met FSGS dienen de initiële behandeling te krijgen, zoals geadviseerd voor alle patiënten met persisterende proteïnurie (zie hoofdstuk 1: Algemene principes van behandeling bij NFN-glomerulonefritis), inclusief het gebruik van RAS-blokkade, optimale bloeddrukcontrole en een zoutarm dieet. Patiënten met secundaire FSGS als gevolg van een onderliggendziekteproces dienen te worden behandeld zoals vereist voor de onderliggende medische aandoening. Er is geen bewijs of a priori onderbouwing die het gebruik van glucocorticoïden of andere immunosuppressiva bij deze populatie rechtvaardigt, en de potentiële schade van een dergelijke behandeling is duidelijk.

Een dilemma in de behandeling ontstaat wanneer een patiënt zich presenteert met proteïnurie in het nefrotische bereik zondernefrotisch syndroom: FSGS-UC. De literatuur over de behandeling van deze groep patiënten is beperkt. KDIGO suggereert datdeze patiënten initiële ondersteunende behandeling krijgen zoals hierboven beschreven, worden gecontroleerd op de ontwikkeling van een nefrotisch syndroom en in aanmerking komen voor een herhaling van het nierbiopt indien er een verandering in hun klinische status optreedt. De nierprognose van FSGS correleert met de mate en duur van de proteïnurie. Uit onderzoek is geblekendat bij patiënten met proteïnurie in het niet-nefrotische bereik een nieroverlevingspercentage van >90% na 10 jaar bestaat zonderimmunosuppressieve behandeling. Bovendien ging de reductie van proteïnurie in het nefrotische bereik tot niet-nefrotische niveaus bij patiënten met primaire FSGS gepaard met een significante verbetering van de nieroverleving (80% versus 40%), vergeleken met patiënten met aanhoudend nefrotisch syndroom. Deze gegevens suggereren dat de nieruitkomsten van patiënten zonder nefrotisch syndroom gunstig blijven en rechtvaardigen niet dat deze patiënten worden blootgesteld aan de risico's van behandeling met glucocorticoïden.

NFN commentaar:

Een aanvullende behandeling met een SGLT2-remmer kan worden overwegen bij patiënten die geen complete proteïnurie remissie

(<0.5 g/dag of EKR <0.5 g/10 mmol kreatinine) bereiken met maximaal getolereerde RAS-blokkade en goedebloeddrukregulatie (<130/80 mmHg). Het bewijs voor effectiviteit van SGLT2-remmers op eindpunten is echter zwak. Bij eensubgroepanalyse van een heterogene groep patiënten met FSGS in de DAPA-CKD studie (randomisatie tussen dapagliflozine enplacebo), was er na een initiële GFR dip een minder snelle GFR daling in de dapagliflozine groep[5].

NFN praktijkadvies:

Overweeg bij patiënten met FSGS zonder nefrotisch syndroom bij persisterende proteïnurie >0.5 g/dag (EKR>0.5 g/10 mmol kreatinine) ondanks maximale RAS blokkade aanvullend te starten met een SGLT2-remmer.

6.1.2 Initiele behandeling van primaire FSGS

KDIGO:

De kans op spontane remissie bij patiënten met primaire FSGS met een nefrotisch syndroom is niet bekend, aangezien deze patiënten veelal worden behandeld met immunosuppressiva. Het is echter algemeen aanvaard dat spontane remissiepercentages >20% bedragen. Patiënten met een nefrotisch syndroom hebben een slechtere nierprognose dan niet-nefrotische patiënten, met een 10-jaars nieroverleving van 57% vs. 92%. Veel observationele studies hebben aangetoond dat therapie- geinduceerde remissie van proteïnurie geassocieerd is met gunstige nieroverlevingspercentages, terwijl patiënten met aanhoudende proteïnurie in hetnefrotische bereik een grotere kans hebben op nierfunctieverlies. Veel studies bij volwassenen met primaire FSGS suggereren dat behandeling met glucocorticoïden de kans op remissie vergroot; gegevens van kinderen zijn vergelijkbaar. Ondanks de inherenterisico's van het gebruik van glucocorticoïden, oordeelt KDIGO dat de schijnbare effectiviteit van deze behandeling en het risico op nierfalen dat gepaard gaat met aanhoudende nefrotische proteïnurie de aanbeveling van prednison als eerstelijnsbehandeling bij volwassen patiënten met primaire FSGS rechtvaardigen.

NFN commentaar:

Het bewijs voor behandeling met prednison bij volwassenen met FSGS is gebaseerd op observationele studies. Er is in feite geenverschil in de initiële behandeling van FSGS en minimal change disease. Het belangrijkste verschil is dat de respons van proteïnurie op prednison bij patiënten met FSGS trager is en vaak onvolledig. Conform het advies bij minimal change disease kan ook bij FSGS een behandeling met intraveneus methylprednisolon een geschikte optie zijn bij patiënten met een acute nierinsufficiëntie of een ernstig nefrotisch syndroom met massaal oedeem. Hierbij kan gekozen worden voor intraveneuze toediening gedurende 3 dagen met 500-1000 mg per dag (afhankelijk van het gewicht van de patiënt zonder oedeem volgens lokaalprotocol, bijvoorbeeld: > 70 kg 1000 mg/gift, 50-70 kg 750 mg/gift, < 50 kg 500 mg/gift).

NFN praktijkadvies:

Overweeg bij patiënten met FSGS met een acute nierinsufficiëntie of een ernstig nefrotisch syndroom met massaal oedeem de behandeling met corticosteroïden te starten met 3 dagen intraveneus methylprednisolon 500-1000 mg volgens lokaal protocol.

Practice Point 6.2.2.1: Suggested dosing schedule for glucocorticoids in the initial treatment of primary FSGS is outlined in Figure 54 below.

Figure 54 | Initial treatment of primary FSGS

KDIGO:

Figuur 54 geeft de initiële startdosis glucocorticoïden aan bij de behandeling van volwassen patiënten met primaire FSGS. Dehoge startdosis van 1 mg/kg prednison is voornamelijk geëxtrapoleerd uit RCT's bij kinderen en is tevens gebruikt in observationele studies bij volwassenen. Vanwege de potentiële toxiciteit van dagelijkse hoge doseringen glucocorticoïden, evalueerde één observationele studie het gebruik van om-de-dag glucocorticoïden bij oudere patiënten met FSGS (meerdere typen) en vond een complete remissiepercentage van ongeveer 44% na 3-5 maanden behandeling, vergelijkbaar met gerapporteerde percentages in studies met prednisondoses van 1 mg/kg/dag.

NFN commentaar:

Er zijn aanwijzingen voor verminderde toxiciteit van een doseringsschema waarbij prednison om-de- dag wordt ingenomen.Prednison om-de-dag was in een gerandomiseerde studie bij kinderen met een relapsing nefrotisch syndroom echter mindereffectief dan de dagelijkse dosering[6]. De NFN werkgroep oordeelt dat de voordelen van een doseerschema om-de-dag niet op tewegen tegen de potentiële nadelen en heeft derhalve een voorkeur voor een prednison dosering eenmaal per dag, aangezien hiermee de meeste studies zijn verricht en omdat dit eenvoudiger is in het gebruik.

NFN praktijkadvies:

Behandel primaire FSGS bij volwassenen bij voorkeur met een dagelijkse hoge dosis prednison 1 mg/kg (maximaal 80 mg).

Practice Point 6.2.2.2: Initial high-dose glucocorticoids should be continued until complete remission isachieved, or as tolerated by patients up to a maximum of 16 weeks, whichever is earlier.

KDIGO:

Bij de behandeling van primaire FSGS dienen glucocorticoïden te worden gebruikt tot remissie is bereikt en daarna te wordenafgebouwd. Om te voorkomen dat het risico op recidief na snelle remissie onnodig wordt verhoogd, is een minimale aanbevolen behandelingsduur vereist. Omgekeerd, aangezien een langere behandeling de kans op remissie mogelijk niet verder verhoogt (ofhet risico op recidief vermindert), is een maximale aanbevolen behandelingsduur vereist om het risico op blootstelling aan glucocorticoïden zonder extra voordelen te verminderen. Eerdere studies suggereerden dat primaire FSGS een steroïd-resistente ziekte is met sombere uitkomsten. Latere observationele studies toonden echter aan dat de respons op behandeling met glucocorticoïden kon worden verbeterd met een hogere initiële dosis en een langere behandelingsduur. De optimale duur vanbehandeling met hoge doses glucocorticoïden bij primaire FSGS bij volwassenen is niet vastgesteld, noch de duur van debehandeling voordat de diagnose steroïd-resistente FSGS wordt overwogen. Toch is het onwaarschijnlijk dat patiënten eenbehandeling met hoge doses prednison voor onbepaalde tijd zullen verdragen. Observationele studies bij volwassen patiënten metminimal change disease hebben aangetoond dat verlenging van een behandeling met hoge doseringen glucocorticoïden tot 16 weken resulteerde in een toename van het remissiepercentage met 10%-25%. Primaire FSGS reageert minder goed dan minimal change disease; daarom is extra therapeutisch voordeel na 16 weken onwaarschijnlijk. Door een maximale duur van behandeling met hoge doses prednison te definiëren als 16 weken, wordt (te) vroeg constateren van therapiefalen en onnodige behandeling met tweedelijns immunosuppressiva, die over het algemeen duurder zijn, vermeden. Op basis van het beschikbare bewijs is hetonzeker of de bijwerkingen van 16 weken behandeling met glucocorticoïden significant ernstiger zijn dan die van de kortere behandelingen en of de bijwerkingen opwegen tegen de voordelen bij primaire FSGS. Daarom zou, naar het oordeel van KDIGO, de maximale duur van behandeling met hoge doses glucocorticoïden 16 weken moeten zijn vanwege de afnemende voordelen en toenemende toxiciteit die gepaard gaan met langere behandelkuren. Van belang is dat patiënten die waarschijnlijk zullen reageren op de therapie over het algemeen een zekere mate van vermindering van proteïnurie vertonen vóór 16 weken, vaak binnen 4-8 weken na aanvang van de behandeling. Als de proteïnurie aanhoudt en er geen tekenen van vermindering zijn, vooral als de patiënt last heeft van bijwerkingen van glucocorticoïden, moet de behandeling met hoge doseringen prednison vóór de 16e week worden stopgezet en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

NFN commentaar:

In een Nederlands observationeel onderzoek werden de lange termijn uitkomsten onderzocht bij 51 patiënten met een primaire FSGS en persisterende proteïnurie na 8 weken hoge dosis prednison[7]. Bij voortgezette behandeling waren er na 16 weken partiële en complete remissies bij resp. 16 en 0 patiënten, en na 24 weken bij resp. 23 en 1 patiënten. Deze gegevens tonen aan dat de respons traag verloopt en dat het uitblijven van een remissie op 16 weken een latere respons niet uitsluit. Een proteïnurie reductie van tenminste 20% na 8 weken prednisonbehandeling was een redelijk goede voorspeller voor een remissie: 23/24 patiënten bereikten later remissies, terwijl 3/10 patiënten met een proteïnurie reductie <20% na 8 weken uiteindelijk remissies bereikten.

Op basis van deze gegevens adviseert de NFN werkgroep bij een proteïnurie reductie <20% na 8 weken hoge dosis prednison een verdere behandeling met calcineurineremmers conform het protocol bij steroïd-resistentie (Paragraaf 6.3) te overwegen.

Patiënten die na 8 weken hoge dosis prednison >20% proteïnurie reductie bereiken, hebben een goede kans op een latere remissie. Indien de proteïnurie reductie snel verloopt en de behandeling goed verdragen wordt, kan de prednison worden voortgezet tot een

complete remissie bereikt is. Bij een trage respons is een langdurige immunosuppressieve behandeling nodig. De hoge dosisprednison leidt dan bij veel patiënten tot onacceptabele bijwerkingen, en calcineurineremmers zijn potentieel nefrotoxisch. Op basis van de vastgestelde gevoeligheid voor immunosuppressie suggereert de NFN werkgroep om de behandeling dan voort tezetten met mycofenolaat mofetil (bij voorkeur op geleide van spiegelbepaling met area under the curve >50mg*h/L), in combinatie met een lagere dosis prednison (0,15mg/kg/dag).

NFN praktijkadvies:

Overweeg om in afwijking van het KDIGO advies patiënten niet standaard gedurende 16 weken met hoge dosis prednison te behandelen maar de duur van de behandeling te laten afhangen van het bereiken van proteïnurie reductie van meer of minder dan 20% na 8 weken behandeling:

– Overweeg bij proteïnurie reductie <20% na 8 weken de behandeling te continueren met calcineurineremmer conform het protocol bij steroïdresistentie.

– Overweeg om bij een snelle reductie van proteïnurie en goede tolerantie van de behandeling de hoge dosis prednison zonodig langer dan 16 weken te continueren totdat complete remissie of maximale proteïnurie reductie bereikt is.

– Overweeg bij een trage respons van de proteïnurie de behandeling na 8 weken hoge dosis prednison te vervolgen met mycofenolaat mofetil in combinatie met prednison 0.15 mg/kg. Voorstel voor de startdosis van mycofenolaat mofetil:2dd1000mg. De NFN werkgroep adviseert om een hoge expositie aan mycofenolaat mofetil na te streven (AUC > 50 mg*h/L) op basis van de verminderde relapse frequentie bij kinderen met een nefrotisch syndroom die behandeld werden met dit middel.

Practice Point 6.2.2.3: Adults with primary FSGS who respond to glucocorticoid treatment should receive glucocorticoids for ≥6 months.

KDIGO:

De optimale duur van glucocorticoïdtherapie is niet bekend. Behandelingsschema's varieerden in verschillende onderzoeken van 4 tot 24 maanden, met gerapporteerde complete en partiële remissiepercentages van respectievelijk 28%–74% en 0%–50%. Eén onderzoek toonde aan dat patiënten die langer dan 16 weken glucocorticoïdtherapie kregen, een veel hoger remissiepercentage hadden van 61% vergeleken met 15% bij patiënten met een behandelingsduur van <16 weken. Evenzo toonde een ander onderzoekaan dat patiënten die hadden gereageerd op glucocorticoïdtherapie een significant langere mediane behandelingsduur van 5,7maanden hadden gekregen. Daarentegen vond een ander onderzoek dat als een patiënt na 6 maanden niet had gereageerd op glucocorticoïden, behandeling langer dan deze duur niet nuttig was. Rekening houdend met de aanzienlijke toxiciteit die gepaard gaat met langdurige glucocorticoïdtherapie, wordt een totale behandelingsduur van 6 maanden voorgesteld. Figuur 54 schetst ook een voorgestelde aanpak voor het afbouwen van glucocorticoïden bij volwassenen met primaire FSGS.

NFN praktijkadvies:

Overweeg bij complete remissie (of partiële remissie zonder verdere afname na 16-24 weken) het volgende afbouwschema voor prednison (conform voorgaande edities van de richtlijn):

– Verminder dosis met 10 mg per 2 weken tot 0,15 mg/kg/dag.

– Vanaf 0,15 mg/kg/dag: verlaag dosis 1 maal per 2-4 weken met 2,5 mg.

– Zorg er voor dat de totale behandelduur tenminste 24 weken bedraagt.

Practice Point 6.2.2.4: In adults with relative contraindications or intolerance to glucocorticoids, alternative immunosuppression with CNIs should be considered as the initial therapy in patients with primary FSGS (Figure 54).

KDIGO:

De bijwerkingen van langdurig gebruik van glucocorticoïden kunnen voor sommige patiënten onaanvaardbaar zijn. Bovendien kunnen patiënten met obesitas, ongecontroleerde diabetes, psychiatrische aandoeningen of ernstige osteoporose een relatieve contra-indicatie voor glucocorticoïden hebben. Idealiter zouden dergelijke patiënten in aanmerking komen voor een alternatieve

behandeling. Er zijn echter geen RCT's die alternatieve immunosuppressiva als eerstelijnsbehandeling hebben onderzocht bij de behandeling van volwassenen met primaire FSGS. Desalniettemin suggereren observationele studies dat CNI's kunnen worden gebruikt om de algehele blootstelling te verminderen of zelfs de noodzaak van glucocorticoïdtherapie te elimineren. Een retrospectieve review van 51 volwassen patiënten met primaire FSGS gebruikte lagere doses prednisolon in combinatie met ciclosporine of azathioprine bij patiënten met obesitas, borderline diabetes of botziekte. De combinatie van een lage dosis prednisolon en azathioprine of ciclosporine resulteerde in hogere gecombineerde percentages van complete en partiële remissie van respectievelijk 80% en 85,7%, vergeleken met een hoge dosis prednisolon alleen (62,5%). Daarnaast toonde een kleine observationele studie aan dat tacrolimus monotherapie bij alle 6 patiënten na 6,5 +/- 5,9 maanden een partiële remissie opleverde, waarbij het gebruik van glucocorticoïden volledig werd vermeden. Bovendien ondersteunen de gunstige resultaten van het gebruik van CNI's bij de behandeling van steroïd-resistente primaire FSGS het gebruik van CNI's als eerstelijnsbehandeling. Figuur 54 schetst een voorgesteld behandelschema voor het gebruik van CNI's als alternatieve eerstelijnsbehandeling voor volwassenen met primaire FSGS. Andere observationele studies die CNI's als eerstelijnsbehandeling voor primaire FSGS onderzochten, overwogen een initiële doses ciclosporine van 3 mg/kg/dag, zonder therapeutische medicatiemonitoring gedurende een gemiddelde duur van 25 maanden, of tacrolimus van 4 mg/dag met eenstreefdalspiegel van 4-7 ng/ml (5-9 nmol/l) gedurende een gemiddelde duur van 13,6 +/- 11,8 maanden.

NFN praktijkadvies:

- **Overweeg bij contra-indicaties voor prednison primair te kiezen voor een calcineurineremmer**
- **Overweeg indien mogelijk de calcineurineremmer te combineren met een lage dosis prednison (0,15mg/kg/d).**

6.3 Speciale situaties

6.3.1 Steroid-resistente primaire FSGS.

KDIGO:

Ciclosporine is in 2 kleine RCT's geëvalueerd op effectiviteit bij volwassen patiënten met een steroïd- resistente (vermoedelijke) primaire FSGS. In 1 studie werd ciclosporine gedurende 6 maanden als monotherapie gebruikt en vergeleken met ondersteunende therapie bij zowel volwassen als pediatrische patiënten met een steroïd-resistent nefrotisch syndroom (incl. MCD en primaire FSGS). De tweede RCT omvatte alleen volwassen patiënten met steroïd-resistent primaire FSGS en vergeleek een 26 wekendurende behandeling met ciclosporine met placebo. Alle patiënten kregen een lage dosis prednison. Remissie werd bereikt bij 60% en 70% van de studiepopulatie die ciclosporine kreeg in de respectievelijke 2 studies. Er zijn geen RCT's die tacrolimus in vergelijkbare settings evalueren. Ongecontroleerde studies suggereren echter dat tacrolimus een alternatief voor ciclosporine kanzijn. Eén ongecontroleerde studie onderzocht het gebruik van tacrolimus als aanvulling op laaggedoseerde glucocorticoïden gedurende 6 maanden bij volwassen patiënten met primaire FSGS en steroïderesistentie, en met ciclosporineresistentie of ciclosporineafhankelijkheid. Complete en partiële remissie trad op bij respectievelijk 40% en 8%, met een gemiddelde tijd tot remissie van ongeveer 3 maanden. Acute reversibele afname van de GFR trad op bij ongeveer 40% van de patiënten. Een andere prospectieve studie evalueerde het gebruik van tacrolimus bij volwassen patiënten met steroïd-resistente primaire FSGS gedurende 48 weken en vond verbeterde algehele remissiepercentages (complete remissie: 38,6%; partiële remissie: 13,6%) meteen gemiddelde tijd tot remissie van 15,2 weken en acute reversibele nefrotoxiciteit van 15,9%.

Naar het oordeel van KDIGO suggereren deze beperkte observationele gegevens, evenals het vergelijkbare werkingsmechanisme van tacrolimus en ciclosporine, dat zowel tacrolimus als ciclosporine gebruikt kunnen worden bij de behandeling van steroïd-resistente primaire FSGS. Aangezien remissies na gebruik van ciclosporine langzaam kunnen optreden en in bepaalde observationele studies tot wel 4-6 maanden kunnen duren, stelt KDIGO voor om een minimale behandelingsduur van 6 maanden te hanteren voordat een patiënt als ciclosporine-resistent wordt bestempeld. KDIGO is van oordeel dat een minimalebehandelingsduur van 6 maanden ook geschikt is voor tacrolimus, aangezien tacrolimus over het algemeen wordt beschouwd als een krachtiger immunosuppressivum met werkzaamheid bij patiënten met ciclosporine-resistente of ciclosporine-afhankelijke aandoeningen. Het is echter niet waarschijnlijk dat een behandelingsduur langer dan 6 maanden de kans op een betere behandelingsrespons verbetert.

NFN commentaar:

In de bovengenoemde kleine, gerandomiseerde studies werden patiënten geïncludeerd met een proteïnurie >3,5g/dag na 6 of 8 weken. De definitie voor steroïd-resistentie die KDIGO nu hanteert (<50% proteïnurie reductie na 16 weken) past beter bij de observatie van een trage respons op prednison die bij de meeste patiënten wordt waargenomen. Ook bij dit herziene criterium voor steroïd-resistent FSGS zijn calcineurineremmers de enige therapie met een aangetoonde effectiviteit.

6.3.2 Behandelschema voor ciclosporine en tacrolimus

Practice Point 6.3.2.1: Treatment of steroid-resistant primary FSGS: Suggested dosing schedule for cyclosporine and tacrolimus (Figure 55).

Figure 55 | Treatment of glucocorticoid-resistant primary FSGS

KDIGO:

Figuur 55 schetst een voorgesteld behandelschema voor volwassen patiënten met steroïd-resistente primaire FSGS. De initiëlestartdosis ciclosporine varieerde in verschillende onderzoeken van 3,5 tot 6 mg/kg/dag, waarbij de meeste begonnen op 5mg/kg/dag. Doses ciclosporine >5,5 mg/kg/dag bleken geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op nefrotoxiciteit. Er was eennog grotere variabiliteit in de streefwaarden voor dalconcentraties, die varieerden van 50 tot 600 ng/ml (42-500 nmol/l). Gezien de kosten van ciclosporine, dosisgerelateerde nefrotoxiciteit en de onwaarschijnlijke situatie dat er dringend therapeutische concentraties nodig zijn, lijkt het redelijk om de behandeling te starten met een lagere dosis en de dosis geleidelijk te verhogen naar de streefwaarden voor dalconcentraties. De meeste studies toonden aan dat remissie kon worden geïnduceerd met dalspiegelsvan 100-225 ng/ml (83-187 nmol/l). Er werd echter opgemerkt dat hogere dalspiegels geassocieerd waren met een groter risico opnefrotoxiciteit. KDIGO is daarom van oordeel dat een streefdalspiegel van 100-175 ng/ml (83- 146 nmol/l) moet worden gebruikt om de voordelen van proteïnuriereductie en het risico op nefrotoxiciteit in evenwicht te brengen. Eén ongecontroleerde studie beschouwde tacrolimus in een initiële dosis van 0,15 mg/kg/dag, met een streefwaarde van 5-10 ng/ml (6-12 nmol/l). Bij deze dosis overschreed de gemiddelde dalspiegel echter de therapeutische doelstelling in de eerste vier weken (10,3-11,8 ng/ml, 12,7-14,6 nmol/l), met waarden in het 25e percentiel aan de bovenkant van de therapeutische doelstellingen (9,2-9,8 ng/ml, 11,4-12,2 nmol/l), wat suggereert dat een lagere dosis wellicht verstandiger is. Aan de andere kant werd in een andere prospectieve studie tacrolimus gestart met 0,1 mg/kg/dag en werden gemiddelde dalspiegels van ongeveer 7 ng/ml (8,7 nmol/l) bereikt. De keuze tussen ciclosporine en tacrolimus hangt afvan diverse factoren, waaronder de beschikbaarheid van het geneesmiddel, de kosten van het geneesmiddel, de mogelijkheid om de geneesmiddelspiegel te controleren, klinische factoren, de voorkeur van de arts en de bekendheid met het geneesmiddel. De kosten van het geneesmiddel spelen mogelijk minder een rol nu er generieke vormen van beide geneesmiddelen beschikbaar zijn. Uit de literatuur over transplantaties blijkt dat tacrolimus een krachtiger immunosuppressief effect heeft dan ciclosporine, hoewel dit niet is gevalideerd in studies naar FSGS bij volwassenen. Cosmetische bijwerkingen zijn doorgaans minder ernstig bij behandeling met tacrolimus. Bovendien is dit medicijn mogelijk acceptabeler voor jonge vrouwelijke patiënten, aangezien patiënten die ciclosporine krijgen een hoger risico lopen op hirsutisme en tandvleeshypertrofie. De incidentie hiervan bedraagt respectievelijk 70% en 30% bij kinderen die langer dan 1 jaar worden behandeld.

NFN commentaar:

De keuze tussen ciclosporine of tacrolimus wordt bepaald door het verwachte bijwerkingenprofiel. Bij de meeste patiënten leidt dit tot een voorkeur voor tacrolimus. De NFN werkgroep adviseert om te doseren op geleide van dalspiegels conform Tabel in figuur 55 en bijwerkingen/toxiciteit. Monitoring op nefrotoxiciteit is van groot belang, en de NFN werkgroep adviseert derhalvedosisreducties van 25- 50% bij kreatininestijging van >30% ten opzichte van baseline. Indien de medicatie goed verdragen wordt, kan de dosis worden verhoogd tot een dalspiegel hoog in de target range wordt bereikt. De respons op een calcineurineremmer moet na 6 maanden worden geëvalueerd. De NFN werkgroep adviseert om de calcineurineremmer te combineren met een lage dosis prednison 0,15mg/kg/d gedurende 6 maanden, en daarna af te bouwen in 2 maanden.

NFN praktijkadvies:

- **Overweeg bij de behandeling van steroïd-resistente FSGS met een calcineurine remmer op basis van bijwerkingenprofiel de**

voorkeur te geven aan tacrolimus.

– Start zowel bij ciclosporine als tacrolimus met de laagste dosering uit de Tabel in Figuur 55 en verhoog de dosis geleidelijk op basis van dalspiegels.

– Reduceer de dosis met 25-50% bij kreatinine stijging >30% ten opzichte van baseline.

– Overweeg alleen als de CNI goed verdragen wordt, mede op basis van klinische respons, de dosis geleidelijk te verhogen tot een dalspiegel hoog in target range wordt bereikt.

– Overweeg indien mogelijk de calcineurineremmer te combineren met een lage dosis prednison (0,15mg/kg/d) gedurende 6 maanden, waarna de prednison in 2-3 maanden geleidelijk wordt afgebouwd.

6.3.3 Duur van de behandeling met een CNI

Practice Point 6.3.3.1: Adults with steroid-resistant primary FSGS who respond to CNI treatment should receive CNIs for a minimum of 12 months to minimize the risk of relapses (Figure 55).

KDIGO:

Hoewel CNI's effectief zijn in het induceren van een remissie bij patiënten met steroïderesistentie, komen recidieven zeer vaak voor na het stopzetten ervan. In één van de RCT's die het effect van ciclosporine bij steroïd-resistente ziekte evalueerden, trad bij 40% van de patiënten een recidief op binnen één jaar en bij 60% binnen 78 weken na stopzetting van ciclosporine. Deze uitkomst werd gerepliceerd in een andere RCT, waarbij 69% van de patiënten binnen 12 maanden na stopzetting van ciclosporine een recidief ervoer. Observationele studies naar ciclosporinebehandeling rapporteerden ook recidiefpercentages variërend van 60% tot 80%. Evenzo werd een hoge incidentie van recidieven gezien bij tacrolimus, waarbij ongeveer 76% van depatiënten een recidief ontwikkelde na stopzetting van het geneesmiddel. Met elk recidief neemt het risico op progressieve CKD toeen patiënten die een nieuwe immunosuppressieve behandeling krijgen, zullen meer worden blootgesteld aan bijwerkingen entoxiciteit van het geneesmiddel. Het is absoluut noodzakelijk dat alle inspanningen worden geleverd om het risico op een recidief te minimaliseren. De optimale duur van de CNI-behandeling, met name ter voorkoming van recidief, is niet vastgesteld bij volwassenpatiënten met steroïd-resistente primaire FSGS. Een RCT vergeleek ciclosporine en cyclofosfamide bij steroïd-afhankelijke en frequent recidiverend idiopathisch nefrotische syndroom bij zowel kinderen als volwassenen, met als primaire uitkomst recidiefvrije overleving. Ciclosporine werd voorgeschreven gedurende 9 maanden en maandelijks met 25% afgebouwd totvolledige stopzetting na 12 maanden. Bij de volwassen populatie was het recidiefpercentage na 24 maanden vergelijkbaar tussendegenen die ciclosporine kregen (50%) en degenen die cyclofosfamide kregen (60%). Langdurige CNI-behandeling is gangbare praktijk bij kinderen met steroïd-resistent nefrotisch syndroom, hoewel de impact van een dergelijke strategie op het voorkomen van terugval, het risico op nefrotoxiciteit of de nierfunctie op de lange termijn niet goed is vastgesteld. Deze beperkte gegevens pleiten voor een veel langere behandelingsperiode met CNI om het risico op recidief te minimaliseren, met name in een situatie waarin het bewijs voor alternatieve immunosuppressieve therapieën schaars is en het risico op recidief aanzienlijk is. Figuur 55 schetst het behandelschema voor steroïd-resistente primaire FSGS, wat suggereert dat therapeutische CNI-niveaus ten minste12 maanden gehandhaafd moeten worden voor patiënten die reageren op de behandeling. De CNI kan daarna geleidelijk worden afgebouwd, afhankelijk van de klinische status en het verdragen van het geneesmiddel. Patiënten in volledige remissie en met tekenen van geneesmiddeltoxiciteit hebben mogelijk een snellere verlaging van de CNI-dosis nodig.

NFN commentaar:

De NFN werkgroep adviseert om bij een adequate daling van proteïnurie tijdens CNI de behandeling voort te zetten tot het laagste niveau van proteïnurie wordt bereikt, en tenminste een jaar te behandelen conform het KDIGO advies. Daarna kan dedosis in een jaar afgebouwd worden tot nul. Bij een toename van proteïnurie gedurende het afbouwen moet de calcineurineremmer weer verhoogd worden tot de dosis waarbij de proteïnurie het laagste niveau bereikte.

NFN praktijkadvies:

Bij behandeling van primaire FSGS met een CNI:

– Continueer de CNI bij adequate daling van proteïnurie totdat het laagste niveau van proteïnurie is bereikt en ten minste

gedurende één jaar.

– Bouw de CNI daarna geleidelijk in één jaar af tot nul.

– Verhoog bij toename van proteïnurie tijdens afbouwen de dosis naar het niveau waarbij laagste niveau van proteïnurie bereikt was.

6.3.4 CNI resistentie of intolerantie

Practice Point 6.3.4.1: Adults who have steroid-resistant primary FSGS with resistance to or intolerance of CNIs should be referred to specialized centers for consideration of rebiopsy, alternative treatment, or enrollment in a clinical trial (Figure 55).

KDIGO:

Er is een gebrek aan bewijsmateriaal voor de behandeling van volwassen patiënten met steroïd- resistente primaire FSGS die intolerant of resistent zijn voor CNI's. KDIGO is van mening dat deze patiënten zeer gespecialiseerde zorg nodig hebben enmoeten worden doorverwezen naar centra met de juiste expertise. Verschillende immunosuppressiva zijn geprobeerd bij idiopathische FSGS bij volwassenen (Figuur 55). De meeste studies zijn echter slecht opgezet, observationeel van aard, hebben een onvoldoende power voor valide conclusies en zijn heterogeen in hun uitkomsten. Bovendien kan aanvullende behandeling bij deze groep patiënten zinloos zijn. Derhalve moeten dergelijke patiënten in gespecialiseerde centra worden geëvalueerd op de noodzaak van verdere immunosuppressie. MMF en hooggedoseerd dexamethason kregen in de KDIGO GN-richtlijn van 2012 een 2C-aanbeveling als alternatief voor patiënten die ciclosporine niet verdragen. Deze aanbeveling was gebaseerd op een RCT waarin ciclosporine werd vergeleken met de combinatie van MMF en dexamethason in hoge doseringen bij kinderen en jongvolwassenen met steroïdresistente FSGS. Er werd geen statistisch significant verschil in remissiepercentages tussen de tweearmen gevonden. Deze studie voldeed echter niet aan de initiële rekruteringsdoelstelling van 500 patiënten en had een ernstig ondermaatse power, met slechts 138 patiënten die uiteindelijk werden gerandomiseerd naar een van beide behandelingen.Inferioriteit van het MMF-regime ten opzichte van ciclosporine kan niet worden uitgesloten. Bovendien waren er aanzienlijke zorgen over het design en de inclusiecriteria. Bij het overwegen van deze kwesties was de KDIGO 2021-werkgroep het erover eens dat het passender zou zijn om het gebruik van MMF en dexamethason in hoge doseringen als klinische aanbeveling te schrappen en dit te beschouwen als een alternatieve behandelingsmogelijkheid wanneer andere therapeutische opties hebben gefaald.

NFN commentaar:

Bij patiënten met een steroïd-resistente FSGS die ook niet responderen op een calcineurineremmer of dit niet verdragen moet de mogelijkheid van een respons op aanvullende immuunsuppressie worden afgewogen tegen de risico's van verdere therapie. De NFN werkgroep adviseert om deze categorie patiënten te verwijzen naar een expertisecentrum. Indien voortgezetteimmuunsuppressie overwogen wordt adviseert de NFN werkgroep laagdrempelig een nieuw nierbiopt te verrichten, onder andereter evaluatie van de chronische schade. Aanvullende therapie moet op individuele basis worden beoordeeld, en is mede afhankelijk van de initiële respons op prednison. Mogelijke behandelingen bestaan uit (combinaties van) pulsen methylprednisolon, plasmaferese, mycofenolaat mofetil en rituximab.

NFN praktijkadvies:

Voor patiënten met een steroïd-resistente FSGS die ook niet responderen op een calcineurineremmer of dit niet verdragen:

– Verwijs patiënt naar een expertisecentrum voor mogelijk aanvullende immunosuppressieve therapie op individuele basis, mede op basis van de initiële respons op prednison.

– Overweeg om de beslissing t.a.v. genetische diagnostiek of een herhaalbiopt samen met dit expertisecentrum te nemen.

6.3.5 Behandeling van een relapse

Practice Point 6.3.5.1: Adults with previous steroidsensitive primary FSGS who experience a relapse can be treated using the same approach as that for adults with relapsing MCD (Figure 47).

Figure 47 | Treatment of FR/SD MCD in adults

KDIGO:

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit voor de behandeling van recidieven bij primaire FSGS. Als de recidieven optreden bij patiënten bij wie de ziekte eerder gevoelig was voor glucocorticoïdtherapie, wordt gesuggereerd dat recidieven op dezelfde manier moeten worden benaderd als recidiverende MCD bij volwassenen (Figuur 47).

NFN commentaar:

De behandelingsopties bij een relapse van steroïd-gevoelige FSGS na initiële remissie komen overeen met minimal change disease. Wij verwijzen daarom naar de betreffende richtlijn.

NFN praktijkadvies:

Behandel een relapse van steroïd-gevoelige FSGS op dezelfde manier als relapses van minimal change disease (zie NFN glomerulonefritis hoofdstuk 5, onderdeel 5.3.1 “treatment of relapses”).

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 van de Logt AE, Rijpma SR, Vink CH, et al. The bias between different albumin assays may affect clinical decision-making. Kidney Int. 2019;95:1514-1517. https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.01.042

3 Malakasioti G, Iancu D, Milovanova, et al for A for CNI in Monogenic SRNS Study Investigators. A multicenter retrospective study of calcineurin inhibitors in nephrotic syndrome secondary to podocyte gene variants.Kidney Int. 2023;103:962-972. https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.02.022

4 Tato AM, Carrera N, García-Murias M, et al. Genetic testing in focal segmental glomerulosclerosis: in whom and when? Clin Kidney J. 2023;16:2011-2022. https://doi.org/10.1093/ckj/sfad193

5 Wheeler DC, Jongs N, Stefansson BV, et al for DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Safety and efficacy of dapagliflozin in patients with focal segmental glomerulosclerosis: a prespecified analysis of the dapagliflozin and prevention ofadverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial. Nephrol Dial Transplant. 2022;37:1647-1656. https://doi.org/10.1093/ndt/gfab335

6 Yadav M, Sinha A, Khandelwal P, et al. Efficacy of low-dose daily versus alternate-day prednisolone in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. Pediatr Nephrol. 2019;34:829-835. https://doi.org/10.1007/s00467-018-4071-7

7 Rood IM, Bavinck A, Lipska-Zięt̨kiewicz BS, et al. Later Response to Corticosteroids in Adults With Primary Focal Segmental Glomerular Sclerosis Is Associated With Favorable Outcomes. Kidney Int Rep. 2021;7:87-98. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.10.016

Tabellen en figuren

Tabellen en figuren richtlijn

Bijlagen

grafiek (228 KB) **0**

fsgs (264 KB) 0

Tabellen-en-Figuren (3 MB) 0