

Het nefrotisch syndroom

prof. J. Wetzels
Radboud UMC Nijmegen



Radboudumc

Opbouw presentatie nefrotisch syndroom

1. Nefrotisch syndroom: wat is dat?
2. Nefrotisch syndroom: oorzaak
3. Nefrotisch syndroom: gevolgen
4. Nefrotisch syndroom: diagnose en behandeling
5. Specifieke ziektebeelden: membraneuze nefropathie, minimal change nefropathie en Focale segmentale glomerulosclerose
6. Nieuwe ontwikkelingen:
 - Rituximab: het einde?
 - Biomarkers: wat zijn dat?
 - Aangeboren oorzaken nefrotisch syndroom
 - Nieuwe ziektebeelden

7. Vragen

Nefrotisch syndroom: wat is dat?

Het nefrotisch syndroom

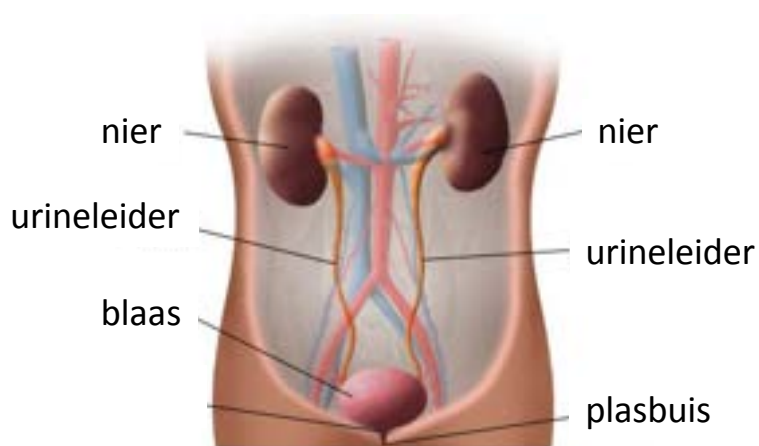


- ☐ Eiwit in de urine
- ☐ Laag eiwitgehalte (albumine) in bloed
- ☐ oedeem



Nefrotisch syndroom: oorzaak?

De oorzaak van het nefrotisch syndroom zit in de nieren

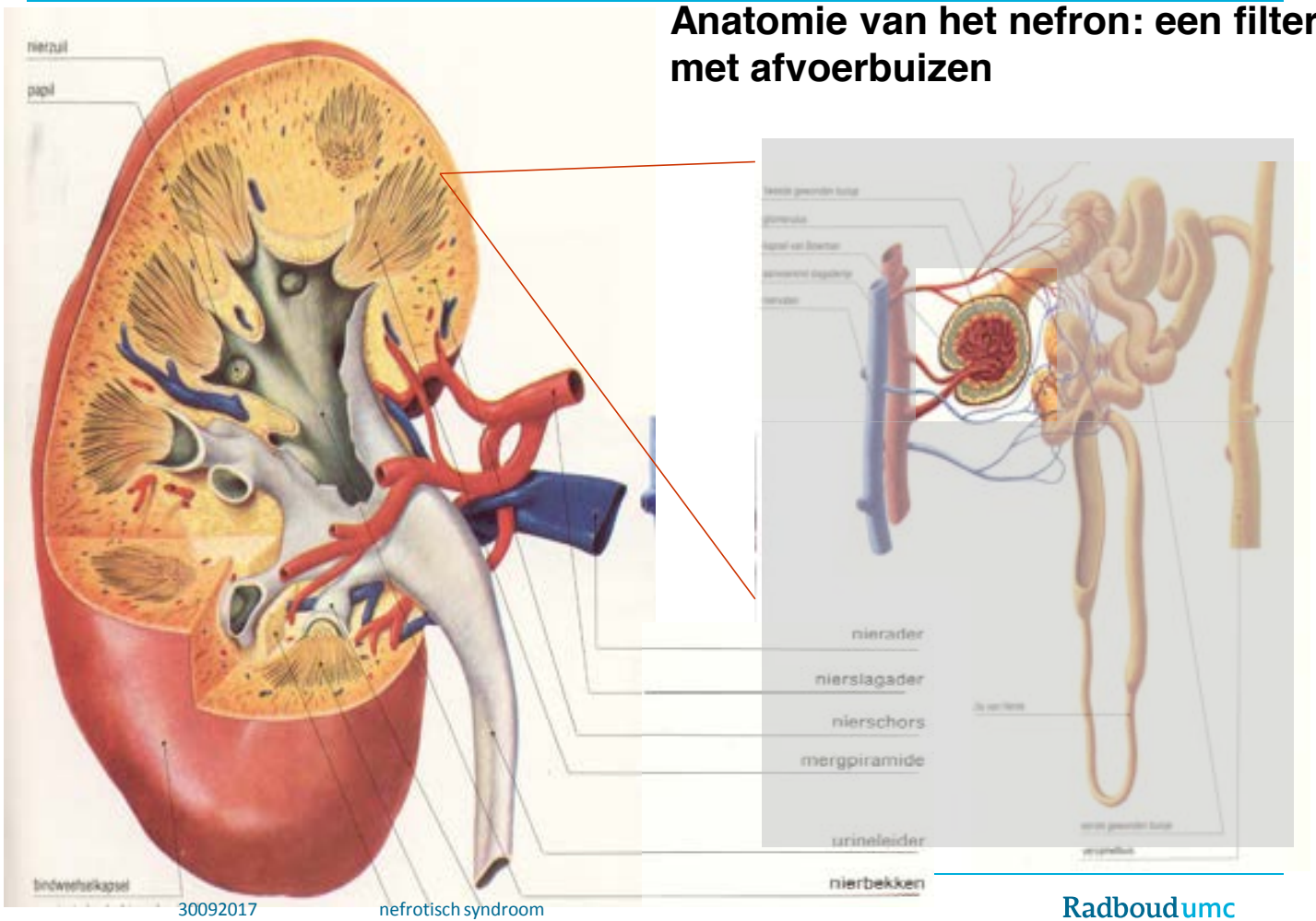


De nieren zuiveren het bloed

Het bloed wordt gefilterd in de
nierfilters (glomeruli)

Afvalstoffen worden afgevoerd
in de urine

Anatomie van het nefron: een filter met afvoerbuizen



De glomerulaire filter



- vaatwandbekleding (met gaatjes)
- Basaalmembraan
- Epitheelcel met voetjes

Beschadiging vd filter:
"een gat"

→ Verlies van eiwit en bloedcellen

Nefrotisch syndroom: gevolgen?

Nefrotisch syndroom: complicaties-gevolgen

- ☐ Oedeem (vochtophoping)
- ☐ Moeheid
- ☐ Trombose, Infecties,
- ☐ Schildklierstoornis

☐ nierfalen

Nefrotisch syndroom: trombose risico is hoog

- **Zowel stolsels in aders als slagaders**
- **Hoe vaak komt het voor?:**
 - niervenetrombose: 10-45%
 - longembolie: 9-21%
 - Trombose slagader: 4%
- **Relatie met eiwitgehalte in bloed (verlies stollingseiwitten)**
- **Vaker bij membraneuze nefropathie**

Nefrotisch syndroom: complicaties-gevolgen

- ☐ Oedeem (vochtophoping)
- ☐ Moeheid
- ☐ Trombose, Infecties,
- ☐ Schildklierstoornis

☐ Nierfalen

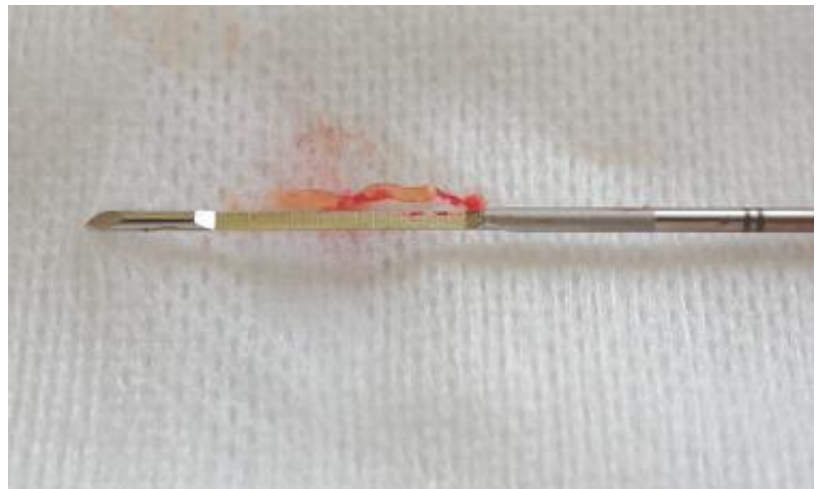
Nefrotisch syndroom: diagnose en behandeling

Er zijn veel oorzaken van nefrotisch syndroom



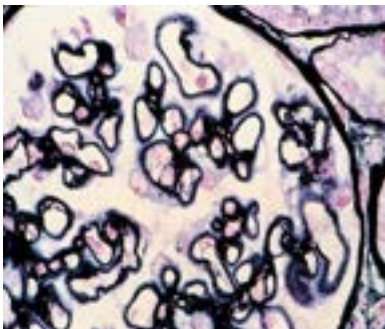
- Plaats beschadiging
- Oorzaak van de schade (virus, toxine, antistoffen, complement, afweercellen, aangeboren fout)

Nierbiopsie



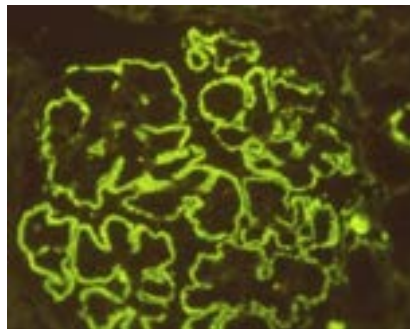
Bij kinderen wordt meestal geen nierbiopsie gedaan, omdat de diagnose ook zonder biopsie vrij zeker is.

Nierbiopsie



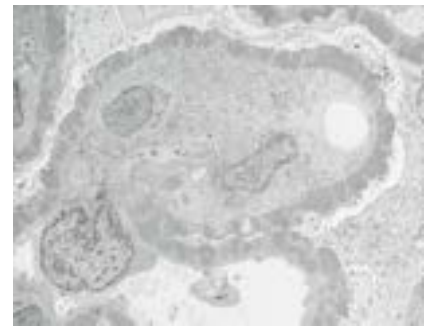
lichtmicroscopie

+



immunofluorescentie

+



Electronenmicroscopie

Moeilijkheden:

Ervaring patholoog

Biopsie = beschrijving van beeld ; dit is niet meteen een diagnose; en zegt ook niet alles over de oorzaak

Nefrotisch syndroom: oorzaken

Kinderen:

- Minimal change nefropathie
- Focale Glomerulosclerose

Volwassenen

- Membraneuze glomerulopathie
- Minimal change nefropathie
- Focale Glomerulosclerose
- IgA nefropathie
- en vele anderen: Amyloidosis, Diabetes Mellitus, SLE, Membranoproliferatieve gn, Fibrillaire gn, immunotactoid gn, C3 nefropathie etc

Behandeling nefrotisch syndroom

- **Symptomatische behandeling**
 - **Oedeem:**
natrium beperking ≤ 50 -100 mmol/dag
plastabletten
 - **Vermindering proteinurie:**
ACE-remmer bijv lisinopril
 - **Cholesterolverlagende therapie**
 - **Dieet; natriumbeperking < 6 g zout per dag**
 - **Lichte eiwitbeperking: 0,8 g/kg/dag**
 - **Overweeg antistolling**

Nefrotisch syndroom: trombose voorkomen?

- Antistolling : preventief?
- Balans voor- en nadelen
- Geen gerandomiseerde studies
- Risico het grootst bij laag eiwitgehalte in bloed en bij membraan nefropathie
- Overweeg profylaxe bij:
 - Serum albumine < 20 - 25 g/l
 - Membraan glomerulopathie

Principes van behandeling nefrotisch syndroom

□ Enkele algemene principes

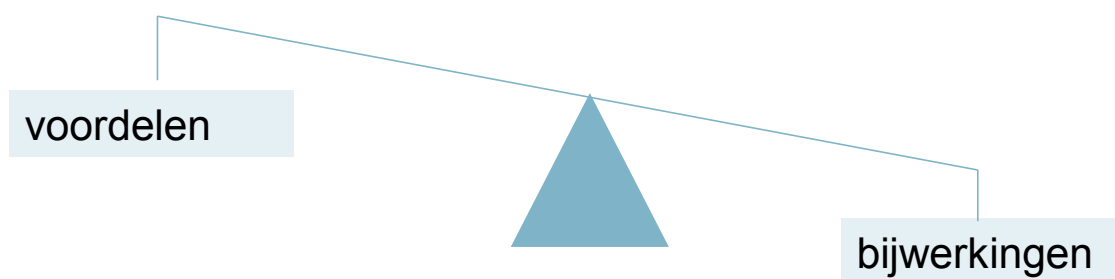
- Schat risico op progressie/spontane remissie
- Overweeg immunosuppressie bij hoog risico op progressie/ernstig nefrotisch syndroom
- **Behandeling is afhankelijk van diagnose**
 - Meestal prednison
 - Soms prednison + cyclofosfamide/ciclosporine
 - Bij resistentie/recidieven aanvullende therapie (ciclosporine, tacrolimus, cyclofosfamide, mycofenolaat mofetil, rituximab, Plasmaferese?)
- Keuze: afhankelijk van patient/ziektebeeld
- Keuze: alleen door ervaren nefrologen (expertisecentra)

Nefrotisch syndroom: complicaties-gevolgen

❑ **Complicaties van de behandeling:** Infecties, huidafwijkingen, blaasafwijkingen, onvruchtbaarheid, suikerziekte, botontkalking, tandvleesafwijkingen, haargroei, nierfunctiestoornis, leverfunctiestoornis, bloedarmoede, etc etc etc

Elk geneesmiddel heeft bijwerkingen

Het gaat om de balans



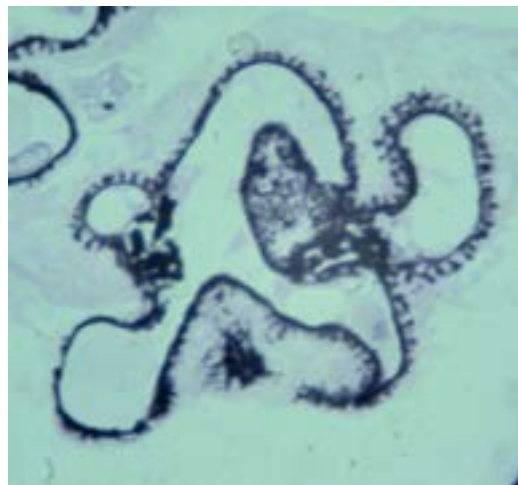
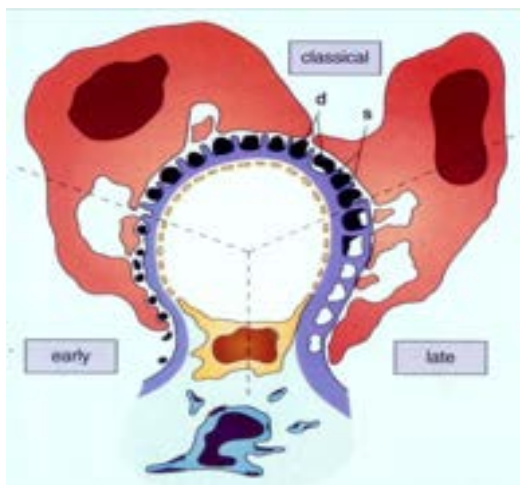
Nefrotisch syndroom: ziektebeelden

Membraneuze nefropathie: achtergrond

- Meest voorkomende oorzaak nefrotisch syndroom bij volwassenen
- Incidentie $\approx$ 10/ miljoen/ jaar
→ 160 nieuwe patiënten/jaar in Nederland
- 30% onderliggende oorzaak (secundair)
- 70% onbekende oorzaak: “idiopathisch” (iMN) → auto-immuunziekte

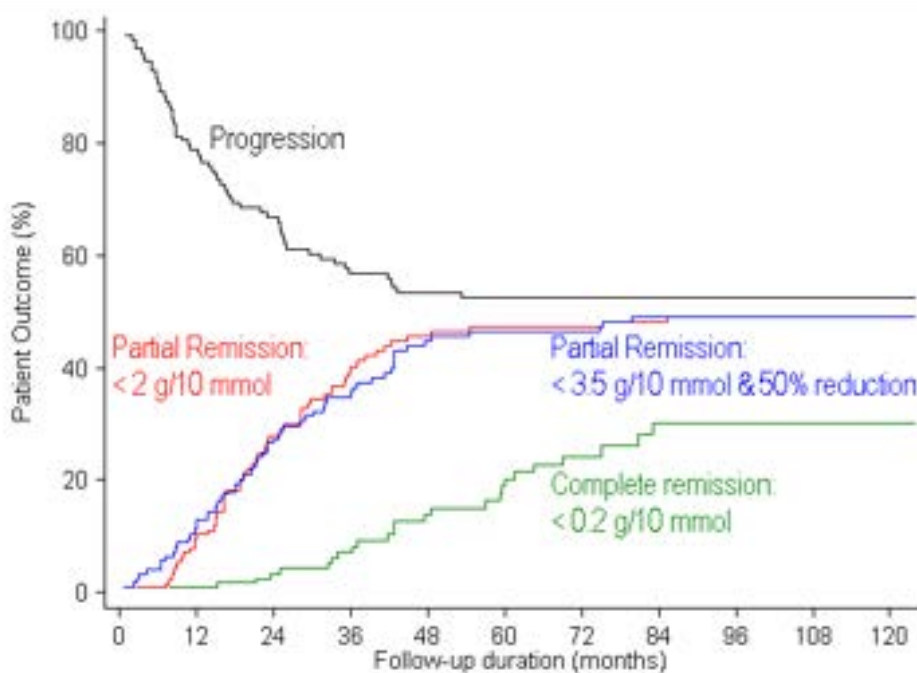
Membraneuze nefropathie

- Neerslagen onder de podocyt
- Neerslagen = antistoffen



Membraneuze nefropathie: natuurlijk beloop

Langdurige follow-up: een kwestie van kop of munt



Van den Brand et al. CJASN 2011

Achtergrond: Behandeling membraneuze nefropathie

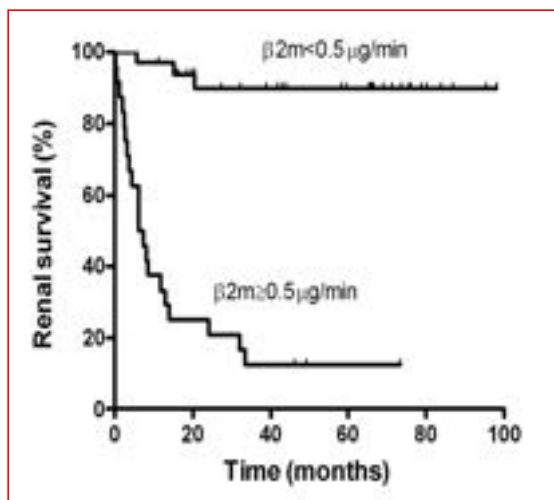
- KDIGO guidelines 2012:
 - Beperken van immuunsuppressieve behandeling tot 'high risk patients':
persisteren nefrotisch syndroom (>6 maanden), achteruitgang van
nierfunctie de eerst 6-12 maanden na diagnose, ernstige symptomen t.g.v.
nefrotisch syndroom

B. Chlorambucil of cyclofosfamide met corticosteroiden, alternerend schema

<i>middel</i>	<i>dosis en duur behandeling</i>
Maand 1: i.v. methylprednisolon (1g) dagelijks op drie achtereenvolgende dagen, daarna prednison per os (0,5mg/kg/dag) gedurende de rest van de maand	
Maand 2: chloorambucil per os (0.15-0.2 mg/kg/dag) of cyclofosfamide per os (2.0 mg/kg/dag)*	
Maand 3: herhaal maand 1	
Maand 4: herhaal maand 2	
Maand 5: herhaal maand 1	
Maand 6: herhaal maand 2	

Membraneuze nefropathie

- zonder behandeling 50% nierfalen
- prognose is te voorspellen

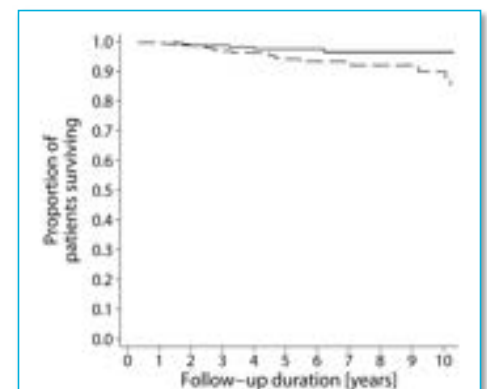


- behandeling met cyclofosfamide is succesvol

Membraneuze nefropathie: behandeling

Cohort (n=254) :

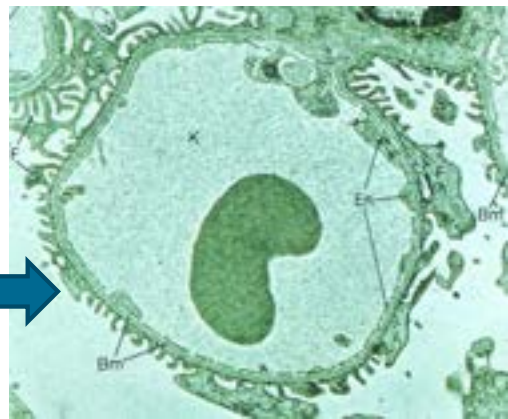
- ❑ 49% immunosuppressieve behandeling, dus de helft van de patienten heeft zo'n behandeling niet nodig
- ❑ 84% na 10 jaar in leven zonder dialyse; 5% van de patiënten moet starten met dialyse.
- ❑ Wel: risico op kanker 3* verhoogd



Van den Brand, JASN 2014; CJASN 2014

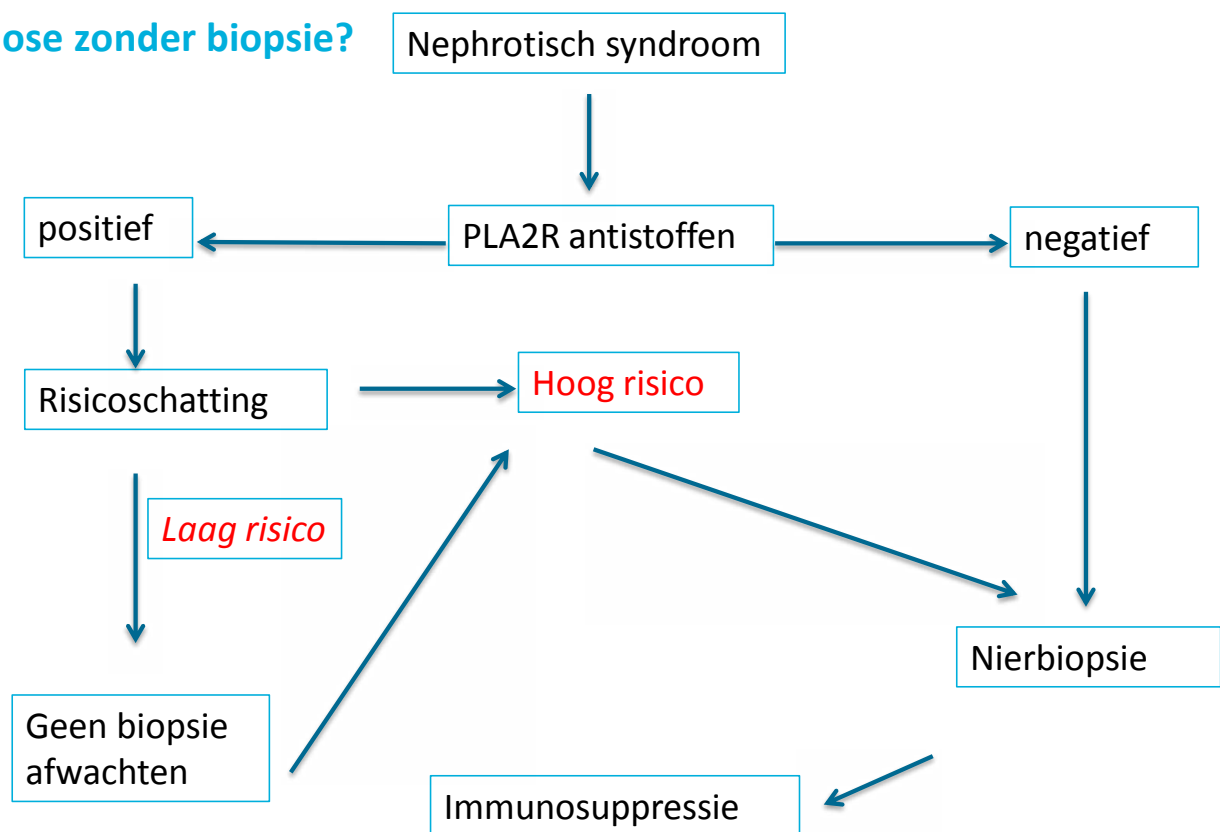
Nieuw: anti-PLA₂R antistoffen

Anti-PLA₂R antistoffen:



- ☐ Komen voor bij 70% vd patienten met iMN
- ☐ Komen zelden voor bij secundaire MN
- ☐ Komen niet voor bij gezonde personen of patienten met andere glom. ziekten (maar nog niet veel onderzocht)

Diagnose zonder biopsie?



Alternatieve geneesmiddelen bij Membraneuze N.

Ciclosporine

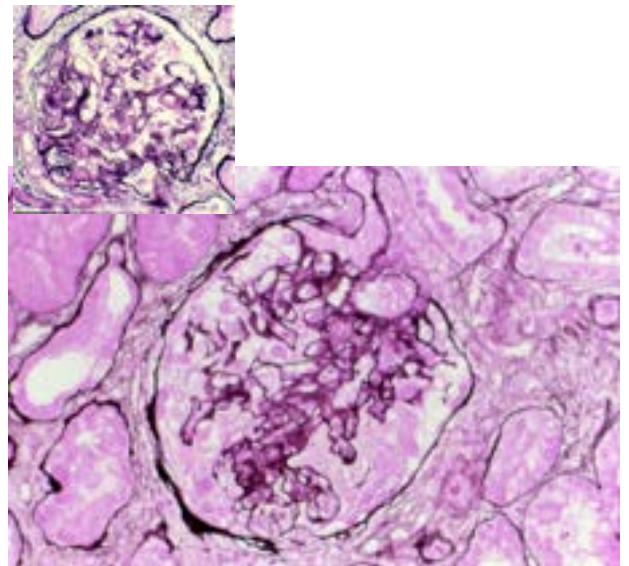
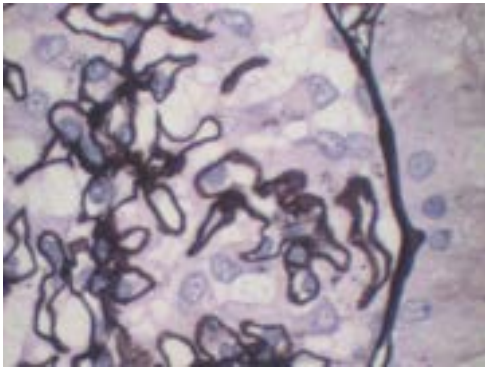
Tacrolimus

Mycophenolaat

Rituximab

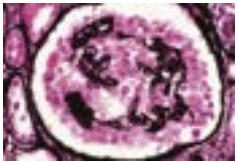
**Studies afgesloten: resultaten verwacht eind 2017
en eind 2018**

Minimal change disease en FSGS

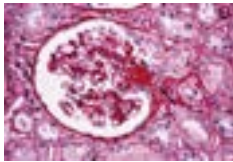


Minimal change disease (minimale afwijkingen/laesies) en
Focale Segmentale Glomerulosclerose (FSGS)

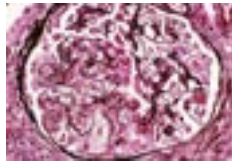
De vormen van FSGS



Collaberend



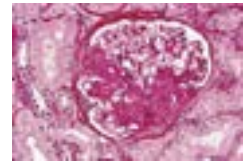
Tip



Cellulair



Perihilair

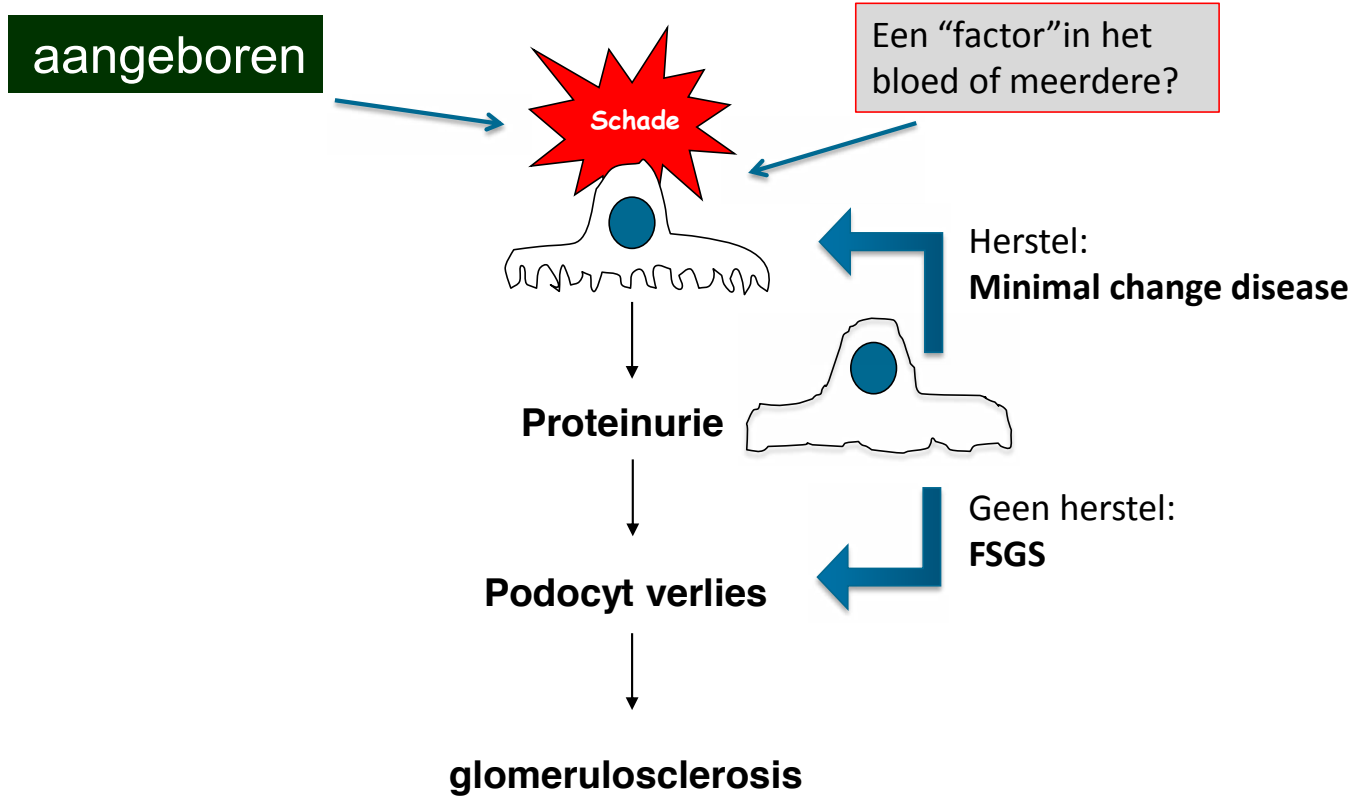


Niet anders omschreven
(NOS)

Is het relevant?? Waarschijnlijk niet.

Zijn minimal change disease en FSGS wel twee verschillende ziektebeelden?

MCD en FSGS: een ziekte?



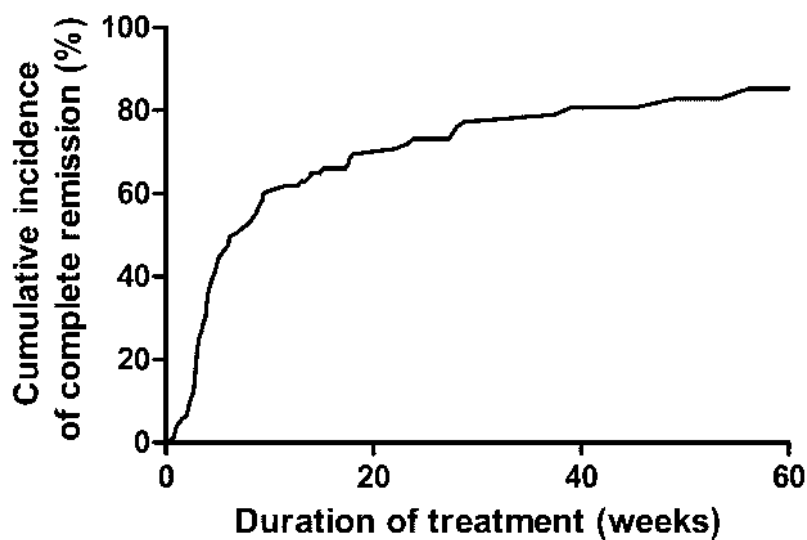
Minimal change disease (MCD)

- Meest voorkomende vorm van nefrotisch syndroom bij kinderen (SSNS)
- Oorzaak van 15-20% van de gevallen van nefrotisch syndroom bij volwassenen

Onderzoeksgegevens uit onze regio

- 125 volwassen patiënten met MCD met nefrotisch syndroom (biopsiebewezen tussen 1985 - 2011)
 - Mediane leeftijd 46 jaar (range 16 – 82)
 - Follow-up 4,9 jaar (0,3 – 25,7)
- Ernstige complicaties meestal kort na presentatie
 - (tijdelijk) hemodialyse (n=9)
 - DVT/longembolie (n=8)
- Behandeling
 - Prednison per os (n=105)
 - Cyclofosfamide/prednison (n=7)
 - Remissie met conservatieve behandeling (n=13)

Effectiviteit van hoge dosis prednison



Complete remissie (n=105)

8 weken	52%
16 weken	67%
28 weken	77%

Beloop na 1^e prednisonkuur

- Totaal recidief percentage na prednison-geïnduceerde remissie 62%
- Steroïd-afhankelijkheid of frequente relapses (≥ 2 in 6 maanden) bij 18%
- Bij deze patiënten leidde cyclofosfamide in 55% tot stabiele remissie (follow-up mediaan 5 jaar)
- Lange termijn behoud van nierfunctie goed
- Bij steroïd-resistentie en progressie was er meestal sprake van FSGS in het herhaalde nierbiopt

Tabel 3. Immunosuppressieve behandeling bij volwassen patiënten met primaire FSGS en MCD

Initiële behandeling

prednison [*]	1 mg/kg/dag (maximaal 80 mg) gedurende 16 weken; indien geen remissie maar wel daling proteinurie > 50%, behandeling verlengen tot 24 weken. bij complete remissie vanaf 8 weken dosisvermindering: dosering verminderen met 10 mg per 2 weken tot 0,15 mg/kg/dag vanaf 0,15 mg/kg/dag: dosis 1 maal per 2-4 weken verlagen met 2,5 mg indien steroidresistentie prednison afbouwen in 6 weken.
------------------------	--

Behandeling frequente/vroeg optredend recidief of steroïdafhankelijkheid (schema 1 of schema 2)

Schema 1

prednison [*]	1 mg/kg/dag (maximaal 80 mg); bij complete remissie start dosisvermindering: dosering verminderen met 10 mg per 2 weken tot 0,15 mg/kg/dag vanaf 0,15 mg/kg/dag: dosis 1 maal per 2-4 weken verlagen met 2,5 mg
------------------------	--

toevoegen na 2-3 weken:

cyclofosfamide ^{††}	2 mg/kg/dag indien < 65 jaar of 1,5 mg/kg/dag indien > 65 jaar (afronden op 25 mg) gedurende 3 maanden, bij mannen met kindervens 2 maanden.
------------------------------	--

Schema 2

ciclosporine ^{§§}	3-5 mg/kg/dag: verdeeld over 2 giften/dag (streefdalpiegels: 100-200 ng/ml) bij remissie behandeling nog 12 maanden continueren; aansluitend afbouwfase: elke 2 maanden dosis met 25% verminderen, indien na 6 maanden geen remissie behandeling stoppen
----------------------------	--

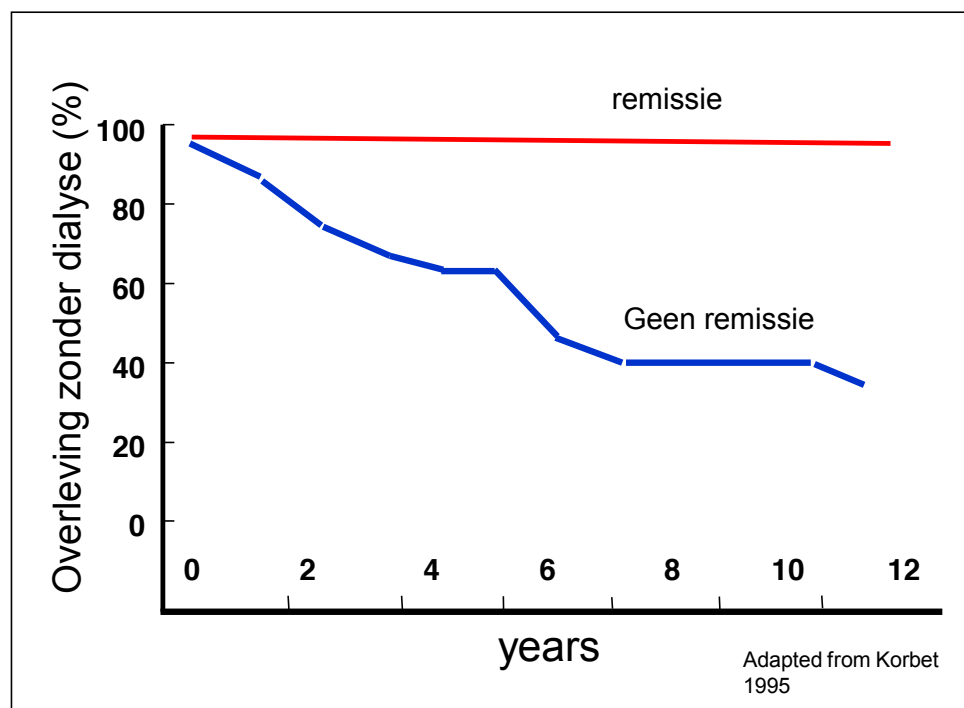
en

prednison ^{*††}	0,15 mg/kg/dag gedurende tenminste 12 weken. (Indien er sprake is van een ernstig nefrotisch syndroom kan het noodzakelijk zijn om te starten met een hoge dosering prednison zoals beschreven onder schema 1)
--------------------------	--

30092017

nefrotisch syndroom

Primaire FSGS: goede prognose indien remissie



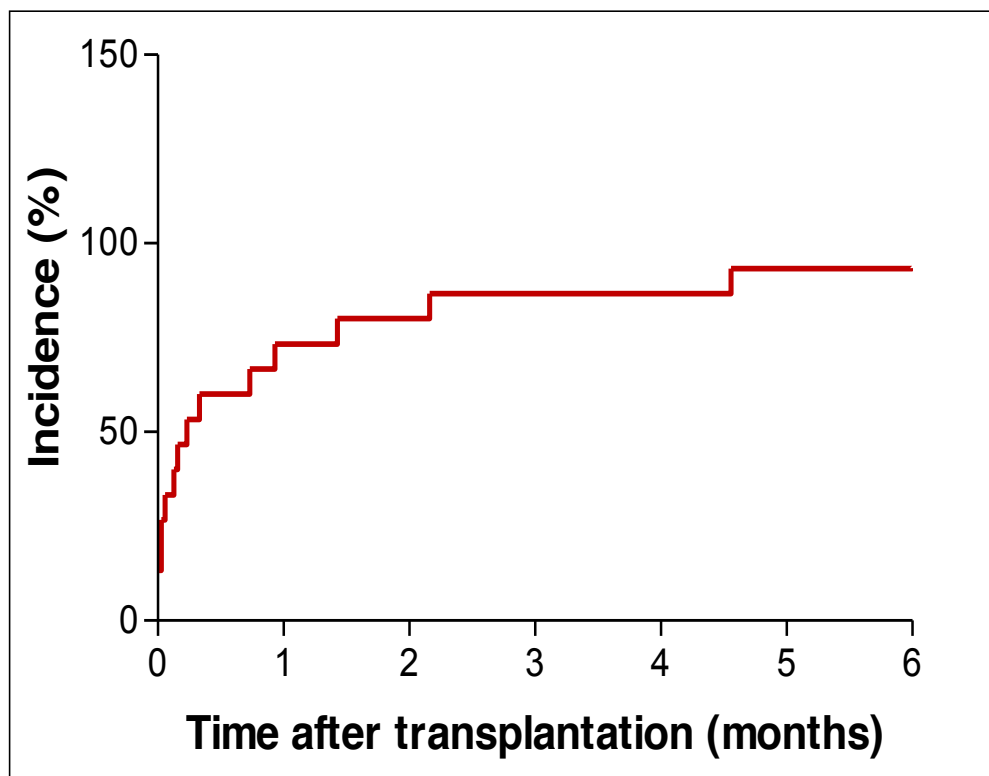
Maar, vaak met alleen prednison geen remissie!

FSGS: patiënten die niet reageren op prednison

Mogelijkheden:

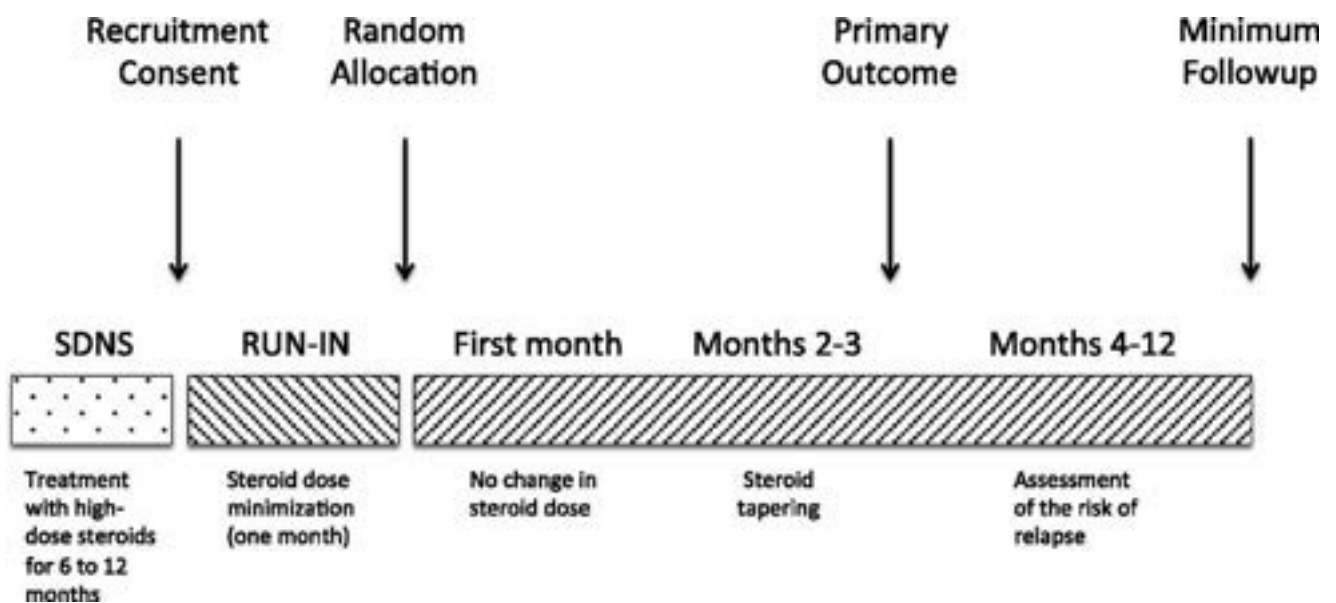
- ☐ Tacrolimus/ciclosporine
- ☐ Mycophenolaat mofetil (cellcept)
- ☐ Meer prednison?
- ☐ Rituximab?

FSGS kan snel terugkeren na transplantatie

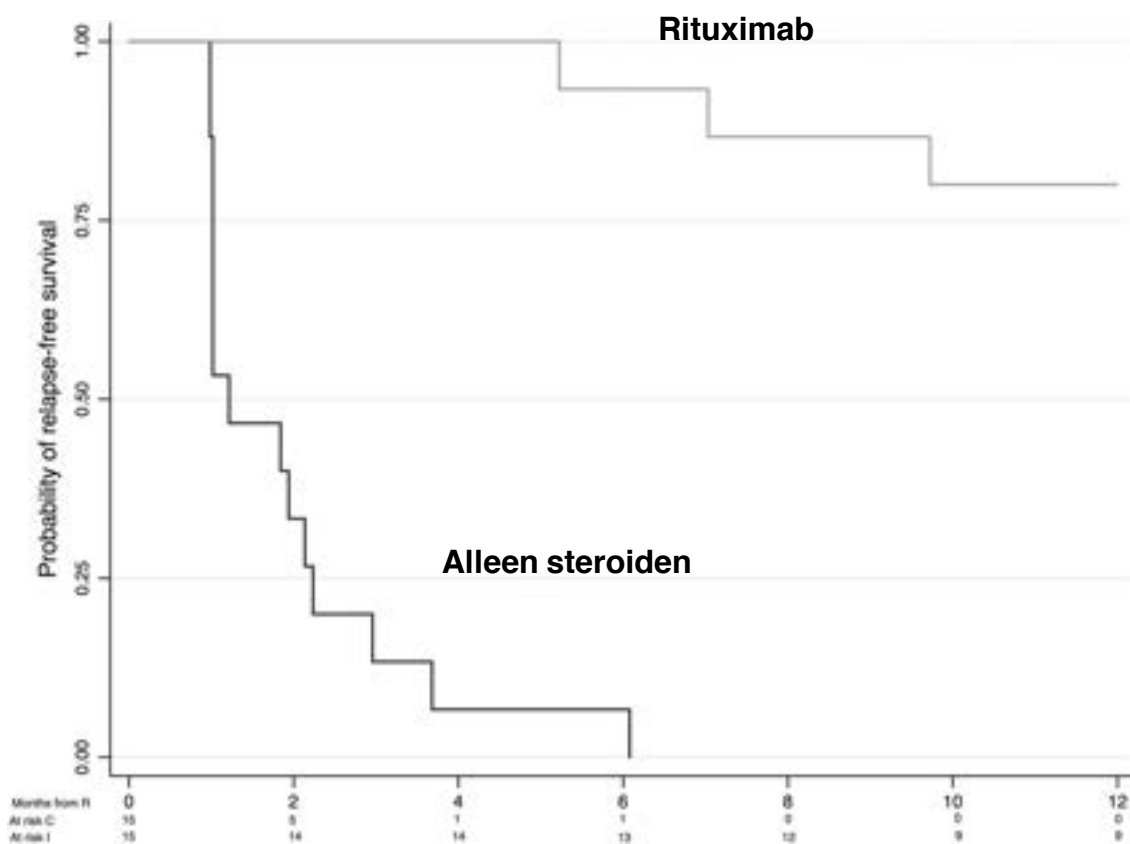


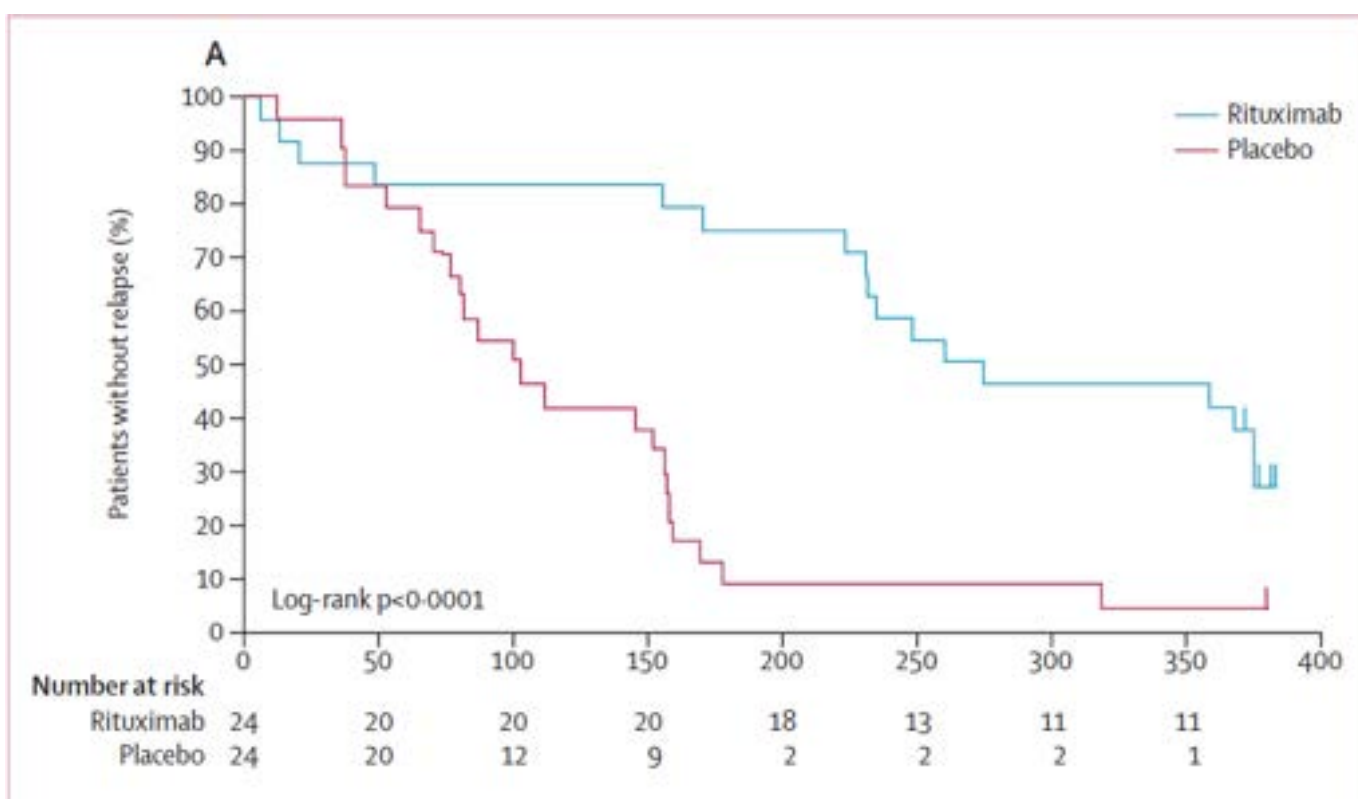
Nefrotisch syndroom: nieuwe ontwikkelingen en waar werken we aan?

Rituximab bij steroidafhankelijk nefrotisch syndroom



Significante afname recidieven na rituximab





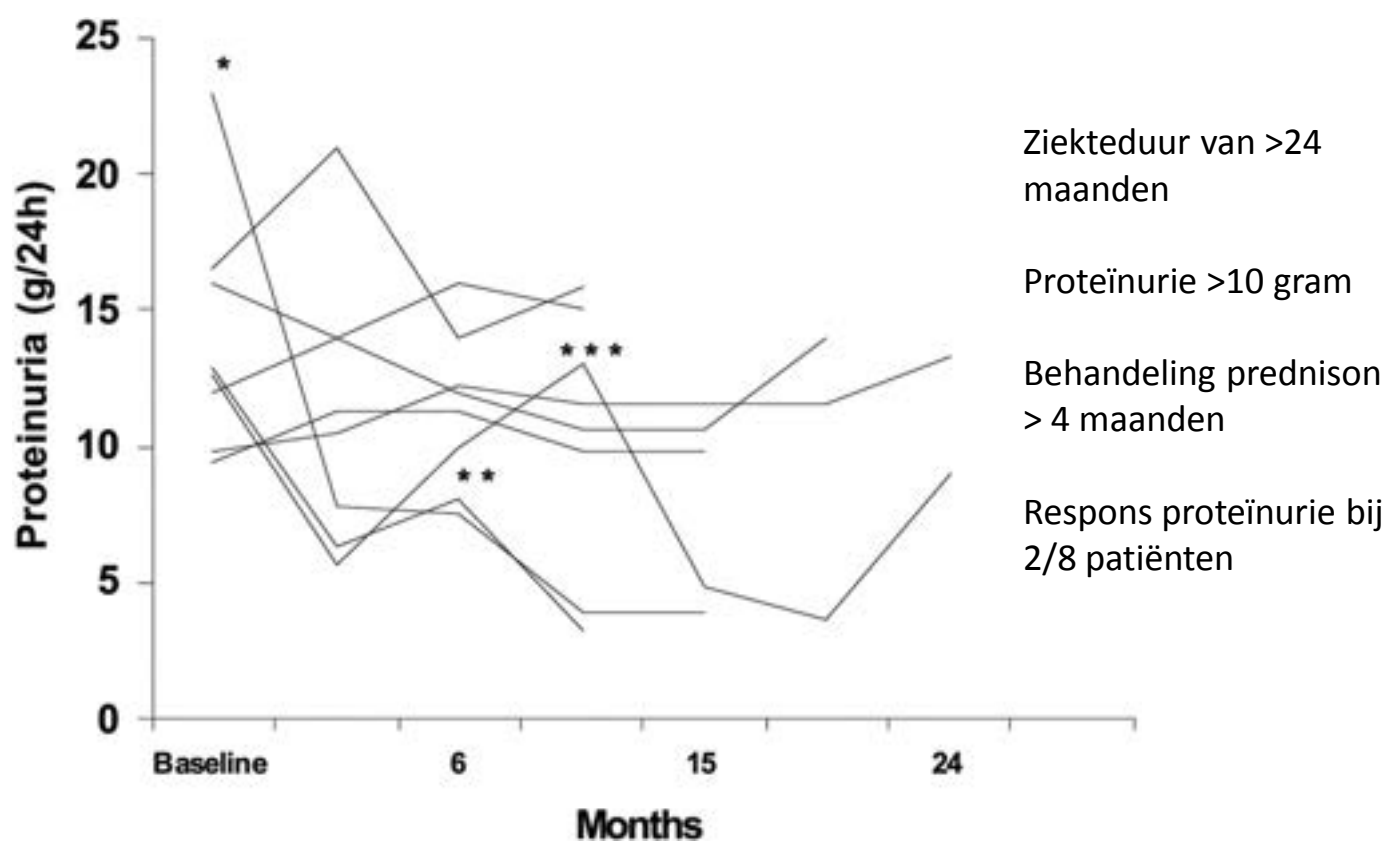
	Number of patients*	Daily prednisolone dose in the 365 days before randomisation (mg/m ² per day)	Daily prednisolone dose after randomisation (mg/m ² per day)	p value
Rituximab	19	19.13 (9.94)	8.37 (5.62)	<0.0001
Placebo	21	18.02 (10.15)	21.02 (9.81)	0.21

Data are mean (SD), unless otherwise stated. *Number of patients in each group for whom prednisolone doses were available for 365 days before randomisation.

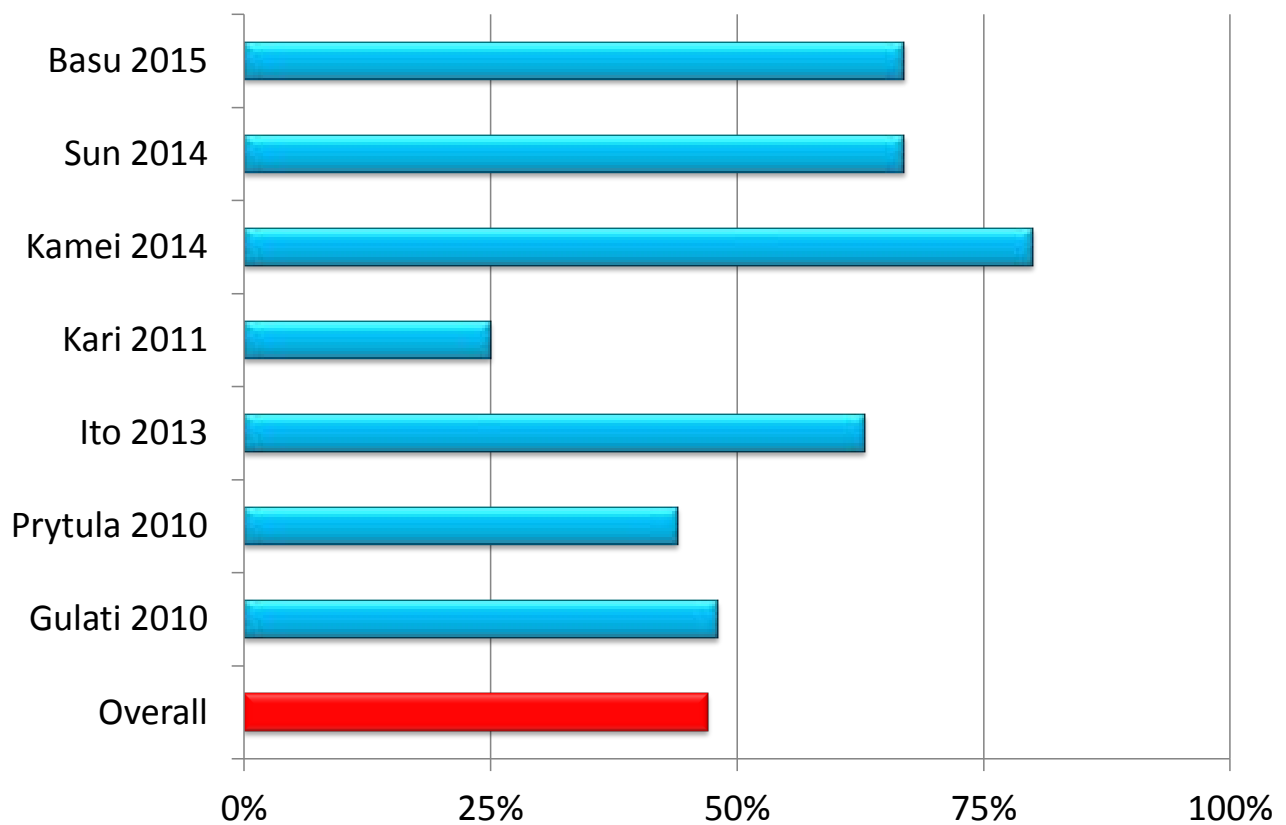
Table 3: Change in daily prednisolone dose before and after randomisation, by group

	Rituximab (n=24)	Placebo (n=24)
Number of adverse events	257	251

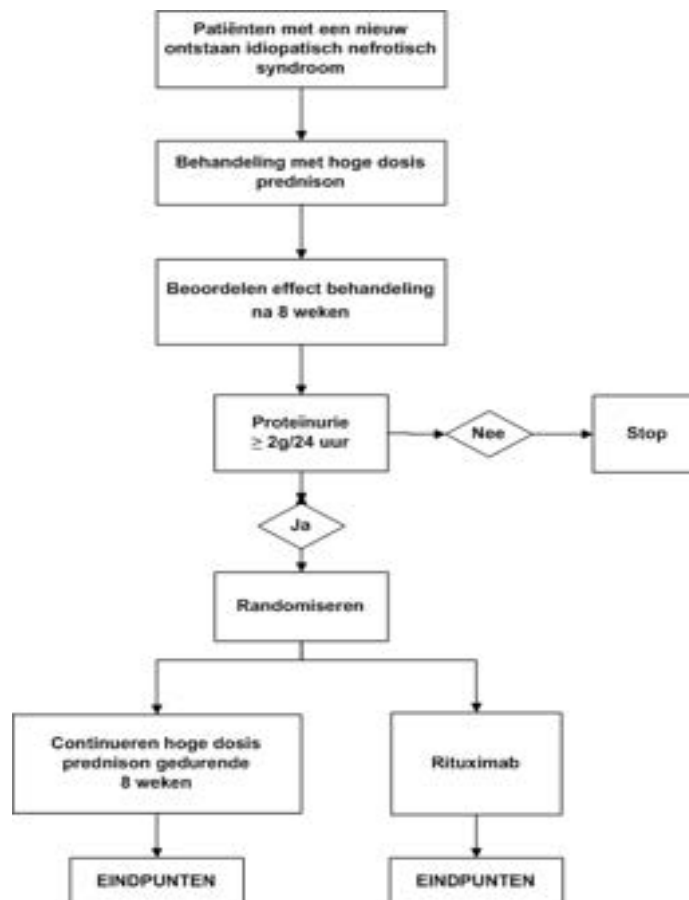
Rituximab bij volwassenen met SRNS



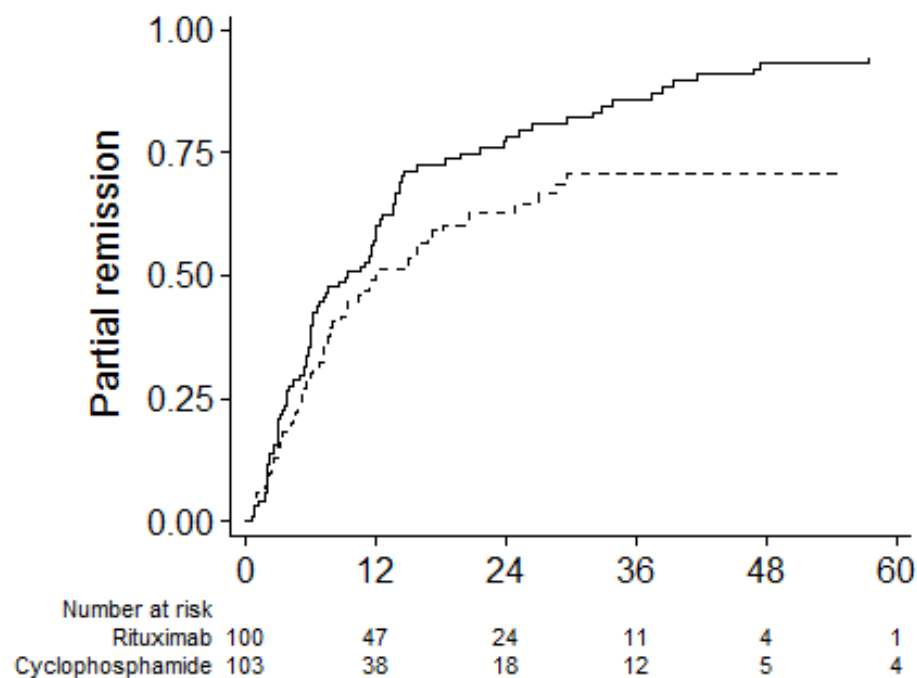
Rituximab geïnduceerde remissie bij kinderen met SRNS



Werkzaamheid van Rituximab in vergelijking met prednison bij FSGS of minimal change disease



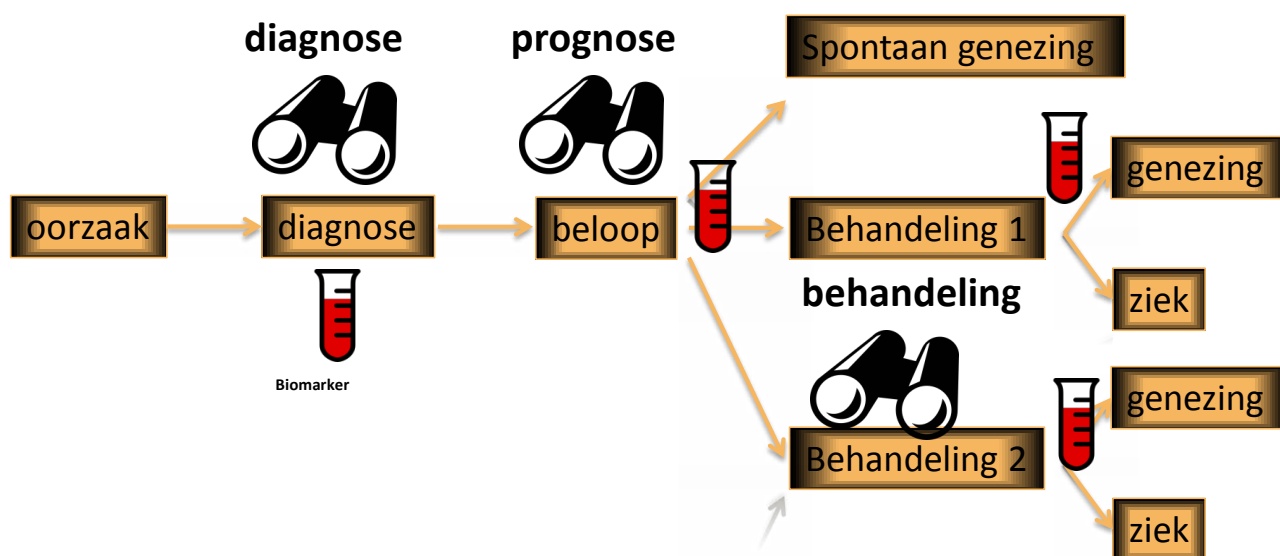
Rituximab bij Membraneuze nefropathie: minder remissies



- $HR_{adj} = 0.63 (0.45 - 0.89)$

Van den Brand, JASN 2017

Biomarkers?



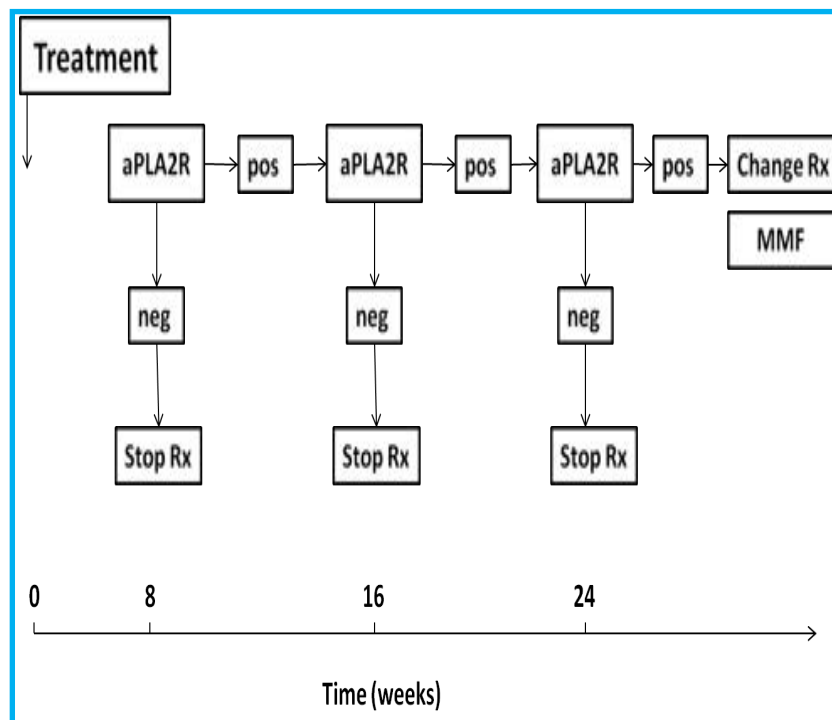
Goede Biomarkers zijn heel waardevol– maar let op waarvoor je ze gebruikt
Goede biomarkers moeten heel nauwkeurig zijn!
Voorbeelden: PLA2R antistoffen, urine eiwitten

Anti-PLA2R als predictieve marker

Lange termijn uitkomst gerelateerd aan anti-PLA2R status aan eind van therapie

Bech, CJASN 2014

Anti-PLA2R antistoffen: aanpassen van de behandeling



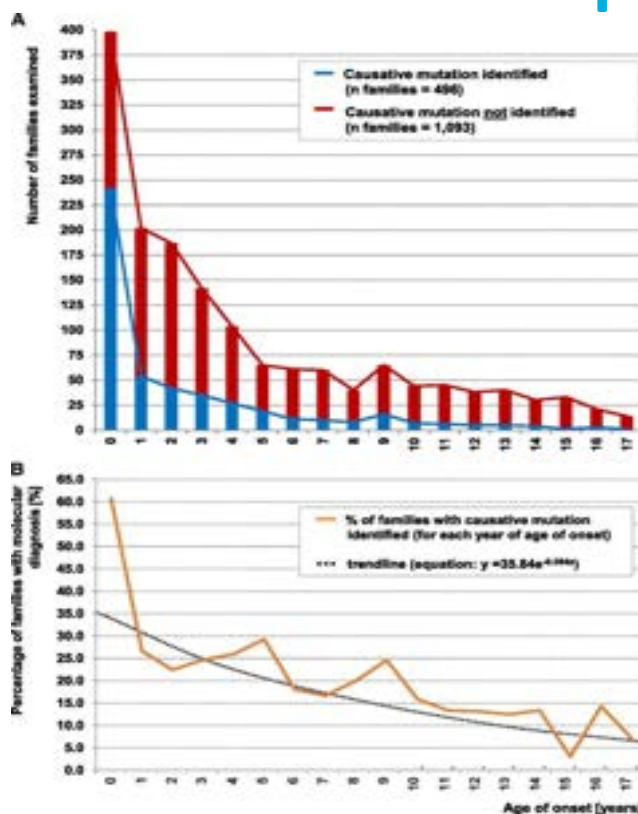
Van de Logt ASN 2016 SaPO 630/631

steeds vaker genetisch onderzoek

Wanneer overwegen?

1. ... er sprake is van congenitaal NS (CNS);
2. ... de uitslag effect zal hebben op behandelingstrategie;
3. ... de uitslag invloed heeft op follow-up van de patiënt;
4. ... de uitslag invloed heeft op genetische counseling;
5. ... een niertransplantatie overwogen wordt.

SRNS: mutaties in podocyt-genen



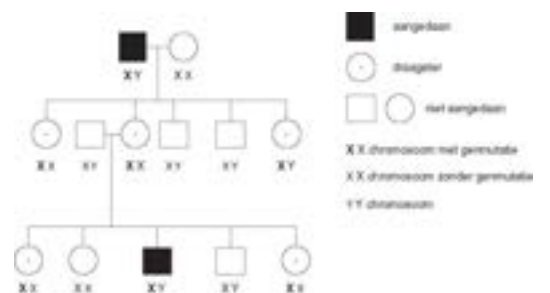
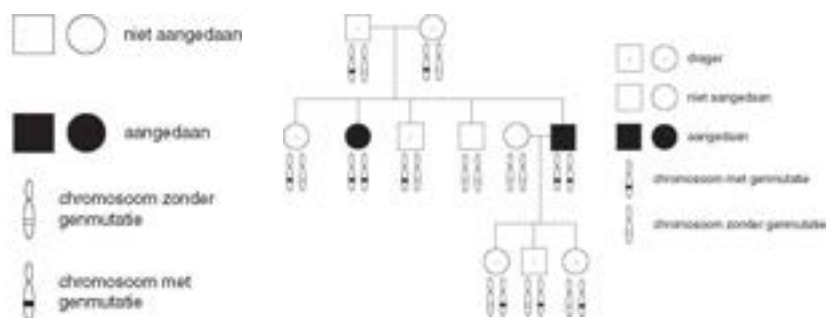
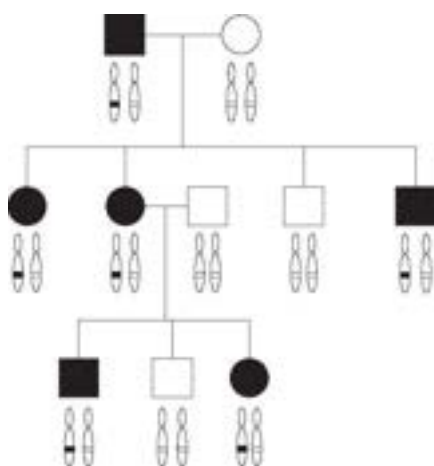
Wereldwijd cohort
met SRNS
(n=2016)

27 genen getest

Overall 29,5%
detectie rate

19-25 jaar: 21%

Aangeboren oorzaken van nefrotisch syndroom (FSGS)



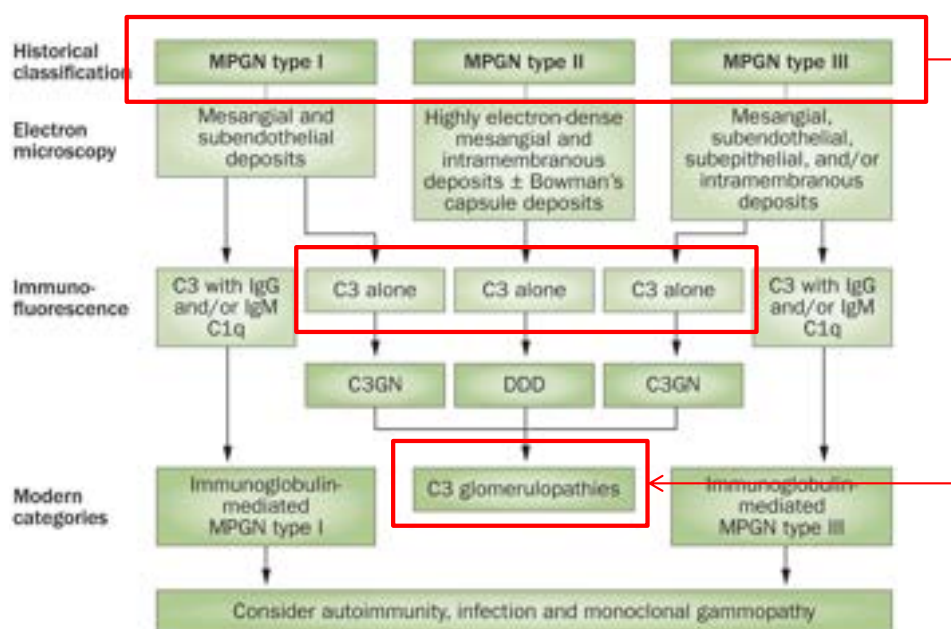
Genetisch onderzoek bij volwassenen

- Jonge leeftijd bij ontstaan (<25 jaar)
- Indien er sprake is van bekende andere aandoeningen
 - Neurologische aandoeningen
 - Slechthorendheid en hematurie
- Nierziekten in de familie
- aanwijzingen voor langzaam ontstaan
- Electronenmicroscopie: afwijkingen GBM

Nieuwe ziektebeelden: C3 nefropathie

Vroeger: Membranoproliferatieve = mesangiocapillaire glomerulonefritis

Figure 4 The relationship between historical and modern classification of glomerulonephritis with membranoproliferative morphology



Nature Reviews | Nephrology

Wijzigingen: C3 alone? C3 glomerulopathie vs MPGN

Antwoorden op vragen:

1. Een biopsie alleen is onvoldoende voor het stellen van een diagnose. In een biopt zitten slechts 10 glomeruli, we hebben er > 1 miljoen. De aanwezigheid van een tip-lesie is dus geen garantie voor een gunstig beloop.
2. Behandelmethodes nu zijn niet heel veel anders dan 20 jaar geleden; we hebben we iets meer mogelijkheden door de komst van nieuwere middelen. Maar voor- en nadelen zijn nog niet afgewogen.
3. Eiwitverlies is ongunstig: iha geldt hoe lager hoe beter
4. Rituximab is met succes toegepast bij patienten met prednisonafhankelijk nefrotisch syndroom. Ook wel bij membraneuze nefropathie (al is cyclofosfamide daar nog iets beter)
5. Rode bloedlichaampjes in de urine zijn vaak eerste aanwijzing voor een nierziekte.
6. Nefrotisch syndroom kost energie.

Vragen?

