



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: 24-09-26 02:29

Initiatiefnemer: NFN

Autorisatiedatum: 2026-09-01

Geautoriseerd door:

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

Gebaseerd op KDIGO 2024 "lupus nephritis"^[1] als revisie van hoofdstuk 10 van KDIGO glomerulaire ziekten van 2021

Nederlandse NFN richtlijn is als volgt opgebouwd:

- Korte inleiding in het Nederlands gebaseerd op tekst in KDIGO met korte toelichting van belangrijkste nieuwe inzichten en mogelijke afwijkingen van de KDIGO (*lichtgrijs*)
- 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, in grijs weergegeven). Voor uitgebreide onderbouwing wordt verwezen naar de KDIGO richtlijn
- Na onderbouwing alleen zo nodig commentaar op basis van Nederlandse expert opinion of andere interpretatie van de gebruikte of nieuwe literatuur (*in Italic tekstvorm*). Indien van toepassing vervolgens nog aangepaste Nederlandse aanbeveling (omkaderd) of practice points (*beide vetgedrukt en Italic tekstvorm*)

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

Samenstelling werkgroep

- Drs. E.M. (Ellen) van Ommen
- Dr. C.A. (Charlotte) te Velde-Keyzer
- Dr. H.W. (Henk) van Hamersvelt
- Dr. E. (Ellen) Hoogeveen
- Dr. A.J. (Arjan) Kwakernaak
- Dr. M. (Marc) Hilhorst

Peer reviewed door

- Prof. Dr. Y.K.O. (Onno) Teng

Verantwoordelijke leden van de Richtlijnencommissie

NFN:

- Dr. E. (Ellen) Hoogeveen
- Dr. C.A. (Charlotte) te Velde-Keyzer

Belangenverklaringen

Drs. E.M. (Ellen) van Ommen: Het RadboudUMC heeft consultancyvergoedingen ontvangen van Roche, Otsuka en GSK consultancywerkzaamheden door Drs. E.M. van Ommen.

Dr. M. (Marc) Hilhorst : Het Amsterdam UMC heeft consultancy honoraria ontvangen van Astra-Zeneca, Chiesi, Fresenius Medical BV, Novartis, Otsuka Pharma BV, Roche en CSL Vifor voor consultancywerkzaamheden verricht door Marc Hilhorst. Het Amsterdam UMC heeft een research grant ontvangen van Otsuka Pharma BV ten behoeve van een investigator-initiated study verricht door Marc Hilhorst.

Prof. Dr. Y.K.O. (Onno) Teng : Het LUMC heeft een unrestricted research grant ontvangen van GlaxoSmithKline, CSL Vifor en Novartis ten behoeve van investigator-initiated studies uitgevoerd door Prof. dr. Y.K.O. Teng. Het LUMC heeft consultancyvergoedingen ontvangen van AstraZeneca, Alexion, GSK, Novartis, Otsuka Pharmaceuticals, Roche, Sobi en CSL Vifor voor consultancywerkzaamheden verricht door Prof. dr. Y.K.O. Teng.

De overige auteurs hebben verklaard geen belangen te hebben om op te geven.

Samenvatting

Algemeen

Inleiding

In dit hoofdstuk worden adviezen gegeven voor de behandeling van systemische lupus erythematoses (SLE) met renale betrokkenheid, die bij 20-60% van de patiënten met SLE in de loop van hun leven optreedt. De focus ligt daarbij op immuuncomplex gemedieerde glomerulonefritis, maar andere vormen van renale schade door SLE worden ook besproken. Waar mogelijk wordt het wetenschappelijk bewijs voor de aanbevelingen gebaseerd op GRADE systematiek. Bij gebrek aan bewijs uit (gerandomiseerde) onderzoeken zijn de aanbevelingen gebaseerd op expert opinion en ondergebracht in practice points. Behandeling van kinderen met SLE nefritis wordt alleen summier besproken in practice point 10.3.3.1

10.1 Diagnosis

Practice Point 10.1.1: Approach to the diagnosis of kidney involvement in systemic lupus erythematosus (SLE) (Figure 1)

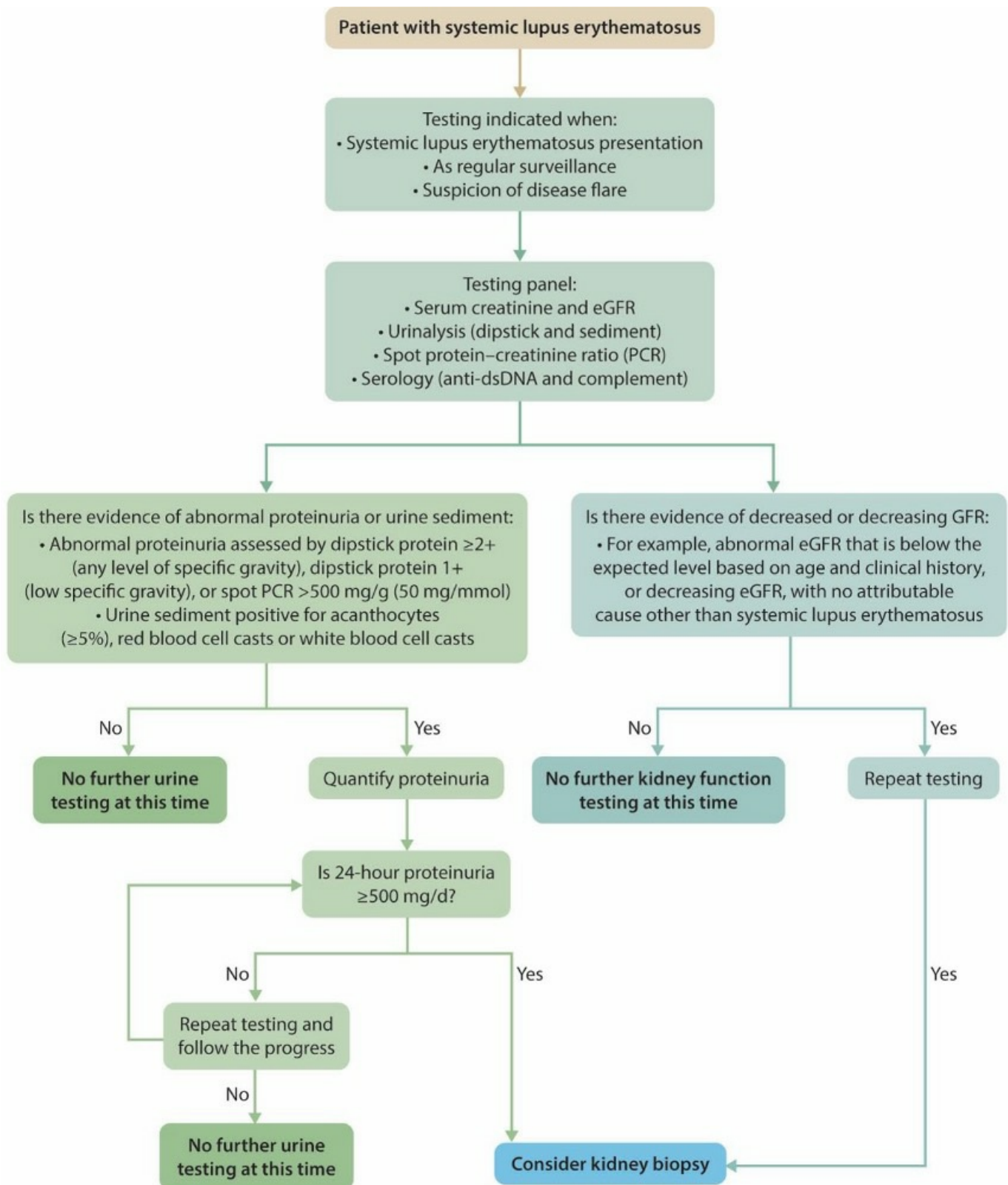


Figure 1 | Diagnosis of kidney involvement in systemic lupus erythematosus. anti-dsDNA, anti-double-stranded deoxyribonucleic acid; eGFR, estimated glomerular filtration rate.

Onderbouwing:

Alle patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) dienen regelmatig gecontroleerd te

worden op het ontstaan van renale betrokkenheid, omdat de renale betrokkenheid gedurende langere tijd asymptomatisch kan zijn, terwijl (irreversibele) chronische schade plaatsvindt. Incidentie van lupus nefritis is hoger bij niet-Kaukasische populatie en bij eerste presentatie van SLE op kinderleeftijd.

Bij persisterende proteinurie van meer dan 0.5 gram/dag (eiwit/kreatinine ratio (EKR)>0.5 gram/10mmol kreatinine) en/of

verlaagde/dalende eGFR (Fig. 1) is een nierbiopsie geïndiceerd om de ernst van de renale betrokkenheid en mate van actieve en chronische afwijkingen vast te stellen aangezien alleen actieve afwijkingen zullen reageren op behandeling. Nierbiopsie dient beoordeeld te worden volgens de ISN/RPS 2018 classificatie (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) en dient zo veel mogelijk ook met elektronenmicroscopie beoordeeld te worden om uitgebreidheid en ernst van podocytopathie en locatie van immuun deposities te kunnen beoordelen (Fig. 2).

Components of the activity index	Score	Calculating the activity score	
		Extent of lesion	Points
• Endocapillary hypercellularity • Neutrophils and/or karyorrhexis • Fibrinoid necrosis • Hyaline deposits (wire loop and/or hyaline thrombi) • Cellular/fibrocellular crescents • Interstitial inflammation (interstitial leukocytes)	0–3	Not present	0
	0–3	Present in <25%	1
	(0–3) × 2	Present in 25%–50%	2
	0–3	Present in >50%	3
	(0–3) × 2		
	0–3		
Total: 0–24			
Items included into the NIH chronicity score	Score	Calculating the chronicity score	
		Extent of lesion	Points
• Total glomerulosclerosis (global + segmental) • Fibrous crescents • Interstitial fibrosis • Tubular atrophy	0–3	Present in <10%	0
	0–3	Present in 10%–25%	1
	0–3	Present in 25%–50%	2
	0–3	Present in >50%	3
Total: 0–12			
Other histologic findings not included in the activity or chronicity score			
• Foot process effacement (lupus podocytopathy) • Collapsing lupus glomerulopathy • Vascular lesions (arteriosclerosis, non-inflammatory vascular immune complex deposits, thrombotic microangiopathy, non-inflammatory necrotizing vasculitis, true renal vasculitis)			

Figure 2 | Activity and chronicity items included in lupus nephritis kidney biopsy report. NIH, National Institutes of Health, USA.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- Voor screening en vervolg kan volstaan worden met een portie urine (EKR), echter indien EKR verhoogd of stijgende is, is het advies om proteinurie te kwantificeren met 24-uurs urine.
- Het advies is om bij persisterende proteinurie (>0.5 g/dag) en/of verlaagde/dalende eGFR (Fig. 1) een nierbiopt te verrichten. SLE patiënten met glomerulaire hematurie in combinatie met proteinurie < 0.5 g/dag dienen minimaal 2 maal per jaar vervolgd te worden en hier kan ook overwogen worden een nierbiopsie te verrichten.

10.2 Treatment

- 10.2.1 General management of patients with lupus nephritis

↑ ↓

Recommendation 10.2.1.1: We recommend that patients with SLE, including those with lupus nephritis (LN), be treated with hydroxychloroquine or an equivalent antimalarial unless contraindicated (1C).

Onderbouwing:

Omdat grote prospectieve RCTs ontbreken in patiënten met lupus nefritis is deze aanbeveling gebaseerd op enerzijds het gunstige veiligheidsprofiel van hydroxychloroquine (HCQ) en anderzijds de gerapporteerde voordelen in observationele studies.

Gerapporteerde voordelen van HCQ:

- Lagere incidentie van (renale) flares
- Hoger percentage respons op therapie
- Vertraging progressieve nierschade
- Lagere incidentie van cardiovasculaire en trombotische events bij patiënten met antifosfolipiden antilichamen
- Minder orgaanschade
- Gunstiger lipidenprofiel
- Beter behoud van botmassa
- Afname lupus activiteit tijdens zwangerschap, waarbij dit middel veilig kan worden gebruikt voor zowel moeder als kind

Mogelijke bijwerkingen van HCQ:

- Rash
- Toename pigmentatie van de huid
- Spierzwakte
- Verandering/afname van visus. Retinopathie treedt op bij 0.5% na 6 jaar behandeling, >20% na 20 jaar.

Dosis HCQ:

- Gezien de smalle therapeutische breedte en de mogelijke cardiotoxiciteit (onder andere hartfalen en geleidingsstoornissen) bij langdurige behandeling of hoge cumulatieve dosis wordt geadviseerd te starten met 5 mg/kg gewicht/dag of 400 mg/dag en tijdens onderhoudsbehandeling 4-5 mg/kg gewicht/dag.
- Bij patiënten met eGFR <30 ml/min/1.73m² dient de dagelijkse dosis met ten minste 25% verlaagd te worden.

Voorzorgen bij behandeling met HCQ:

- Bij patiënten met G6PD deficiëntie (vooral mannen afkomstig uit Afrika, Azië of het Midden-Oosten) is er een risico op hemolyse en verdient het aanbeveling om G6PD activiteit te meten.
- v.m. kans op retinale schade is jaarlijkse oogheelkundige controle geïndiceerd, vooral na chronisch 400 mg/dag gebruik langer dan 5 jaar.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- *Het wordt niet aanbevolen om standaard G6PD activiteit bij niet-Kaukasische populaties te meten. Wel dient er gecontroleerd te worden op hemolyse en indien er hemolyse ontstaat na start HCQ onderzoek ingezet te worden naar G6PD deficiëntie.*

Zie voor meer informatie en adviezen over retinopathie bij gebruik HCQ, richtlijn Toxiciteitsmonitoring ([Retinopathie bij gebruik \(hydroxy\)chloroquine – Richtlijn – Richtlijndatabase](#))

- *Aangezien de kans op retinopathie na 20 jaar ernstig toeneemt is het te overwegen om de HCQ bij patiënten in remissie na 20 jaar preventief te stoppen*

Practice Point 10.2.1.1: Adjunctive therapies to manage LN and attenuate complications of the disease or its treatments should be considered for all patients, as outlined in Figure 3.

Risk	Risk attenuation
Cardiovascular risk	• Lifestyle modifications – smoking cessation, body weight optimization, exercise

	• Dyslipidemia management • Low-dose aspirin during pregnancy • Blood pressure control
Proteinuria and CKD progression (refer to Chapter 1)	• Avoid high-sodium diet • Optimize blood pressure • Renoprotective medications, such as RAAS blockade, SGLT2 inhibitor, etc., in stable patients without AKI • Avoid nephrotoxic insult • Prevent AKI
Infection risk	• Assess medical history of herpes zoster and tuberculosis • Screening for HBV, HCV, HIV, and HBV vaccination • <i>Pneumocystis jirovecii</i> prophylaxis (issue of potential adverse drug reaction discussed below) • Influenza and pneumococcal vaccination • Individualized consideration for recombinant zoster vaccine • Individualized consideration for other infectious organisms as dictated by public health concerns at the time of treatment
Bone injury	• Bone mineral density and fracture risk assessment • Calcium and vitamin D supplementation • Bisphosphonates when appropriate
Ultraviolet light exposure	• Broad-spectrum sunscreen • Limit ultraviolet light exposure
Premature ovarian failure	• Gonadotropin-releasing hormone agonists (i.e. leuprolide) • Sperm/oocyte cryopreservation
Unplanned pregnancy	• Individual evaluation and counselling for contraception type (preference, thrombosis risk, age)
Cancer	• Evaluate individual risk factors for malignancies • Age-specific malignancy screening • Minimize lifetime cyclophosphamide exposure to <36 g

Figure 3 | Measures to minimize the risk of complications related to lupus nephritis or its treatment. Note: Chapter 1 refers to Chapter 1 of the KDIGO Guideline on Glomerular Diseases. AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; RAAS, renin–angiotensin-aldosterone system; SGLT2, sodium-glucose cotransporter-2.

Onderbouwing:

Bij patiënten met lupus nefritis zijn alle algemene adviezen die gelden voor patiënten met proteïnurische nierziekten en worden behandeld met immunosuppressiva ook van toepassing (zie hoofdstuk 1 glomerulaire ziekten), maar bij SLE patiënten met lupus nefritis zijn een aantal risico's meer relevant. Patiënten met SLE hebben een hoger risico op sterfte t.o.v. voor leeftijd en geslacht gecorrigeerde algemene populatie. Infecties, cardiovasculaire morbiditeit en chronische nierschade (CNS) vormen de belangrijkste doodsoorzaken. Infecties en lupus activiteit zijn de belangrijkste oorzaken van vroege sterfte, terwijl late sterfte wordt veroorzaakt door CV morbiditeit, maligniteit en nierfalen. Infecties vormen de belangrijkste doodsoorzaak tijdens inductie behandeling met intensieve immuunsuppressie. Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken beschikbaar over de effectiviteit en veiligheid van profylactische maatregelen om infecties te voorkomen.

- *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (PJP) vormt één van de ernstigste complicaties, maar profylaxe met cotrimoxazol lijkt in retrospectieve onderzoeken een verhoogd risico van 10-42% te geven op intolerantie/allergische reacties met daarbij ook kans op verergering van de SLE. Geleidelijke introductie van cotrimoxazol in een periode van 9 dagen leek dit risico fors te verminderen (zie voor details de volledige KDIGO richtlijn). Als alternatief voor cotrimoxazol kunnen pentamidine inhalaties, dapson of atovaquone overwogen worden.
- Voor de meeste vaccins, die geen levend virus bevatten, geldt dat zij minder effectief zullen zijn tijdens (forse) immuunsuppressie en mogelijk een verhoogd risico geven op lupus flares. Goede timing van de vaccinaties met een

individueel vaccinatieplan lijkt derhalve verstandig.

- Zwangerschap bij patiënten met lupus nefritis gaat gepaard met fors verhoogd risico op zowel maternale als foetale complicaties met name als de lupus nog actief is en dient derhalve goed gepland te worden en begeleid te worden.
- Goede anticonceptie is van groot belang om ongeplande zwangerschap in deze hoog-risico groep te voorkomen en de keuze daarvan is afhankelijk van de aanwezigheid van antifosfolipide antistoffen en/of voorgeschiedenis met trombose. Bij dergelijke patiënten dienen oestrogeen bevattende contraceptiva vermeden te worden. Bij de overige patiënten met lage ziekteactiviteit kan gekozen worden voor combinatiepil met maximaal 30 µg ethinyl oestradiol. Bij patiënten met matige tot hoge ziekteactiviteit is er een voorkeur voor anticonceptiva met alleen progestagenen.
- Bij vrouwen in de fertile leeftijd, waarbij cyclofosfamide overwogen wordt, is aangetoond dat gonadotrofine-releasing hormoon analogen de kans op prematuur ovarieel falen kunnen verminderen. In dergelijke patiënten kan ook eicel preservatie overwogen worden en bij mannen spermapreservatie, met name bij verwachte hoge cumulatieve dosis cyclofosfamide.
- Gezien de hoge life-time cumulatieve blootstelling aan corticosteroiden bij patiënten met lupus nefritis is er een hoog risico op verlies aan botmassa. Alle patiënten dienen optimaal 1000-1200 mg calcium/dag en vitamine D 400-800IE/dag suppletie te gebruiken mede gezien de geadviseerde beperkte blootstelling aan zonlicht bij deze patiënten.
- Lupus patiënten hebben een verhoogd risico op vele soorten maligniteiten en dienen geadviseerd te worden deel te nemen aan de leeftijdsspecifieke landelijke bevolkingsonderzoeken voor opsporing van maligniteiten. Daarnaast is aangetoond dat HPV vaccinatie effectief en veilig is, maar in zeldzame gevallen kan leiden tot ontwikkeling van SLE of exacerbatie van bestaande lupus.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- Voor overzicht van de geadviseerde vaccinaties in de Nederlandse setting en timing ervan voor SLE patiënten, verwijzen we naar ImmunoStart ([Vaccinatie – Immuno-start](#)).
- Bij iedere vrouw en man van vruchtbare leeftijd met SLE dient zwangerschapswens en/of gezinsplanning te worden besproken.
- Het gebruik van gonadotrofine-releasing hormoon analogen ter preventie van prematuur ovarieel lijden bij gebruik van cyclofosfamide wordt niet standaard aanbevolen in de Nederlandse praktijk.
- Voorbereiding op zwangerschap en begeleiding tijdens zwangerschap dienen plaats te vinden in een specialistisch (minimaal tweedelijns) centrum in samenwerking met gynaecoloog gespecialiseerd in begeleiding van zwangeren met maternale morbiditeit, zie ook FMS richtlijn “kinderwens en zwangerschap bij chronische nierschade” ([Startpagina – Zwangerschap en chronische nierschade – Richtlijn – Richtlijndatabase](#))
- Voor osteoporose en fractuurpreventie adviseren we 20 µg (=800IE) vitamine D per dag naast voldoende calcium (1000-1200 mg calcium/dag) via voeding of suppletie. Echter adviseren we ook leefstijladviezen wat betreft gezonde en gevarieerde voeding met voldoende zuivel, groente, noten en fruit en een beweegadvies, zie ook NIV richtlijn “osteoporose en fractuurpreventie” ([Startpagina – Osteoporose en fractuurpreventie – Richtlijn – Richtlijndatabase](#))

- 10.2.2 Class I or Class II lupus nephritis



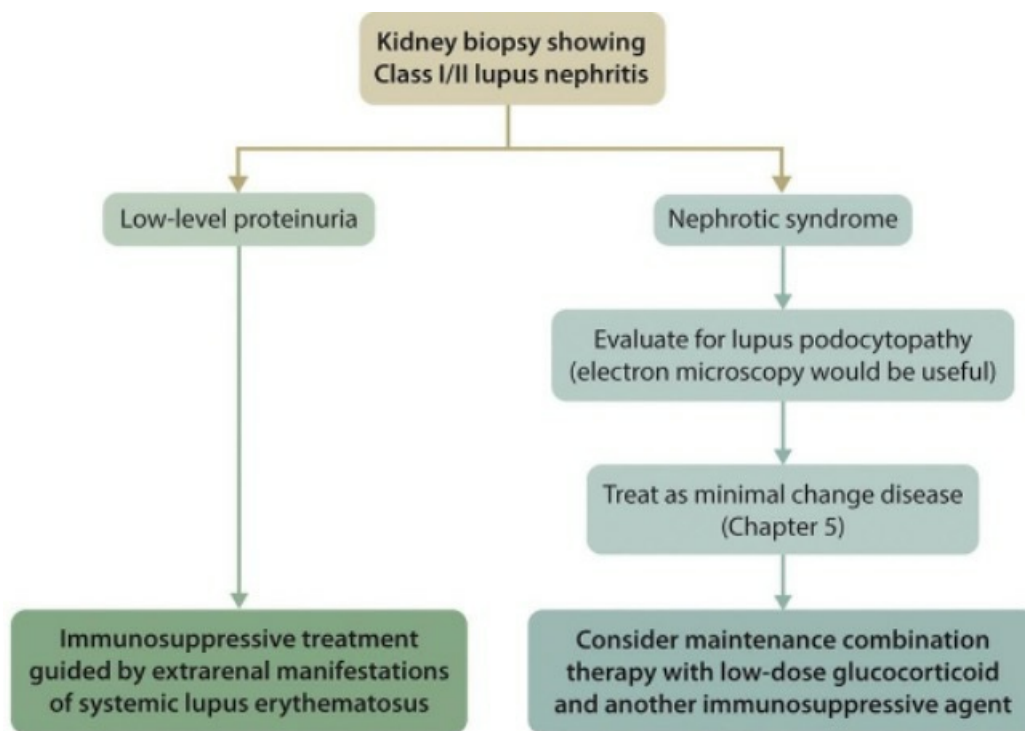


Figure 4 | Immunosuppressive treatment for patients with Class I or Class II lupus nephritis. Note: Chapter 5 refers to Chapter 5 of the KDIGO Guideline on Glomerular Diseases.

Onderbouwing:

Het merendeel van de patiënten met klasse 1-2 LN hebben een normale nierfunctie en hoogstens matige proteinurie met soms ook glomerulaire hematurie. Voor deze patiënten is immuunsuppressie alleen geïndiceerd voor extrarenale manifestaties.

Patiënten met deze klasse LN en nefrotische range proteïnurie of full-blown nefrotisch syndroom worden geacht lupus podocytopathie te hebben, dat bevestigd moet worden met EM onderzoek en dienen op dezelfde manier als patiënten met minimal change nefropathie of FSGS behandeld te worden. Observationele data suggereren 90% respons op glucocorticoïd monotherapie met remissie binnen mediaan 4 weken. Beperkt beschikbare data suggereren een hoog relapse risico zodat een onderhoudsbehandeling met lage dosis glucocorticoïd aangevuld met MPAA, azathioprine of CNI zinvol lijkt, met name bij patiënten met een voorgeschiedenis met relapse.

Commentaar:

Geen aanvullend NFN praktijkadvies.

• 10.2.3 Class III or Class IV lupus nephritis



10.2.3.1 Initial therapy of active Class III/IV lupus nephritis (fig 5)

Recommendation 10.2.3.1.1: We recommend that patients with active Class III or IV LN, with or without a membranous component, be treated initially with glucocorticoids plus any one of the following:

- mycophenolic acid analogs (MPAAs) (1B)
- low-dose intravenous cyclophosphamide (1B)
- belimumab and either MPAA or low-dose intravenous cyclophosphamide (1B)
- MPAA and a calcineurin inhibitor (CNI) when kidney function is not severely impaired (i.e., estimated glomerular filtration rate ≥ 30 mL/min/1.73 m²) (2B)

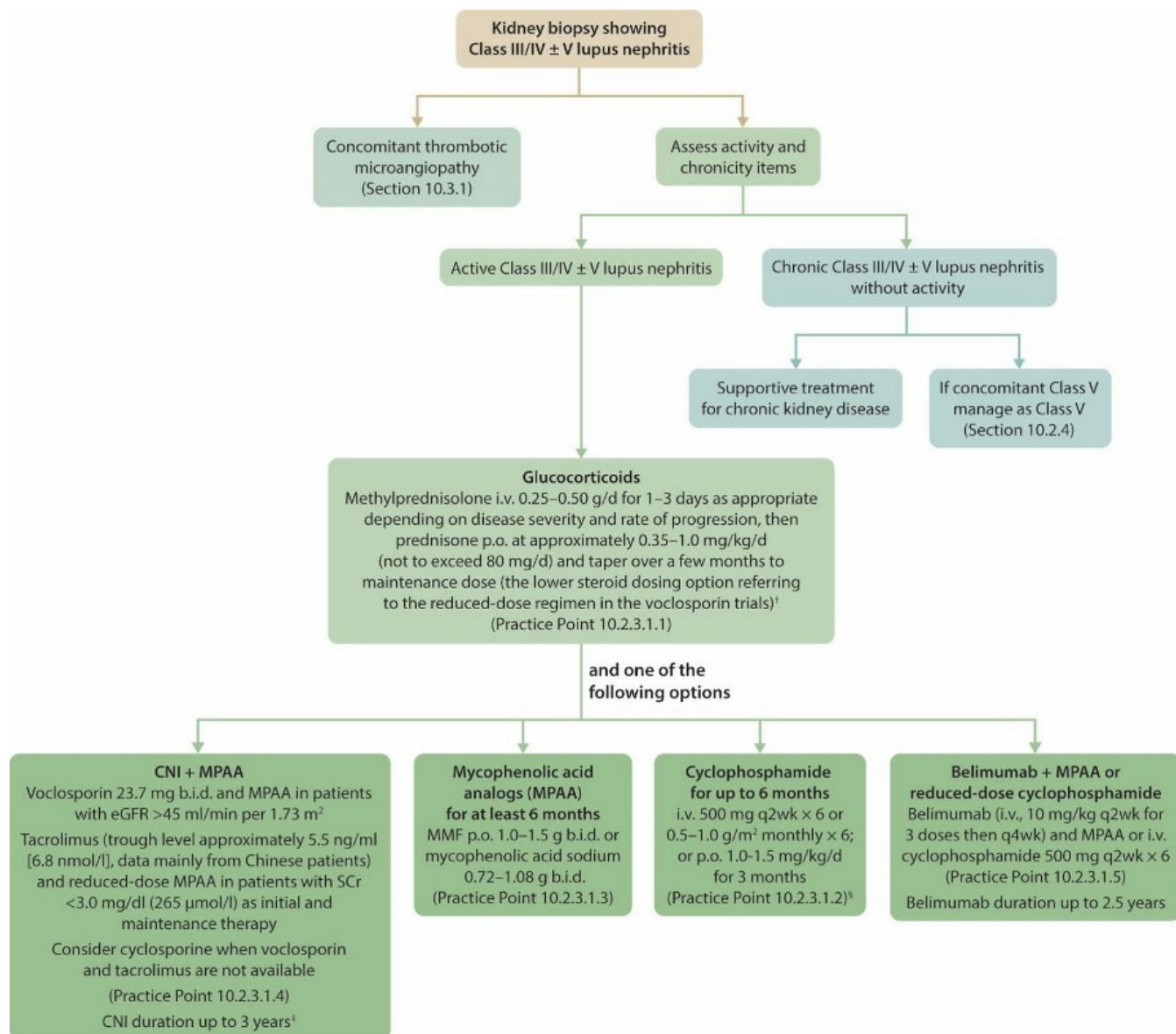


Figure 5 | Recommended approach for initial therapy of Class III/IV lupus nephritis. Caution is warranted when calcineurin inhibitors (CNI) are used in patients with significantly impaired renal function, in view of increased susceptibility for severe consequences due to CNI nephrotoxicity. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) and serum creatinine (SCr) levels stated in the figure were patient selection criteria adopted in the respective clinical trials. †Refer to Figure 7 for examples of glucocorticoid treatment regimens. ‡Refer to Figure 9 for durations of CNI or belimumab treatment in clinical trials. §Refer to Figure 6 for comments on cyclophosphamide regimens. Note: Chapter 5 refers to Chapter 5 of the KDIGO Guideline on Glomerular Diseases; b.i.d., twice daily; i.v., intravenously; MMF, mycophenolate mofetil; p.o., oral; q2wk, every 2 weeks; q4wk, every 4 weeks; s.c., subcutaneous.

Onderbouwing:

Klinische trials hebben overduidelijk aangetoond dat een combinatie van glucocorticoiden met één of twee andere immunosuppressiva effectief zijn voor behandeling van actieve LN, waarbij er op individuele gronden een keuze moet worden gemaakt voor dubbel therapie of triple therapie hetgeen uitgebreider toegelicht wordt in onderstaande practice points 10.2.3.1.1-10.2.3.1.5. In de trials met triple therapie was het gunstige effect van toevoeging van een CNI het gevolg van sterkere reductie van proteïnurie en toevoeging van belimumab van minder slechte renale uitkomst.

Op lange termijn (>10 jaar) is evidence dat de combinatie van cyclofosfamide en prednison effectiever is dan steroïden alleen t.a.v. bescherming van de nierfunctie. Voor de combinatie van steroïden met CNI en/of belimumab zijn de lange-termijn uitkomsten nog schaars.

Aanbevelingen zijn over het algemeen niet van toepassing op patiënten met CNS stadia G3b-G5 die meestal uitgesloten

werden in de beschikbare trials.

- MPAA: uit onderzoek is gebleken dat MPAA 2-3 g/dag even effectief is als cyclofosfamide en vergelijkbare bijwerkingen heeft, die grotendeels het gevolg lijken te zijn van de combinatie behandeling met hoge dosis steroiden. Op basis van brede wereldwijde klinische ervaring is in vele landen de combinatie van MPAA met steroiden eerste keus bij LN. Gezien het verhoogde risico op maligniteiten en infertiliteit bij cyclofosfamide zullen de meeste patiënten naar verwachting ook de voorkeur hebben voor MPAA.
- Cyclofosfamide (fig. 6): in Europese (Kaukasische) patiënten bleek gereduceerde dosis cyclofosfamide even effectief als hoge dosis cyclofosfamide, maar door het ontbreken van goede onderzoeken is het onzeker of dit ook geldt voor patiënten met Afrikaanse of Hispanic afkomst. Zie figuur 6 voor verschillende mogelijke schema's. Hoge dosis cyclofosfamide zal nog eerste keus blijven voor patiënten met snelle achteruitgang van nierfunctie en hoge activiteit in nierbiopt zoals capillaire necrose en crescents, die meestal uitgesloten zullen zijn van de beschikbare trials.
- CNI's: waarschijnlijk door hun gunstige effect op proteïnurie door podocytschade is toevoeging van CNI aan dubbeltherapie met MPAA en steroiden een optie bij patiënten met forse proteïnurie en een eGFR >45 ml/min/1.73m².
- Tacrolimus is daarbij alleen onderzocht in China. In de AURORA trials resulteerde inductie met voclosporine in een hoger percentage respons (met name reductie van proteïnurie) dan placebo bij een schema met standaard dosis MPAA naast een snel afbouwend schema steroiden. Er zijn geen gegevens over toevoeging van voclosporine aan cyclofosfamide en prednison.
- Belimumab: in BLISS-LN trial resulteerde toevoeging van intraveneus belimumab aan MPAA of cyclofosfamide/azathioprine in combinatie met steroiden in betere uitkomst van gecombineerd renaal eindpunt dat onder andere proteïnurie <70 mg/mmol bevatte. Gunstige effecten van belimumab zijn mogelijk beter in patiënten met proteïnurie <300 mg/mmol. Op basis van farmacokinetische studies wordt ervan uitgegaan dat subcutane toediening even effectief zal zijn als de geteste intraveneuze toediening.

	High-dose intravenous cyclophosphamide (NIH regimen)	Low-dose intravenous cyclophosphamide (Euro-Lupus regimen)	Oral cyclophosphamide
Cyclophosphamide	i.v. 0.5–1 g/m ² monthly for 6 months	i.v. 500 mg every 2 weeks for 3 months	p.o. 1.0–1.5 mg/kg/d (max 150 mg/d) for 2–6 months
Comments	Efficacy data included patients of different races/ethnicities	Efficacy data mainly in Caucasian patients, with some data from patients of African or Caribbean descent, Hispanic descent, Indian patients, and other Asian countries	Efficacy data included patients of different races/ethnicities

Figure 6 | Cyclophosphamide dosing regimens, combined with glucocorticoids, in initial treatment for active Class III/IV lupus nephritis i.v., intravenous; max, maximum; NIH, National Institutes of Health, USA; p.o., oral.

Commentaar:

NFN praktijkadvies (zie ook figuur 1 NFN onderaan dit commentaar):

Het doel van de behandeling is behoud van nefronen en voorkómen van nierfunctie achteruitgang, plus snelle remissie bereiken met zo weinig mogelijk toxiciteit van behandeling. Er zijn geen head-to-head studies die de verschillende behandelcombinaties met elkaar vergelijken. Onderstaand NFN praktijk advies is derhalve expert opinion. Bij het opstellen van dit advies is enerzijds meegenomen dat triple therapie vanaf een vroeg tijdstip mogelijk nefronen spaart en later intensiveren van medicatie geen schade voorkomt, anderzijds de nadelen dat een deel van de patiënten te veel immunosuppressiva krijgt en de hoge kosten van de nieuwe behandelopties. Inmiddels is Obinutuzumab in Nederland geregistreerd voor de behandeling van LN en daarom ook meegenomen in dit NFN advies.

Stap 1, keuze tussen MPAA of cyclofosfamide:

Naast corticosteroiden (methylprednisolon iv en prednisolon oraal) dient gekozen te worden tussen MPAA of cyclofosfamide (waarbij intravenous de voorkeur heeft boven oraal). Bij het maken van deze keuze dienen voorkeur van patiënt, therapietrouw, vruchtbare leeftijd, eerdere blootstelling aan cyclofosfamide en etniciteit meegenomen te worden. Bij niet Kaukasische patiënten heeft MPAA een lichte voorkeur boven cyclofosfamide.

Stap 2, voeg een derde middel toe

- *Tenzij: eerste ziekte episode, proteïnurie < 3 gram/dag en een eGFR > 60 ml/min/1,73m²*
Indien start duo therapie; evaluatie na 3 maanden. Bij niet bereiken van minimaal partiële remissie dient er een derde middel te worden toegevoegd.
- *Indien gekozen is voor MPAA kunnen CNI's (tacrolimus of voclosporine), belimumab of obinituzumab worden toegevoegd.*
Ciclosporine heeft een minder sterke renoprotectieve werking dan tacrolimus of voclosporine en dient alleen te worden voorgeschreven indien er sprake is van bijwerkingen t.a.v. de twee laatst genoemden.
- *Indien er is gekozen voor cyclofosfamide kan alleen belimumab worden toegevoegd*

Er zijn geen head-to-head studies gedaan met CNI's, belimumab en obinituzumab. Bij het maken van deze keuze dienen de voorkeur voor orale versus injecteerbare/infusie medicatie, de mate van proteïnurie, de eGFR en de aanwezigheid van systemische extrarenale manifestaties te worden meegenomen. Specifiek toevoegen van CNI's (tacrolimus of voclosporine) wordt geadviseerd bij eGFR > 45 ml/min/1,73 m² en proteïnurie > 3 gram/dag. Voclosporine laat een grotere effectiviteit zien bij patiënten die al zijn blootgesteld aan MPAA. Er zijn geen vergelijkende studies verricht tussen de verschillende CNI's. Gezien de ruime klinische ervaring en verschil in kosten, gaat onze voorkeur uit naar tacrolimus.

Specifiek toevoegen van belimumab wordt geadviseerd bij extrarenale manifestaties zoals artritis en/of cutane betrokkenheid en indien er bij eerste presentatie sprake is van een verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²). Vergeleken met patiënten die nog niet eerder behandeld zijn, laat belimumab een grotere effectiviteit zien bij patiënten die een relapse hebben gehad. Belimumab toevoegen bij pure klasse V LN en/of proteïnurie > 3 gram/dag heeft niet de voorkeur, gezien ontbreken van duidelijk effect op proteïnurie.

Specifiek toevoegen van Obinituzumab kan bij patiënten met LN klasse III/IV +/- V en een eGFR > 30 ml/min/1,73 m² en > 1 gram proteïnurie/dag. Bij de afweging tussen obinituzumab of belimumab kan de wens tot intraveneuze versus subcutane toediening worden meegenomen. Het is belangrijk om te realiseren dat er geen lange termijn (> 1 jaar) data van obinituzumab beschikbaar zijn bij deze indicatie.

De aanbevolen dosering van het ZiN is overgenomen uit de REGENCY trial (R.A. Furie et al, NEJM 2025)

Tabel Dosering obinituzumab voor patiënten met lupus nefritis

<i>Dosisnummer</i>	<i>Behandeldag</i>	<i>Dosis</i>
<i>1</i>	<i>Eerste infusie</i>	<i>1000 mg</i>
<i>2</i>	<i>Twee weken na dosis 1</i>	<i>1000 mg</i>
<i>3</i>	<i>Week 24</i>	<i>1000 mg</i>
<i>4</i>	<i>Twee weken na dosis 3</i>	<i>1000 mg</i>
<i>5 en daarna</i>	<i>Om de zes maanden</i> <i>Dosis 5 dus zes maanden na dosis 4</i>	<i>1000 mg</i>

In tegenstelling tot de studies met belimumab en CNI zien we bij obinituzumab meer infecties dan bij de duo-therapie. Mogelijk heeft dit te maken met de hoge dosering die in de REGENCY trial is gekozen (5 giften in 1 jaar) en daarmee langdurige B-cel-depletie. Bij patiënten die na 2 giften reeds een goede klinische (en serologische) respons laten zien kan overwogen worden om de volgende giften achterwege te laten

de volgende giten achterwege te laten.

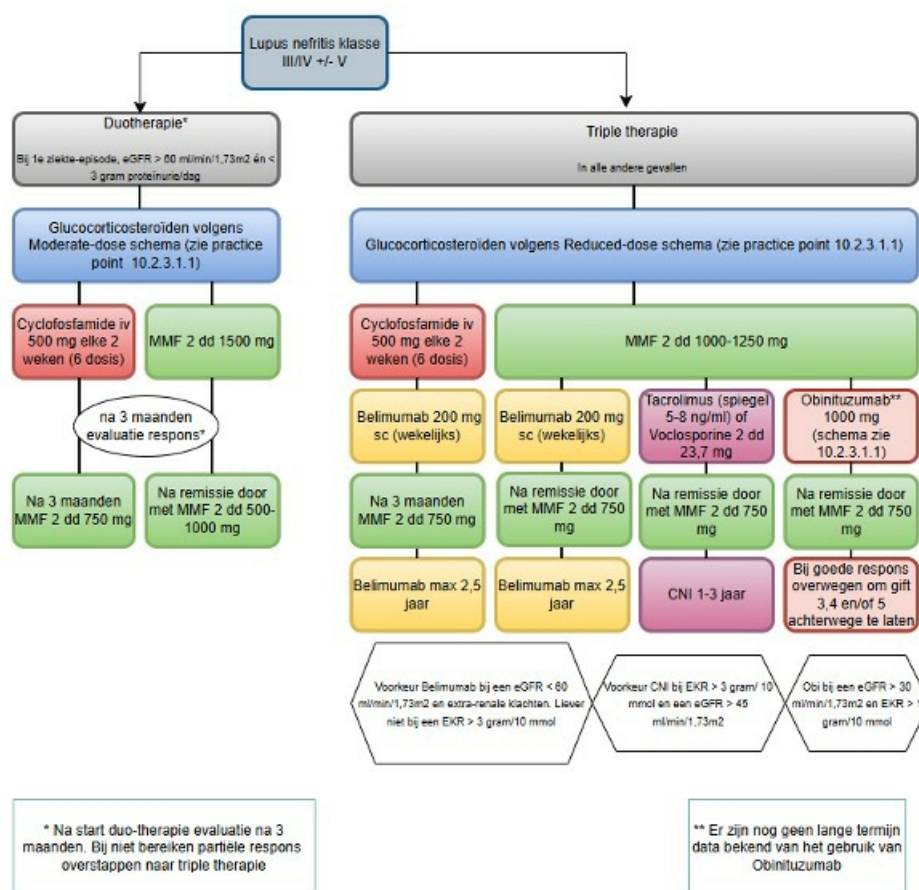
Duotherapie:

De optie van duotherapie is bewust behouden voor patiënten met een eGFR > 60 ml/min/1,73m², proteïnurie < 3 gram/dag en eerste ziekte-episode. De klinische ervaring is dat een groot deel van deze patiënten remissie kan bereiken met duotherapie, waarbij minder toxiciteit ten gevolge van extra immuunsuppressie én kostenbesparing de voordelen zijn.

Om de veiligheid van deze patiënten te waarborgen is evaluatie na 3 maanden noodzakelijk. Bij niet bereiken van minimaal partiële remissie dient er een derde middel te worden toegevoegd. Zie hierboven de overwegingen over de keuze van dit derde middel.

Voor centra met weinig of zonder ervaring met LN of triple therapie wordt geadviseerd laagdrempelig de indicatie en/of respons te bespreken met een centrum met specifieke deskundigheid. Er dient dan ook overwogen te worden of eventuele deelname aan lopende studies mogelijk is.

Figuur 1 NFN Overzicht van behandelopties bij LN



Practice Point 10.2.3.1.1: A regimen of reduced-dose glucocorticoids following a short course of methylprednisolone pulses may be considered during the initial treatment of active LN when both the kidney and extrarenal disease manifestations show satisfactory improvement (Figure 7).

	High-dose scheme	Moderate-dose scheme	Reduced-dose scheme
Methylprednisolone intravenous pulses	Nil or 0.25–0.5 g/day up to 3 days as initial treatment	0.25–0.5 g/day up to 3 days often included as initial treatment	0.25–0.5 g/day up to 3 days usually included as initial treatment
Oral prednisone equivalent (/day)			
Week 0–2	0.8–1.0 mg/kg (max 80 mg)	0.6–0.7 mg/kg (max 50 mg)	0.5–0.6 mg/kg (max 40 mg)
Week 3–4	0.6–0.7 mg/kg	0.5–0.6 mg/kg	0.3–0.4 mg/kg

Week 5–6	30 mg	20 mg	15 mg
Week 7–8	25 mg	15 mg	10 mg
Week 9–10	20 mg	12.5 mg	7.5 mg
Week 11–12	15 mg	10 mg	5 mg
Week 13–14	12.5 mg	7.5 mg	2.5 mg
Week 15–16	10 mg	7.5 mg	2.5 mg
Week 17–18	7.5 mg	5 mg	2.5 mg
Week 19–20	7.5 mg	5 mg	2.5 mg
Week 21–24	5 mg	<5 mg	2.5 mg
Week >25	<5 mg	<5 mg	<2.5 mg

Figure 7 | Examples of glucocorticoid regimens for lupus nephritis. max, maximum.

Onderbouwing:

Glucocorticoiden blijven een essentieel onderdeel van de initiële behandeling van LN doordat het direct effect heeft op de vaak uitgebreide intrarenale ontsteking. Het nut van initiële toediening van methylprednison is niet uitgebreid onderzocht, maar expert opinion acht dit onderdeel van de standaardbehandeling van het klinisch beeld van snel progressieve glomerulonefritis in kader van LN. Door de opkomst van nieuwe, effectieve immunosuppressiva zijn in de trials in de loop der jaren geleidelijk lagere doseringen steroïden gegeven. Ondanks ontbreken van grotere vergelijkende onderzoeken wordt ook in de dagelijkse praktijk bij duo of triple therapie inmiddels gekozen voor matige of zelfs lage startdosis met snelle afbouw (fig. 7) mede op geleide van klinische respons van zowel renale als extrarenale manifestaties.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- o Voor de Nederlandse setting adviseren we een matig (moderate) dosering of lage (reduced) dosering steroïden bij duo therapie (zie 10.2.3.1.1) en lage (reduced) dosering steroïden bij triple therapie (zie 10.2.3.1.1). De hoge (high) dosering steroïden wordt het liefst vermeden gezien de toxiciteit.
- o De duur van onderhoudsdosering met 2.5-5 mg per dag is niet evidence based. Er kan worden overwogen de steroïden geheel te stoppen, als er een complete remissie is bereikt na 6 maanden.
- o We adviseren om indien mogelijk de corticosteroïden te stoppen na 12 maanden. Indien dit niet mogelijk is, dan is de maximale onderhoudsdosering 2.5-5 mg per dag. Bij patiënten waarbij geen complete remissie wordt bereikt met deze onderhoudsdosering dan wel waarbij steroïden afhankelijkheid speelt, dient een switch in immunosuppressiva sterk overwogen te worden.

Practice Point 10.2.3.1.2: Intravenous cyclophosphamide can be used as the initial therapy for active Class III and Class IV LN in patients who may have difficulty adhering to an oral regimen.

Onderbouwing:

Hoge dosis cyclofosfamide (NIH schema) oraal en intraveneus zijn bewezen effectief in alle etnische populaties en alle niveaus van ernst van de ziekte. Lagere dosis (Eurolypus schema) is even effectief gebleken in voornamelijk Kaukasische patiënten met matig ernstige ziekte en is het minst toxisch op korte en lange termijn (zie fig. 6 voor doseringen). Intraveneuze toediening heeft een lagere kans op blaas toxiciteit dan orale toediening.

Risico op toekomstige hematologische maligniteit is gerelateerd aan totale lifetime blootstelling (>36 g) en hetzelfde geldt voor myelofibrose (>80 g).

Kans op prematuur ovarieel falen is afhankelijk van totale lifetime blootstelling, maar ook van leeftijd (jonge tot oudere pediatrie patiënten >7.5-15 g/m² en >300 mg/kg voor volwassenen)

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- Het heeft de voorkeur om cyclofosfamide iv te geven boven oraal. Bij keuze voor orale toediening dient de gift 's ochtends plaats te vinden nadat patiënt al 2 glazen gedronken heeft om kans op blaastoxiciteit te verminderen. Er is geen plaats voor profylactische toediening van mercapto-ethaansulfonzuur (mesna) bij (de relatief lage) Eurolympus schema doseringen intraveneus cyclofosfamide. Gezien de minimale bijwerkingen van mesna valt het te overwegen om bij hoge doseringen cyclofosfamide (NIH schema) mesna te gebruiken ter preventie van blaastoxiciteit. Belangrijk om ons te realiseren dat literatuur over het profylactische effect van mesna vooral afkomstig is uit oncologische studies (waarbij hogere doseringen intraveneus cyclofosfamide werden gegeven).
- Overweeg screening op urologische maligniteiten bij patiënten behandeld met hoge cumulatieve dosis cyclofosfamide of na 10 jaar nieuw ontwikkelde erythrocyturie. Voor details verwijzen we naar de Richtlijn Toxiciteitmonitoring; [Maligniteit bij gebruik cyclofosfamide – Richtlijn – Richtlijndatabase](#).

Practice Point 10.2.3.1.3: An MPAA-based regimen is the preferred initial therapy of proliferative LN for patients at high risk of infertility, such as patients who have a moderate-to-high prior cyclophosphamide exposure.

Onderbouwing:

In de ALMS trial was hoge dosis MPAA (streefdosis 3 g/dag) even effectief, maar ook even toxisch als cyclofosfamide met vergelijkbare mortaliteit door infecties, waarbij mogelijk de hoge dosis steroiden en de hoge expositie aan MPAA in deze trial een rol heeft gespeeld. Aangezien in Kaukasische niertransplantatie patiënten MPAA dosis van 3 g/dag niet effectiever is dan 2 g/dag kan overwogen worden om in niet-negroïde patiënten te kiezen voor lagere dosis van 2 g/dag. Etniciteit lijkt een rol te spelen aangezien post-hoc analyse van de ALMS trial significant hogere respons op MPAA liet zien in Hispanics en patiënten uit Zuid-Amerika en alleen numerieke, maar niet significant hogere respons in negroïde patiënten. In cohort studies was respons alleen numeriek, maar niet significant hoger in Aziatische patiënten. Bij (zeer) ernstige vormen van proliferatieve LN met >15% crescents en verhoogd kreatinine bij presentatie is de vroege respons op MPAA vergelijkbaar met cyclofosfamide, maar zijn er aanwijzingen dat de respons bij cyclofosfamide langer behouden blijft en dat de lange termijn renale uitkomst gunstiger is. In de ALMS trial waren er ook numeriek minder flares bij cyclofosfamide.

Aangezien MPAA farmacokinetiek grote interindividuele variatie vertoont is het mogelijk zinvol om therapeutische drug monitoring te verrichten, waarbij kleine studies suggereren dat een AUC van 35-45 mg*uur/liter of een dalspiegel van 3.0-4.5 mg/l adequate exposure geven tijdens inductie behandeling.

Bij gastro-intestinale intolerantie kan de MPAA vervangen worden door slow-release, enteric coated mycophenolzuur.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- In Nederland bestaat de mogelijkheid tot het bepalen van een dalspiegel of de AUC van MPAA. Dit adviseren we niet standaard te verrichten, maar het valt te overwegen bij twijfel over therapietrouw, onvoldoende therapie effect of gewicht < 50 kg. Er is weinig literatuur over de ideale streefwaarde, gesuggereerd wordt een AUC van 60 mg*uur/liter tijdens inductie en 35-45 mg*uur/liter of een dalspiegel van 3.0-4.5 mg/l tijdens maintenance therapie.

Practice Point 10.2.3.1.4: Initial therapy with an immunosuppressive regimen that includes a CNI (voclosporin, tacrolimus, or cyclosporine) may be preferred in patients with relatively preserved kidney function and nephrotic range proteinuria likely due to extensive podocyte injury, as well as patients who cannot tolerate standard-dose MPAA or are unfit for or will not use cyclophosphamide based regimens.

Onderbouwing:

In Azië bleek triple therapie met steroiden, vaste lage dosis tacrolimus (bereikte dalspiegel 5.2-5.5 µg/l) en lage dosis MPAA (1000 mg/dag) op korte termijn (6 maanden) hogere en snellere renale respons te geven dan het NIH cyclofosfamide schema en vergelijkbare respons op langere termijn. Niet significant, maar numeriek meer infecties in de groep met triple therapie.

In de grote AURA-LV fase 2 en AURORA fase 3 met patiënten met eGFR >45 ml/min/1.73m² gaf vaste dosis voclosporine

toegevoegd aan MPAA in combinatie met lage dosis steroïden in vergelijking met placebo na 1 jaar hogere renale respons van 41% vs. 23% (proteïnurie < 50 mg/mmol, eGFR >60ml/min/1.73m² of daling <20% en prednison dosis <10 mg/dag in laatste 8 weken vóór eindpunt).

Voclosporine heeft door sterkere binding aan calcineurine een meer consistent farmacokinetische-farmacodynamische relatie dan andere CNI's waardoor therapeutisch drug monitoring waarschijnlijk niet noodzakelijk is. Voclosporine is een analoog van cyclosporine, maar met een sterkere calcineurine remming.

In AURA-LV en AURORA werd volgende schema gebruikt:

- vaste dosis voclosporine 2xdd 23.7 mg
- MPAA (streef 2 g/dag)
- 2 pulsen MP 500 mg gevolgd door 20-25 mg prednison, afbouw tot 2.5 mg in 16 weken (dus cumulatief minder dan het lage dosis schema uit fig. 7)

Belangrijkste voordeel van CNI's is de snellere reductie van proteïnurie met echter hoge incidentie van renale relapses als deze al na 6 maanden gestaakt worden. Derhalve is nog onzeker wat optimale duur van behandeling met CNI's is en hoe zij opgebouwd moeten worden. Daarnaast bestaan er nog twijfels over de lange termijn veiligheid voor nierfunctie en de mogelijke nadelige metabole effecten met ongunstig effect op cardiovasculaire risico.

CNI's zijn niet onderzocht in combinatie met cyclofosfamide en prednison.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- *Het is belangrijk ons te realiseren dat er geen vergelijkende studies zijn verricht tussen de CNI's.*
- *CNI's kunnen als add-on therapie worden overwogen indien er is gekozen voor corticosteroïden met MPAA. Add-on therapie met een CNI wordt geadviseerd indien er sprake is van een flare of bij patiënten die zich presenteren met een proteïnurie > 3 gram/dag en een eGFR > 45 ml/min/1,73 m². Zie ook adviezen bij 10.2.3.1 hierboven.*
- *In Nederland is alleen voclosporine voor de indicatie LN geregistreerd en het gebruik van tacrolimus en ciclosporine is officieel off-label. Gezien de goede real-life ervaringen met tacrolimus, en de kosten van voclosporine, is tacrolimus een goede eerste keuze CNI.*
- *Voor centra met weinig of zonder ervaring met CNI bij LN wordt geadviseerd de indicatie te bespreken met een centrum met specifieke deskundigheid.*
- *We adviseren om naast de immunosuppressieve behandeling aanvullende antiproteïnurische behandeling in te zetten, zoals ACEi/ARB, diuretica en SGLT2 remmer. Zie voor details Practice Point 10.2.1.1 hierboven.*

Practice Point 10.2.3.1.5: A triple immunosuppressive regimen of belimumab with glucocorticoids and either MPAA or reduced-dose cyclophosphamide may be preferred in patients with repeated kidney flares or at high risk for progression to kidney failure due to severe chronic kidney disease.

Onderbouwing:

In de fase 3 BLISS-LN bleek toevoeging van belimumab aan standaard MPAA of Eurolypus cyclofosfamide na 2 jaar ten opzichte van placebo te leiden tot hogere renale respons van 43% vs. 32% (proteïnurie <70 mg/mmol, eGFR >60 ml/min/1.73m² of daling <20%, en zonder rescue therapie). Belimumab was ook beter voor de secundaire eindpunten complete renale respons, risico op renale events en overlijden. In *post hoc* analyse was effectiviteit van belimumab beperkt tot achtergrondbehandeling met MPAA en proteïnurie in non-nefrotische range. In negroïde patiënten was belimumab ook effectiever dan placebo, maar was respons lager dan in de overige etnische groepen. In BLISS-LN werd volgende schema gebruikt:

- Belimumab intraveneus 10 mg/kg op dag 1, 15 en 29. Daarna iedere 28 dagen tot week 100
- 1-3 giften 500-1000 mg MP, gevolgd door oraal prednison 0.5-1.0 mg/kg met max 60 mg (min of meer overeenkomend met matige dosis schema uit fig. 7)
- MPAA (inductie streef 3 g/dg en onderhoud 1-3 g/dg, met name na 6 maanden reductie tot 1 g/dg toegestaan) of Eurolypus cyclofosfamide met onderhoud azathioprine streef 2 mg/kg

PM: in plaats van maandelijks belimumab 10 mg/kg kan wekelijks 200 mg subcutaan gegeven worden.

Op basis van farmacokinetische studies wordt ervan uit gegaan dat subcutane toediening even effectief zal zijn als de geteste intraveneuze toediening.

Open label extensie studies hebben geen nieuwe veiligheidssignalen laten zien bij gebruik van belimumab gedurende 8-13 jaar.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- *In Nederland is zowel de intraveneuze als subcutane toedieningsvorm van belimumab geregistreerd voor actieve lupus nefritis. Het is add-on en valt binnen de DBC SLE (intramurale zorg).*
- *Belimumab kan als triple therapie worden overwogen indien er is gekozen voor corticosteroiden met MPAA of cyclofosfamide. Triple therapie met belimumab wordt geadviseerd indien er sprake is van een flare, indien er bij eerste presentatie sprake is van een verminderde nierfunctie ($eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) en met name bij extrarenale manifestaties zoals artritis en/of cutane betrokkenheid. Belimumab toevoegen wordt niet geadviseerd bij pure klasse V LN en/of proteïnurie $> 3 \text{ gram/dag}$. Zie ook adviezen bij 10.2.3.1 hierboven.*
- *Voor centra met weinig of zonder ervaring met belimumab wordt geadviseerd de indicatie te bespreken met een centrum met specifieke deskundigheid.*

Practice Point 10.2.3.1.6: Other therapies, such as azathioprine or leflunomide combined with glucocorticoids, may be considered in lieu of the recommended initial drugs for proliferative LN in situations of patient intolerance, lack of availability, and/or excessive cost of standard drugs, but these alternatives may be associated with inferior efficacy, including increased rate of disease flares and/or increased incidence of drug toxicities.

Onderbouwing:

- Azathioprine in combinatie met methylprednisolon pulsen bleek in een kleine Nederlandse studie inferieur aan cyclofosfamide met meer infecties, meer relapses en meer progressie van CNS. Azathioprine is derhalve alleen 3^e lijns therapie bij intolerantie voor andere middelen en bij zwangeren.
- Leflunomide was in een korte termijn Chinees onderzoek even effectief als cyclofosfamide, maar dit middel kan ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken en heeft zeer lange halfwaardetijd zodat het minimaal 2 jaar voor (poging tot) conceptie gestaakt dient te worden. Dit maakt leflunomide een onaantrekkelijk middel voor jongere vrouwen in geslachtsrijpe leeftijd.
- Plasmaferese bleek in onderzoek bij toevoeging aan standaard therapie geen meerwaarde te hebben.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

In de Nederlandse praktijk is leflunomide gebruik niet aan te raden, mede omdat het langdurig voor (poging tot) conceptie moet zijn gestopt.

Practice Point 10.2.3.1.7. Newer biologic and non-biologic therapies are under development and may offer future options for the treatment of active LN. Rituximab may be considered for patients with persistent disease activity or inadequate response to initial standard-of-care therapy.

Onderbouwing:

In fase 2 en 3 onderzoeken kon geen superioriteit ten opzichte van placebo worden aangetoond voor anti-B-cel therapie (rituximab en ocrelizumab), costimulatie blokkade (abatacept) of anti-IL6 antilichamen (sirukumab) ondanks betere onderdrukking van anti-dsDNA en complementactivatie.

In één kleine single-center pilot studie met een steroïdvermijdend schema met MPAA resulteerde rituximab behandeling na 1

jaar tot 52% complete remissies en 34% partiële remissies.

In NOBILITY fase 2 studie resulteerde toevoeging van het sterker bindende anti-CD20 monoclonaal antilichaam obinutuzumab aan MPAA en prednison na 2 jaar in beduidend hogere complete renale respons van 54% vs. 29% bij placebo.

Eveneens in fase 2 onderzoek was anifrolumab (humaan monoclonaal antilichaam dat bindt aan type I interferon receptor unit 1) numeriek hogere renale respons van 46% vs. 31% bij placebo.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- Post hoc analyse gaf aan dat de mate van onderdrukking van B-cellen door rituximab correleert met complete renale respons. Het ontbreken van een gunstig effect van rituximab en ocrelizumab bij actieve lupus nefritis kan mogelijk het gevolg zijn van onvoldoende B-cel onderdrukking met de gebruikte doseringen.
- De REGENCY fase 3 studie (R.A. Furie et al, NEJM 2025) toont een gunstig effect van obinutuzumab in combinatie met MPAA en prednisolon bij actieve (klasse III of IV met of zonder V) lupus nefritis met proteïnurie van > 1 mg/mg eiwit/kreatinine ratio en eGFR > 30 ml/min/1,73 m² na 1.5 jaar behandeling met een hogere complete renale respons van 46% vs. 33% bij placebo.
Obintuzumab is dan ook één van de 3 middelen waarvoor gekozen kan worden, indien gekozen wordt voor behandeling met triple therapie. Zie ook commentaar bij 10.2.3.1 hierboven.
- Het advies is om de indicatie van de add-on behandeling met nieuwe biologicals multidisciplinair te bespreken binnen een centrum met specifieke deskundigheid over refractaire LN / Er dient dan ook overwogen te worden of eventuele deelname aan lopende studies mogelijk is.

10.2.3.2 Maintenance therapy for Class III and Class IV lupus nephritis (fig 8)

Recommendation 10.2.3.2.1: We recommend that after completion of initial therapy, patients should be placed on MPAA for maintenance (1B).

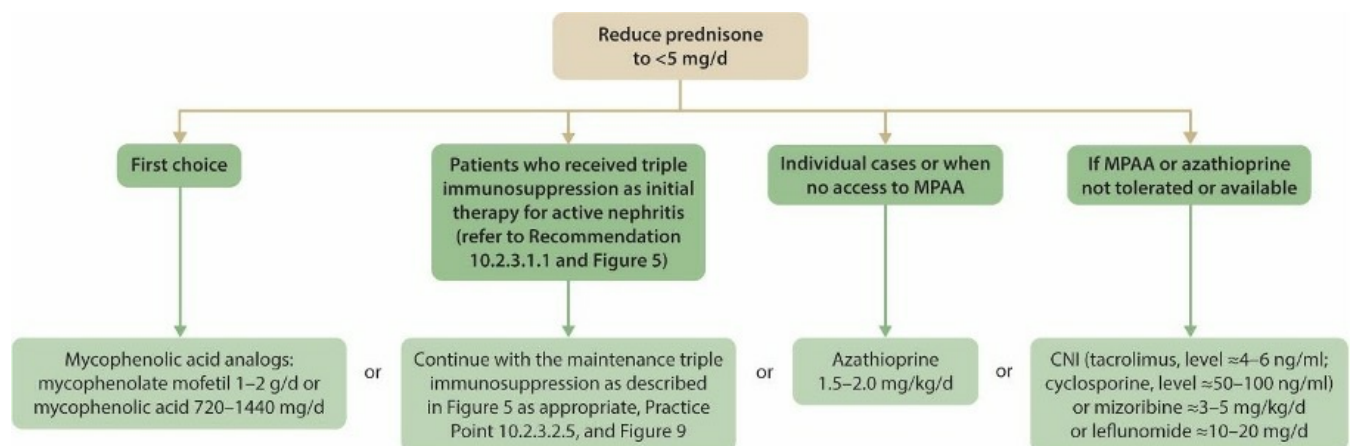


Figure 8 | Recommended options of maintenance therapy for Class III and Class IV lupus nephritis. The target ranges of calcineurin inhibitors (CNIs) have been based on the transplant literature. The Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group acknowledges that targets for glomerular diseases are not known. Most clinicians check these levels to verify adherence and avoid CNI toxicity. At present, the most reasonable dosing of a CNI may be to titrate in the individual patient to obtain the desired effect on proteinuria, balancing dose escalation against serum creatinine level, reducing the dose if the serum creatinine level increases but does not plateau or increases to over 30% of baseline. If the serum creatinine level does not fall after dose reduction, the CNI should be discontinued. MPAA, mycophenolic acid analogs.

Onderbouwing:

Voorkomen van relapses leidt tot minder additionele renale schade en minder snelle progressie tot nierfalen.

Onderhoudsbehandeling start meestal na 2-6 maanden intensieve inductiebehandeling en moment dat slechts 10-40%

Onderhoudsbehandeling start meestal na 3-6 maanden intensieve inductiebehandeling op moment dat slechts 10-40% complete klinische remissie heeft bereikt.

Onder andere de ALMS trial heeft aangetoond dat gereduceerde dosis MPAA in de meeste etnische groepen risico op relapse sterker vermindert dan azathioprine en daarnaast minder toxisch is dan cyclofosfamide. Alleen in de MAINTAIN trial in voornamelijk Kaukasische patiënten en inductiebehandeling met cyclofosfamide was er geen verschil in relapses tussen MPAA en azathioprine. Zowel in ALMS als MAINTAIN waren er meer bijwerkingen bij azathioprine, waaronder cytopenie en verhoogde leverenzymen.

Bij patiënten op triple immuunsuppressie met CNI of belimumab naast lage doseringen steroïden en MPAA of azathioprine (figuur 8 en 9) zijn gunstige resultaten van continueren van deze therapie gerapporteerd, maar optimale duur van dergelijke onderhoudsbehandeling is nog onzeker.

Maintenance immuno-suppressive regimens	Low-dose glucocorticoids AND					
	Mycophenolic acid analogs	Azathioprine	Belimumab and mycophenolic acid analogs or azathioprine	CNI and mycophenolic acid analogs	CNI (such as voclosporin, tacrolimus or cyclosporine)	Mizoribine
Comments	Preferred treatment based on high-certainty evidence; lower flare rate than azathioprine maintenance	Low medication cost; safe in pregnancy	Efficacy and safety of belimumab demonstrated in BLISS-LN (104-wk) and open-label extension trials (28-wk) [Practice Point 10.2.3.2.5]	Efficacy and safety of voclosporin demonstrated in AURORA 1 (52-wk) and AURORA 2 continuation trials (2-yr); efficacy and safety of tacrolimus demonstrated in 'Multitarget Therapy' trial in Chinese patients in which tacrolimus and reduced-dose MPAA were given for 24 months [Practice Point 10.2.3.2.5]	Tacrolimus and cyclosporine safe in pregnancy; insufficient pregnancy data on voclosporin	Experience mostly in Japanese patients

Figure 9 | Maintenance immunosuppressive regimens in patients with lupus nephritis. AURORA, Aurinia Renal Response in Active Lupus with Voclosporin; BLISS-LN, Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Lupus Nephritis; CNI, calcineurin inhibitor; MPAA, mycophenolate acid analogs.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- We kunnen ons vinden in de eerste keuze met MPAA als onderdeel van duo of triple onderhoudstherapie.
- De totale duur van de onderhoudsbehandeling is minimaal 3 jaar (zie ook practice point 10.2.3.2.4).
- We adviseren om indien mogelijk als eerste steroïden te staken. Er kan worden overwogen de steroïden te stoppen, als er een complete remissie is bereikt na 6 maanden. We adviseren om te streven naar staken van corticosteroiden na 12 maanden. Zie ook practice point 10.2.3.1.1.
- De duur van triple therapie, gebaseerd op de studies, is 2-2.5 jaar voor belimumab, 1-3 jaar voor de CNI's en maximaal 1 jaar voor obinituzumab. Na het staken van de CNI, belimumab of obinituzumab wordt de duo- of monotherapie voortgezet. Er is geen bewijs dat langer triple therapie gunstig is, net zozeer dat er geen bewijs is dat kortere duur van triple therapie even effectief is. We adviseren om bij een goede klinische en serologische respons te overwegen om de CNI, belimumab, of obinituzumab eerder te staken.
- Bij frequente eerdere flares, valt langer dan 3 jaar onderhoudstherapie sterk te overwegen.
- Azathioprine is een geschikt alternatief, bijvoorbeeld bij intolerantie voor MPAA en/of zwangerschapswens.
- In de Nederlandse praktijk is leflunomide gebruik niet aan te raden, mede omdat het langdurig voor (poging tot) conceptie moet zijn gestopt.
- In Nederland is mizoribine niet geregistreerd.

Practice Point 10.2.3.2.1: Azathioprine is an alternative to MPAA after completion of initial therapy in patients who do not tolerate MPAA, who do not have access to MPAA, or who are considering pregnancy.

Onderbouwing:

Azathioprine is een goed alternatief bij intolerantie voor MPAA en kan ook overwogen worden voor de zeer lange termijn

aangezien de meeste flares worden gezien bij een duur van MPAA behandeling <2 jaar.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

Azathioprine is een geschikt alternatief, bijvoorbeeld bij intolerantie voor MPAA en/of zwangerschapswens. Dit kan, indien nodig, gecombineerd worden met een CNI bij een zwangerschapswens.

Practice Point 10.2.3.2.2: Glucocorticoids should be tapered to the lowest possible dose during maintenance, except when glucocorticoids are required for extrarenal lupus manifestations; discontinuation of glucocorticoids can be considered after patients have maintained a complete clinical renal response for ≥ 12 months.

Onderbouwing:

Ter preventie van steroïden geassocieerde bijwerkingen dient gestreefd te worden naar prednison dosis ≤ 7.5 mg aan einde van inductiebehandeling en zeer geleidelijk verdere vermindering tot minimale dosis onder nauwe klinische surveillance. Pas één jaar na bereiken van complete klinische respons kan overwogen worden om de steroïden helemaal te stoppen en monotherapie met MPAA of azathioprine te continueren

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

In de Nederlandse praktijk wordt nagestreefd om een zo laag mogelijk (cumulatief) schema te hanteren wat betreft corticosteroiden, zie ook adviezen bij Practice Point 10.2.3.1.1.

De duur van onderhoudsdosering met 2.5-5 mg per dag is niet evidence based. Er kan worden overwogen dit al te stoppen, als er een complete remissie is bereikt, na 6 maanden. Advies om te streven corticosteroiden te stoppen na 12 maanden.

Practice Point 10.2.3.2.3: The dose of mycophenolate mofetil (MPAA) in the early maintenance phase is approximately 750–1000 mg twice daily, and for mycophenolic acid (MPA), approximately 540–720 mg twice daily.

Onderbouwing:

Aanbevolen doseringen zijn gebaseerd op de doseringen uit ALMS en MAINTAIN trials.

Bij significant verminderde nierfunctie kan het nodig zijn dosis te verminderen omdat deze groep patiënten gevoeliger zijn voor bijwerkingen van MPAA.

Therapeutic drug monitoring kan zinvol zijn bij patiënten met onbevredigende respons op behandeling of onverwachte bijwerkingen bij normale dosis

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

*Een eventuele dosisverlaging van MPAA dient te worden overwogen bij een laag gewicht (< 50 kg) of personen die de dosering niet verdragen. Ondanks weinig klinische evidence kan een AUC van 35-45 mg*uur/liter of dalspiegel 3.0-4.5 mg/l inzicht geven in de blootstelling.*

Practice Point 10.2.3.2.4: The total duration of initial immunosuppression plus combination maintenance immunosuppression for proliferative LN should be ≥ 36 months.

Onderbouwing:

Optimale duur van onderhoudsbehandeling is onbekend. Matig bewijs suggereert een verhoogde kans op relapse als de

onderhoudsbehandeling binnen 3 jaar gestopt wordt. KDIGO adviseert derhalve alleen bij patiënten met complete renale respons en afwezigheid van extrarenale manifestaties te overwegen onderhoudsbehandeling te staken na minimaal 3 jaar totale behandeling (inductie + onderhoud).

Ondanks meer dan 36 maanden immunosuppressie en meer dan 12 maanden complete klinische renale respons, vertoont 28%–50% van de patiënten nog steeds tekenen van ontstekingsactiviteit bij een herhaalde nierbiopsie. Patiënten met aanhoudende histologische activiteit hebben een verhoogd risico op een relapse na het stoppen van de onderhoudsbehandeling, vergeleken met patiënten zonder resterende ontstekingsactiviteit in nierbiopsie.

Bij partiële remissie wordt meestal onderhoudsbehandeling gecontinueerd. Nierbiopsiestudies laten zien dat veel van deze patiënten geen actieve ontsteking meer hebben, maar vanwege aanhoudende proteïnurie klinisch als slechts gedeeltelijk in remissie worden beschouwd. Bij deze patiënten is de proteïnurie echter waarschijnlijk uiting van persisterende chronische nierschade. Herhaling van nierbiopsie kan derhalve bij dergelijke patiënten zinvol zijn om te beslissen of onderhoudsbehandeling relatief veilig gestaakt kan worden.

Hoewel de optimale duur van onderhoudsbehandeling voor proliferatieve LN onbekend is, hebben de meeste patiënten meer dan drie jaar therapie nodig. Klinische respons en histologische activiteit komen niet altijd overeen. Een herhaalde nierbiopsie kan helpen bij de beslissing om onderhoudsbehandeling voort te zetten of te stoppen.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

De optimale duur van onderhoudsbehandeling is onbekend. We kunnen ons vinden in het KDIGO advies om ≥ 36 maanden onderhoudsbehandeling te geven. Indien er nog steroïden worden gebruikt na 36 maanden, is het advies deze als eerste af te bouwen.

Aanhoudend positieve anti-dsDNA, een verlaagd serum complement en endocapillaire hypercellulariteit bij een herhaalde nierbiopsie worden geassocieerd met een verhoogd risico op een opvlamming. Er is echter nog onvoldoende bewijs voor het verrichten van een standaard herhaalde nierbiopsie voor het staken van de onderhoudsbehandeling. Indien een herhaalde nierbiopsie is verricht 36-42 maanden na start behandeling, kan bij complete histologische remissie (activiteitsindex 0) de immunosuppressieve behandeling onder strikte controle worden afgebouwd tot stop. Voor een activiteitsindex van 1 of 2 zijn er nog geen uitkomst gegevens bekend. Bij een activiteitsindex >2 wordt staken van onderhoudsbehandeling afgeraden vanwege een hoog risico op opvlamming (E. Frangou et al., JASN 2024).

Practice Point 10.2.3.2.5: Patients treated with triple immunosuppressive regimens that include belimumab or a CNI in addition to standard immunosuppressive therapy can continue with a triple immunosuppressive regimen as maintenance therapy (Figure 9).

Onderbouwing:

Belimumab: in de fase 3 BLISS-LN inclusief extensie bleek onderhoudsbehandeling met belimumab, lage dosis corticosteroïden en MPAA of azathioprine gedurende 2.5 jaar effectief en veilig met laagste aantal nadelige nefrologische eindpunten en betere nierfunctie.

Voclosporine: in de fase 3 AURORA 1 en extensie AURORA 2 bleek 3 jaar behandeling met voclosporine, MPAA en minimale dosis corticosteroïden veilig en te resulteren in persisterende reductie van proteïnurie en stabiele nierfunctie.

Tacrolimus: in een Chinese studie bleek de combinatie van fixed dosis tacrolimus, gereduceerde dosis MPAA en corticosteroïden even effectief als standaard dubbel therapie met sequentieel cyclofosfamide en azathioprine in combinatie met corticosteroïden met vergelijkbare percentages remissie rond 80% en lage relaps van 5.5% en lagere uitval door bijwerkingen van 1.7% ten opzichte van 8.9% bij standaard therapie.

Volgens KDIGO suggereren deze resultaten dat onderhoudsbehandeling met triple immuunsuppressie met belimumab of CNI veilig gecontinueerd kan worden gedurende 2-3 jaar.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

De duur van triple therapie, gebaseerd op de studies, is 2-2.5 jaar voor belimumab, 1-3 jaar voor de CNI's en maximaal 1 jaar voor obinutuzumab. Er is geen bewijs dat langer triple therapie gunstig is, net zozeer dat er geen bewijs is dat kortere duur van triple therapie even effectief is. We adviseren, na het minimaliseren van de steroïden, om bij een goede klinische en serologische respons te overwegen om de CNI, belimumab of obinutuzumab eerder te staken. Zie ook practice point 10.2.3.2

Practice Point 10.2.3.2.6: If MPAA and azathioprine cannot be used for maintenance, CNIs or mizoribine or leflunomide can be considered (Figure 9).

Onderbouwing:

Als zowel MPAA als azathioprine niet gebruikt kunnen worden voor onderhoudsbehandeling kunnen onderstaande alternatieven overwogen worden, allen in combinatie met lage dosis corticosteroïden:

- CNI: Ervaringen bij Japanse patiënten suggereerden dat een lage dosis tacrolimus van 3 mg/d veilig en effectief was als lange termijn onderhoudstherapie samen met lage doses glucocorticoïden. In een studie bij 70 Chinese patiënten die remissie bereikten na initiële therapie met glucocorticoïden en i.v. cyclofosfamide of tacrolimus, werd onderhoudstherapie met tacrolimus (streefspiegel van 4-6 ng/ml [5-7,4 nmol/l]) vergeleken met azathioprine 2 mg/kg/d, beide in combinatie met prednison 10 mg/d. Gedurende 6 maanden follow-up trad niet relapse op bij 2 azathioprine-behandelde patiënten en bij geen in de tacrolimusgroep. Case series suggereren verder dat tacrolimus en ciclosporine een goed alternatief kunnen zijn als er onvoldoende reductie van proteïnurie is opgetreden, vooral bij tekenen van klasse V lupus nefritis. KDIGO adviseert echter behandeling met CNI voor reductie van proteïnurie alleen te overwegen als er histologische tekenen van podocyt beschadiging zijn naast relatief behouden nierfunctie. Hoewel de meeste studies zijn uitgevoerd bij patiënten van Aziatische afkomst, is het redelijk om een CNI te overwegen voor onderhoudstherapie bij patiënten die geen MPAA of azathioprine kunnen nemen. Tacrolimus en ciclosporine kunnen ook veilig worden gebruikt tijdens de zwangerschap.
- Mizoribine: De ervaring met mizoribine als onderhoudstherapie bij LN is grotendeels beperkt tot Japanse patiënten. Er zijn hierbij geen prospectieve of interventie studies verricht. Resultaten van een post-marketing surveillance-studie bij 559 met mizoribine behandelde patiënten toonden aan dat bijna allen glucocorticoïden kregen en 43,8% tacrolimus als bijkomende behandeling. In totaal bereikte 63,3% van de patiënten volledige of gedeeltelijke remissie, en slechts 3,6% van de patiënten ervoer ernstige bijwerkingen binnen 2 jaar van mizoribine behandeling.
- Leflunomide: Een open-label 36-maanden durende trial uit China randomiseerde 270 LN-patiënten met een eerdere respons op i.v. cyclofosfamide therapie naar leflunomide 20 mg/d of azathioprine (dosis 100 mg/d) en orale glucocorticoïden. Geen verschil in nier relapse werd waargenomen tussen de groepen na 36 maanden (15,7% vs. 17,8%), en de nierfunctie bleef in beide groepen vergelijkbaar behouden. Er werden geen verschillen in bijwerkingen waargenomen tussen de groepen. Er zijn geen formele studies die leflunomide en MPAA vergelijken; daarom wordt leflunomide uitsluitend beschouwd als een alternatief voor MPAA in de bovengenoemde omstandigheden. Leflunomide is gecontraïndiceerd tijdens de zwangerschap en moet minstens 2 jaar vóór conceptie worden gestaakt.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- *Als MPAA en azathioprine niet gebruikt kunnen worden voor onderhoudstherapie, kunnen CNI's worden overwogen. In de Nederlandse praktijk is leflunomide gebruik niet aan te raden, mede omdat het langdurig voor (poging tot) conceptie bij zowel vrouwen als mannen moet zijn gestopt. In Nederland is mizoribine niet geregistreerd.*
- *Hoewel onderbouwde data ontbreken, is het onze expert opinion dat ciclosporine als CNI kan worden overwogen. Dit gebeurt off-label, net als bij tacrolimus en ciclosporine. De effectiviteit van ciclosporine in duotherapie is namelijk niet getest in de AURORA-studies.*

• 10.2.4 Class V lupus nephritis



Practice Point 10.2.4.1: A suggested approach to the management of patients with pure Class V LN is described in Figure 10.

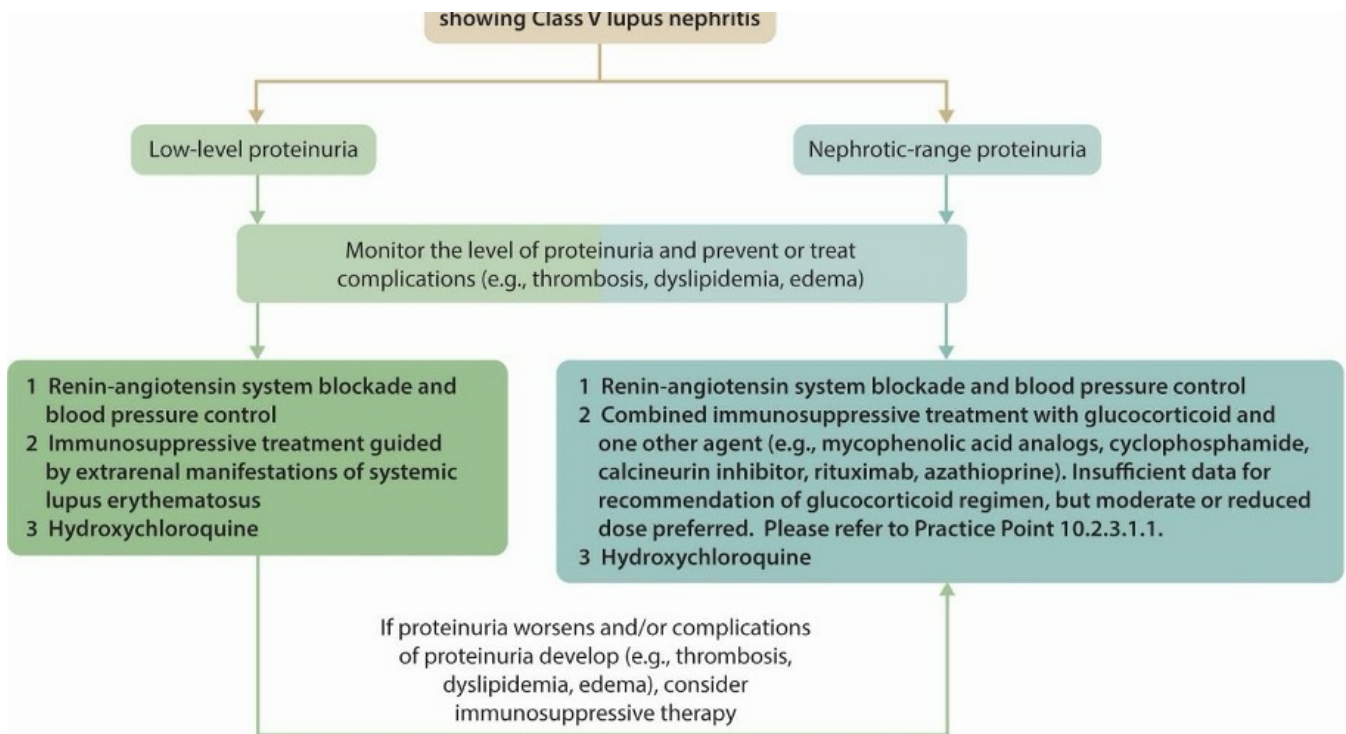


Figure 10 | Management of patients with pure Class V lupus nephritis.

Onderbouwing:

Klasse V LN komt voor bij 5-10% van de LN-patiënten en de behandeling is grotendeels gebaseerd op beperkte gegevens uit kleine RCT's, geanalyseerde datasets, en observationele studies. De behandeling van Class V LN zonder proliferatieve afwijkingen in de nierbiopsie wordt voornamelijk bepaald door de ernst van de proteïnurie. Bij 10-30% van de patiënten leidt klasse V LN uiteindelijk tot nierfalen, waarbij de ernst van proteïnurie het risico op progressie bepaalt. Ernstige proteïnurie en nefrotisch syndroom remitteert meestal niet spontaan en verhoogt het risico op infecties, cardiovasculaire morbiditeit en trombose. Trombosereductie bij aanhoudende proteïnurie moet in overweging worden genomen, zie hoofdstuk 1 van KDIGO Guideline on Glomerular Diseases.

Door het beperkte aantal RCT's met slechts kleine sample sizes is er geen evident bewijs om een keuze te maken tussen de volgende opties:

- **Cyclofosfamide of ciclosporine beide met prednison** leek in een kleine RCT veel effectiever te zijn in het bereiken van remissie dan prednison monotherapie (27%), waarbij ciclosporine een hoger percentage remissie gaf dan cyclofosfamide (84% vs. 60%) maar hoger percentage relaps na staken van de behandeling (40% vs. 0% in eerste jaar).
- **MPAA** leek in een gepoolde analyse van 2 kleine onderzoeken even effectief als cyclofosfamide in het verlagen van proteïnurie na zes maanden, beide in combinatie met prednisolon.
- **Overige** kleine studies rapporteren response rates van 40-60% bij glucocorticoïden gecombineerd met azathioprine, oraal of i.v. cyclofosfamide, MPAA, CNI's en rituximab.
- **Triple immuunsuppressie met corticosteroïden, tacrolimus en lage dosis MPAA** resulteerde in hoger percentage complete remissie van 33% ten opzichte van slechts 8% bij sequentieel cyclofosfamide en azathioprine met prednison.
- **Tacrolimus** leek ook effectief bij patiënten die zich presenteren met nefrotisch syndroom of als add-on bij patiënten met combinatie van klasse V naast klasse III/IV en suboptimale respons van proteïnurie op behandeling met prednison en MPAA.
- **Voclosporine** toevoegen aan glucocorticoïden en MPAA resulteerde in de AURORA onderzoeken bij de 14% patiënten met pure klasse V lupus nefritis tot snellere reductie van proteïnurie <50 mg/mmol (3.6 maanden vs. 8.3 maanden bij placebo).
- **Belimumab** leek in het BLISS-LN onderzoek bij de 16% patiënten met pure klasse V lupus nefritis niet effectiever dan placebo. Een post-hoc analyse toonde dat belimumab minder effectief is bij patiënten met nefrotische-range proteïnurie.

Er is een gebrek aan robuuste data voor de behandeling van klasse V lupus nefritis, vooral bij patiënten die zich presenteren

met nefrotisch syndroom. De tot nu toe beschikbare gegevens suggereren dat van het combineren van glucocorticoiden met MPAA, een CNI, of kortdurend cyclofosfamide de voorkeur verdienen boven de andere opties

Bij patiënten met nefrotische range proteinurie suggereert KDIGO dat MPAA een redelijke eerste keuze is. Als dit ineffectief is zou maximaal 6 maanden cyclofosfamide overwogen kunnen worden. Bij eerdere expositie aan cyclofosfamide of weerstand van de patiënt tegen cyclofosfamide zouden langdurige behandeling met CNI of rituximab geprobeerd kunnen worden.

Bij patiënten met persisterende proteinurie >1 g/dag zonder nefrotische range proteinurie dienen voordelen van behandeling afgewogen te worden tegen de risico's waarbij ernst en progressie van de proteinurie een belangrijke factor is.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- Complete response duurt vaak langer bij klasse V LN (6-12 maanden)
- Er zijn weinig studieresultaten over de behandeling van klasse V lupus nefritis, en head-to-head studies ontbreken. Wij onderschrijven het KDIGO-advies dat MPAA, naast steroïden, een redelijke eerste keuze is bij patiënten met proteinurie in de nefrotische range. Indien dit onvoldoende effectief is zoals <50% proteinurie reductie na 6 maanden behandeling, kan cyclofosfamide, CNI of rituximab (dan wel obinutuzumab) worden overwogen. Gezien proteinurie > 3gr/24u adviseren we geen triple therapie met belimumab.
- Tromboseprofylaxe is belangrijk bij klasse V lupus nefritis, met name bij een laag serumalbumine (zie hoofdstuk 1 van de KDIGO Guideline on Glomerular Diseases).
- Naast immunosuppressieve therapie wordt aanvullende antiproteinurische behandeling geadviseerd, zoals ACE-remmers/ARB's, diuretica en SGLT2-remmers. Voor details, zie Practice point 10.2.1.1 hierboven.

• 10.2.5 Response and relapse considerations



10.2.5.1 Assessing treatment response in LN

Practice Point 10.2.5.1.1: Definitions of response to therapy in LN used in clinical trials are provided in Figure 11.

Criteria	Definition
Complete response*	• Reduction in proteinuria <0.5 g/g (50 mg/mmol) measured as the PCR from a 24-h urine collection • Stabilization or improvement in kidney function ($\pm 10\%$–15% of baseline) • Within 6–12 mo of starting therapy, but could take more than 12 mo
Primary efficacy renal response	• PCR ≤ 0.7 g/g (70 mg/mmol) • eGFR that was no worse than 20% below the pre-flare value or ≥ 60 ml/min per 1.73 m² • No use of rescue therapy for treatment failure
Partial response	• Reduction in proteinuria by at least 50% and to <3 g/g (300 mg/mmol) measured as the PCR from a 24-h urine collection • Stabilization or improvement in kidney function ($\pm 10\%$–15% of baseline) • Within 6–12 mo of starting therapy
No kidney response	• Failure to achieve a partial or complete response within 6–12 mo of starting therapy

Figure 11 | Definitions of response commonly used in clinical trials of lupus nephritis.*For children <18 years old, complete response is defined as proteinuria <0.5 g/1.73 m² per day or <300 mg/m² per day based on a 24-hour urine specimen. eGFR, estimated glomerular filtration rate; PCR, protein–creatinine ratio.

Onderbouwing:

In klinische studies over LN wordt de behandelingsrespons vooral beoordeeld op basis van een vermindering van proteïnurie en stabilisatie of verbetering van de nierfunctie. Uit diverse observationele studies blijkt dat patiënten die goed reageren op de behandeling een gunstiger lange-termijn renale prognose hebben. Echter, omdat er geen universeel geaccepteerde criteria bestaan voor het gewenste niveau van verbetering, is het vergelijken van verschillende studies uitdagend.

Er is geen consensus over het beste moment om de respons te evalueren. Om logistieke en economische redenen wordt klinische respons in klinische trials meestal bepaald na 6-12 maanden, maar er zijn grote interindividuele verschillen in interval tot optreden van respons. In de dagelijkse praktijk kan 18-24 maanden gewacht worden op complete respons zo lang als er continue verbetering optreedt en dient zo nodig al veel eerder actie ondernomen te worden bij uitblijven van verbetering.

Twee grote Europese observationele studies suggereren dat lange termijn behoud van nierfunctie veel beter is in patiënten die reageren op behandeling, waarbij afname van proteïnurie tot 0.7-0.8 g/dag na 12 maanden in de praktijk een goede maat is (overeenkomstig PERR = Primary Efficacy Renal Response). *Post hoc* analyse van de ALMS trial suggereert dat normalisatie van complement en $\geq 25\%$ reductie van proteïnurie na 8 weken behandeling gunstige renale uitkomsten voorspelden.

Omdat LN-respons momenteel enkel klinisch wordt beoordeeld, en er aanwijzingen bestaan dat intrarenale lupus-activiteit kan aanhouden ondanks afname van proteïnurie en stabiele eGFR, kan een nierbiopsie nuttig zijn bij belangrijke behandelbeslissingen, zoals het stoppen van immunosuppressiva.

Naast renale respons dienen ook extrarenale manifestaties en tekenen van systemische activiteit van de SLE (bijvoorbeeld gemeten met de SLEDAI index) meegenomen te worden in beslissingen over aanpassing van de behandeling. Veel patiënten blijven positief voor anti-dsDNA en/of houden laag complement ondanks verdwijnen van proteïnurie.

Tot slot dient men bij de behandeling rekening te houden met het risico op CKD-progressie en cardiovasculaire risicofactoren, en bijwerkingen van langdurige behandeling zoveel mogelijk te beperken.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- In de Nederlandse setting adviseren we controles in het begin tijdens inductie behandeling (gedurende circa eerste 3 maanden) elke 2-4 weken om het effect en eventuele bijwerkingen te monitoren. Hierna kan het interval stapsgewijs worden verlengd tot elke 3-4 maanden.
- In de Nederlandse setting adviseren we om add-on therapie (CNI's, belimumab, of obinituzumab) te overwegen indien er 3 maanden na start van duotherapie onvoldoende effect wordt gezien op de proteïnurie en nierfunctie (minder dan partiële response). Zie het advies bij 10.2.3.1.

Practice Point 10.2.5.2.1: An Algorithmic approach to patients whose response to therapy is deemed unsatisfactory is provided in Figure 12.

1	Verify adherence to treatment
2	Ensure adequate dosing of immunosuppressive medications by measuring plasma drug levels if applicable or available (check mycophenolic acid level if on mycophenolic acid analogs/check infusion records if on cyclophosphamide)
3	Repeat biopsy if concern for chronicity or other diagnosis (e.g., thrombotic microangiopathy)
4	Consider switching to an alternative recommended treatment regimen when there is persistent active disease
5	Consider the following in patients refractory to first-line treatment regimens: • Addition of rituximab or other biologic therapies • Extended course of i.v. pulse cyclophosphamide • Enrollment in clinical trials if eligible

Figure 12 | Management of patients who show unsatisfactory response to initial therapy for active lupus nephritis i.v., intravenous.

Onderbouwing:

In de dagelijkse praktijk is het vaak moeilijk om vast te stellen of de individuele respons op behandeling onvoldoende is, maar bij uitblijven van verbetering of zelfs verslechtering na 3-4 weken behandeling dient nagegaan te worden of er aanwijsbare redenen hiervoor zijn volgens het stappenplan in Figuur 12. Patiënten die wel reageren maar onvoldoende verbetering tonen na 3-4 maanden, kunnen nauwlettend worden geobserveerd. In de ALMS-studie bleek dat verbetering binnen 2 maanden een voorspeller was van een gunstige uitkomst, maar de snelheid en ernst van verslechtering moeten per patiënt worden beoordeeld.

Een veelvoorkomende oorzaak van onvoldoende respons is therapie-ontrouw, wat bij SLE-patiënten vaak voorkomt (meer dan 60%). Het is daarom belangrijk om therapietrouw regelmatig te controleren. Wanneer therapie-ontrouw vermoed wordt, kan dit een goede reden zijn om plasmaspiegels van MPAA te controleren en zo nodig over te gaan op parenterale therapie zoals i.v. cyclofosfamide.

Er zijn geen bewezen behandelingsopties voor refractaire SLE, waarbij onder andere late effect van ingezette behandeling de beoordeling van effectiviteit van rescue behandeling bemoeilijkt. Beschikbare data komen voornamelijk uit observationele studies met beperkte groottes. Voor patiënten met aanhoudende ziekteactiviteit kan wisselen van behandelregime een optie zijn, hoewel het effect hiervan niet formeel is onderzocht. Naast switch van MPAA naar cyclofosfamide of vice versa kan rituximab overwogen worden. Observationele studies rapporteren responspercentages van 50%–80% en een meta-analyse (31 studies, 1112 patiënten) toonde volledige en partiële responspercentages van respectievelijk 46% en 32%. Andere biologicals, zoals obinutuzumab en belimumab, laten ook veelbelovende resultaten zien in recente studies en vereisen nader onderzoek. Innovatieve therapieën, zoals anti-CD19 CAR-T-celtherapie, worden momenteel onderzocht en bieden mogelijk nieuwe opties voor patiënten met refractaire LN.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

Het advies is om de behandeling van refractaire LN / SLE multidisciplinair te bespreken met collega's, indien nodig multidisciplinair bijvoorbeeld met een erkend expertisecentrum. Er dient dan ook overwogen te worden of eventuele deelname aan lopende studies of gebruik van (off-label) biologicals mogelijk zijn.

10.2.5.3 Treatment of LN relapse

Recidieven van LN komen veel voor en verhogen het risico op slechte lang termijn renale uitkomsten.

De kans op een LN-opvlamming varieert tussen 10% en 50%, en patiënten die geen complete remissie bereiken, lopen een verhoogd risico op recidief. Het tijdsinterval tot recidief is gemiddeld 36 maanden na volledige respons en 18 maanden na een partiële respons.

Practice Point 10.2.5.3.1: After a complete or partial remission has been achieved, LN relapse should be treated with the same initial therapy used to achieve the original response, or an alternative recommended therapy.

Onderbouwing:

Er zijn geen specifieke data over het behandelen van LN-opvlammingen. In principe is er geen verschil in behandeling van lupus nefritis flare en *de novo* lupus nefritis en alle klinische trials hebben beide types patiënten geïnccludeerd. Toch dient er met een factoren rekening te worden gehouden bij behandelkeuze:

- Voor patiënten die cyclofosfamide hebben gehad, moet de cumulatieve dosis worden berekend vanwege het risico op ovariële uitputting en verhoogde kans op maligniteiten bij hogere doses. Blijvende amenorroe wordt gezien in tot 50%

van de patiënten ouder dan 32 jaar met een cumulatieve blootstelling van 8 g/m². Het risico op maligniteiten neemt toe bij een totale blootstelling van 36 g. Als een patiënt in de buurt van deze niveaus komt, is het daarom beter om cyclofosfamide te vermijden.

- o Bij opvlammingen tijdens de zwangerschap zijn behandelopties beperkt (zie sectie 10.3.2 hierna).
- o Bijwerkingen en tolerantie van eerdere therapie zullen compliance beïnvloeden en dienen in samenspraak met patiënt een rol spelen bij de keuze voor behandeling.
- o Bij diagnose van flare kan (toename van) proteïnurie een slechte maat zijn omdat dit ook een gevolg kan zijn van progressie van CKD zodat dit zeker niet de enige maat mag zijn om de diagnose te stellen. Zeker bij ontbreken van andere kenmerken van nieuwe activiteit van de SLE zoals verandering in serologische markers en complement dient laagdrempelig nierbiopsie herhaald te worden. Dit kan ook zinvol zijn om mate van chronische schade vast te stellen voordat een CNI gestart wordt.
- o Meerdere kleine studies, waaronder een uit Nederland, suggereren dat 'vroeg preventieve behandeling' gebaseerd op verandering van serologische markers (zoals 25% stijging anti-dsDNA) major flares grotendeels kan voorkomen. Hierbij werd gekozen voor het ophogen van prednison tot 30 mg/dag met tapering in 4-18 weken of matige verhoging van de andere immunosuppressiva. De beschikbare gegevens suggereren dat dreigende LN-opvlammingen mogelijk voorkomen kunnen worden, maar grotere gerandomiseerde studies met voldoende duur zijn nodig voordat deze aanpak kan worden aanbevolen.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

In de Nederlands praktijk adviseren we om bij een flare te starten met triple therapie.

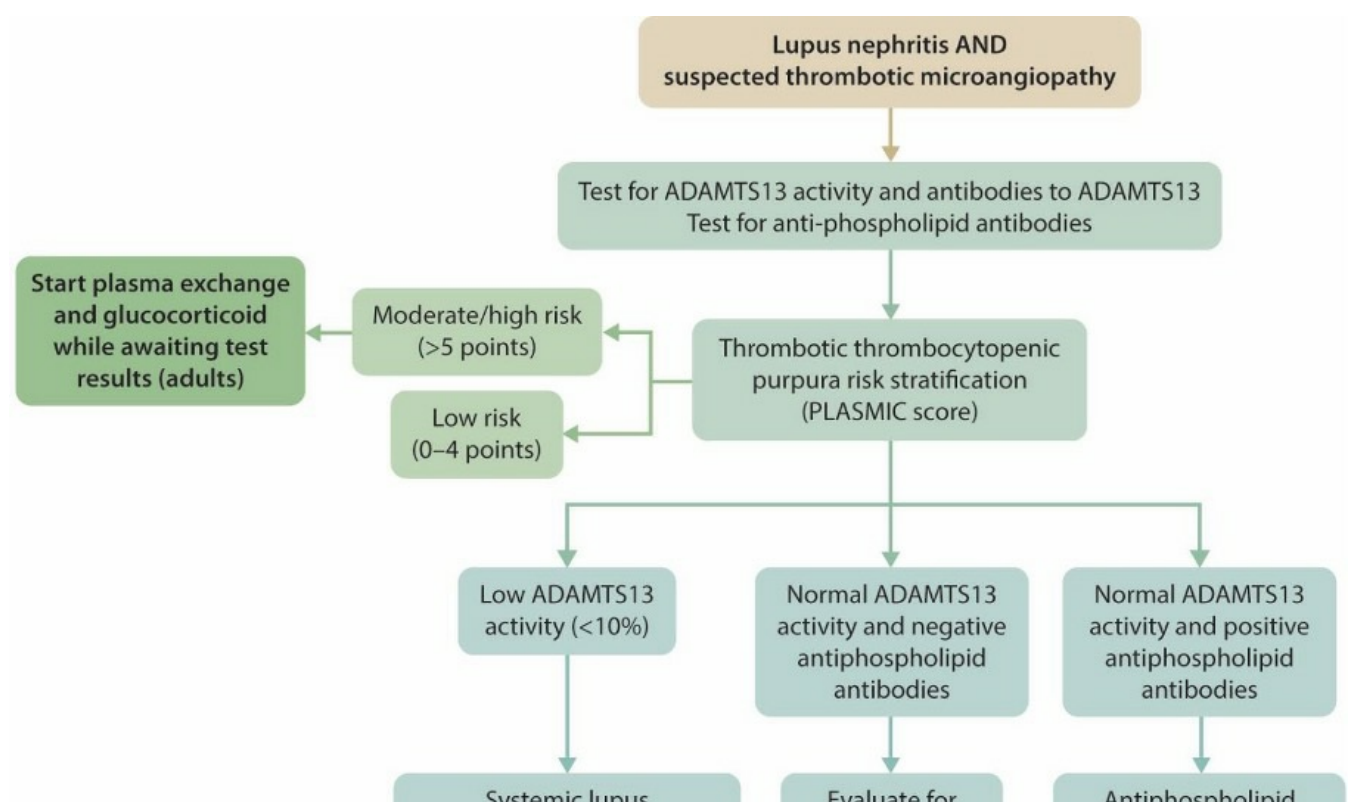
Voor details over deze combinaties en adviezen afhankelijk van specifieke patiënten karakteristieken, zie het advies bij 10.2.3.1.

10.3 Special situations

• 10.3.1 Lupus nephritis and thrombotic microangiopathy



Practice Point 10.3.1.1: Patients with LN and thrombotic microangiopathy (TMA) should be managed according to the underlying etiology of TMA, as shown in Figure 13.



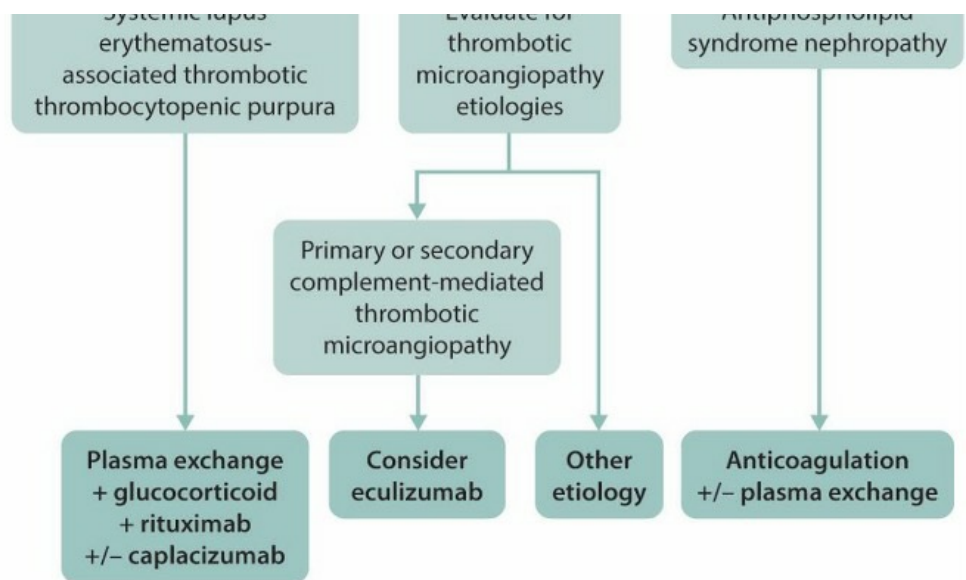


Figure 13 | Management of patients with lupus nephritis and thrombotic microangiopathy (TMA). Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. Lancet Haematol. 2017;4:e157–e164. ADAMTS13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; PLASMIC, Platelet count, combined hemoLysis variable, absence of Active cancer, absence of Stem-cell or solid-organ transplant, mean corpuscular volume (MCV), international normalized ratio (INR), Creatinine.

Onderbouwing:

Meest relevante vormen van trombotische micro-angiopathie (TMA) bij patiënten met SLE zijn trombotische trombocytopenische purpura (TTP), antifosfolipidensyndroom (APS) en complement-gemedieerde TMA. Andere oorzaken kunnen zijn Shiga-toxine-geassocieerd hemolytisch uremisch syndroom (HUS), infecties, medicatie of maligniteiten. Voor alle vormen van TMA is snelle diagnose door spoedbepaling van de verschillende antistoffen van groot belang en dient bij volwassenen zo nodig in afwachting van uitslagen gestart te worden met behandeling met plasmaferese en glucocorticoiden.

Voor SLE geassocieerde vormen van TMA zijn onderstaande overwegingen van belang:

- **Lupus geassocieerde TTP:** wordt voornamelijk vastgesteld bij patiënten met TMA en een ADAMTS13-activiteit van $\leq 10\%$. Alhoewel nooit specifiek onderzocht wordt ervan uitgegaan dat de behandeling hetzelfde dient te zijn als bij verworven TTP. Deze behandeling omvat plasmaferese, hoge doses glucocorticoiden, rituximab en/of caplacizumab.
- **TMA door APS:** antifosfolipiden antilichamen (aPLA) worden bij circa 30% van de patiënten met SLE aangetroffen. Deze antistoffen worden geassocieerd met veneuze en/of arteriële macro- of microvasculaire trombose, trombopenie, slechte zwangerschapsuitkomst en neurologische afwijkingen. Renale schade kan een belangrijke complicatie zijn van antifosfolipidensyndroom (APS), ook bekend als APS-nefropathie. Het kan zich manifesteren als trombotische afsluiting (zowel arterieel als veneus) of stenose van de nierarterie of schade aan de microvasculatuur van de nier. Onderzoek naar APS-nefropathie is beperkt. Op basis van retrospectieve onderzoek is de kans op respons op behandeling groter als immunosuppressiva gecombineerd wordt met antistolling, waarbij onderzoek aannemelijk heeft gemaakt dat vitamine K antagonisten superieur zijn aan directe orale anticoagulantia (DOAC's).
- **Catastrofaal APS:** wordt gekenmerkt door uitgebreide trombose, meestal snel ontstaan in meerdere organen, en gaat gepaard met een hoge mortaliteit. Behandeling dient te bestaan uit agressieve systemische antistolling en hoge dosis glucocorticoiden, meestal gecombineerd met plasmawisselingen die in retrospectief onderzoek gunstig effect leken te hebben op overleving. Recente case records suggereren mogelijk gunstig effect van rituximab en er is toenemend bewijs voor betrokkenheid van complementactivatie en mogelijk gunstig effect van eculizumab bij catastrofaal APS.
- **Complement geassocieerde TMA en atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS):** meeste gevallen van TMA bij SLE zonder aPLA en normale ADAMTS13 activiteit blijken gevolg van genetische of verworven afwijkingen in het complementsysteem. Complement-gemedieerde TMA reageert doorgaans slecht op plasmaferese of immunosuppressie met glucocorticoiden en cyclofosfamide. De voorkeur gaat uit naar behandeling met een complement remmer zoals eculizumab, hoewel er nog discussie is over de optimale dosering en duur van de behandeling. Er zijn nog maar beperkte gegevens beschikbaar, maar deze tonen dat eculizumab effectief was bij 69%

behandeling. Er zijn nog maar beperkte gegevens beschikbaar, maar deze tonen dat eculizumab effectief was bij 66% van de patiënten met secundaire aHUS. Bij patiënten met SLE en een heterozygote deletie in het CFHR1-CFHR3-gen die zich presenteerde met TMA, werd een nier herstelpercentage van 85% gerapporteerd na behandeling met eculizumab. Bij patiënten met TMA geassocieerd met SLE en/of APS verbeterde de nierfunctie bij 50% na 4 weken behandeling, en 2 van de 3 patiënten konden stoppen met dialyse. Voor de komst van eculizumab waren plasmaferese en plasma-infusie de enige behandelingen voor aHUS, met een effectiviteit van minder dan 50%, vooral bij patiënten met mutaties in complement-regulerende eiwitten.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

We verwijzen naar de Nederlandse richtlijn Trombotische micro-angiopathie ([Trombotische microangiopathie – MEDonline publisher](#)) voor de verdere diagnostiek en behandeling van de TMA.

TMA ten gevolge van SLE is een secundaire TMA, waardoor Eculizumab niet wordt vergoed voor deze indicatie, ook niet na overleg met de landelijke werkgroep CaHUS.

• 10.3.2 Pregnancy in patients with lupus nephritis



Practice Point 10.3.2.1: Patients with active LN should be counseled to avoid pregnancy while the disease is active or when treatment with potentially teratogenic drugs is ongoing, and for 6 months after LN becomes inactive.

Practice Point 10.3.2.2: To reduce the risk of pregnancy complications, hydroxychloroquine should be continued during pregnancy, and low-dose aspirin should be started before 16 weeks of gestation.

Practice Point 10.3.2.3: Glucocorticoids, hydroxychloroquine, azathioprine, tacrolimus, and cyclosporine are considered safe immunosuppressive treatments during pregnancy.

Onderbouwing:

Bij vrouwelijke patiënten met actieve lupus nefritis is er een duidelijk slechtere uitkomst van zwangerschap met vaker pre-eclampsie, vroeggeboorte en intra-uteriene vruchtdood. Bovendien kan er tijdens zwangerschap een flare optreden (incidentie varieert van 11% tot 28%), vooral bij patiënten met een persisterend verlaagd complement of hoge anti-dsDNA antistoffen.

In het kader van kinderwens zijn onderstaande overwegingen van belang:

- Het is van groot belang om anticonceptiemethoden te gebruiken zo lang als SLE actief is en/of er teratogene medicatie zoals cyclofosfamide en MPAA gebruikt worden. Bij vrouwen met SLE en antifosfolipiden antistoffen wordt het gebruik van anticonceptie met oestrogeen afgeraden vanwege het verhoogde risico op trombose.
- Hydroxychloroquine wordt als veilig beschouwd tijdens de zwangerschap en kan het risico op vroeggeboorte en intra-uteriene groeivertraging verlagen. Staken van hydroxychloroquine is bovendien geassocieerd met verhoogde kans op flare.
- Lage dosis acetylsalicylzuur (≤ 100 mg/d) vermindert ook het risico op pre-eclampsie en intra-uteriene groeivertraging en dient zoals bij andere patiënten met CKD gestart te worden bij conceptie of zodra de zwangerschap wordt vastgesteld.
- Als patiënten al azathioprine gebruiken voor onderhoudsbehandeling, kan dit worden voortgezet tijdens de zwangerschap, maar als ze MPAA gebruiken, moet dit worden stopgezet of vervangen door azathioprine.
- Lupus nefritis flare tijdens zwangerschap kan behandeld worden met hoge dosis glucocorticoiden in combinatie met azathioprine of een CN. Het gebruik van glucocorticoiden in het eerste trimester is geassocieerd met verhoogde kans op zwangerschapsdiabetes en palatoschisis bij de foetus.
- Cyclosporine is volgens leverancier gecontraïndiceerd i.v.m. aanwezigheid van 21.9 mg ethanol per capsule zodat bij de geadviseerde dosis van 2xdd 3 capsules de dagelijkse intake 132 mg zou zijn (in bier zit 4-9 ml ethanol per 100 ml = 3200-7200 mg per 100 ml). Er zijn naast deze minimale hoeveelheid ethanol echter onvoldoende data om te concluderen dat dit middel veilig is tijdens zwangerschap.

- Er is opkomend bewijs voor het gebruik van belimumab tijdens de zwangerschap, maar dit medicijn wordt geclassificeerd als categorie C en wordt momenteel niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.
- Hydroxychloroquine, tacrolimus, lage doses azathioprine en prednison hebben beperkte overdracht naar de moedermelk en worden als veilig beschouwd bij borstvoeding. MPAA zijn gecontraïndiceerd tijdens borstvoeding.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- In de Nederlandse setting adviseren we om actief naar zwangerschapswens te vragen en counseling voorafgaande aan zwangerschap te geven. De voorbereiding op zwangerschap en begeleiding tijdens zwangerschap dienen plaats te vinden in een specialistisch (academisch) centrum in samenwerking met gynaecoloog gespecialiseerd in begeleiding van zwangeren met maternale morbiditeit, zie ook FMS richtlijn Kinderwens en Zwangerschap bij Chronische Nierschade ([Preconceptionele counseling bij zwangere vrouwen met chronische nierschade – Richtlijn – Richtlijndatabase](#))
- Onderdeel van de preconceptionele begeleiding is het bespreken van het belang dat de ziekteactiviteit onder controle is alvorens een zwangerschap optreedt en het bepalen van SSA/SSB antistoffen en antifosfolipiden antistoffen, zoals staat beschreven in de richtlijn Medicatiegebruik bij inflammatoire reumatische aandoeningen rondom de zwangerschap, hoofdstuk 2 preconceptionele begeleiding ([Preconceptionele begeleiding – Richtlijn – Richtlijndatabase](#))
- We adviseren ascal 80-160 mg/dag, zoals staat beschreven in de richtlijn Kinderwens en Zwangerschap bij Chronische Nierschade, hoofdstuk 2 antistolling onderdeel Lupus nefritis of SLE met antifosfolipiden antistoffen ([Antistolling bij zwangere vrouwen met chronische nierschade – Richtlijn – Richtlijndatabase](#)).
- Voor details over de immunosuppressieve behandelopties tijdens de zwangerschap, verwijzen we naar de richtlijn Kinderwens en Zwangerschap bij Chronische Nierschade, hoofdstuk 11 Immunosuppressieve behandeling ([Immunosuppressieve behandeling bij zwangere vrouwen met chronische nierschade – Richtlijn – Richtlijndatabase](#)) en voor de antiproteinurische en antihypertensiva behandelopties tijdens de zwangerschap, verwijzen we naar de richtlijn Kinderwens en Zwangerschap bij Chronische Nierschade, hoofdstuk 11 Hypertensie behandeling ([Behandeling van hypertensie bij zwangere vrouwen met chronische nierschade – Richtlijn – Richtlijndatabase](#)).
Verder is er een richtlijn – [Medicatiegebruik tijdens de zwangerschap – Richtlijn – Richtlijndatabase](#) – waar gebruik van gemaakt kan worden.

- 10.3.3 Treatment of lupus nephritis in children



Practice Point 10.3.3.1: Treat pediatric patients with LN using immunosuppression regimens similar to those used in adults, but consider issues relevant to this population, such as dose adjustment, growth, fertility, and psychosocial factors, when devising the therapy plan.

Onderbouwing:

Circa 20% van SLE wordt gediagnosticeerd vóór de leeftijd van 18 jaar, heeft vaker genetische componenten en lijkt ernstiger beloop te hebben dan bij volwassenen.

Bij adolescenten met SLE en geïsoleerde proteïnurie moet orthostatische of posturale proteïnurie worden uitgesloten, omdat dit fenomeen vaak wordt waargenomen in deze populatie.

Behandeling bij kinderen en adolescenten berust grotendeels op ervaring bij volwassenen en er zijn géén data die superioriteit van bepaald regime aannemelijk hebben gemaakt. In de praktijk bestaat inductie meestal uit glucocorticoiden met MPAA of cyclofosfamide, en de onderhoudsbehandeling uit MPAA.

Bij de keuze voor behandeling van pediatrische lupus dienen onderstaande aspecten meegenomen te worden:

- Risico op non-compliance waardoor mogelijk voorkeur voor parenterale medicatie.
- Groeistoornissen waarvoor zo laag mogelijke blootstelling aan glucocorticoiden (zie ook 10.2.3.1.1).
- Risico op infertiliteit waarvoor niet te hoge blootstelling aan cyclofosfamide.
- Behandeling van hyperlipidemie met statines kan gegeven worden vanaf 8 jaar.
- Psychologische aspecten.

Kinderen met LN dienen te worden behandeld door kindernefrologen en kinderreumatologen met expertise in SLE, en de expertise van andere professionals, zoals klinisch psychologen, psychiaters of maatschappelijk werkers, kan nuttig zijn.

Commentaar:

Wij hebben ons gericht op de behandeling van volwassen patiënten met LN, derhalve geen aanvullende NFN praktijkadviezen. Er was geen kindernefroloog betrokken bij het tot stand komen van deze NFN richtlijn.

- **10.3.4 Management of lupus patients with kidney failure**



Practice Point 10.3.4.1: Patient with LN who develop kidney failure may be treated with hemodialysis, peritoneal dialysis, or kidney transplantation; and kidney transplantation is preferred to long-term dialysis.

Onderbouwing:

Er zijn geen gegevens die de voorkeur geven aan een bepaalde vorm van dialyse bij nierfalen LN.

Patiënten met LN die hemodialyse ondergaan, vertonen vergelijkbare 3-jaar overlevingspercentages en mortaliteit door cardiovasculaire of infectieuze complicaties in vergelijking met patiënten die peritoneale dialyse ondergaan. Daarom moet de keuze voor niervervangende therapie gepersonaliseerd worden, rekening houdend met de kenmerken en voorkeuren van de individuele patiënt.

Niertransplantatie heeft de voorkeur boven dialyse, met uitkomsten die vergelijkbaar zijn met die van patiënten met nierfalen door andere oorzaken. Getransplanteerde patiënten hebben ook een lagere mortaliteit dan degenen die op dialyse blijven. Klinische uitkomsten zijn beter bij patiënten met een kortere dialyse periode, dus transplantatie kan plaatsvinden zodra er geen aanwijzingen meer zijn voor activiteit van de SLE. Hoewel de activiteit van lupus na het ontstaan van nierfalen meestal afneemt, kunnen patiënten nog steeds flares ervaren, waardoor periodieke monitoring noodzakelijk blijft. LN kan zich opnieuw manifesteren in het niertransplantaat, maar dit risico is laag en flares leiden doorgaans niet tot verlies van het niertransplantaat.

Patiënten met antifosfolipiden antilichamen hebben meer risico op trombose van shunt of transplantaatnier zodat er bij deze patiënten een indicatie kan zijn voor antistolling met een vitamine K antagonist.

Commentaar:

NFN praktijkadvies:

- *Voor de Nederlandse setting adviseren we de immunosuppressiva te staken bij patiënten met LN zonder extrarenale manifestaties die chronisch in dialyse zijn gekomen. We adviseren wel om hydroxychloroquine te continueren inclusief monitoring op retinopathie en aandacht te hebben voor mogelijke nieuwe extrarenale manifestaties.*
- *Een SLE flare na niertransplantatie is zeldzaam. We adviseren om de behandeling van een flare van LN / SLE na transplantatie multidisciplinair te bespreken binnen een centrum met specifieke deskundigheid over SLE.*

Bijlagen

 [fig1](#) (136 KB)  0

 [fig2](#) (149 KB)  0

 [fig3](#) (173 KB)  0

 [fig4](#) (47 KB)  0

 [fig5](#) (131 KB)  0

 [fig6](#) (76 KB)  0

 [figu1](#) (99 KB)  0

 [fig7](#) (84 KB)  0

 [fig8](#) (58 KB)  0

 [fig9](#) (79 KB)  0

 [fig10](#) (101 KB)  0

 [fig11](#) (119 KB)  0

 [fig12](#) (111 KB)  0

 [fig13](#) (126 KB)  0