

Themadag Specifieke Diagnoses

Nefrotisch syndroom

Dr. Michiel Schreuder, kindernefroloog
Anne Schijvens, arts-onderzoeker

30-9-2017

Onderdelen

- **Algemeen**
 - Achtergrond informatie
 - Cijfers nefrotisch syndroom
 - Vormen nefrotisch syndroom
- **Nieuwe ontwikkelingen**
 - LEARNS studie
 - Onderzoek podocyten
 - RESTERN studie
- **Behandeling**
 - Rituximab
 - Vocht- en zoutbeperking

Nefrotisch syndroom



Combinatie van 3 symptomen

1

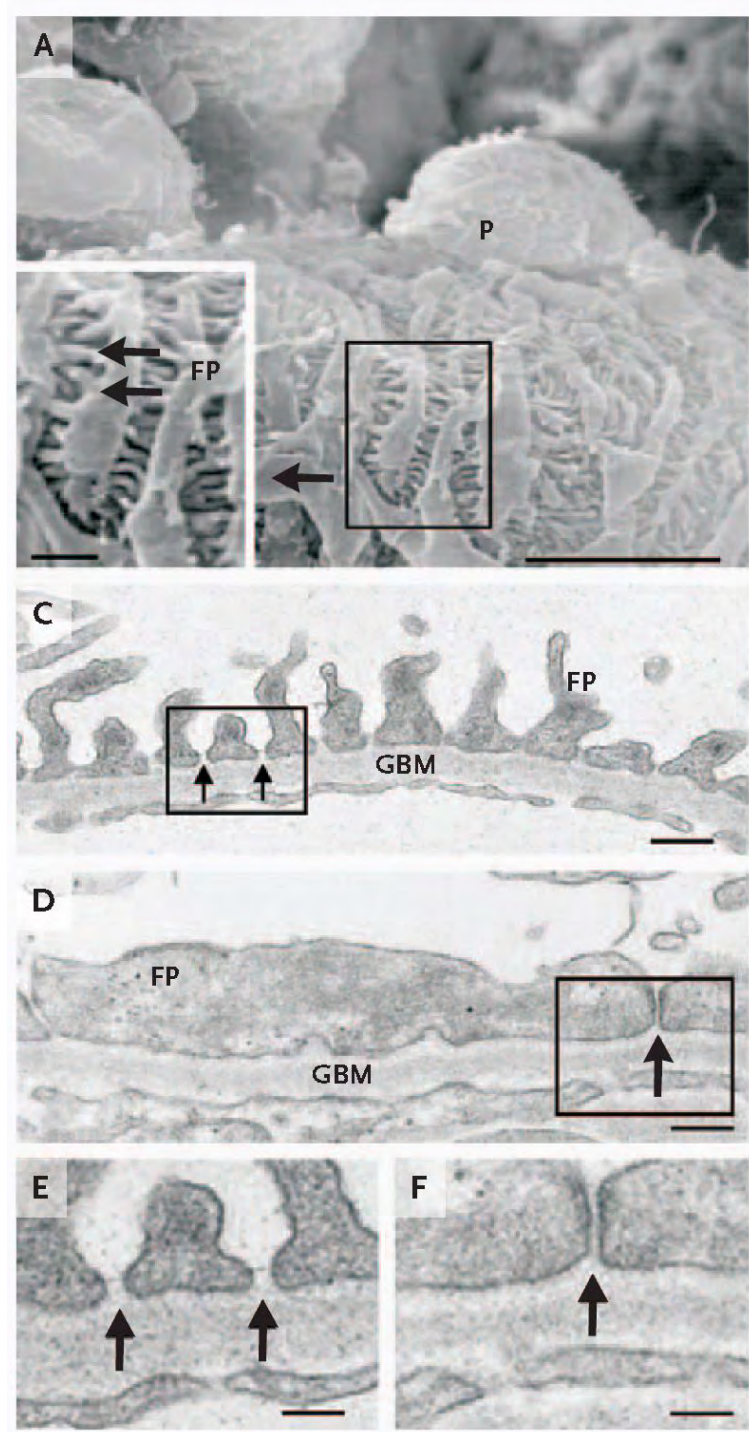
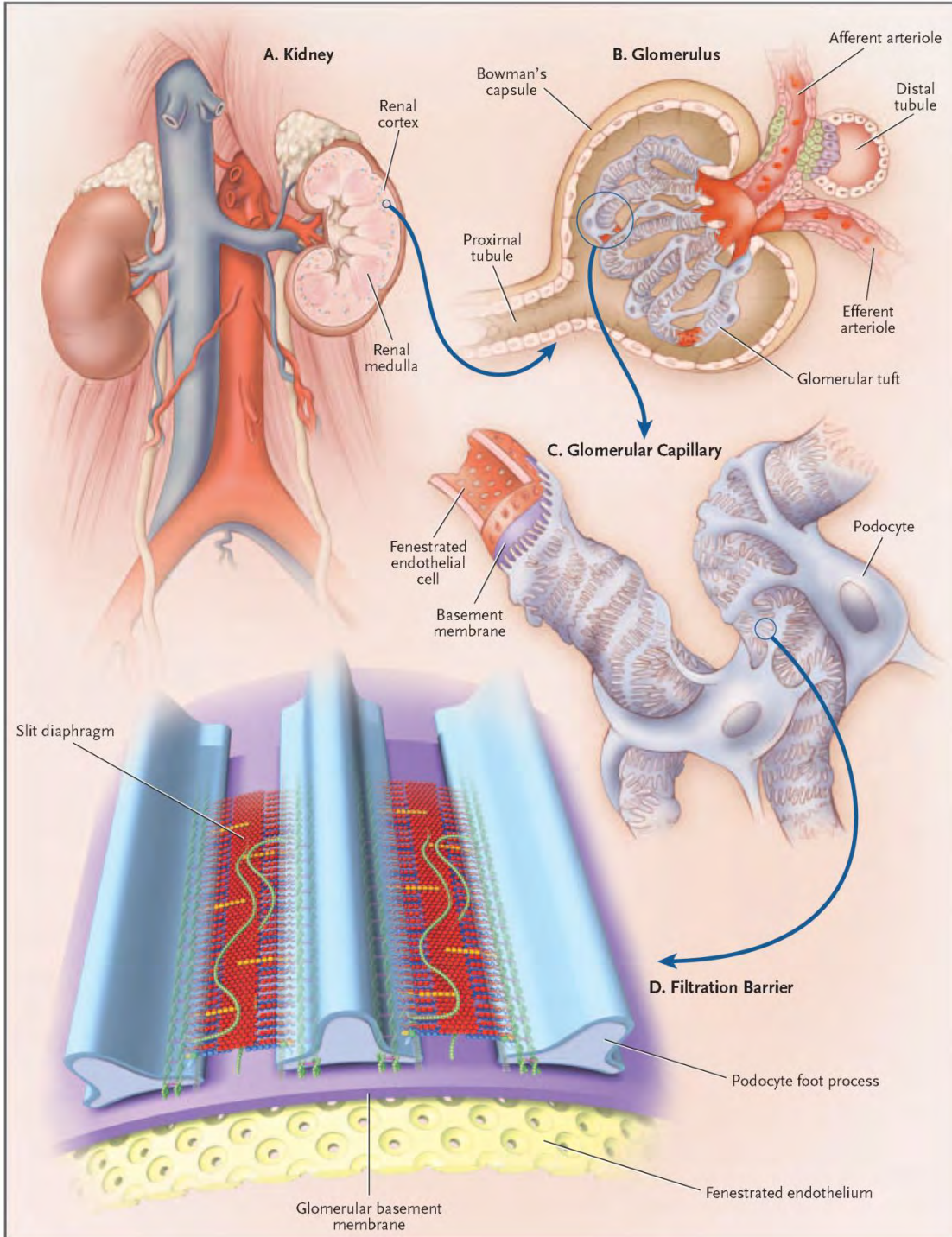


2

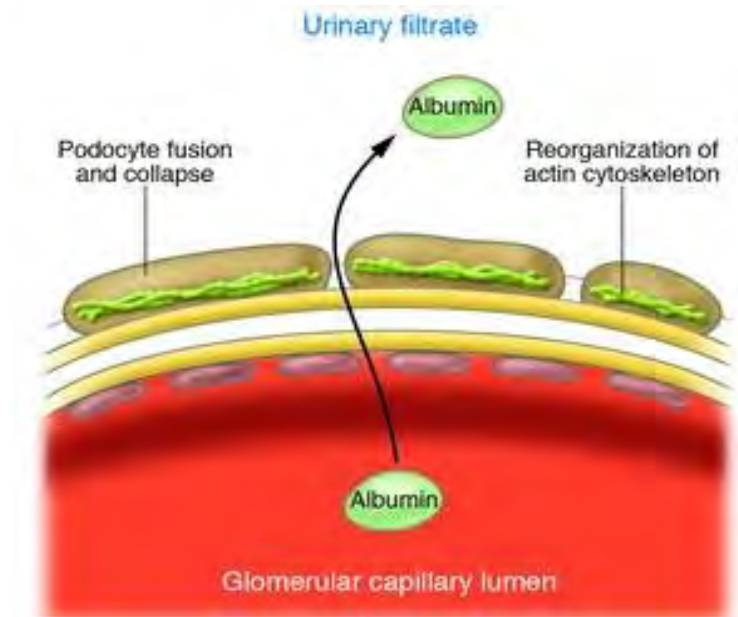
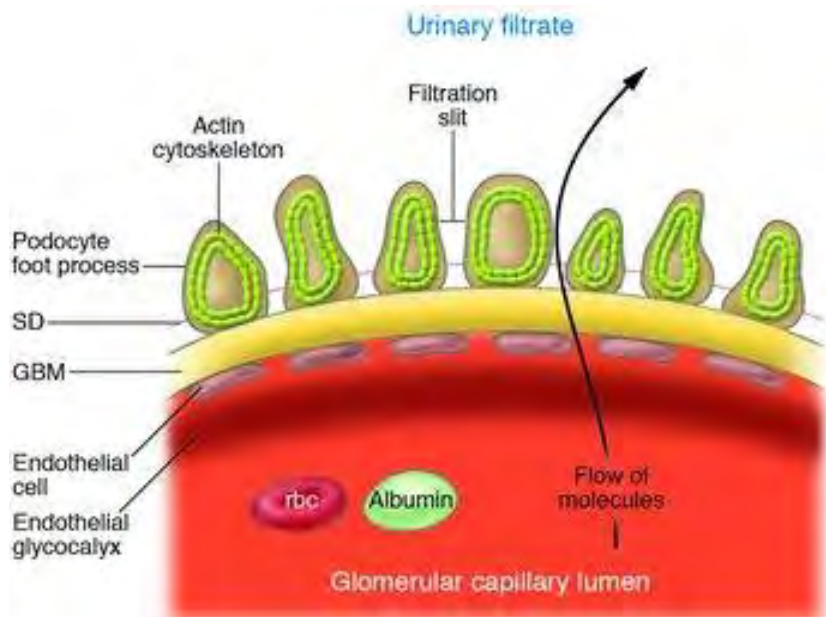
↓ albumine

3





Eiwitverlies in de nieren

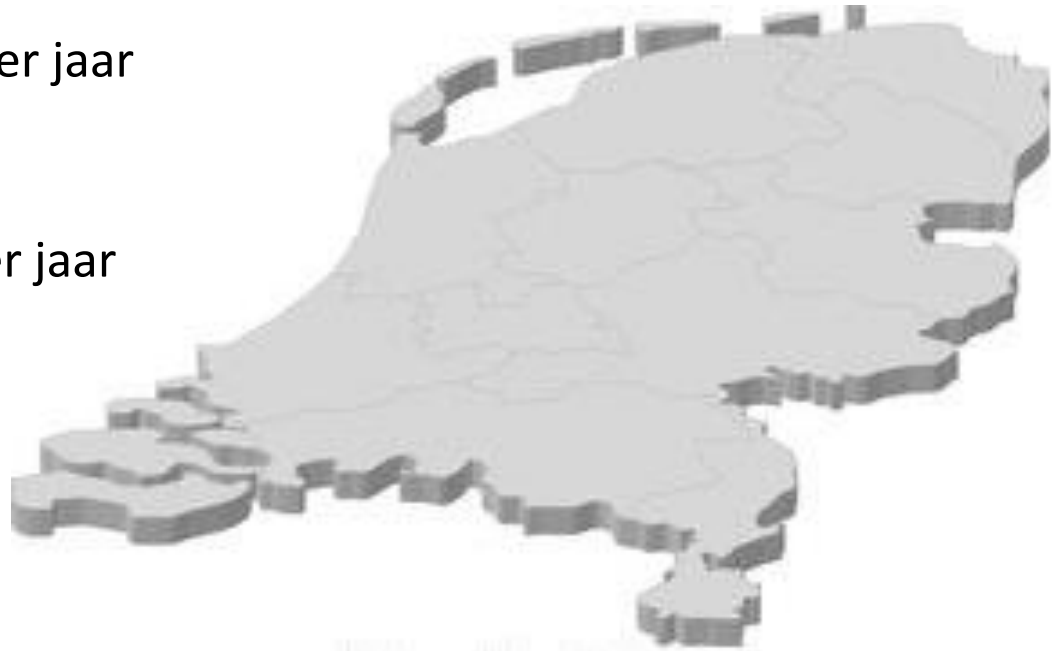


Wat weten we nu echt?



Cijfers nefrotisch syndroom - NL

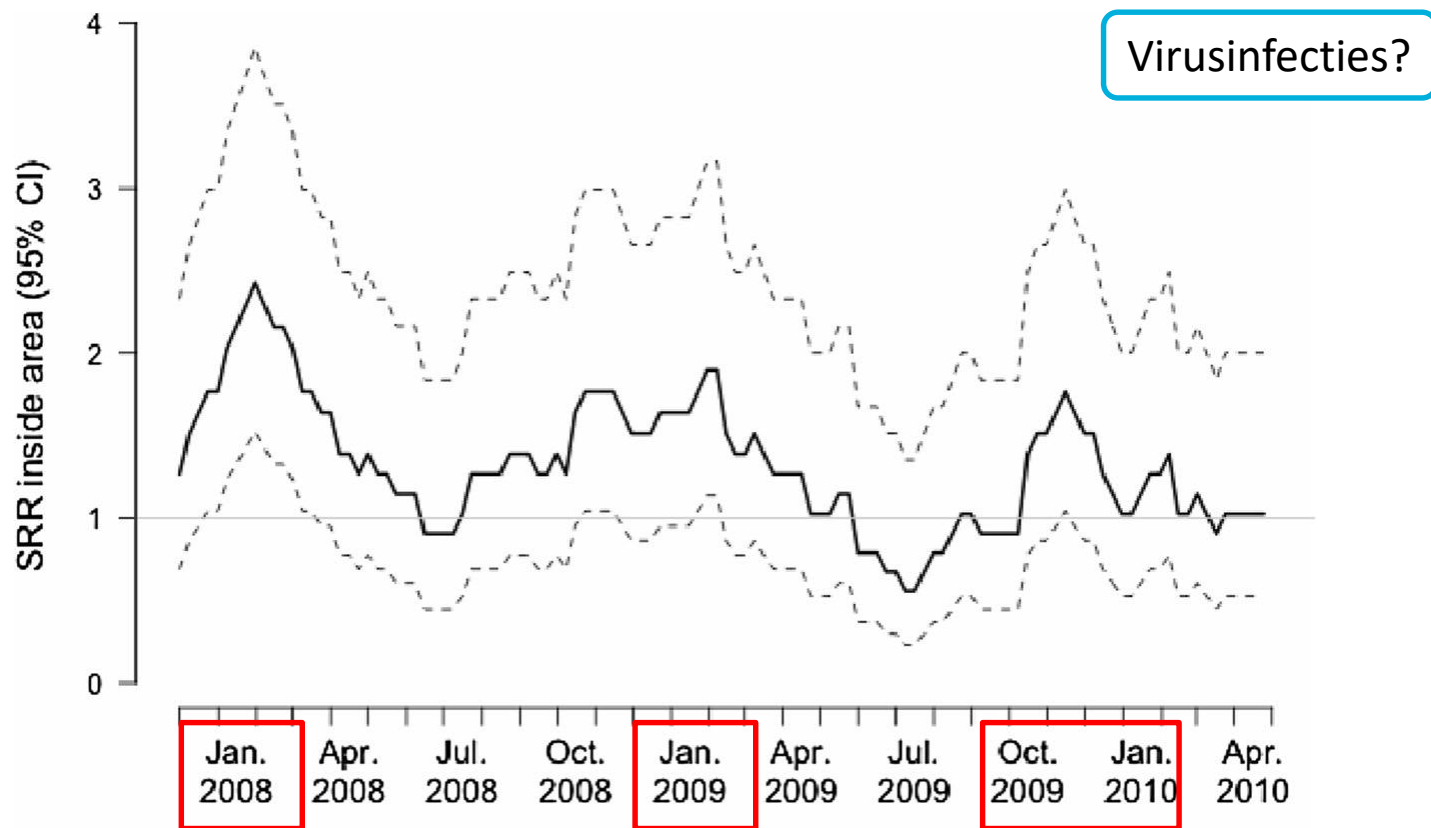
- 1,5 per 100.000 kinderen per jaar
- 55-60 'nieuwe' kinderen per jaar

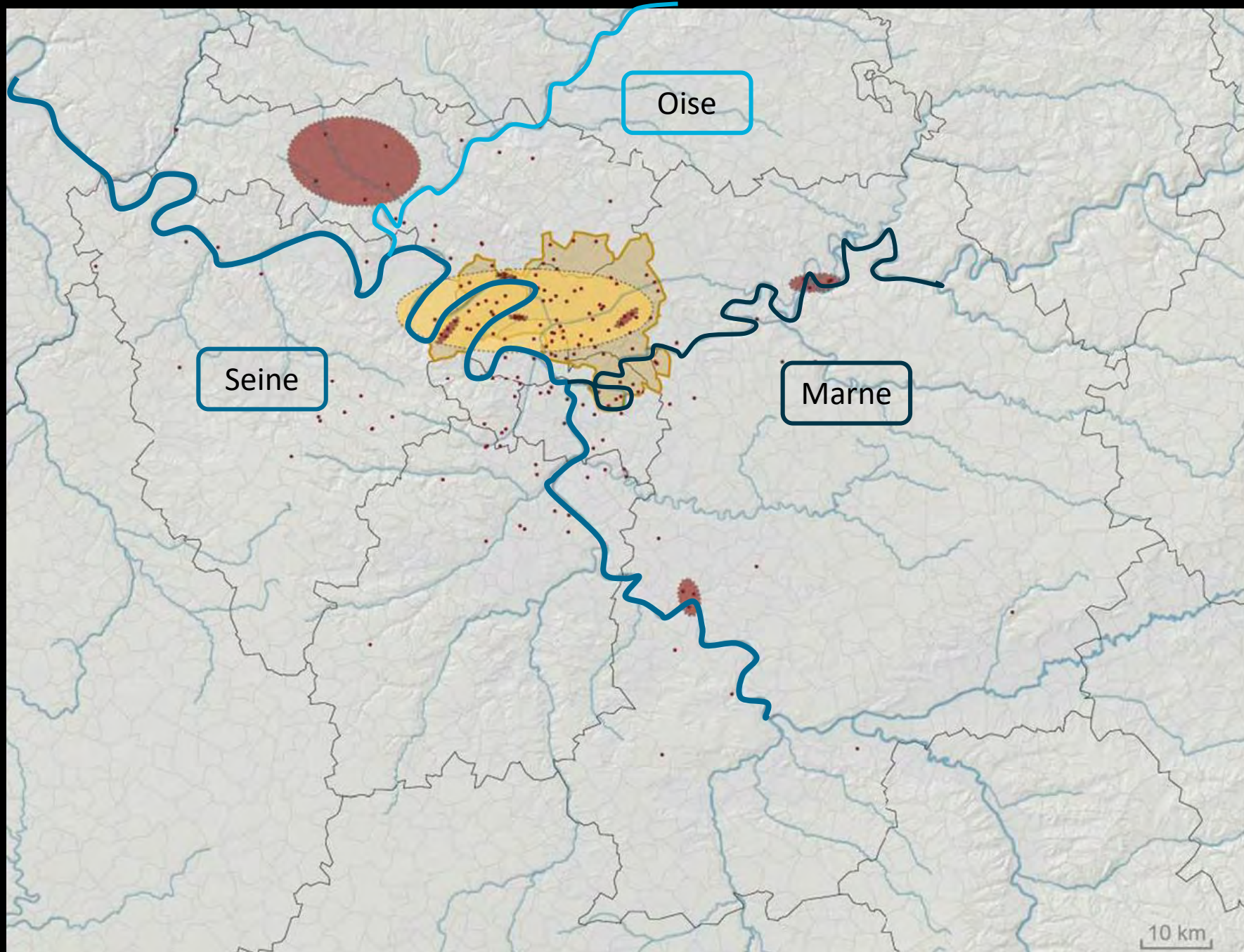


Cijfers nefrotisch syndroom - Parijs

- 2007 – 2010
- Alle kinderen met eerste presentatie nefrotisch syndroom in omgeving Parijs
- 3,5 per 100.000 kinderen per jaar

Cijfers nefrotisch syndroom - Parijs





Rol van omgevingsfactoren



Indeling nefrotisch syndroom

Erfelijk



Immuunsysteem



Circulerende
factor?



Indeling nefrotisch syndroom

- 80-90% idiopathisch
- 10-20% overig



Minimal change
(MCNS)

Focale segmentale
glomerulosclerose (FSGS)



Nefrotisch syndroom

Recidief steroid
gevoelig NS

Frequent recidiverend
NS

Eerste presentatie
NS

Steroid afhankelijk
NS

Steroid resistent
NS

Nefrotisch syndroom

Recidief steroid
gevoelig NS

Frequent recidiverend
NS

Eerste presentatie
NS

Steroid afhankelijk
NS

Steroid resistent
NS

Stellen van de diagnose

Anne Schijvens, Eiske Dorresteijn, Marcel van Hest, Marieke van Meel, Ans van Wijk, Boukje van Dijk-van Casteren, et al.

Denk aan nefrotisch syndroom bij kind met atopie en dikke ogen

Casus A

Een jongen van zeven jaar kwam samen met zijn moeder bij de huisarts met sinds enkele maanden gezwollen oogleden, een toename van de buikomvang en dikke enkels. De klachten waren het meest prominent in de ochtend en werden minder in de loop van de dag. Eijl maanden na het ontstaan van de klachten heeft de huisarts een allergietest verricht, waarna deze de patiënt voor verder onderzoek naar de dermatoloog heeft verwezen. De dermatoloog heeft de jongen naar de kinderarts doorverwezen met het vermoeden van de diagnose nefrotisch syndroom. Aanvullend onderzoek bracht een hypoalbuminemie en een forse proteinurie aan het licht (tabel 1). De patiënt kreeg prednison voorgeschreven volgens het (inter)nationale behandelprotocol (tabel 2), waarmee remissie van het nefrotisch syndroom werd bereikt.

INLEIDING

Huisartsen krijgen op hun spreekuur geregeld patiënten met zwelling van de oogleden en/of het gelaat. Vaak wordt dan automatisch gedacht aan een vorm van allergie, vooral bij een atopische voorgeschiedenis of een met atopie belaste familie-anamnese. Periorbitaal oedeem kan echter ook een uiting zijn van een zeldzaam ziektebeeld, het nefrotisch syndroom, dat ook geassocieerd is met een atopische constitutie. In Nederland stelt men de diagnose nefrotisch syndroom jaarlijks bij 55 tot 60 kinderen en ongeveer 500 volwassenen, waarmee het de meest voorkomende glomerulaire ziekte bij kinderen is.¹

In deze klinische les beschrijven we vier ziektegeschiedenissen van kinderen met het nefrotisch syndroom die op het

Casus B

Een jongen van negen jaar met in de voorgeschiedenis eczeem, hooikoorts en lactose-intolerantie kwam bij de huisarts met sinds enkele weken dikke oogleden, voornamelijk in de ochtend en na het zwemmen. De familieanamnese was positief voor eczeem, astma en hooikoorts. De huisarts dacht aan een allergie en startte met een neusspray. Het effect hiervan bleef uit en in de daaropvolgende weken werd de jongen steeds vermoeider en oedeematus. Bovendien nam zijn gewicht toe en kreeg hij koorts. De huisarts stelde een streptokokkeninfectie vast, waarvoor de patiënt antibiotica kreeg. De jongen meldde zich enige tijd later opnieuw bij de huisarts, omdat zijn klachten aanhielden. Aanvullend urine- en bloedonderzoek toonde een forse proteinurie en hypoalbuminemie, waarop de huisarts de jongen naar de kinderarts verwees (tabel 1). Nadat het nefrotisch syndroom na behandeling met prednison niet in remissie kwam, verrichte de kinderarts-kidnefroloog aanvullend een nierbiopsie, waarna de diagnose focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) gesteld werd. Uiteindelijk is de aandoening in remissie gekomen met aanvullende immunosuppressieve behandeling.

spreekuur kwamen met oedeem, waarbij de arts aanvankelijk dacht aan een allergie. Beperkt aanvullend onderzoek in de vorm van simpel urineonderzoek kan snel tot de juiste diagnose leiden, zodat gerichte verwijzing en adequate behandeling kunnen worden ingezet.^{2,3}

BESCHOUWING

Interpretatie

Het nefrotisch syndroom wordt gekenmerkt door de trias proteinurie, hypoalbuminemie en oedeem. Meestal is er tegelijkertijd sprake van een hyperlipidemie, als gevolg van een verstoring van het vetmetabolisme.⁴ De arts stelt de diagnose op de aanwezigheid van gegeneraliseerd oedeem, proteinurie (urine eiwit-creatinineratio > 200 mg/mmol of 3+ eiwit gemeten met een urinedipstick, overeenkomend met een eiwitconcentratie in de urine van > 3 g/l) en een serum albumineconcentratie van minder dan 25 g/l.

Bij kinderen wordt na de diagnose vaak direct gestart met behandeling, zonder voorafgaande nierbiopsie. Bij volwas-

Informatie voor de huisarts over

Nefrotisch syndroom



VSOP

NephcEurope



Samenwerking Vereniging Nefrologie

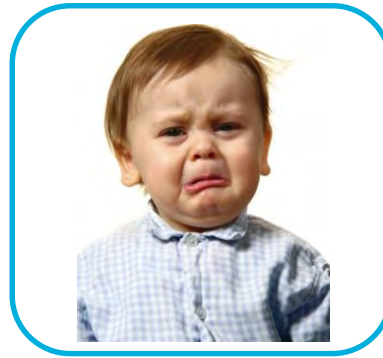
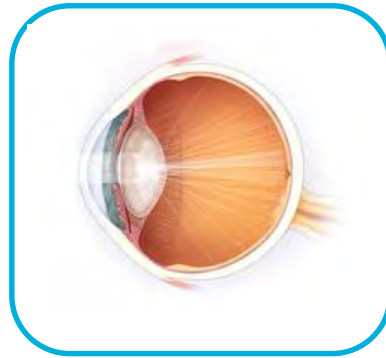
nhg
nederlands huisartsen
genootschap

Samenvatting

Schijvens AM, Dorresteijn EM, Van Hest M, Van Meel AM, Van Wijk JAE, Van Dijk-van Casteren B, Schreuder MF. Denk aan nefrotisch syndroom bij kind met atopie en dikke ogen. Huisarts Wet 2017;50(5):370-2. Het nefrotisch syndroom is de meest voorkomende glomerulaire ziekte bij kinderen en wordt gekenmerkt door de trias proteinurie, laag serum albumine en oedeem. Bij kinderen zijn de eerste symptomen vaak zwelling van de oogleden en/of het gelaat. Bij dikke ogen denkt men vaak als eerste aan een vorm van allergie, zeker door de frequente atopische constitutie in deze groep. Om vervol-

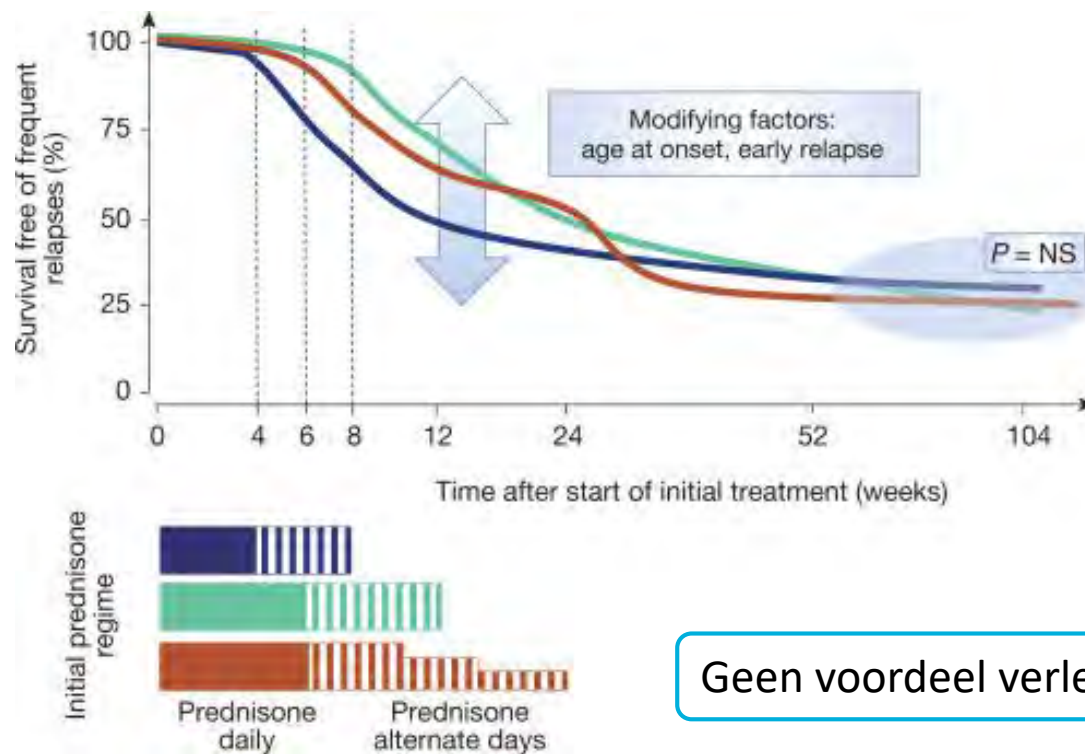
Eerste presentatie

Prednisolon therapie



Eerste presentatie

Prednisolon therapie

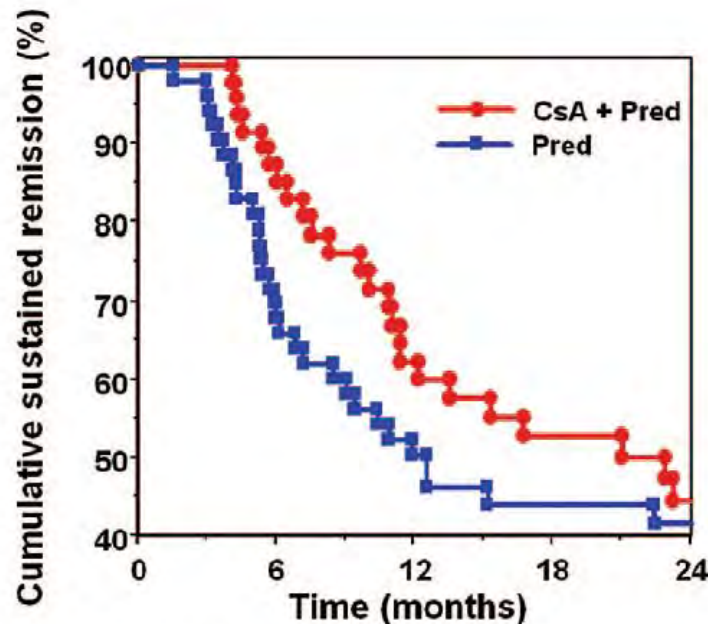


Geen voordeel verlenging prednisolonkuur

Eerste presentatie

Toevoegen andere middelen?

- Ciclosporine
- Mycofenolaat mofetil
- Levamisol



op lange termijn

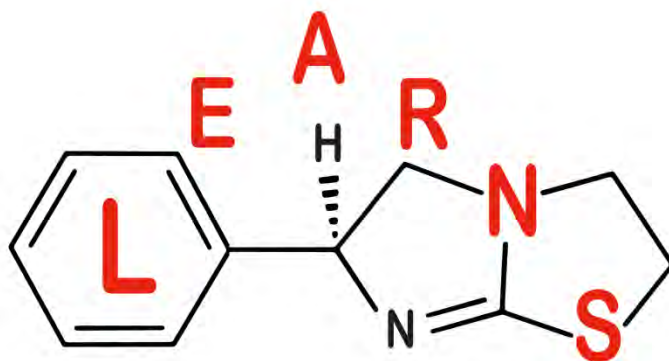
Figure 2. Kaplan-Meier analysis of the cumulative sustained remission in both treatment groups indicating time of first relapse.

LEARNS Consortium



emma kinderziekenhuis AMC

Amalia kinderziekenhuis
Radboudumc



LEvamisole as Aduvant therapy to Reduce relapses of Nephrotic Syndrome

Doel

- Voorkomen van r
aan de behandel
 - Minder immuuns
 - Inzicht in oorzaak
werking van leva
 - **Betere kwaliteit van leven**
- 
- en van levamisol
- ij kinderen en

Hoofdproject



WP1 Klinische trial



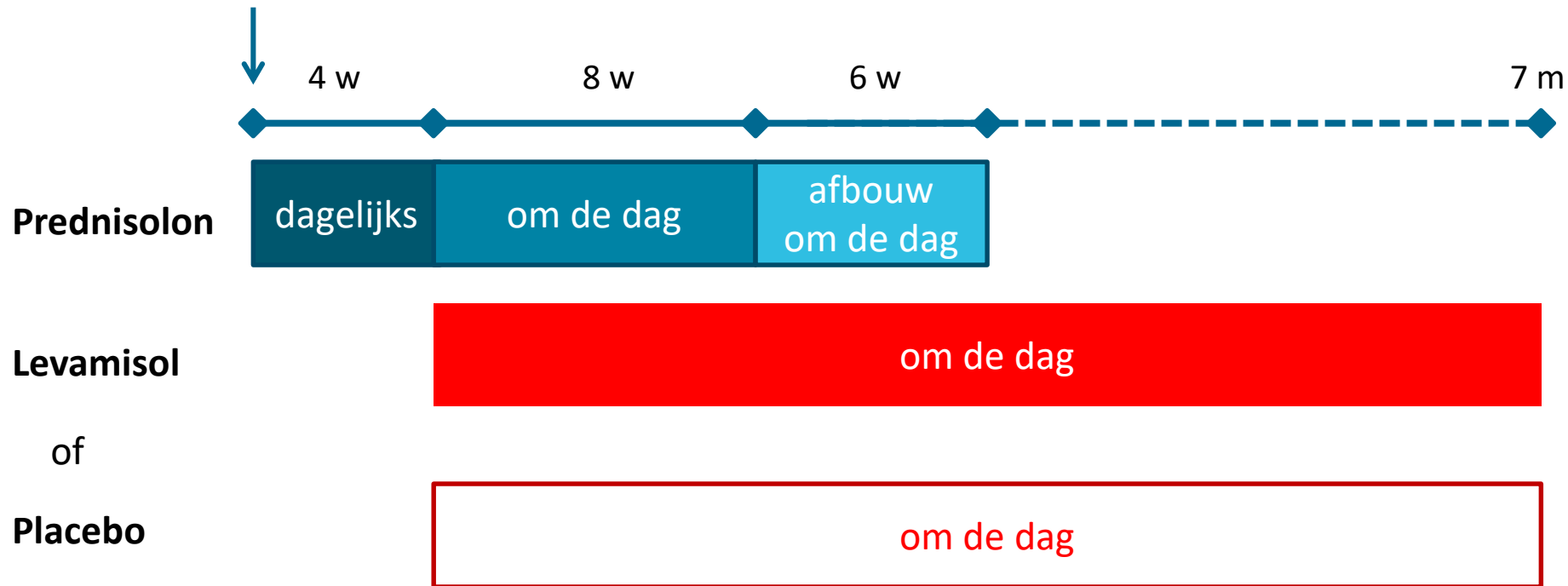
Projectleider:
Dr. Antonia Bouts,
Kindernefroloog

Deelprojecten



WP1: Klinische studie

Eerste presentatie
nefrotisch syndroom



WP2: Kwaliteit van leven

- Met behulp van vragenlijsten
 - Kind en ouder
 - Gezin, vrienden, school
- Verschillen in kwaliteit van leven
 - Gezond en nefrotisch syndroom
 - Levamisol en placebo
- www.hetklikt.nu



WP3: Farmacologie

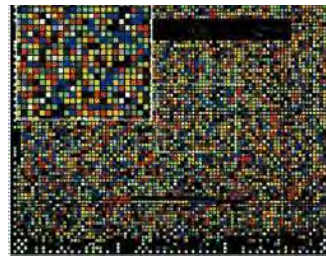
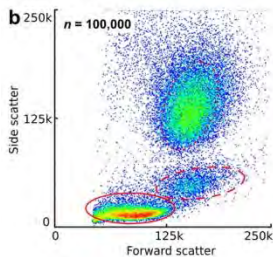
- Medicijnspiegels van prednison en levamisol
- In speeksel en in bloed
- Verschillende tijdstippen → Relatie met klinisch beloop?
- Is de medicatie betrouwbaar te meten in speeksel? → Kan speeksel bloedprikken vervangen?



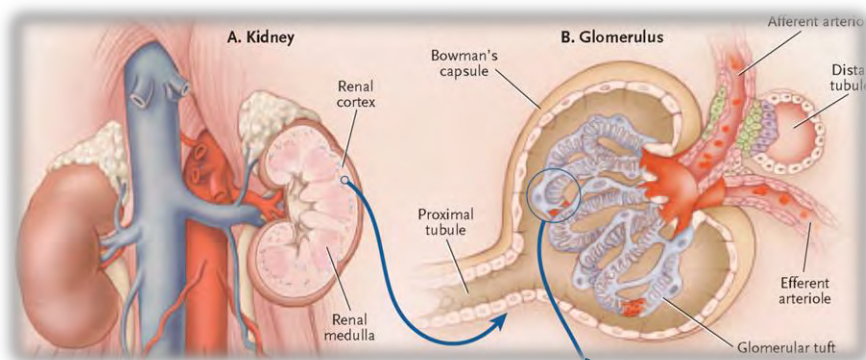
WP4: NS en immuniteit

- Inzicht krijgen in het ontstaan van het nefrotisch syndroom
- Biomarkers in bloed die de respons op behandeling en de uitkomst op het niveau van de nieren voorspellen
- Immunologische werking van levamisol

→ Ontwikkelen van specifieke behandelingen



WP 5: Podocyten



Nefrotisch syndroom

Recidief steroid
gevoelig NS

Frequent recidiverend
NS

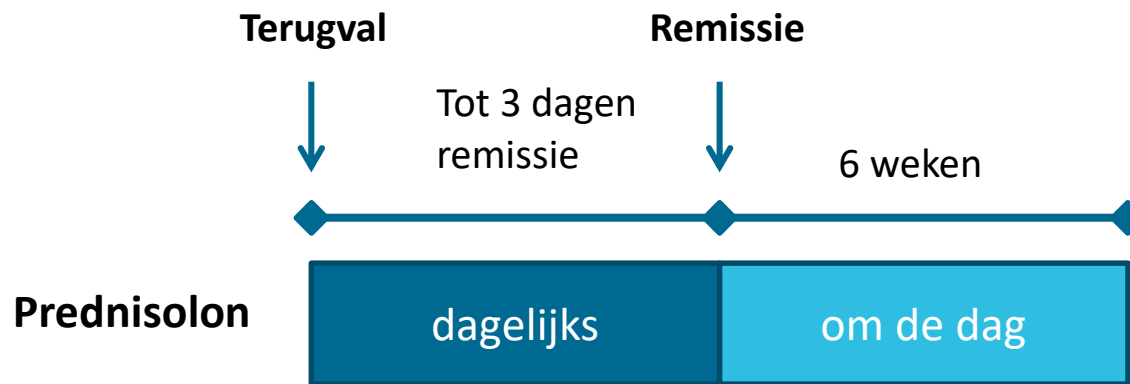
Eerste presentatie
NS

Steroid afhankelijk
NS

Steroid resistent
NS

Recidief nefrotisch syndroom

Prednisolon therapie



THE LANCET, FEBRUARY 20, 1988

SHORT VERSUS STANDARD PREDNISONE THERAPY FOR INITIAL TREATMENT OF IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME IN CHILDREN

ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR PÄDIA-
NEPHROLOGIE★

Corticosteroids for the initial episode of steroid-sensitive
nephrotic syndrome

Elisabeth M. Hodson^{1,2,3} • Deirdre Hahn² • Jonathan C. Craig^{1,2,3}

*Geen onderzoeken gedaan naar steroïdbehandeling bij recidief
nefrotisch syndroom*

A multicenter randomized trial indicates
prednisolone treatment for childhood nephrotic
syndrome for two months is not inferior to
six-month treatment

Norishige Yoshikawa¹, Koichi Nakanishi¹, Mayumi Sako², Mari S. Oba³, Rintaro
Kenji Ishikura⁵, Hiroshi Hataya⁵, Masataka Honda⁵, Shuichi Ito⁶, Yuko Shima¹,
Kandai Nozu⁷, Hidefumi Nakamura², Takashi Igarashi⁸, Yasuo Ohashi⁹ and Ka
Japanese Study Group of Kidney Disease in Children¹⁰

nephrotic syndrome: clear evidence against long steroid therapy

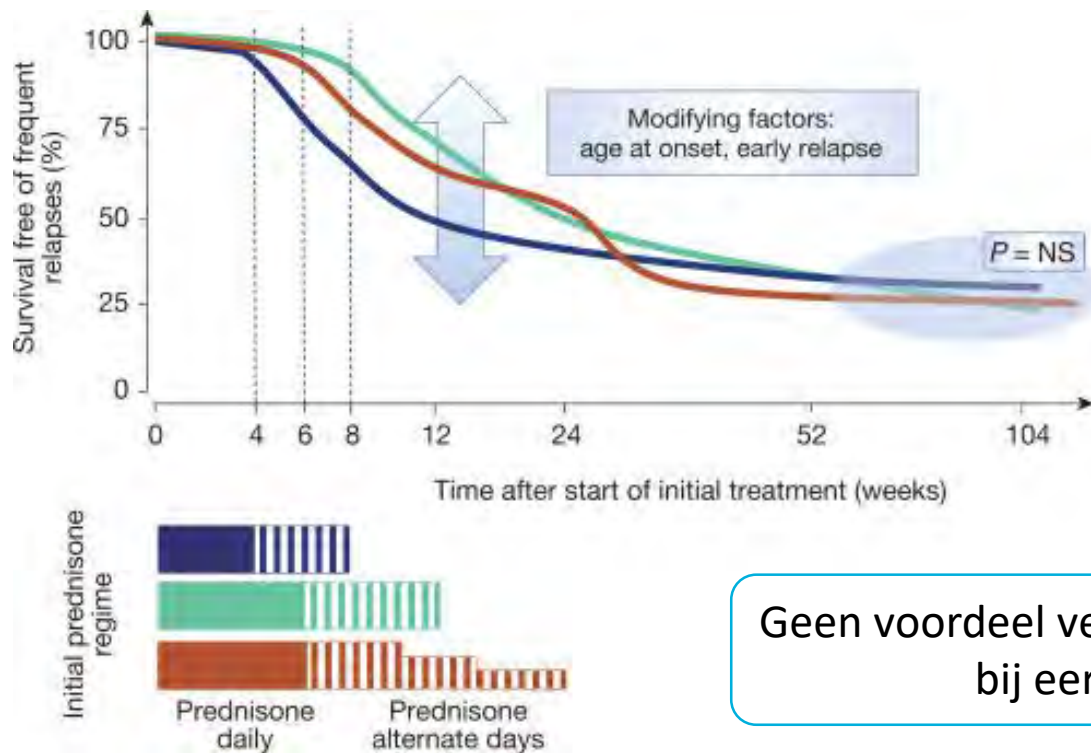
Peter F. Hoyer¹

The best initial therapy for steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) in children is subject to ongoing debate. Systematic reviews and meta-analyses have concluded that at least 3 months and up to 7 months of treatment would reduce the number of relapses by 30%. But summarizing small underpowered studies cannot eliminate the basic flaws in design. Two well-powered randomized prospective trials now come to the opposite conclusion, and these results should impact the management of children with SSNS.

Kidney International (2015) **87**, 17–19. doi:10.1038/ki.2014.354

Recidief nefrotisch syndroom

Prednisolon therapie



Geen voordeel verlenging prednisolonkuur
bij eerste presentatie

RESTERN

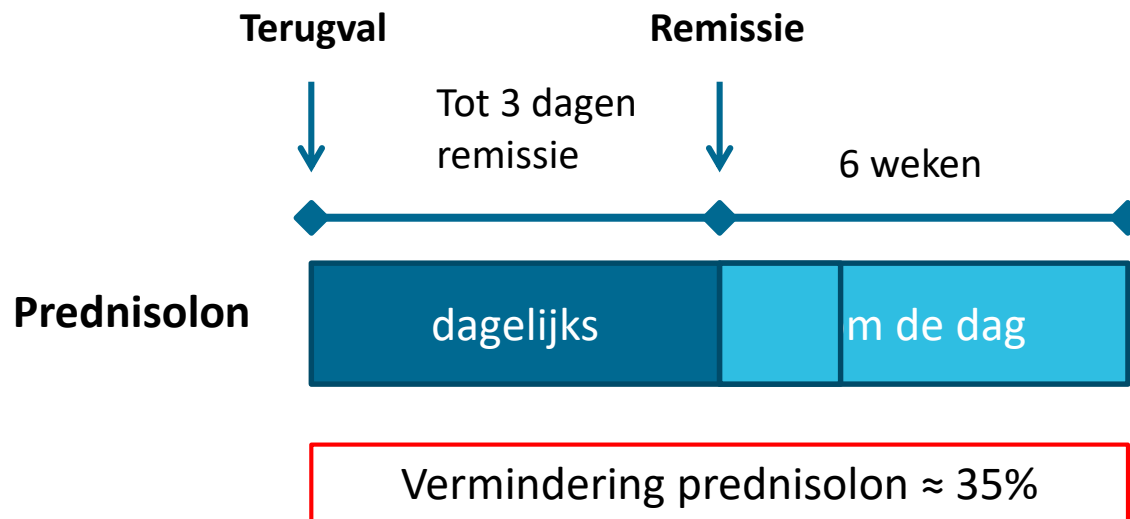




REduceren van **ST**Eroïden bij Recidief Nefrotisch syndroom

Doel

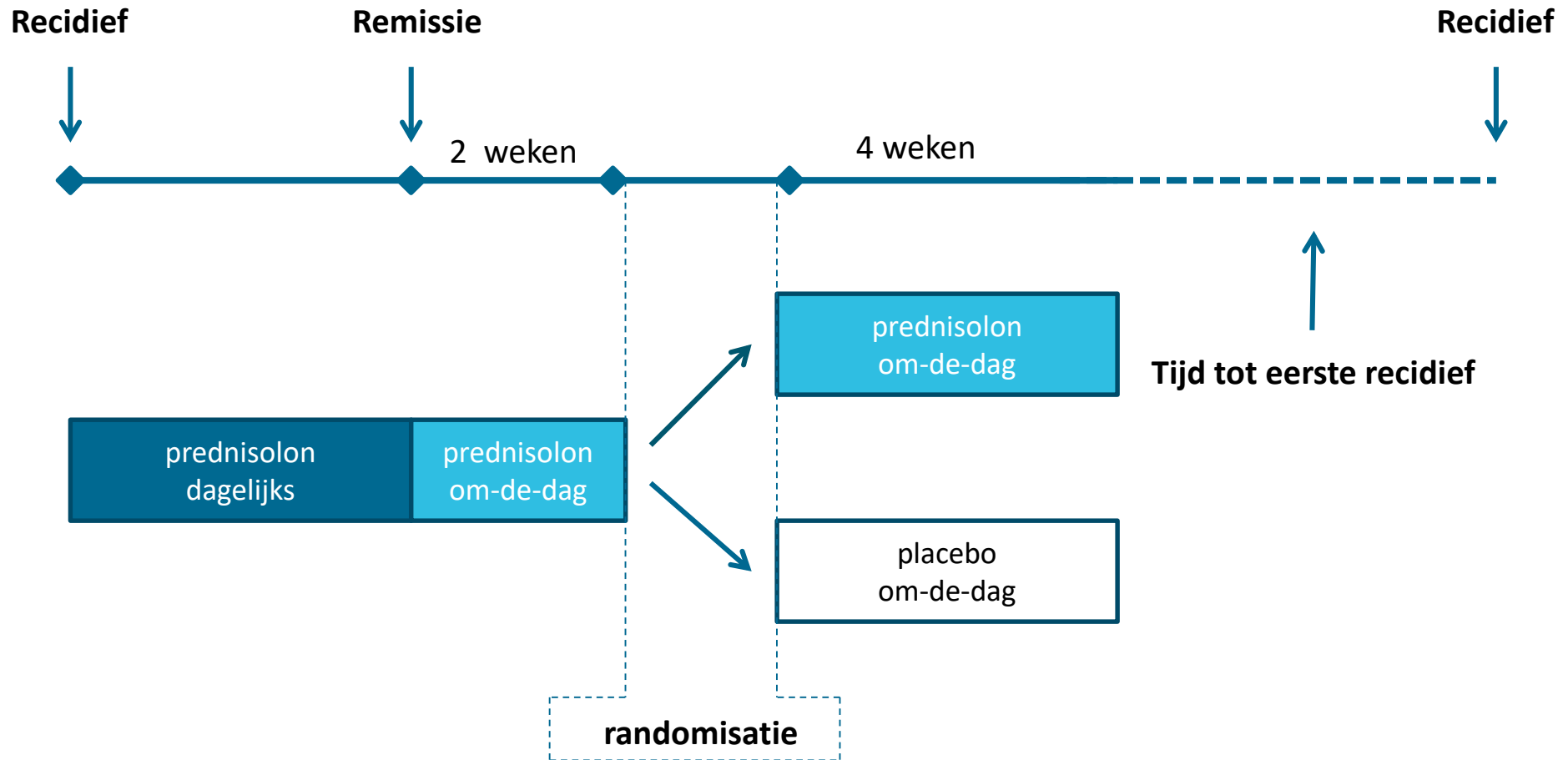
- Veilig en effectief reduceren van steroiden bij een terugval nefrotisch syndroom



RESTERN studie

- Landelijke, dubbelblinde studie
- 144 kinderen
 - 1-18 jaar
 - Steroïd gevoelig nefrotisch syndroom
 - Kinderen met en zonder onderhoudsmedicijnen

Studie-opzet



Dubbelblind



Onderdelen



Castor EDC

Veilig | https://data.castoredc.com/survey/U0X145MY

Apps | INTO Online Werken | Salesforce INTO | Sharepoint Franchis... | Sharepoint CPM | Jozan | Elbert | Brain | Hans de W... | John | Ramtes | Robert | Sander | Landhuusme... | Vodafone Partner Po... | Postcode Check - INI

RESTERN 
www.restern.nl

Vragenlijst RESTERN 1C

Hieronder volgen vragen over de eerste presentatie (de eerste keer) van het nefrotisch syndroom. We vragen u de informatie zo nauwkeurig mogelijk in te vullen. Het is natuurlijk goed mogelijk dat u niet op alle vragen een antwoord weet, dat is geen probleem.

1. Lengte op dat moment cm
2. Gewicht op dat moment kg
3. Dosering dagelijks prednison mg/dag
4. Laatste dag dagelijks prednison (dd-mm-yyyy)
5. Dosering om de dag prednison mg om de dag
6. Laatste dag om de dag prednison (dd-mm-yyyy)
7. Werd er buiten prednison nog andere medicatie gebruikt?
 - ☐ Geen medicatie
 - ☐ MMF/Celcept
 - ☐ Cyclosporne/Neoral
 - ☐ Tacrolimus/Prograf
 - ☐ Levenisoi
 - ☐ Cyclofoslamide
 - ☐ Rituximab
 - ☐ Niet bekend
 - ☐ Anders, namelijk

Hebben zich bijwerkingen/complicaties voorgedaan tijdens de presentatie van het nefrotisch syndroom? Als u de bijwerking/complicatie met 'hee' beantwoordt, hoeft u de rest van de velden erachter niet in te vullen.

8. Infecties

	Complicatie gehad?	Ernst van complicatie	Ziekthuisopname noodzakelijk?	Opmerkingen
Infecties in de luchtwegen				
Infecties in het maagdermstelsel				
Huidinfecties				

Previous Next

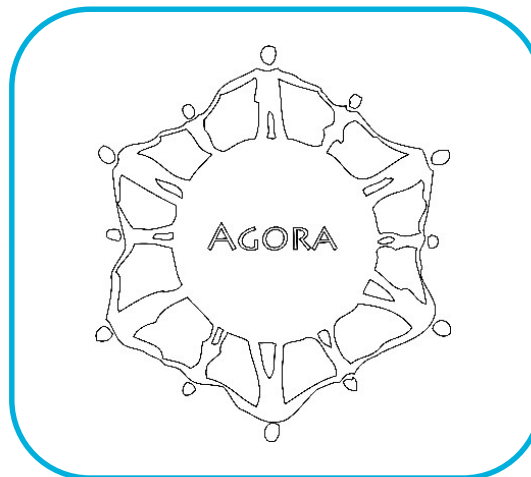
Deelprojecten

Psychologische deelstudie

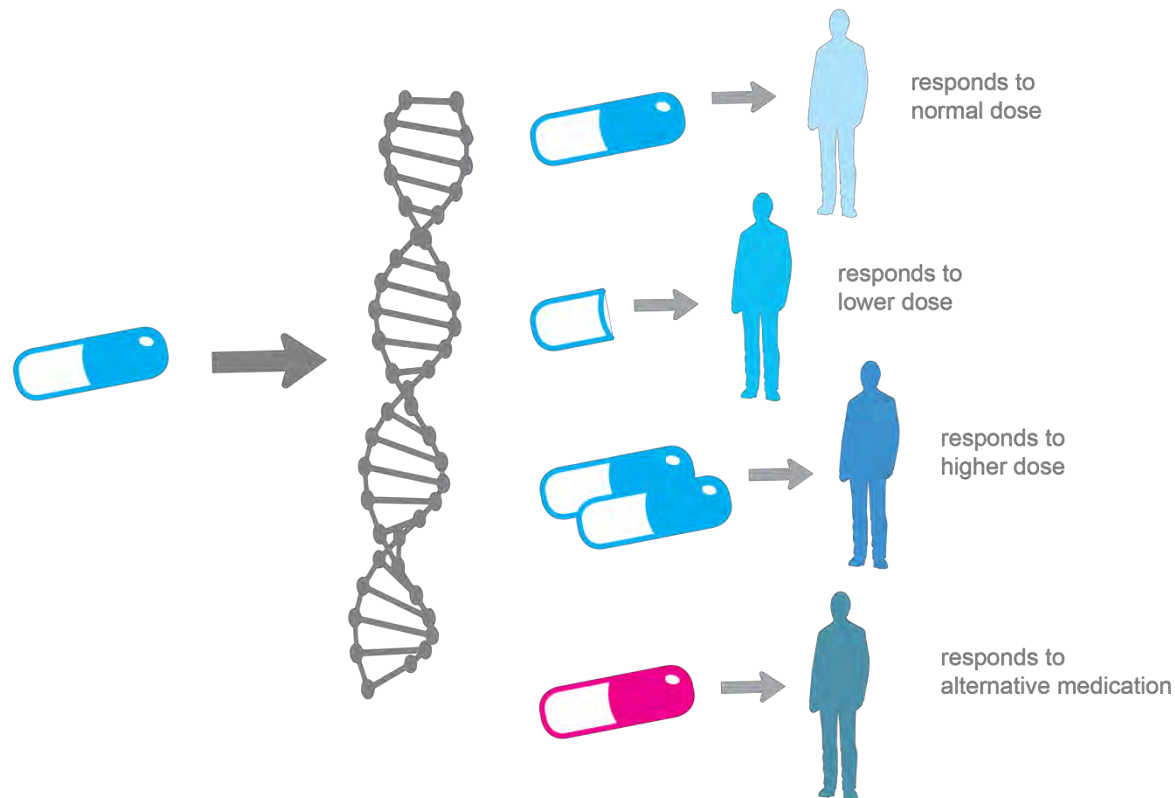


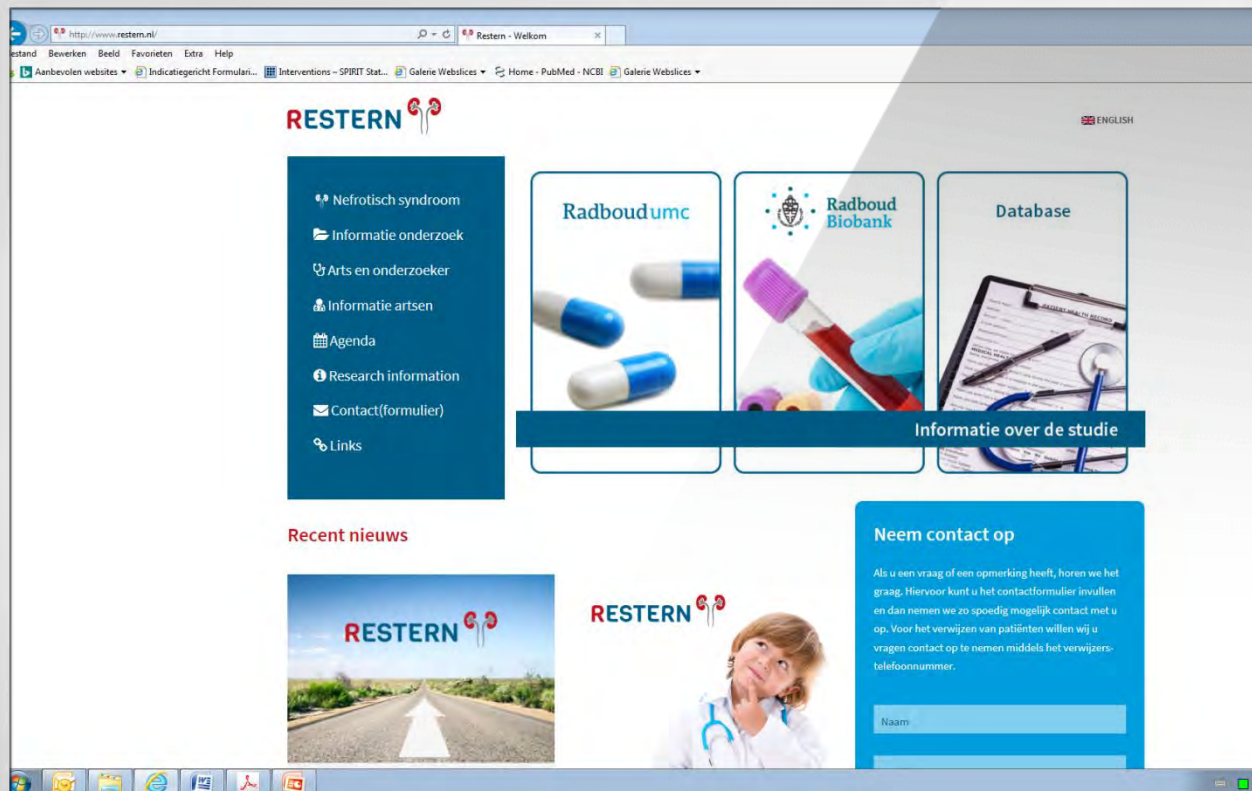
Deelprojecten

Farmacogenetica



Deelprojecten Farmacogenetica





Nefrotisch syndroom

Recidief steroid
gevoelig NS

Frequent recidiverend
NS

Eerste presentatie
NS

Steroid afhankelijk
NS

Steroid resistent
NS

Veel verschillende behandelingen

- Veel mogelijkheden
- Geen eenduidige richtlijn
- Veel verschillen tussen kinderartsen en kindernefrologen

Digitale vragenlijst aan kinderartsen en kindernefrologen in Nederland over
behandeling van nefrotisch syndroom

Nefrotisch syndroom

Recidief steroid
gevoelig NS

Frequent recidiverend
NS

Eerste presentatie
NS

Steroid afhankelijk
NS

Steroid resistent
NS

Steroid resistent nefrotisch syndroom

Genetische oorzaak of niet?

Prognose
nierfunctie

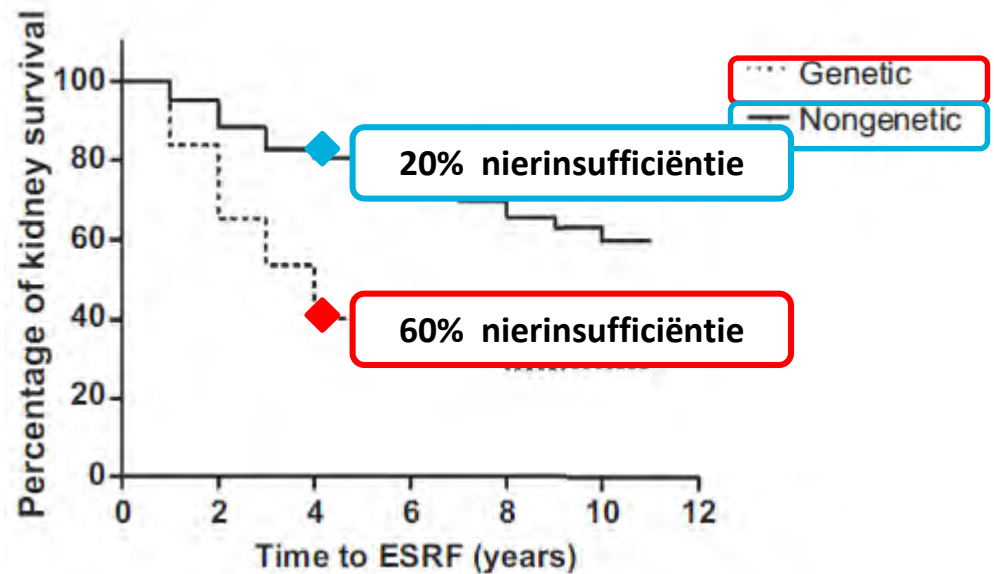
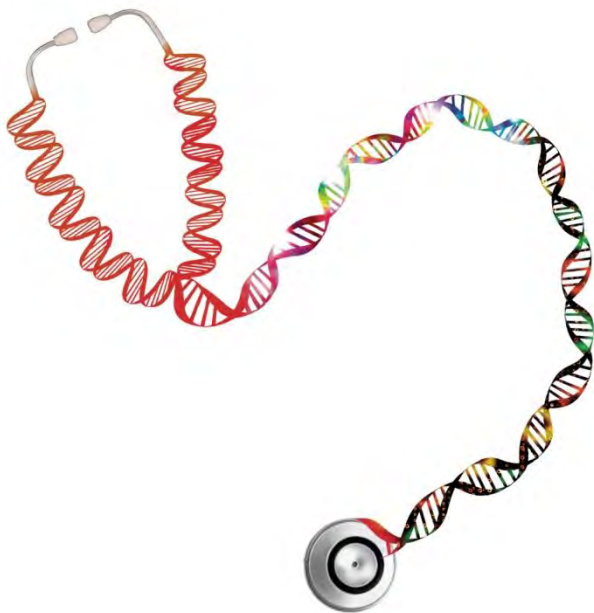


Terugkeer nefrotisch syndroom
na niertransplantatie



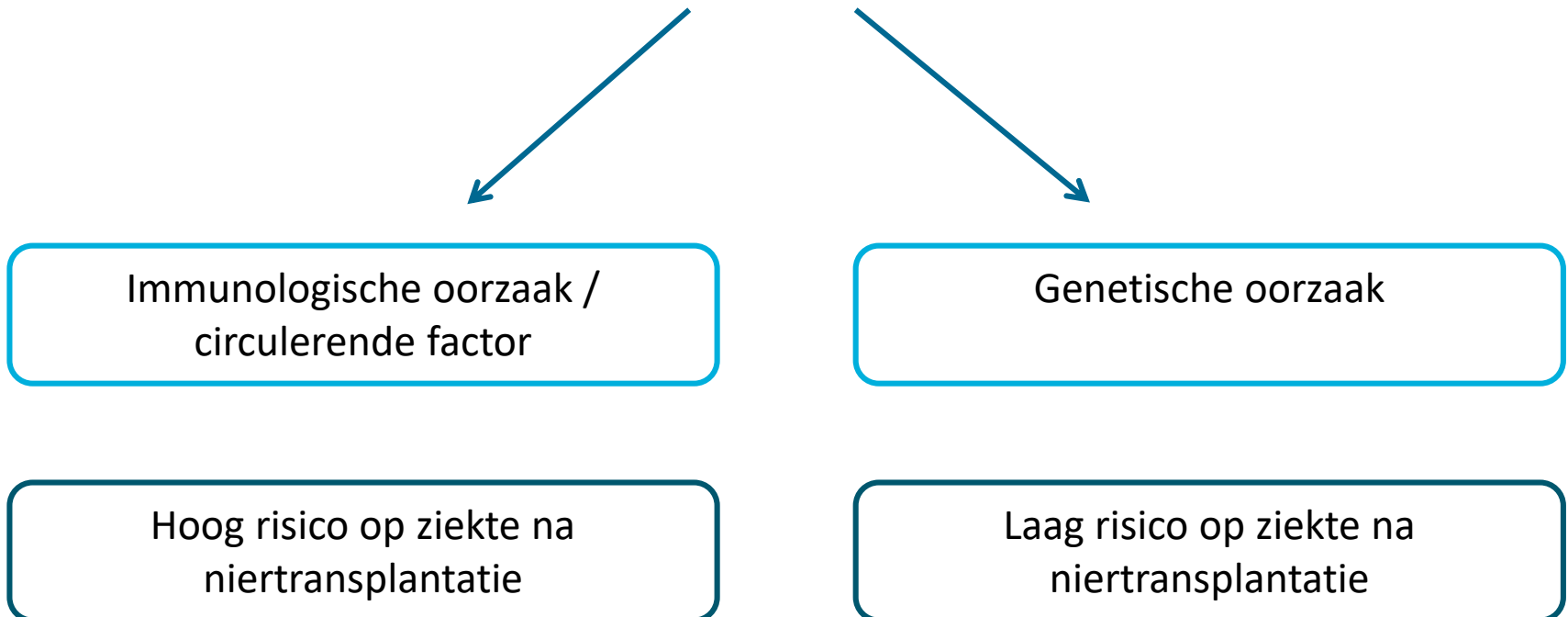
Steroid resistant nefrotisch syndroom

Prognose nierfunctie



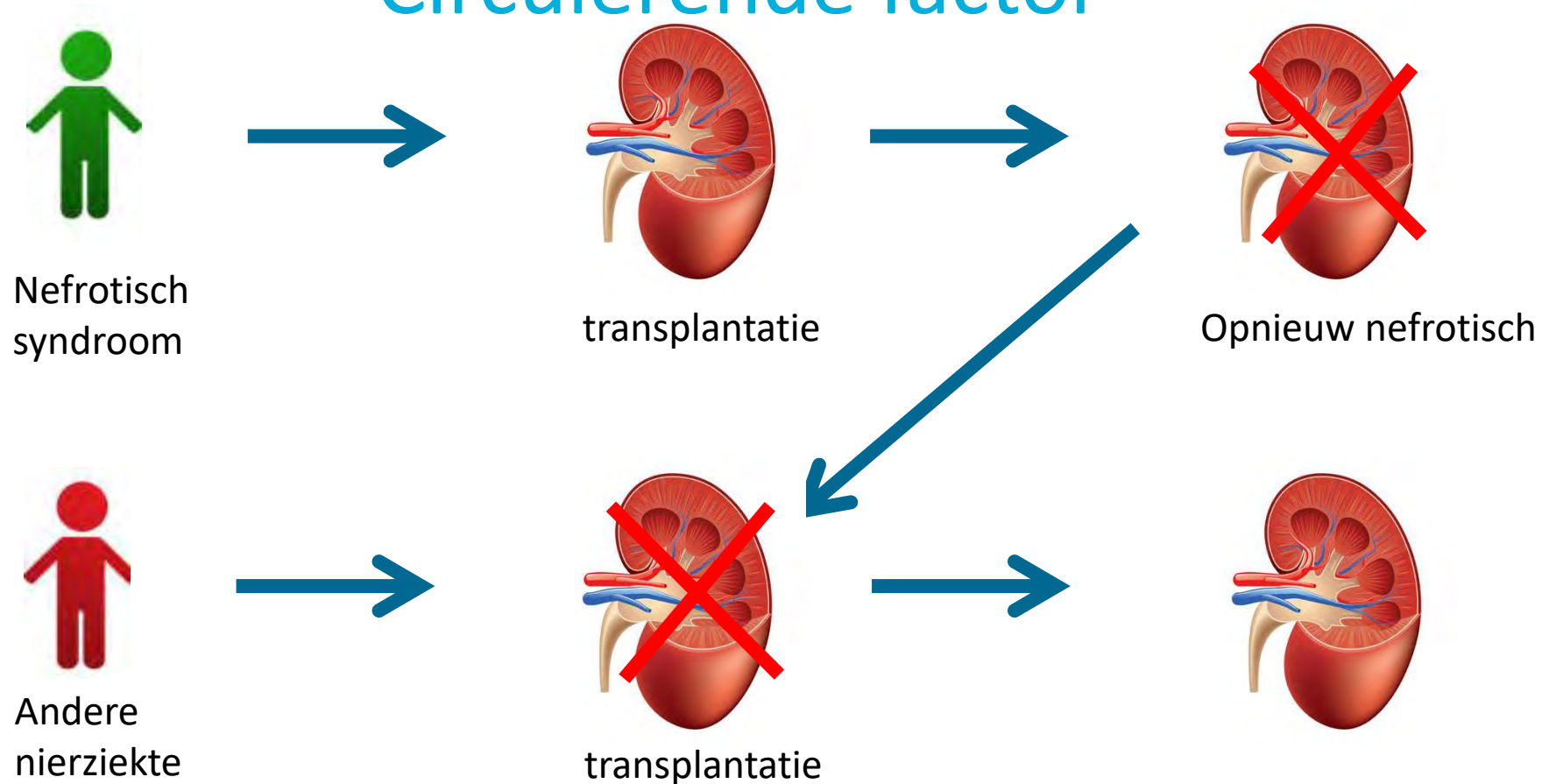
Steroïd resistent nefrotisch syndroom

Risico na niertransplantatie



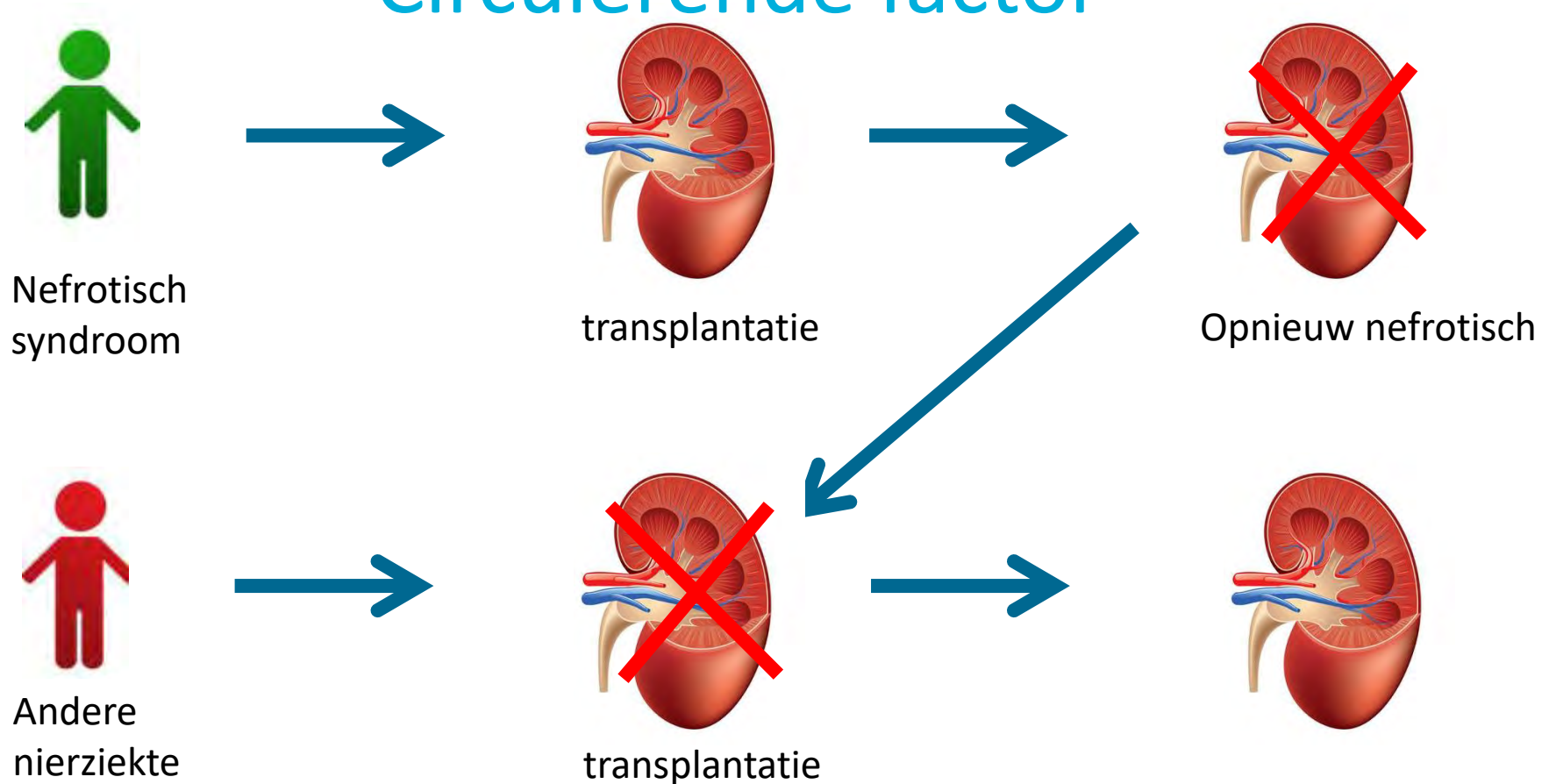
Steroid resistent nefrotisch syndroom

Circulerende factor



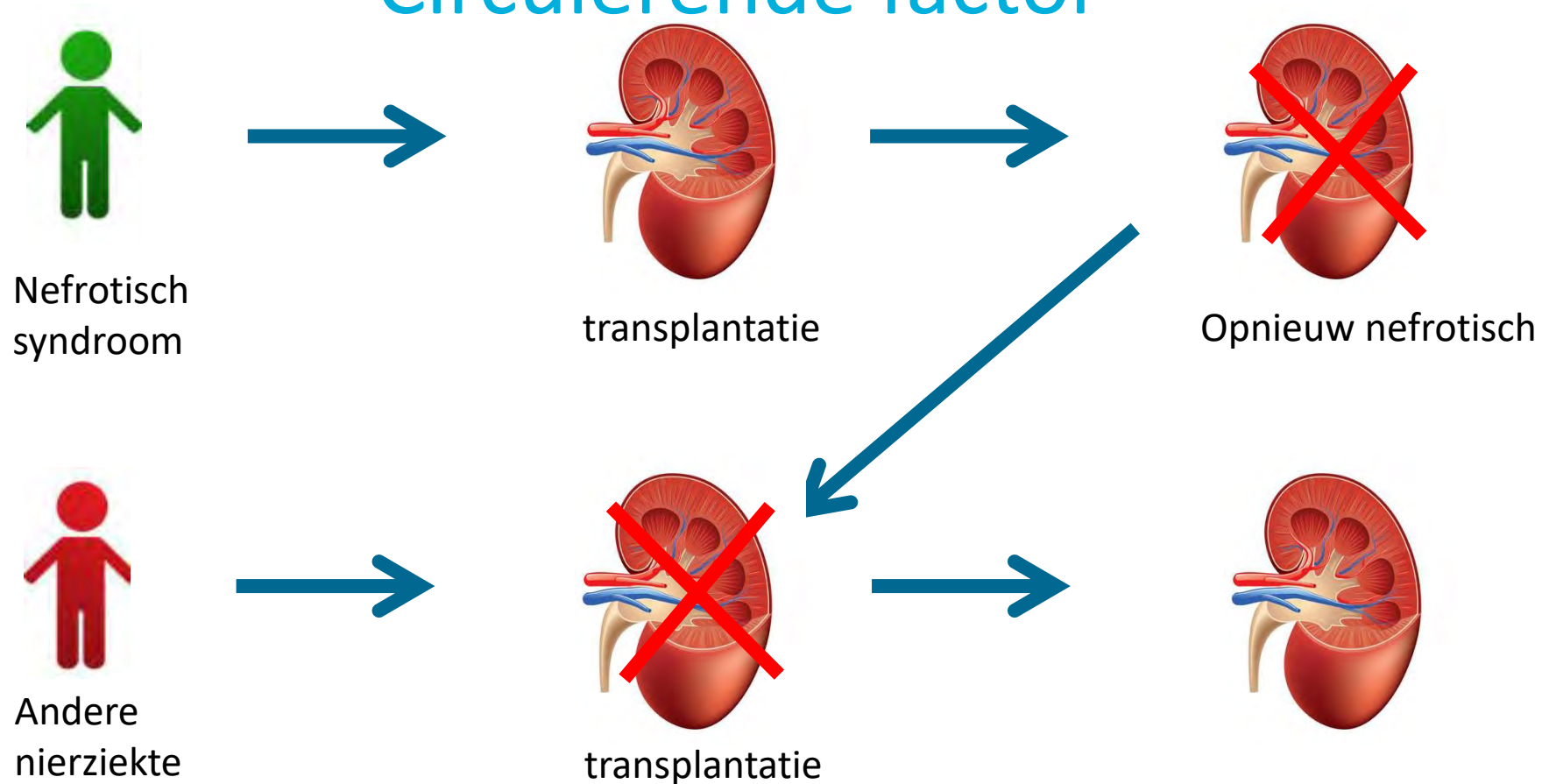
Steroid resistent nefrotisch syndroom

Circulerende factor



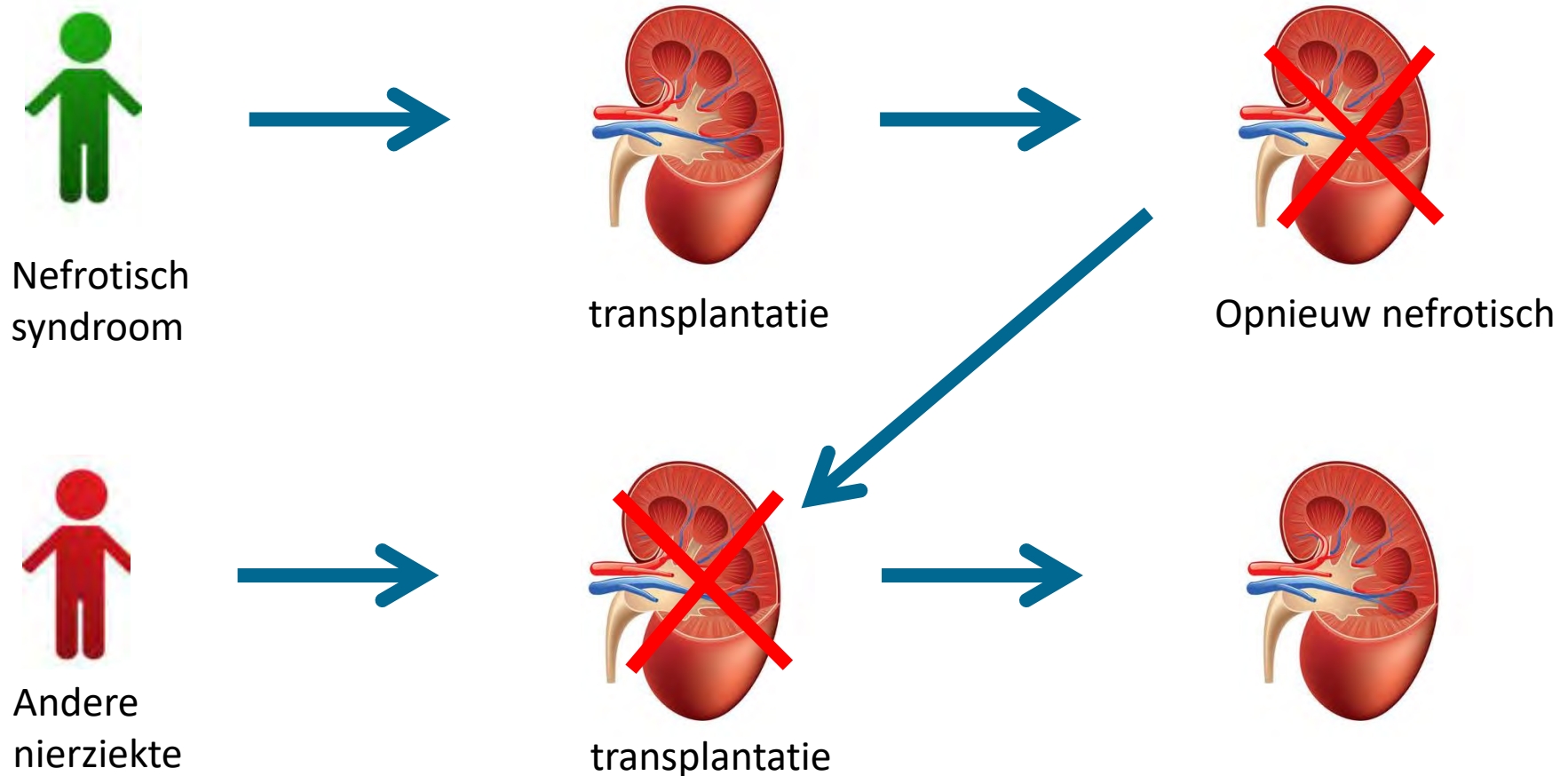
Steroid resistent nefrotisch syndroom

Circulerende factor



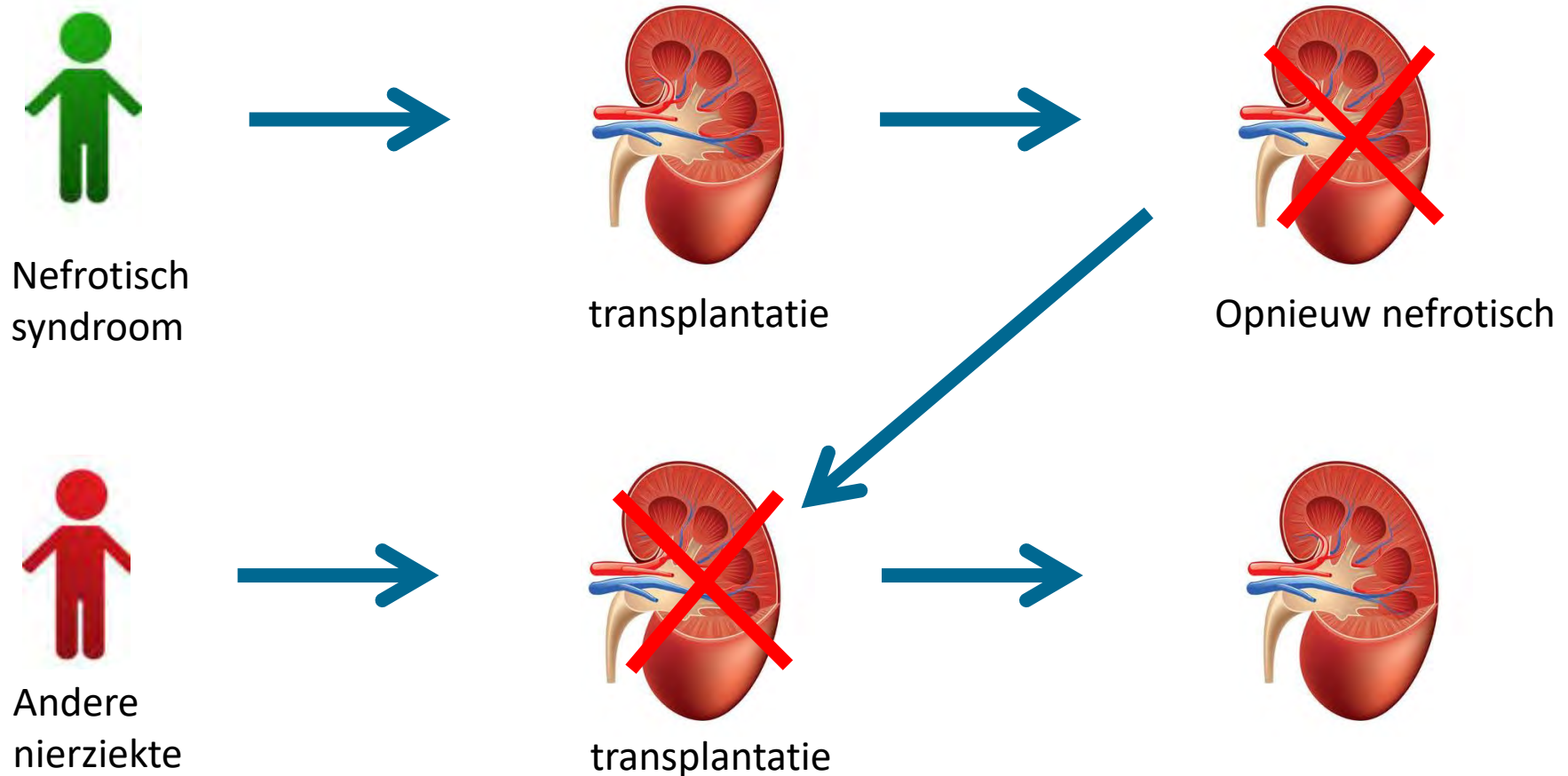
Steroid resistent nefrotisch syndroom

Circulerende factor



Steroid resistent nefrotisch syndroom

Circulerende factor



Steroïd resistent nefrotisch syndroom

- Groot onderzoek uit het Verenigd Koninkrijk
- 181 patiënten met steroïd resistent nefrotisch syndroom
- Zowel genetische als klinische kenmerken

Steroïd resistent nefrotisch syndroom

Conclusie

- Primair steroïd resistent
 - 30% genetische oorzaak
 - Hoge kans op eindstadium nierfalen
 - Laag risico terugkeer ziekte na transplantatie
- Secundair steroïd resistent
 - 0% genetische oorzaak
 - 30% kans op eindstadium nierfalen
 - Hoog risico op terugkeer ziekte na transplantatie

Zowel klinische gegevens als genetische informatie gebruiken om de prognose en het ziekteverloop te voorspellen

Nefrotisch syndroom

Rituximab

Recidief steroid
gevoelig NS

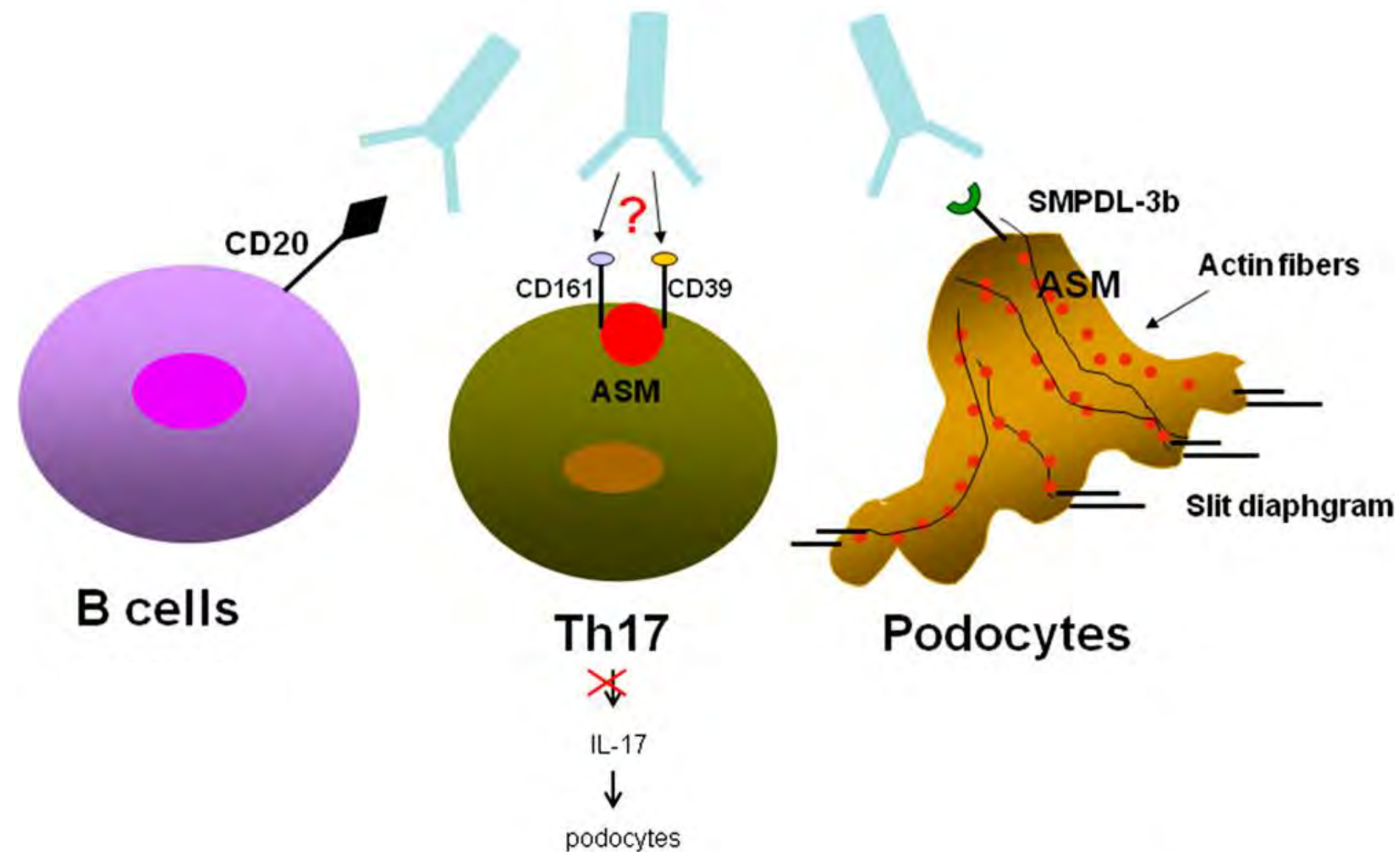
Frequent recidiverend
NS

Eerste presentatie
NS

Steroid afhankelijk
NS

Steroid resistent
NS

Rituximab



Rituximab

Casus

- jongen 16 jaar
- steroïd afhankelijk NS
- ziekte bloedplaatjes

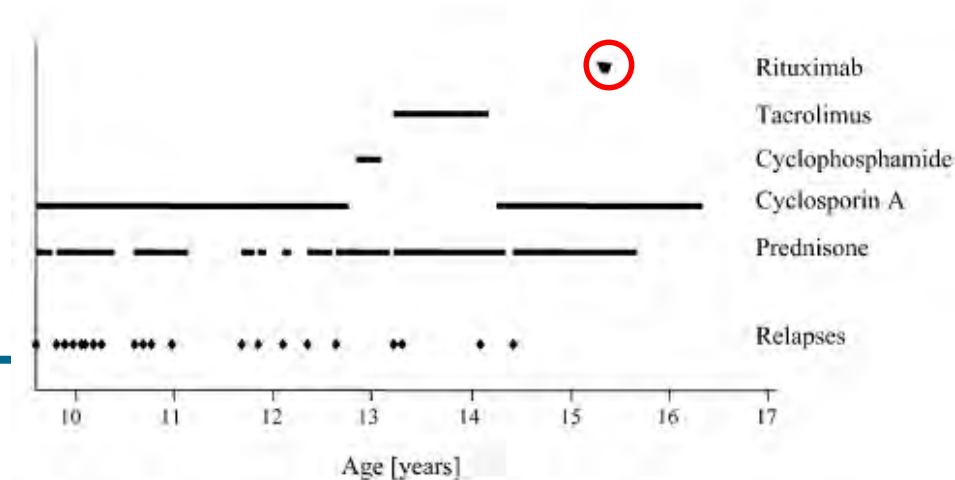
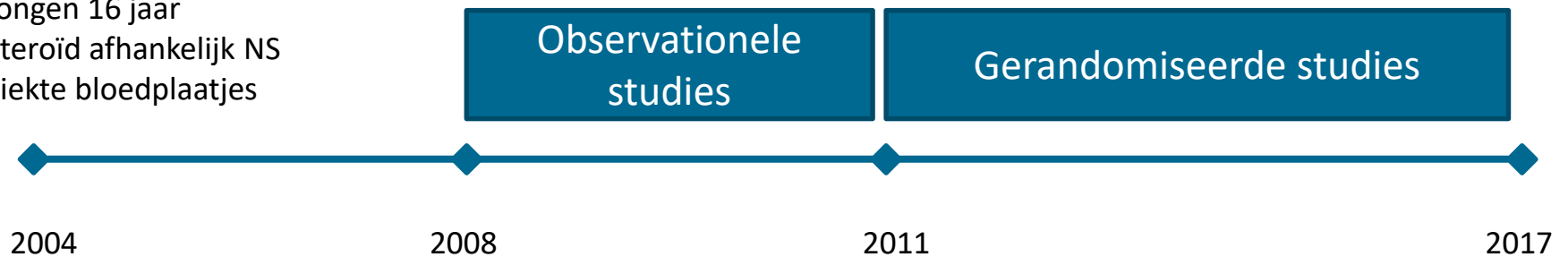


Fig. 1 Different treatments and relapses of steroid-dependent nephrotic syndrome in our patient between the age of 10 and 17 years

Rituximab

Casus

- jongen 16 jaar
- steroïd afhankelijk NS
- zieke bloedplaatjes



Nefrotisch syndroom

Rituximab

Recidief steroid
gevoelig NS

**Klinische respons
>50%**

Eerste presentatie
NS

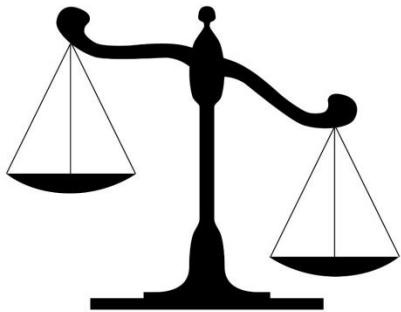
**Klinische respons
>50%**

**Klinische respons
<25%**

Huidige plaats rituximab

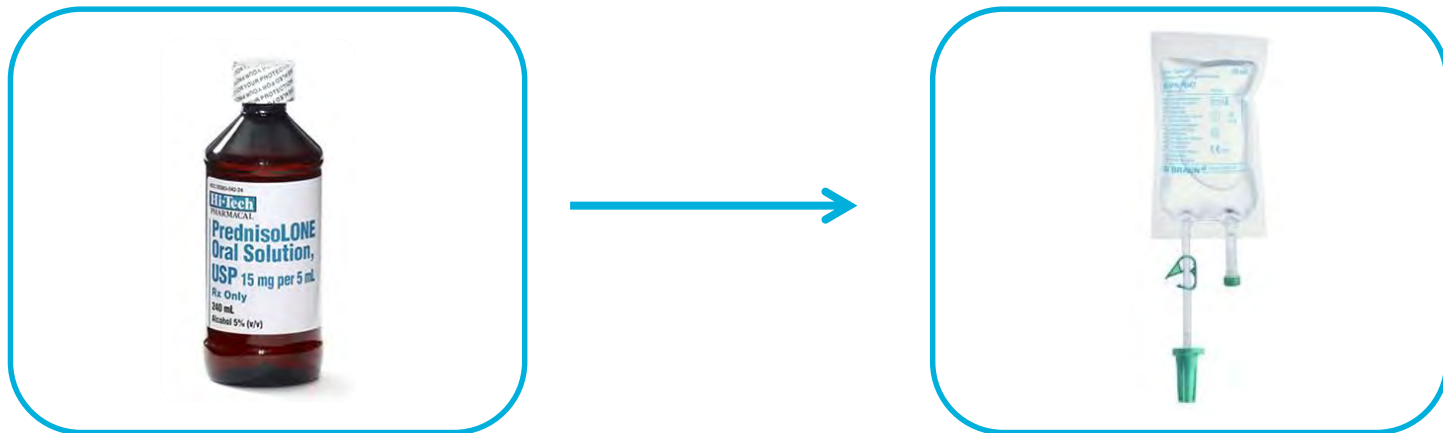
- Steroïd gevoelig nefrotisch syndroom
 - Bij recidieven ondanks immuunsuppressieve onderhoudsmedicatie
- Steroïd resistent nefrotisch syndroom
 - Resultaten onderzoeken zijn wisselend

Uitdagingen rituximab



Toekomst

Rituximab bij eerste presentatie?



Vocht- en zoutbeperking

Recidief steroid
gevoelig NS

Frequent recidiverend
NS

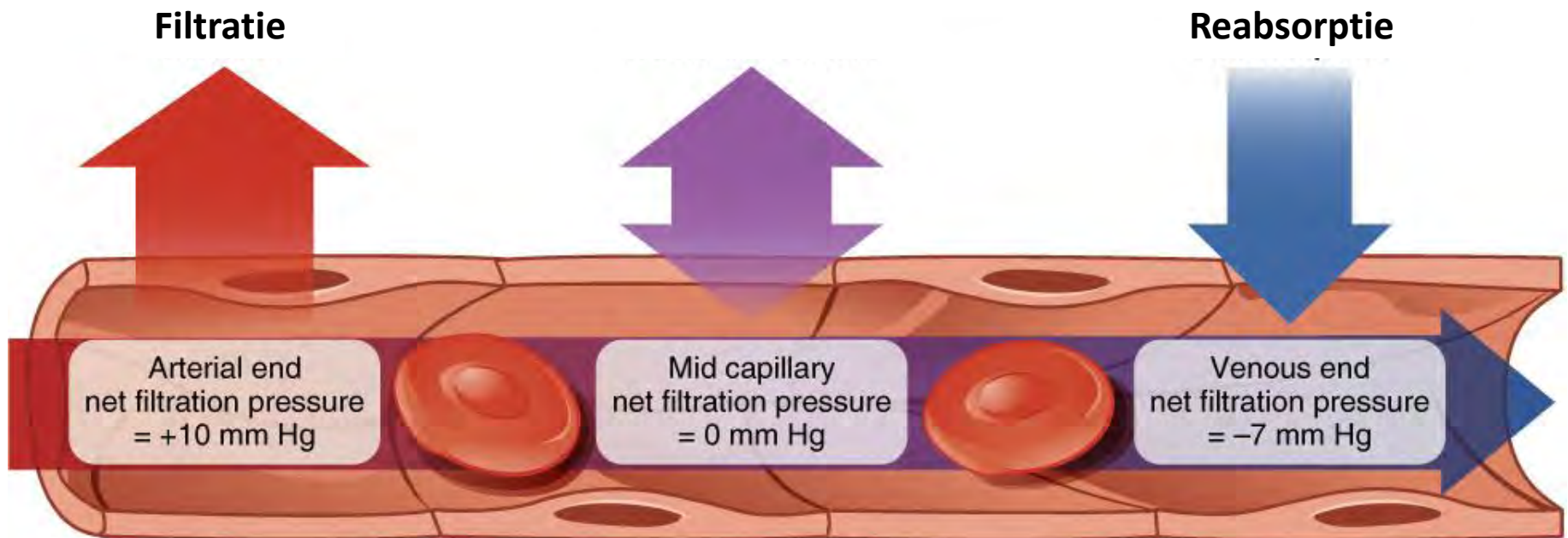
Eerste presentatie
NS

Steroid afhankelijk
NS

Steroid resistent
NS

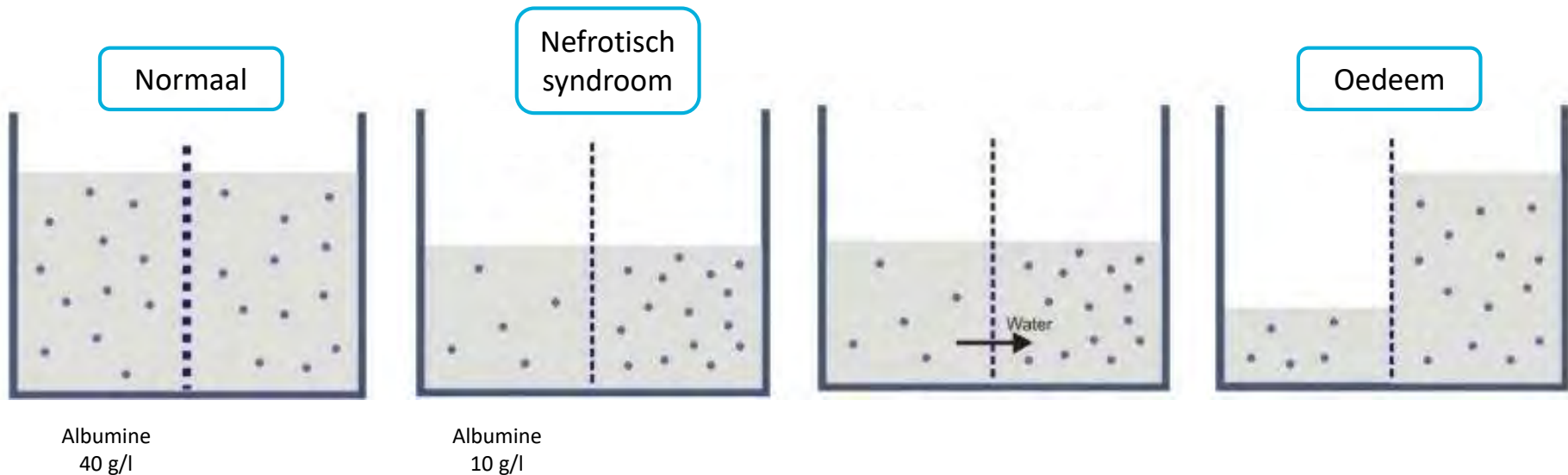
Normaal situatie

Albumine 40 g/l



Nefrotisch syndroom

Albumine 10 g/l



Nefrotisch syndroom

Zoutbeperking



Vragen?

