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: 05-11-26 16:26
Inititatiefnemer: NFN
Autorisatiedatum: 2023-01-01
Geautoriseerd door:

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

Gebaseerd op hoofdstuk 3 “membranous nephropathy” van KDIGO glomerular diseases uit 2021.

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***)

Samenstelling werkgroep

Auteurs

Mw. dr. A (Anne-Els) van de Logt (Anne-Els.vandeLogt@radboudumc.nl)

Prof. dr. JFM (Jack) Wetzels (Jack.wetzels@radboudumc.nl)

Verantwoordelijk lid van de Richtlijnencommissie NFN

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

Belangenverklaringen

Geen belangenverstrengeling.

Samenvatting

Algemeen

Diagnosis

Practice point 3.1.1: A kidney biopsy is not required to confirm the diagnosis of membranous nephropathy (MN) in patients with nephrotic syndrome and a positive anti-PLA2R antibody test.

Onderbouwing

De aanwezigheid van anti-PLA2R antistoffen (aPLA2Rab) in het bloed is voldoende voor het stellen van de diagnose membraneuze nefropathie (MN). De richtlijn geeft wel aan dat er situaties zijn waarin wel een nierbiopsie moet overwogen, met name om andere oorzaken van onverwacht nierfunctieverlies op te sporen.

Commentaar

Het is goed om te weten dat bij patiënten met een door aPLA2Rab veroorzaakte MN in de vroege fase antistoffen in het bloed kunnen ontbreken.

Bij atypische presentatie, atypisch beloop en/of onvoldoende respons op gebruikelijke therapie is er wel een indicatie voor een nierbiopt, dat andere relevante informatie kan opleveren:

- *de aanwezigheid van IgA, IgM en met name C1q in de deposities is suggestief voor een onderliggende systeemziekte*
- *de aanwezigheid van subendotheliale en mesangiale deposities suggereert een secundaire oorzaak*
- *tubulo-reticulaire inclusies in het endotheel passen bij SLE*
- *een toename van endocapillaire cellen past bij maligniteit.*
- *soms zijn de deposities segmentaal aanwezig, dit is typerend voor MN geassocieerd met NELL1*
- *tubulaire basaalmembraan deposities voor IgG is zeldzaam bij primaire MN, maar wordt in de context van SLE vaker gezien.*
- *Alle nierbiopten van patiënten met MN dienen beoordeeld te worden met elektronen microscopie inclusief een PLA2R kleuring waarbij het de voorkeur verdient om de beoordeling en aanvullende kleuring in een expertisecentrum te laten verrichten.*

Practice point 3.1.2: Patients with MN should be evaluated for associated conditions, regardless of whether anti-PLA2R antibodies and/or anti-THSD7A antibodies are present or absent (Figure 29).

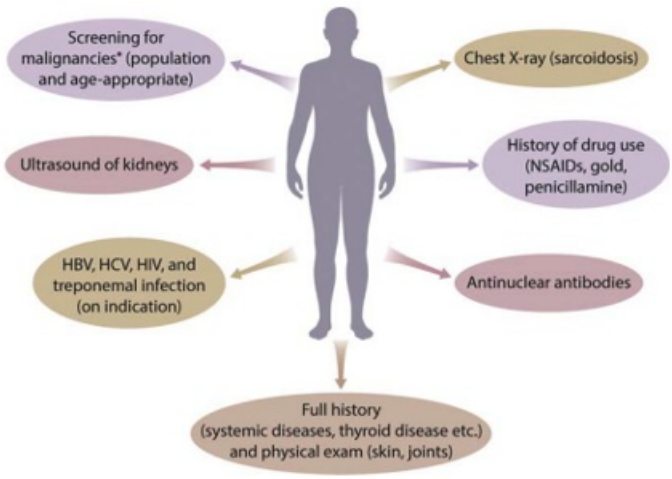


Figure 29 | Evaluation of patients with MN for associated conditions. Patient with MN should be evaluated for associated conditions, independent of the presence or absence of anti-PLA2R antibodies or anti-THSD7A antibodies. *Varies per country; the yield of cancer screening is not very high, especially in younger patients. Many centers will perform chest X-ray or computed tomography (CT) scan, look for iron deficiency, and require the patients to participate in the national screening program for breast and colon cancer; a prostate-specific antigen (PSA) test is done in adult males aged >50–60 years. HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Onderbouwing

Anti-PLA2R antistoffen zijn specifiek voor de diagnose MN. Maar de aanwezigheid van deze antistoffen maakt het niet mogelijk

om met voldoende zekerheid onderscheid te maken tussen een primaire MN of een secundaire MN. Met name bij patiënten met een hepatitis B/C en sarcoïdose zijn aPLA2Rab aangetoond. Hepatitis B en C serologie en een X-thorax behoren dan ook in Nederland tot de routine aanbevolen screening. HIV en lues serologie alleen op indicatie.

Het is bekend dat er een associatie is tussen MN en een onderliggende maligniteit. Ook bij patiënten met MN en positieve aPLA2Rab zijn maligniteiten aangetoond, alhoewel de studies suggereren dat dit waarschijnlijk meestal berust op een toevallige associatie en niet op causaliteit. Toch adviseert de richtlijn om bij patiënten met aPLA2Rab positieve MN de gebruikelijk screening aan te houden (naast de bovengenoemde X thorax, ook PSA bij mannen > 50 jaar, deelname bevolkingsonderzoek, en eventueel aanvullend onderzoek op basis van gevonden lab-afwijkingen zoals ijzergebrek).

Commentaar

De richtlijn benoemt ook THSD7A antistoffen. Alhoewel de initiële studie een associatie met maligniteiten suggereerde [1], werd dit in een andere studie niet bevestigd[2]. Het is overigens zeker zo dat bij sommige patiënten met THSD7A antistoffen er een causaal verband lijkt te zijn, met name in die gevallen waarbij de tumorcellen THSD7A tot expressie brengen[3]. Het is daarom goed om bij patiënten met een THSD7A positieve MN extra bedachtzaam te zijn.

Na het tot stand komen van de richtlijn zijn in korte tijd veel nieuwe antigenen/antistoffen ontdekt. De klinische relevantie is nog onvoldoende onderzocht en op dit moment ontbreekt de betekenis hiervan voor de klinische praktijk omdat de antistoffen niet kunnen worden aangetoond met een commerciële test. Een aantal van deze nieuwe antigenen kan met een histologische kleuring worden aangetoond maar ook deze kleuringen zijn niet routinematig beschikbaar.

Op dit moment zou alleen een histologische kleuring van het nierbiopt voor het antigeen NELL1 van klinische relevantie kunnen zijn [4]. Patiënten met NELL1 geassocieerde MN hebben in het bloed antistoffen tegen het antigeen. Bijzonder is wel dat deze antistoffen van de IgG1 subklasse zijn, en niet van de IgG4 subklasse zoals aPLA2Rab. Bij patiënten met een NELL1 geassocieerde MN is vaak sprake van een secundaire vorm, hetzij op basis van een maligniteit[4], hetzij op basis van het gebruik van supplementen (liponzuur [5] of inheemse medicijnen behorend tot de groep van de kwikbevattende ayurvedische of Siddha medicijnen[6]). Op dit moment is routinematige kleuring van een nierbiopt voor NELL1 helaas nog niet beschikbaar. Naar verwachting zullen de adviezen t.a.v. bepaling van antigenen/antistoffen op korte termijn aangepast moeten worden.

Prognosis

Practice point 3.2.1 In patients with MN, use clinical and laboratory criteria to assess the risk of progressive loss of kidney function (Figuur 30).

Low risk	Moderate risk	High risk	Very high risk
• Normal eGFR, proteinuria <3.5 g/d and serum albumin >30 g/l OR • Normal eGFR, proteinuria <3.5 g/d or a decrease >50% after 6 months of conservative therapy with ACEi/ARB	• Normal eGFR, proteinuria >3.5 g/d and no decrease >50% after 6 months of conservative therapy with ACEi/ARB AND • Not fulfilling high-risk criteria	• eGFR <60 ml/min/1.73 m^{2}* and/or proteinuria >8 g/d for >6 months OR • Normal eGFR, proteinuria >3.5 g/d and no decrease >50% after 6 months of conservative therapy with ACEi/ARB AND at least one of the following: • Serum albumin <25 g/l† • PLA2Rab >50 RU/ml‡ • Urinary α_1 -microglobulin >40 µg/min • Urinary IgG >1 µg/min • Urinary β_2-microglobulin >250 mg/d • Selectivity index >0.20§	• Life-threatening nephrotic syndrome OR • Rapid deterioration of kidney function not otherwise explained

Figure 30 | Clinical criteria for assessing risk of progressive loss of kidney function. eGFR and PCR are used in routine clinical care. Other biomarkers may not be available in all centers; this table provides an overview of useful biomarkers. *Most studies have used serum creatinine (SCr) values to guide management, and SCr values >1.5 mg/dl (133 µmol/l) are often used to define kidney insufficiency. An eGFR value of 60 ml/min per 1.73 m^2 defines kidney insufficiency in a young adult. It is important to realize that eGFR decreases with age, and an SCr value of 1.5 mg/dl (133 µmol/l) reflects an eGFR of 50 ml/min per 1.73 m^2 in a 60-year-old male patient and 37 ml/min per 1.73 m^2 in a 60-year-old female patient. Thus, when using eGFR in risk estimation, age should be taken into account. †Serum albumin should be measured by BCP or immunometric assay. ‡Cutoff values are not validated. Anti-PLA2R antibodies should be measured at 3-to-6-month intervals, the shorter interval being performed in patients with high anti-PLA2R antibodies levels at baseline. Changes in anti-PLA2R antibodies levels during follow-up likely add to risk estimation. Disappearance of anti-PLA2R antibodies precedes clinical remission and should lead to refraining from additional therapy. Detailed data are lacking. §Selectivity index is calculated as clearance of IgG/clearance of albumin. ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; BCP, bromocresol purple; eGFR, estimated glomerular filtration rate; IgG, immunoglobulin G; PLA2Rab, antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor.

Risk assesment op baseline

Commentaar

In figuur 30 van de richtlijn wordt een indeling gemaakt van patiënten in risico categorieën op basis van "baseline" kenmerken. De richtlijn geeft duidelijk aan dat een individuele patiënt niet altijd alle kenmerken heeft van één risicocategorie. Risicostratificatie moet gezien worden als een gradueel proces, met veel overlap. In de ideale situatie zou er een risico-calculator beschikbaar moeten zijn die een risico score maakt op basis van verschillende biomarkers. Voor sommige biomarkers zijn er validatie studies gedaan en afkapwaarden gedefinieerd. Voorbeelden zijn proteïnurie van > 8 g/dag gedurende meer dan 6 maanden[7], een verhoogde uitscheiding van β2m en α1m in de urine[8]. De AUC van deze biomarkers is echter nog verre van ideaal, met AUC's geschat op 0.70-0.80.

In de KDIGO richtlijn wordt een cutoff aPLA2Rab titer van 50 U/ml gehanteerd om zogenaamd 'high risk' te definiëren. Deze cutoff is niet gevalideerd, en recente studies suggereren dat de titer van aPLA2Rab na correctie voor proteïnurie en nierfunctie nauwelijks nog voorspellende waarde heeft. Onderzoek van het Radboudumc suggereert dat een titer > 150 RU/ml meer past bij hoog risico, met nog steeds wel een kans op een spontane remissie van 20-25%[9]. Bij een recidief MN worden vaker lage aPLA2Rab titers gezien en moeten andere variabelen zeker worden meegewogen om tot een juiste risico inschatting te komen. Indien een ELISA test niet in het eigen centrum beschikbaar is deze test in meerdere centra worden bepaald (waaronder bij Sanquin).

Risk assesment gedurende follow-up

Onderbouwing

De richtlijn adviseert voor alle patiënten met MN en behouden nierfunctie een observatieperiode van 6 maanden met maximaal conservatieve therapie. Het beloop in deze 6 maanden moet worden meegewogen bij de risico stratificatie. Een voorbeeld is de bovengenoemde proteïnurie cutoff waarde. Indien in de observatie periode de proteïnurie daalt tot onder de 4 gram/dag, of > 50 % daalt ten opzichte van baseline moet een afwachtend beleid worden voortgezet. Indien er sprake is van achteruitgang van nierfunctie, toegeschreven aan de MN, dan is er sprake van een zeer hoog risico, en moet behandeling met immunosuppressie worden gestart.

Commentaar

De richtlijn geeft aan dat immunosuppressie kan worden gestart als er gedurende > 6 maanden sprake is van proteïnurie > 4 gram/24

uur. De meeste artsen starten met immuunsuppressieve therapie al kort na 6 maanden conservatieve therapie, met als argumentatie dat een nefrotisch syndroom op zichzelf ook bijwerkingen heeft. De RLC acht een langer afwachtend beleid gerechtvaardigd zeker als er sprake is van een matig ernstig nefrotisch syndroom omdat spontane remissies ook nog 12-36 maanden na initiële presentatie voorkomen.

Het beloop in deze fase van conservatieve therapie draagt bij aan betere risico-inschatting. Met name veranderingen in proteïnurie, serum albumine, en nierfunctie zijn relevant. Ook een herhaalde meting van de uitscheiding van laagmoleculaire eiwitten kan helpen bij de risicoschatting[10]. In Figuur 30 staan de afkapwaarden voor de laagmoleculaire eiwitten vermeld. Zoals hierboven besproken heeft een eenmalige meting van aPLA2Rab weinig prognostische waarde. Aanvullend onderzoek zal moeten aantonen of veranderingen in aPLA2Rab titers tijdens follow-up wel een bruikbare prognostische biomarker zijn.

Treatment

Practice point 3.3.1: Considerations for treatment of patients with primary MN:

- **All patients with primary MN and proteinuria should receive optimal supportive care.**
- **Immunosuppressive therapy should be restricted to patients considered at risk for progressive kidney injury (Figure 31).**

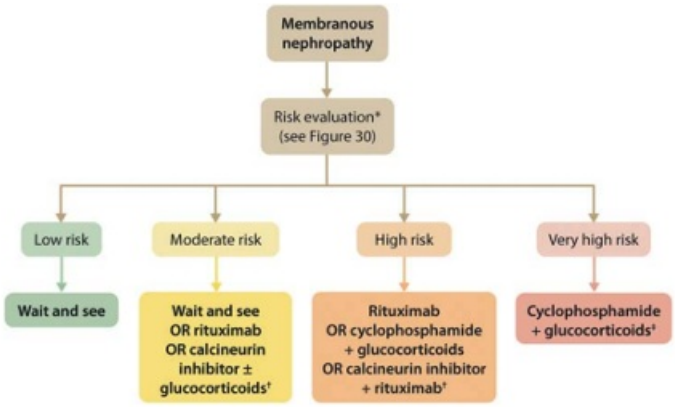


Figure 31 | Risk-based treatment of MN. *See Practice Point 3.2.1 and Figure 30 for a detailed description of risk evaluation. †Calcineurin inhibitor (CNI) monotherapy is considered less efficient. Treatment with CNI for 6–12 months with rapid withdrawal is associated with a high relapse rate. Still, its use may be considered in patients with normal eGFR and moderate risk of progression, since many of these patients will develop a spontaneous remission. The use of CNI will shorten the period of proteinuria. In patients with high risk of progression, addition of rituximab after 6 months of treatment with CNI is advised, with the possible exception of patients with documented disappearance of anti-PLA2R antibodies after CNI treatment. †There is insufficient evidence that rituximab used in standard doses prevents development of kidney failure. If eGFR falls below 50 ml/min per 1.73 m^2, the doses of cyclophosphamide should be halved. In patients who do not tolerate or can no longer use cyclophosphamide, rituximab could be offered. Consultation with an expert center is advised. eGFR, estimated glomerular filtration rate; MN, membranous nephropathy; PLA2R, M-type phospholipase A2 receptor.

Cyclophosphamide (cyclical)	• Methylprednisolone 1 g i.v. for 3 consecutive days at start of month 1, 3, and 5 • Prednisone 0.5 mg/kg/d in months 1, 3, and 5 • Cyclophosphamide 2.5 mg/kg/d in months 2, 4, and 6‡
Cyclophosphamide (continuous)	• Methylprednisolone 1 g i.v. for 3 consecutive days at start of month 1, 3, and 5 • Prednisone 0.5 mg/kg/d every other day in months 1–6, with taper thereafter • Cyclophosphamide 1.5 mg/kg/d in months 1–6‡
Rituximab	• Rituximab 1 g i.v. administered twice within 2 weeks* • Rituximab 375 mg/m^2 given 1–4 times at weekly intervals
Tacrolimus	• Tacrolimus 0.05–0.1 mg/kg/d, target trough level 3–8 ng/ml (3.7–9.9 nmol/l), duration 12 months†
Cyclosporine	• Cyclosporine 3.5 mg/kg/d, target trough level 125–225 ng/ml (104–187 nmol/l)†

Figure 32 | Commonly used treatment regimens for patients with MN. Mycophenolate mofetil is not discussed. The KDIGO 2012 guideline argued against the use of MMF monotherapy in patients with MN. This still holds and is based on the results of 1 RCT.[172] In this study of 36 patients, MMF monotherapy for 12 months did not increase remission rate (37% vs. 41%). MMF in combination with glucocorticoids, is more effective. Small RCTs compared MMF and glucocorticoids with either alkylating agents[173,174] or CNI.[168,175] In these studies, all with relative short follow-up, remission rates were comparable. A study using historical controls and comparing MMF with cyclophosphamide also reported similar remission rates. However, relapse rate within 24 months of follow-up was markedly higher in MMF-treated patients.[176] A more detailed evaluation showed that immunologic remissions were less likely to occur with MMF.[177] The dose of MMF could be the most relevant variable; studies in LN have used higher dosages (3 g vs. 2 g), and in patients with SSNS, relapse rate was lower in patients with higher drug concentrations.[178] 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 specified otherwise. ‡Recent studies have used i.v. cyclophosphamide. These studies included patients with maintained eGFR. There are no RCTs evaluating the efficacy of i.v. cyclophosphamide on kidney endpoints. Older RCTs using i.v. cyclophosphamide that included patients with deteriorating eGFR were negative.[170,171] Intravenous cyclophosphamide might be considered in patients with normal eGFR, in whom the lowest possible cumulative dose of cyclophosphamide should be used (previous use of cyclophosphamide, patients with wishes to bear children) or in countries where p.o. cyclophosphamide is not available. *Consider repeating after 6 months in patients with persistent NS, stable eGFR, especially if anti-PLA2R antibodies remained positive. †Cyclosporine and tacrolimus are often given in combination with prednisone in a dose of 10 mg/d. After 4 months, withdrawal if no response; after 12 months, consider tapering to lower levels. There are few trials that have compared the dose and duration of CNI therapy. Yuan *et al.* compared 6 months versus 24 months of tacrolimus and prednisone.[169] Remission rates after 6 months were comparable (18/20 versus 18/22), however persistent remission after 24 months was observed in only 9/18 patients treated for 6 months versus 18/18 patients treated for 24 months. A meta-analysis confirmed high remission and high relapse rates. These findings can be discussed with the patient while agreeing on the duration of therapy. MN, membranous nephropathy; PLA2R, M-type phospholipase A2 receptor.

Onderbouwing

Immunosuppressieve therapie moet alleen gegeven worden aan patiënten met een risico op toekomstig nierfunctieverlies.

Practice point 3.3.2: Immunosuppressive therapy is not required in patients with MN, proteinuria < 3.5 g/d, serum albumin > 30 g/l by bromocresol purple (BCP) or immunometric assay, and eGFR > 60 ml/min per 1.73 m^2.

Onderbouwing

Dit zijn patiënten zonder nefrotisch syndroom waarbij adequate follow-up volstaat. Bij ontstaan van een nefrotisch syndroom moet weer een risicoschatting worden gemaakt.

Practice point 3.3.3 Immunosuppressive therapy is not required in patients with MN, nephrotic syndrome, and normal eGFR, unless at least one risk factor for disease progression is present or serious complication of nephrotic syndrome (e.g. AKI, infections, thromboembolic events) have occurred.

Commentaar

Het beleid bij patiënten met MN wordt bepaald door de risico-inschatting enerzijds, maar ook door voorkeur van de patiënt (en de ervaring van de dokter). Bij patiënten met een nefrotisch syndroom zonder risicokenmerken (moderate risk) kan gekozen worden voor een afwachtend beleid, maar ook voor behandeling met therapie zoals rituximab of tacrolimus, waarbij de behandeling met tacrolimus gecombineerd kan worden met prednison (lage dosering). Deze combinatie is met name gegeven in Aziatische studies maar de meerwaarde van prednison is niet bewezen zodat de RLC de voorkeur geeft aan een behandeling met tacrolimus monotherapie.

Tacrolimus is overigens mogelijk minder effectief bij patiënten met hoge aPLA2Rab titers op baseline (> 150 RU/ml)[11]. Omdat het risico op progressie bij patiënten met moderate risk relatief beperkt is, is er bij patiënten met moderate risk geen plaats voor behandeling met cyclofosfamide gedurende 6 maanden.

Het is terecht dat de richtlijn geen keuze maakt, omdat er geen bewijs is voor verschillen in effectiviteit tussen de verschillende strategieën. De RLC wil daarbij benadrukken dat bij patiënten met moderate risk, met behouden nierfunctie en behandelbaar nefrotisch syndroom, een afwachtend beleid dus overwogen kan en mag worden. Als gekozen wordt voor een behandeling, dan wordt de keuze bepaald door de bijwerkingen en bijvoorbeeld ook de mogelijkheid tot het staken van de therapie. In de covid-19 pandemie had behandeling met rituximab beperkingen, onder andere door de verminderde respons op vaccinaties. Een kortdurende behandeling met

cyclofosfamide zou mogelijk nog wel een optie kunnen zijn bij patiënten met moderate risk en aantoonbare antistoffen (zie verderop). In het geval van MN zonder aantoonbare aPLA2Rab is het niet mogelijk om de behandeling te verkorten, en is er enkel plaats voor cyclofosfamide in de (very) high-risk populatie.

De KDIGO richtlijn bespreekt niet hoe patiënten met een moderate risico, die na 6 maanden onvoldoende respons op tacrolimus of rituximab tonen, moeten worden behandeld. Daarbij gaat het in eerste instantie om de klinische respons. Na verdwijnen van aPLA2Rab is er vaak een vertraging in de klinische respons welke kan variëren, maar meestal 3 tot 6 maanden achterloopt. Indien er geen klinische respons optreedt bij persisterend negatieve aPLA2Rab dan dienen de aPLA2Rab vervolgd te worden, en dient een nieuw nierbiopt te worden overwogen wanneer deze negatief blijven. Wanneer er sprake is van een fraaie klinische respons (e.g. < 1 gram/24 uur) en persisterende negatieve aPLA2Rab dient eventuele immuunsuppressie afgebouwd te worden en verder een conservatief beleid gevoerd te worden.

Patiënten met moderate risk met onvoldoende respons na 6 maanden behandeling met tacrolimus monotherapie of rituximab dienen volgens de RLC in principe beschouwd te worden als hoog-risico patiënten en suggereert om dergelijke patiënten verder te behandelen conform de schema's voor hoog-risico patiënten. Dit betekent dat patiënten die behandeling zijn gestart met tacrolimus bij onvoldoende response na 6 maanden additionele therapie dienen te krijgen in de vorm van rituximab of cyclofosfamide. Patiënten die gestart zijn met rituximab dienen na 6 maanden een tweede reeks rituximab te ontvangen.

De richtlijn beschouwt een thrombo-embolisch event als een hoog risico kenmerk. Dit is vaak het geval, maar omdat deze patiënten al behandeld worden met anticoagulantia is het maar zeer de vraag of immuunsuppressie altijd al gestart moet worden. De RLC suggereert om ook in deze gevallen een observatieperiode aan te houden om het spontane beloop te kunnen evalueren.

Recommendation 3.3.1 For patients with MN and at least one risk factor for disease progression, we recommend using rituximab or cyclophosphamide and alternate months glucocorticoids for 6 months, or CNI-based therapy for ≥ 6 months, with the choice of treatment depending on risk estimate (Figure 30 and Figure 31) (*1B*).

Onderbouwing

Deze aanbeveling voor hoog-risico patiënten vervangt de aanbeveling uit de KDIGO richtlijn uit 2012. In de oude richtlijn kreeg behandeling met cyclofosfamide de voorkeur omdat dat de enige bewezen behandeling was die nierschade voorkomt. Hoewel er nog steeds geen direct bewijs is van de effectiviteit op voorkomen van nierfalen zijn er voldoende aanwijzingen voor effectiviteit van rituximab en calcineurine remmers (tacrolimus, ciclosporine) op het optreden van remissie van de proteïnurie als surrogaat marker. De bijwerkingen van cyclofosfamide wegen dan in belangrijke mate mee. De richtlijn geeft ook aan dat er verschillen in beleid zullen zijn afhankelijk van regio, vergoeding e.d. Bij de overweging om te starten met immunosuppressieve therapie dient wel rekening gehouden te worden met de leeftijd van patiënt en de levensverwachting.

Voor patiënten met een sterk verhoogd risico (de facto achteruitgang van nierfunctie of onbehandelbaar nefrotisch syndroom) blijft cyclofosfamide de eerste en enige keuze van therapie.

Commentaar

Voor patiënten met een hoog risico kan een keuze worden gemaakt uit een van de beschikbare therapieën. Hierbij moet in overleg met de patiënt een afweging worden gemaakt tussen de effectiviteit en de bijwerkingen.

Bij het maken van de keuze kan rekening gehouden worden met de volgende punten:

- *Er is geen verschil in het optreden van remissies tussen monotherapie met calcineurine remmers (CNI), of behandeling met rituximab. Wel is er na abrupt staken van de CNI een heel grote kans op een recidief. In de praktijk betekent dit dat behandeling met een CNI langzaam moet worden afgebouwd, en dat bij persisteren van proteïnurie of een recidief aanvullende behandeling met rituximab of cyclofosfamide is aangewezen.*
- *Rituximab is niet heel effectief, ongeveer 35% van de patiënten reageert niet op deze behandeling.*
- *Cyclofosfamide is effectiever, maar gaat gepaard met meer bijwerkingen.*
- *De ontdekking van aPLA2Rab heeft onze inzichten in de behandeling vergroot. Inmiddels is wel duidelijk dat de effectiviteit van rituximab bepaald wordt door de hoogte van de antistof titers. Met name als de aPLA2Rab titer > 150 RU/ml is, is de respons op rituximab teleurstellend (ongeveer 40%). Daarentegen is cyclofosfamide behandeling gedurende 6 maanden ook bij patiënten met hoge antistof titers nog effectief[12].*

Bij het schrijven van de KDIGO richtlijn in 2021 waren gegevens over de betekenis van aPLA2Rab bij de behandeling nog niet voorhanden. Duidelijk was al wel dat een immunologische remissie een voorwaarde is voor een klinische remissie. Inmiddels is er een

studie die aantoont dat een behandeling met cyclofosfamide aangepast aan de antistof respons bijdraagt aan een meer verantwoord gebruik van cyclofosfamide. In een studie waarin hoog-risico patiënten met aPLA2Rab geassocieerde ziekte werden behandeld met cyclofosfamide/prednison op geleide van de aPLA2Rab respons, kon de behandeling in ongeveer 40% van de patiënten worden verkort tot 8 weken (van de Logt, Kidney International Reports 2022, in press: https://doi.org/10.1016/j.ekir.2022.12.003).

Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen of op dezelfde manier behandeling met rituximab of tacrolimus kan worden vervolgd. De effectiviteit van combinatietherapie zal ook nog moeten worden onderzocht.

De richtlijn onderstreept dat patiënten die niet reageren op de standaard therapie in aanmerking komen voor experimentele therapie in overleg met expertisecentra.

Aanvullende RLC practice points initial immunosuppressive therapy bij hoog-risico patiënten:

- *Indien er na 6 maanden conservatieve therapie sprake is van een aanhoudend nefrotisch syndroom met een low risk of moderate risico profiel verdient het aanbeveling om langer af te wachten (gedurende totaal maximaal 24-36 maanden). De RLC wil benadrukken dat ook veel patiënten met een high-risk profiel in aanmerking komen voor een afwachtend beleid. Een eenmalige meting van een risicofactor heeft daarbij een beperkte prognostische waarde[8,9].*
- *Monotherapie tacrolimus is vooral geschikt:*
  - *bij patiënten met een eGFR > 60 ml/min/1.73 m ² en met name bij patiënten met hoog infectierisico zoals patiënten die niet gevaccineerd zijn tegen covid-19 en bij patiënten met een actuele/nabije zwangerschapswens.*
  - *kan overwogen worden in een vroege fase van het nefrotisch syndroom bij een laag albumine (<20 g/l) en/of ernstige symptomen van het nefrotisch syndroom.*
  - *is vermoedelijk minder effectief bij hoge aPLA2Rab titers (>150 RU/ml) [11].*
  - *voorwaarde voor continueren van de behandeling is dat het kreatinine minder dan 20% stijgt na het starten van dit middel en de aPLA2Rab na 6 maanden verdwenen zijn. Als dit niet het geval is dient rituximab 1000 mg iv te worden toegevoegd en de tacrolimus in 3 maanden tijd te worden afgebouwd.*
- *Rituximab is met name geschikt:*
  - *bij patiënten met een aPLA2Rab titer < 150 RU/ml.*
  - *bij patiënten met een toekomstige zwangerschapswens (waarbij het advies is om tenminste 1 jaar na de rituximab niet zwanger te raken).*
- *Cyclofosfamide in combinatie met prednison:*
  - *is de behandeling van eerste keus bij patiënten met hoge aPLA2Rab titers (>150 RU/ml) en/of veel risicofactoren voor progressie, waarbij bij voorkeur in overleg met een expertisecentrum de duur van de behandeling op geleide van de aPLA2Rab kan worden aangepast. Vooral bij jonge vrouwen met hoge aPLA2Rab titers en (mogelijk toekomstige) zwangerschapswens kan het aantrekkelijk zijn om de behandeling met cyclofosfamide eventueel in combinatie met rituximab op geleide van aPLA2Rab zo kort mogelijk te maken om vruchtbaarheid zo min mogelijk te beïnvloeden.*

Practice Point 3.3.4: Longitudinal monitoring of anti-PLA2R antibody levels at 6 months after start of therapy may be useful for evaluating response in patients with MN, and can be used to guide adjustments to therapy (Figure 33).

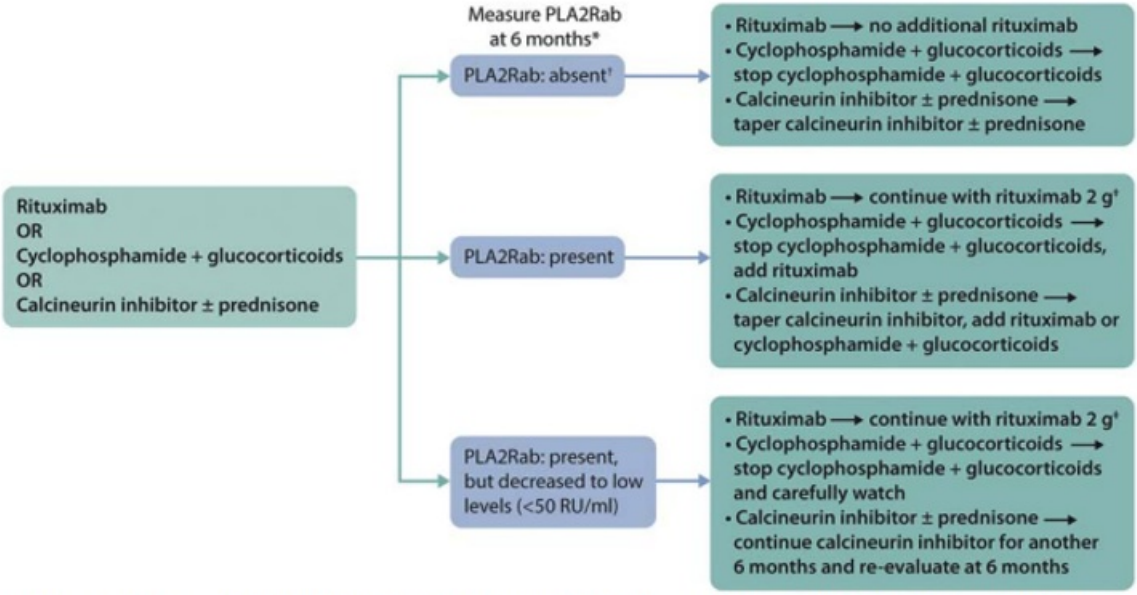


Figure 33 | Immunologic monitoring in MN after start of therapy. See text for current treatment schedules. Note: The cumulative dose of cyclophosphamide should not exceed 36 g in view of the risk of malignancy (Chapter 1). To stay on the safe side, we usually limit the cumulative dose to 25 g (in an 80 kg male: 6 months cyclical cyclophosphamide at a dose of 2.5 mg/kg/d equals 18 g and 6 months daily cyclophosphamide at a dose of 1.5 mg/kg/d equals 22 g). Lower doses (maximum 10 g) must be used in patients who wish to conceive. CNI are unlikely to induce late immunologic remission; in patients with persistent anti-PLA2R antibodies, these drugs may be used in combination with rituximab. B cell depletion is insufficient to judge the efficacy of rituximab therapy; extra doses may be considered even if B cells in the peripheral blood are absent or very low. However, in these patients, consultation with an expert center is advised. eGFR should be stable; if not, then it is always necessary to evaluate for other causes, and if eGFR decrease is attributed to MN activity, always provide additional therapy. *Some centers will measure anti-PLA2R antibodies at month 3, and adapt treatment at that time. In most patients, response occurs within 3 months after start of therapy. †A negative immunofluorescence test indicates immunologic remission. If measured by enzyme-linked immunosorbent assay, a cutoff value of 2 RU/ml should be used to define complete immunologic remission. ‡Retreatment with rituximab should be given similarly to the initial treatment with 1 or 2 infusions of 1 g rituximab each administered 2 weeks apart.[182] CNI, calcineurin inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; MN, membranous nephropathy; PLA2Rab, antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor.

Commentaar

Op het moment van schrijven van de KDIGO richtlijn in 2021 waren hier nog geen data over. Inmiddels is duidelijk dat het herhaald meten van antistoffen kan bijdragen aan het optimaliseren van de behandeling. In het algemeen is het streven het bereiken van een immunologische remissie. Het is belangrijk te vermelden dat een ELISA titer van 2-14 RU/ml niet beschouwd kan worden als een complete immunologische respons. De RLC adviseert daarom een immunofluorescentie (IFT) test aan welke negatief dient te worden of te streven naar een ELISA titer < 2 RU/ml.

Incidenteel zijn er patiënten met een duidelijk dissociatie tussen immunologische en klinische respons (klinische remissie met persisterende antistoffen). In deze gevallen is de klinische respons leidend.

In Figuur 33 staat aangeven dat na verdwijnen van aPLA2Rab na 6 maanden behandeling met tacrolimus +/-prednison, kan worden overwogen om de tacrolimus (en prednison) af te bouwen. De RLC suggereert om de behandeling met tacrolimus monotherapie langer te continueren (2 jaar, inclusief tapering) vanwege het hoge aantal recidieven. Indien de anti-PLA2R antistoffen na 6 maanden nog aanwezig zijn (IFT positief of ELISA > 2 RU/ml) adviseert de RLC om rituximab 1000 mg intraveneus toe te voegen en in 3 maanden tijd de tacrolimus af te bouwen. Indien de anti-PLA2R antistoffen na 3 maanden verdere follow-up nog aanwezig zijn in een lage titer (>2 en < 50 RU/ml), en er geen sprake is van een complete remissie, onderschrijft de RLC het KDIGO advies om de rituximab infusen te herhalen.

Wanneer de anti-PLA2R antistoffen na 6 maanden behandeling met cyclofosfamide en prednisolon nog aanwezig zijn adviseert de RLC om bij het persisteren van een relevante hoeveelheid proteïnurie (> 1 gram/24 uur) de cyclofosfamide te vervangen door mycofenolzuur (MMF)/prednisolon of rituximab tot het bereiken van een immunologische remissie.

Practice point 3.4.1: Algorithm for the treatment of patients with MN and initial relapse after therapy (Figure 34).

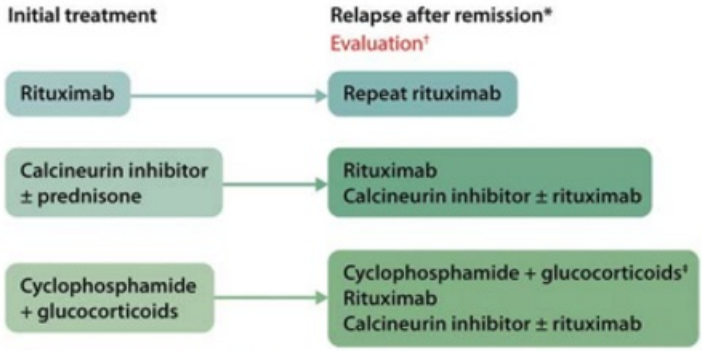


Figure 34 | Management of initial relapse after therapy in MN. Details of commonly used treatment regimens are shown in Figure 32. *The definition of relapse is variable. Some authors define relapse after remission as an increase in proteinuria >3.5 g/d in patients who developed a partial or complete remission. We suggest that the course of serum albumin and PCR should be used in the evaluation. If PCR decreased to values between 2–3.5 g/d without an increase of serum albumin to normal, the subsequent rise in PCR should be considered resistant disease rather than relapse after remission. In patients with a partial remission (characterized by normalization of serum albumin), a relapse should be defined by an increase of proteinuria paralleled by a decrease in serum albumin levels. †Immunologic monitoring is of particularly great value in these situations. If, in the period of "clinical remission," anti-PLA2R antibodies were still positive, this would be evidence for resistant disease. Therefore, in patients with positive anti-PLA2R antibodies, it is advised that anti-PLA2R antibodies be evaluated at the time of remission and relapse. The course of anti-PLA2R antibodies should precede the clinical course. In patients with very early relapse, it is important to consider reasons for the failure of the previous therapy (e.g., compliance, low drug levels, insufficient B cell depletion, presence of anti-rituximab antibodies). ‡Cyclophosphamide can be repeated; however, physicians must take into account the maximal tolerable dose: The cumulative dose should not exceed 10 g if preservation of fertility is required. The cumulative dose should not exceed 36 g to limit risk of malignancies. MN, membranous nephropathy; PCR, protein-creatinine ratio; PLA2R, M-type phospholipase A2 receptor.

Commentaar

Ook bij een recidief (al dan niet na behandeling met immuunsuppressieve therapie) dient allereerst, in geval van een stabiele nierfunctie, middels optimaliseren van de conservatieve therapie te worden afgewacht of er een spontane remissie optreedt. Zeker wanneer het recidief > 2 jaar optreedt na het staken van de initiële behandeling kan een observatie periode van 6-12 maanden (en mogelijk langer) in acht worden genomen. ***De bovengenoemde RLC practice points die gelden voor de initiële behandeling zijn hier ook van toepassing****. Indien er sprake is van een sneller recidief kan, afhankelijk van de initiële behandeling, bij voorkeur in overleg met een expertise centrum voor worden gekozen om patiënt eerder te behandelen. Overleg met expertisecentrum wordt ook geadviseerd wanneer de maximale cumulatieve dosering cyclofosfamide is overschreden (35 gram cyclofosfamide, of in geval van wens tot behoud van fertiliteit 10 gram cyclofosfamide).*

De terugkeer van aPLA2Rab en een klinisch recidief lopen vaak niet parallel. Wanneer er enkel sprake is van terugkeer van aPLA2Rab en er sprake is van proteïnurie in de niet-nefrotische range, dan is een conservatief beleid gerechtvaardigd. Soms is er sprake van een passagère fenomeen, bijvoorbeeld na het doormaken van infecties zoals influenza en/of na vaccinatie. Er zijn ook situaties waarbij in het geval van een PLA2R-gerelateerde MN de aPLA2Rab bij een recidief (ook na een langere observatie tijd) niet aantoonbaar zijn. In dit geval dient (herhaling van) een nierbiopt te worden overwogen ten einde uit te wijzen of er nog steeds sprake is van MN, of dat er misschien sprake is van een andere ziekte.

Practice point 3.4.2: Algorithm for management of patients with treatment-resistant MN (Figure 35).

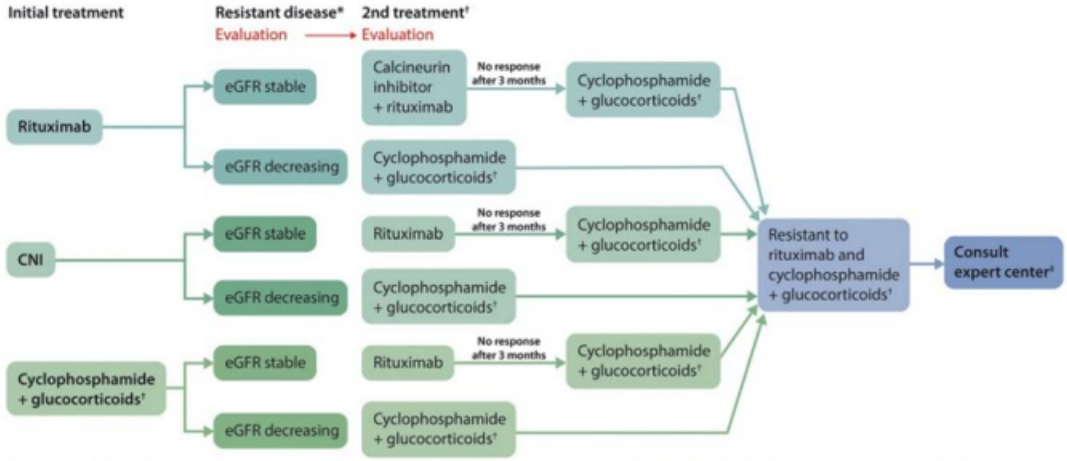


Figure 35 | Management of resistant disease in MN. Details of commonly used treatment regimens are shown in Figure 32. *Evaluation: In patients with resistant disease, compliance should be checked and efficacy monitored (e.g., B cell response, anti-rituximab antibodies, IgG levels, leukocytopenia during cyclophosphamide, CNI levels). Persistent proteinuria is not sufficient to define resistance. If proteinuria persists, while serum albumin has increased, one should consider secondary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). This would be further supported by the disappearance of anti-PLA2R antibodies. In patients with persistent proteinuria with normal or near-normal serum albumin levels or patients with persistent proteinuria despite loss of anti-PLA2R antibodies, a kidney biopsy should be considered to document active MN. †Second treatment is dependent on the severity of deterioration of eGFR as indicated. When rituximab is chosen as second treatment, the response of proteinuria and anti-PLA2R antibodies should be evaluated after 3 months. Cyclophosphamide treatment should take into account the maximal tolerable dose: The cumulative dose should not exceed 10 g if preservation of fertility is required. The cumulative dose should not exceed 36 g to limit risk of malignancies. Expert centers may still use more, based on weighing risk and benefits. ‡Patients who did not respond to rituximab or cyclophosphamide should have a consultation with an expert center. These centers may choose experimental therapies (bortezomib, anti-CD38 therapy, and belimumab) or a higher dose of conventional immunosuppressive therapy. CNI, calcineurin inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; FSGS, focal segmental glomerlosclerosis; MN, membranous nephropathy; PLA2R, M-type phospholipase A2 receptor.

Commentaar

Zoals in de tekst staat aangegeven is er geen universeel geaccepteerde definitie van 'resistente ziekte'. Wanneer er sprake is van onveranderd en/of persisterend (hoge) aPLA2Rab na een adequate duur en dosering van 1e-lijns immunosuppresieve therapie is er volgens de KDIGO richtlijn sprake van 'resistente ziekte'. Aangezien bekend is dat tacrolimus vaak niet effectief is bij patiënten met hoge aPLA2Rab titers op baseline (> 150 U/ml) en rituximab niet toereikend is bij 35 % van de MN patiënten, betekent 'resistent' volgens de RLC dat er tenminste een optimale behandeling met cyclofosfamide en prednison moet zijn gegeven (e.g. maximaal 35 gram cyclofosfamide, of in geval van wens tot behoud van fertiliteit maximaal 10 gram cyclofosfamide in combinatie met rituximab infusen). In voorkomende gevallen is overleg met een expertisecentrum zinvol om te overleggen of patiënt in aanmerking komt voor behandeling met nieuwere medicatie zoals obinituzimab en antiplasmacel therapie bij voorkeur in studieverband en uiteraard alleen pas na uitgebreide toelichting aan en toestemming van de patiënt voor deze nog niet bewezen behandelingen.

Practice point 3.4.3: Evaluation of a kidney transplant recipient with MN (Figure 36).

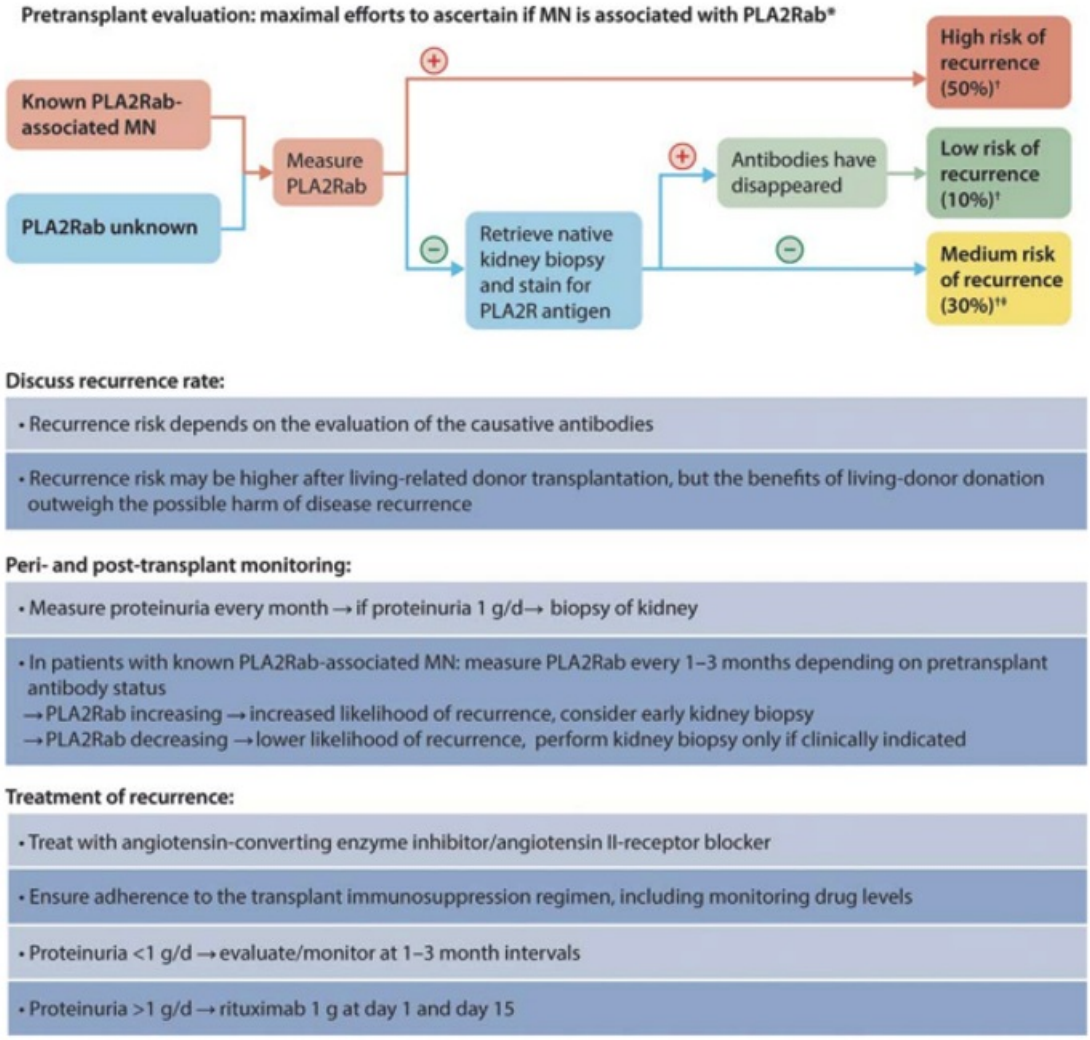


Figure 36 | Evaluation of a kidney transplant recipient with MN. *Limited data available, but the same algorithm likely applies to anti-THSD7A-associated MN. †Clinical recurrence. ‡This is the estimated average recurrence rate for patients with MN and unidentified antigen. We suggest that in these patients the recurrence rate can be better estimated by evaluating the patient for THSD7A antigen/antibodies. MN, membranous nephropathy; PLA2Rab, antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor; THSD7A, thrombospondin type-1 domain-containing 7A.

Onderbouwing

Een PLA2R kleuring op het nierbiopt van patiënten met negatieve anti-PLA2R antistoffen is noodzakelijk wanneer bij hen ook in het verleden niet bekend is of ze ooit anti-PLA2R antistoffen hebben gehad. Deze informatie draagt bij aan goede counseling over het recidief risico na transplantatie. Er is een hoog risico op een recidief in de transplantaatnier indien de anti-PLA2R antistoffen nog in het serum aantoonbaar zijn. Er is geen rol voor behandeling van deze antistoffen voorafgaande aan de transplantatie. Door nauwkeurige monitoring van proteïnurie en aPLA2Rab na transplantatie is een recidief in een vroege fase te detecteren en goed te behandelen (met rituximab). Derhalve heeft een levende donor transplantatie de voorkeur. Mycofenol mofetil (MMF) is vermoedelijk beter dan een CNI post-transplantatie ter reductie van aPLA2Rab.

Practice point 3.4.3: Algorithm for management of children with MN (Figure 37).

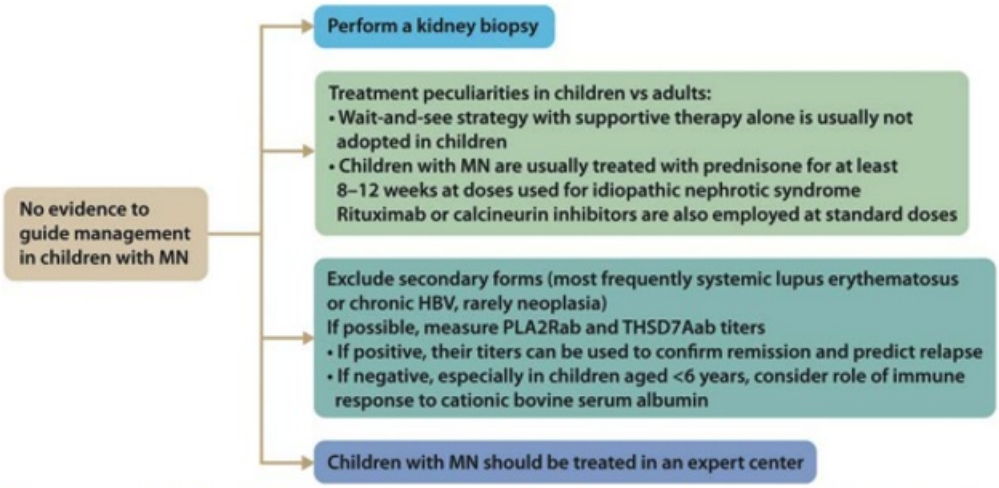


Figure 37 | Management of children with MN. HBV, hepatitis B virus; MN, membranous nephropathy; PLA2Rab, antibodies against the M-type phospholipase A2 receptor; THSD7Aab, antibodies against thrombospondin type-1 domain-containing 7A.

Practice point 3.4.5: Prophylactic anticoagulant therapy in patients with MN and nephrotic syndrome should be based on an estimate of the risk of thrombotic events and the risk of bleeding complications (Figure 38).

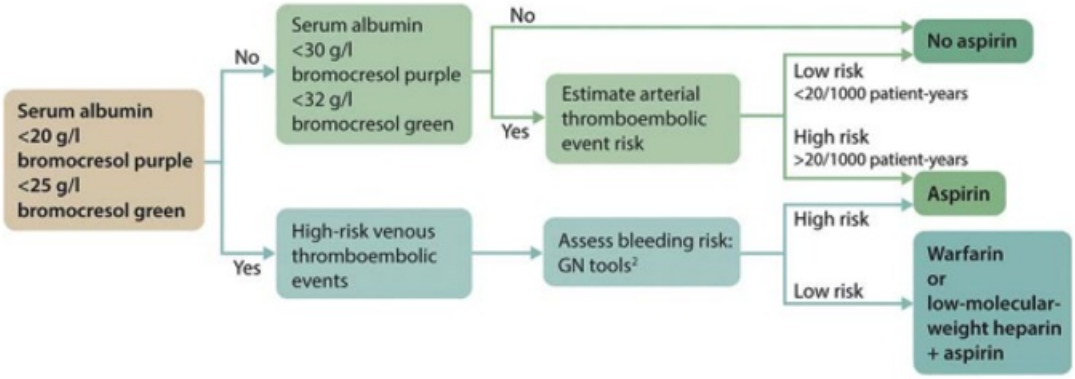


Figure 38 | Anticoagulant therapy in patients with MN. Adapted from *Kidney International*, volume 89, issue 5, Hofstra JM, Wetzels JFM. Should aspirin be used for primary prevention of thrombotic events in patients with membranous nephropathy? Pages 981–983, Copyright Copyright 2016, with permission from the International Society of Nephrology.[44] Proposed algorithm for anticoagulant therapy in patients with membranous nephropathy (MN). This algorithm provides guidance for the clinicians. The proposed cutoff values are based on expert opinion. When considering anticoagulant therapy, it is important to balance benefits and risks. The following are important considerations:

1. The risk of thrombotic events is related to the level of serum albumin. It is important to note that there is a large difference among the serum albumin assays.[204] A serum albumin concentration of 25 g/l (2.5 g/dl) with bromocresol green (BCG) equals a concentration of ~20 g/l (2.0 g/dl) with bromocresol purple (BCP), or immunonephelometry. It is likely that most studies have used the BCG assay. Consider using 25 g/l (2.5 g/dl) as a threshold when using BCG, and 20 g/l (2.0 g/dl) when using BCP or immunonephelometry.
2. Assess risk of venous thrombosis and risk of bleeding (https://www.med.unc.edu/gntools/bleedrisk.html).
3. Patients with MN and nephrotic syndrome are also at risk of developing arterial thrombotic events. The risk of arterial thromboembolism (ATE) is dependent on age, history of previous events, diabetes, estimated glomerular filtration rate (eGFR), smoking, and severity of nephrotic syndrome (NS). Risk assessment can be done using the Framingham risk score, and including previous events and proteinuria.[44]
4. Use of aspirin is insufficient to prevent venous thromboembolism (VTE); use of warfarin is sufficient to prevent ATE.
5. Treatment with warfarin: There is more international normalized ratio (INR) variability in nephrotic syndrome and low eGFR; there is increased risk of thrombosis immediately after starting high-dose warfarin. Consider starting anticoagulation therapy with low-dose low-molecular-weight heparin and then folding-in warfarin and, when therapeutic, stopping the heparin. A good alternative is to use low-dose low-molecular-weight heparin + aspirin for a period of 3 months before switching to warfarin, allowing for judgment on the course of proteinuria.[205]
6. Glucocorticoids increase the risk of thrombosis; thus, anticoagulant therapy should not be omitted in patients who start prednisone therapy.
7. ATE risk is estimated using the Framingham risk score, with added risk in case of low eGFR or higher proteinuria. The Framingham risk score takes into account age, smoking, serum cholesterol, and blood pressure.

<u>Commentaar</u>

De beslissing om te starten met anticoagulantia wordt in belangrijke mate bepaald door het serum albumine gehalte. Er zijn grote verschillen tussen de bepalingen. Met name de BCG bepaling vertoont grote afwijkingen, waarbij er vaak een systemische deviatie is van > 5 gram/l (onderzoek Radboudumc met 5 centra bias 6.2 g/l, SD 2.4 g/l)[13]. De BCP bepaling heeft weinig bias (0.3 g/l, SD 1.5 g/l). Helaas is er geen systematisch verschil voor alle BCG bepalingen (data Radboudumc, submitted to Clinical Chemistry jan 2023) waardoor een eenvoudige correctiefactor niet mogelijk is. Daarom moet lokaal gekeken worden naar de mate van bias (afhankelijk van gebruikt platform). De RLC adviseert om de in de richtlijn genoemde cutoff waardes voor albumine te gebruiken, en daarbij rekening te houden met de afwijkingen in het lokale lab.

Zie verder advies over al dan niet starten van anticoagulantie en/of acetylsalicylzuur hoofdstuk 1, onderdeel 1.7 "hypercoagulability and thrombosis

Relevant: de richtlijn benadrukt dat het geven van DOAC als profylaxe bij patiënten met nefrotisch syndroom onvoldoende is onderzocht.

Aanvullende literatuur

1. Hoxha E, Beck LH, Jr., Wiech T, Tomas NM, Probst C, Mindorf S, et al. An Indirect Immunofluorescence Method Facilitates Detection of Thrombospondin Type 1 Domain-Containing 7A-Specific Antibodies in Membranous Nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2017;28(2):520-31.

2. Zaghrini C, Seitz-Polski B, Justino J, Dolla G, Payre C, Jourde-Chiche N, et al. Novel ELISA for thrombospondin type 1 domain-containing 7A autoantibodies in membranous nephropathy. Kidney Int. 2019;95(3):666-79.

3. Hoxha E, Wiech T, Stahl PR, Zahner G, Tomas NM, Meyer-Schwesinger C, et al. A Mechanism for Cancer-Associated Membranous Nephropathy. N Engl J Med. 2016;374(20):1995-6.

4. Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross L, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. Kidney Int. 2020;97(1):163-74.

5. Spain RI, Andeen NK, Gibson PC, Samuels MH, Morris CD, Solomon AJ, et al. Lipoic acid supplementation associated with neural epidermal growth factor-like 1 (NELL1)-associated membranous nephropathy. Kidney Int. 2021;100(6):1208-13.

6. Kurien AA, Prema Ks J, Walker PD, Caza TN. Traditional indigenous medicines are an etiologic consideration for NELL1-positive membranous nephropathy. Kidney Int. 2022;102(6):1424-6.

7. Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, Ponticelli C, Passerini P, Honkanen E. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. Kidney Int 1997;51(3):901-7.

8. van den Brand JA, Hofstra JM, Wetzels JF. Low-molecular-weight proteins as prognostic markers in idiopathic membranous nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(12):2846-53.

9. Logt AV, Justino J, Vink CH, van den Brand J, Debiec H, Lambeau G, et al. Anti-PLA2R1 Antibodies as Prognostic Biomarker in Membranous Nephropathy. Kidney Int Rep. 2021;6(6):1677-86.

10. Hofstra JM, Wetzels JF. Management of patients with membranous nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2012;27(1):6-9.

11. Wang B, Zhu Z, Huang F, Huang H, Tu L, Wang Y, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody levels at diagnosis predicts outcome of TAC-based treatment for idiopathic membranous nephropathy patients. BMC Nephrol. 2022;23(1):306.

12. van de Logt AE, Dahan K, Rousseau A, van der Molen R, Debiec H, Ronco P, et al. Immunological remission in PLA2R-antibody-associated membranous nephropathy: cyclophosphamide versus rituximab. Kidney Int. 2018;93(4):1016-7.

13. van de Logt AE, Rijpma SR, Vink CH, Prudon-Rosmulder E, Wetzels JF, van Berkel M. The bias between different albumin assays may affect clinical decision-making. Kidney Int. 2019;95(6):1514-7.

Bijlagen

Schermafbeelding-2023-10-09-om-14.49.05 (199 KB) 0

Schermafbeelding-2023-10-09-om-14.56.31 (568 KB) 0

Schermafbeelding-2023-10-09-om-14.59.11 (201 KB) 0

Schermafbeelding-2023-10-09-om-15.03.20 (624 KB) **0**

Schermafbeelding-2023-10-09-om-16.03.05 (510 KB) **0**

Schermafbeelding-2023-10-09-om-16.03.42 (362 KB) **0**

Schermafbeelding-2023-10-09-om-16.04.20 (336 KB) **0**

Schermafbeelding-2023-10-09-om-16.05.40 (489 KB) **0**

Schermafbeelding-2023-10-09-om-17.35.12 (249 KB) **0**

Schermafbeelding-2023-10-09-om-17.36.01 (541 KB) **0**