

NEFROTISCH SYNDROOM: BESTAANDE EN NIEUWE BEHANDELINGEN

DR. ANNE-ELS VAN DE LOGT (Radboudumc)
DR. RUTGER MAAS (Radboudumc)

DEZE DAG IS MEDE MOGELIJK GEMAAKT DOOR:



NIER
VERENIGING

Nefrotisch syndroom

Bestaande en nieuwe behandelingen

Themadag zeldzame nierziekten, Nierstichting, Houten 08-11-2025

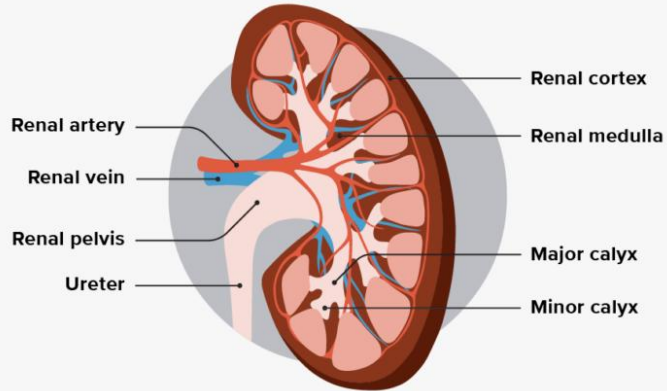
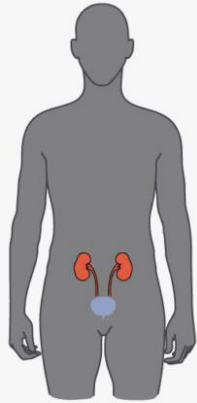
Dr. A van de Logt, Drs. R. Visch en Dr. R Maas

Inhoud

- Achtergrond: nieranatomie
- Nefrotisch syndroom
 - Symptomen
 - Oorzaken
 - Complicaties
 - Behandeling
 - Complicaties van de behandeling
- Membraneuze nefropathie
- Minimal change disease/FSGS

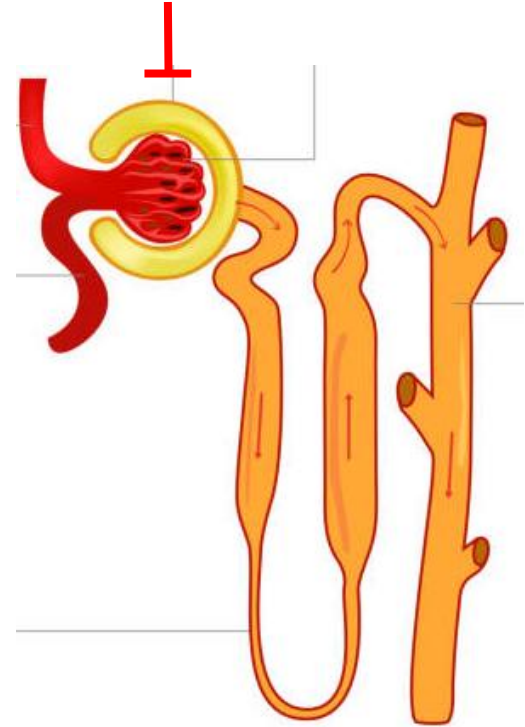
Nieranatomie

Location and Anatomy of the Kidneys



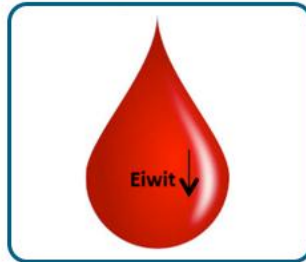
MEDICALNEWS TODAY

Antistoffen



Nefrotisch syndroom: symptomen

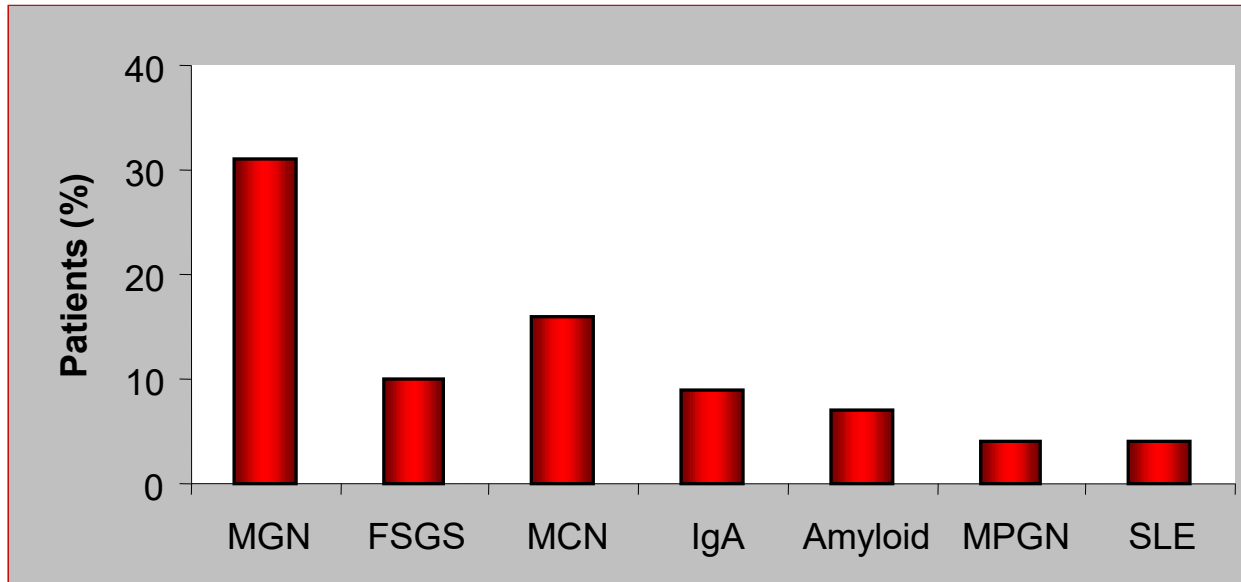
- Een verzamelnaam van ziekten, waarbij de nierfilters (podocyten) beschadigd zijn
- Verlies van eiwit in de urine ($> 3,5$ gram/dg) en het eiwit in het bloed (albumine) wordt te laag (< 30 g/l).
- Klachten: vochtophoping (oedeem), hoge bloeddruk, hoog cholesterol. Soms nierfunctie achteruitgang met progressive naar eindstadium nierfalen.



Nefrotisch syndroom: symptomen en voorkomen

- Voorkomen (incidentie) ong. 50 per miljoen/per jaar
- Verschillende leeftijdsgroepen:
 - Kinderen 0-10 jaar
 - Volwassenen 30-40 jaar
 - Volwassen >60
- Ontstaat meestal vrij acuut in loop van dagen tot weken
- Diagnose regelmatig met vertraging gesteld: patiënten komen bijv. via dermatoloog/ cardioloog

Nefrotisch syndroom: oorzaken



MGN = membraan nefropathie; FSGS = focale segmentale glomerulosclerose;

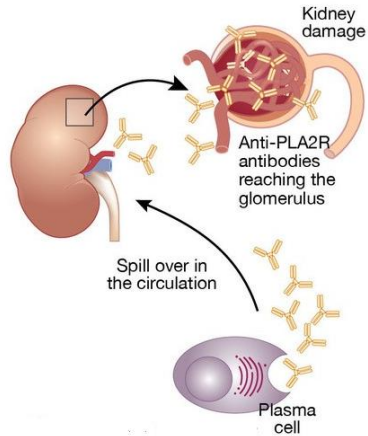
MCN = minimal change nefropathie; IgA = IgA nefropathie

van Paassen
2004

Bij kinderen: vooral minimal change nefropathie-steroid-gevoelig

Nefrotisch syndroom: diagnose stellen

Allereerst een bloedtest op
anti-PLA2R antistoffen -> membraaneuze
nefropathie?



Nefrotisch syndroom: complicaties

1. Toegenomen aantal infecties (door verlies afweer eiwitten in de urine)
2. Longembolie, trombosebeen, hartinfarct, TIA, CVA.
 - Door verlies van (anti)stollingsfactoren met urine
 - Met name bij ziekte membraanuze nefropathie



Nefrotisch syndroom: complicaties

3. Traag werkende schildklier (door verlies schildklierhormoon in de urine)
4. 'Vochtoverschot', waarvoor soms ziekenhuisopname



Nefrotisch syndroom: behandeling

1. Behandelen evt onderliggende “secundaire” oorzaak
2. Conservatieve/ondersteunende behandeling
3. Afweeronderdrukkende therapie



Nefrotisch syndroom: behandeling

Afweerderonderdrukkende behandeling: specifiek per ziekte

- (Voorheen) vrijwel altijd prednison in hoge dosering
- gecombineerd met diverse andere middelen:
 - Cyclofosfamide (endoxan)
 - tacrolimus
 - mycofenolaat mofetil
- Daarbij maagbeschermer en soms antibiotica profylaxe
- rituximab steeds vaker voorgeschreven

Nefrotisch syndroom: behandeling per ziekte

- Algemene principes/wat moet je weten:
 - Kan de ziekte 'spontaan' verdwijnen? En kan ik dat voorspellen?
 - Is het risico op nierfalen groot? En op welke termijn? En wie loopt het grootste risico?
 - Is de behandeling effectief? En hoe effectief dan?

Nefrotisch syndroom: complicaties van behandeling

- Infecties
- Gewichtstoename
- Veranderde vetverdeling, striae
- Suikerziekte ontstaan door prednison
- Levertest afwijkingen
- Bloedarmoede, lage witte bloedcellen
- etc.



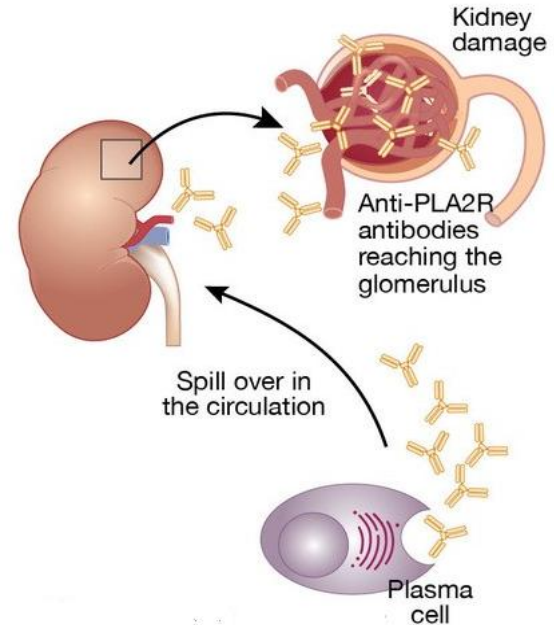
Membraneuze nefropathie

Verbeterde behandeling door onderzoeken van de snelheid van verdwijnen antistoffen

Dr. A van de Logt en Drs. R Visch

Membraneuze nefropathie (MN) – introductie

- Auto-immuunziekte
- Per jaar 160 nieuwe patiënten in Nederland
- Nefrotisch syndroom
 - Primaire MN (70%): auto-antilichamen
 - Secundaire MN (30%): aanwijsbare oorzaak
 - Infectie
 - Auto-immuunziekte
 - Maligniteit (kanker)
- Auto-antilichamen in MN:
 - 70% → M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)
 - 30% → andere target antigenen (THSD7A, NELL-1, etc.)

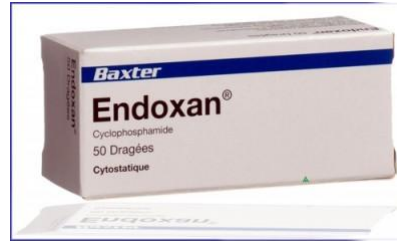


Membraneuze nefropathie - behandeling

Wat moet beter in de behandeling?

- Wie?

- “To treat or not to treat”
- In 30-40% spontaan herstel
- Onbehandeld in 50% nierfalen

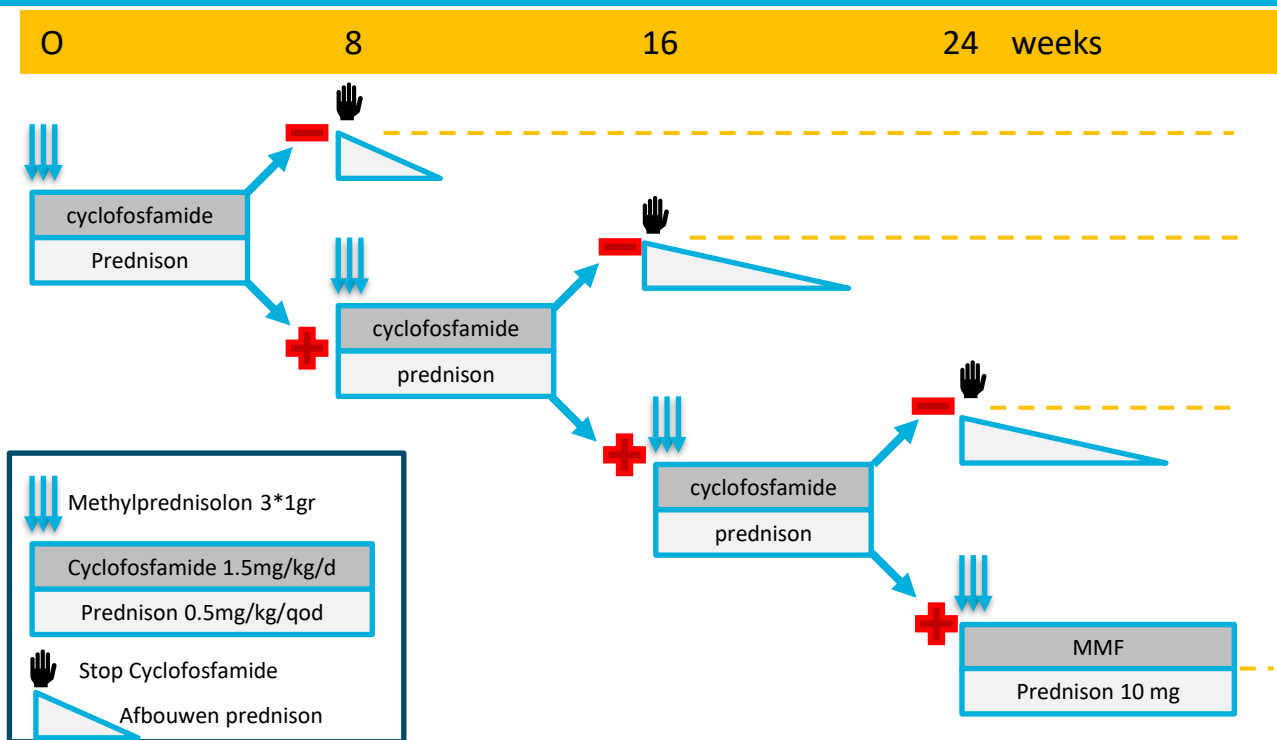


- Hoe?

- Onderbehandeling → nierfalen
- Overbehandeling → bijwerkingen

- Hoe lang?

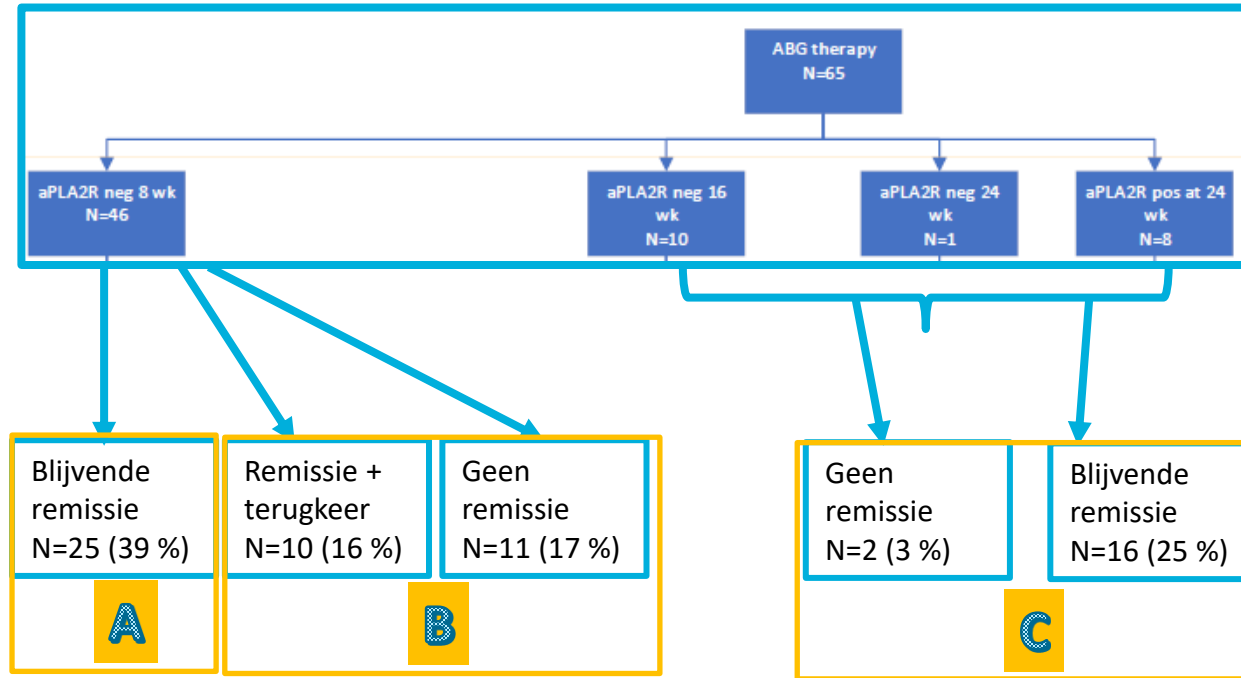




Antistof geleide therapie

C Vink & A van de Logt, Kidney Int Reports 2022

Antistof geleide therapie



PLA2Rab titer bij start behandeling < 80: goede uitkomst

A

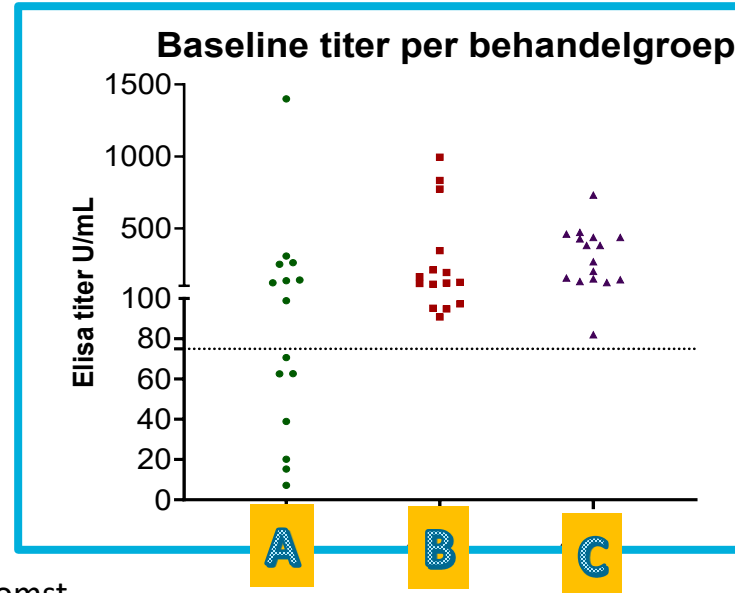
8 wk: verdwijnen antistoffen en
verdwijnen eiwitverlies

B

8 wk: verdwijnen antistoffen,
maar niet aanhoudend verdwijnen
eiwitverlies

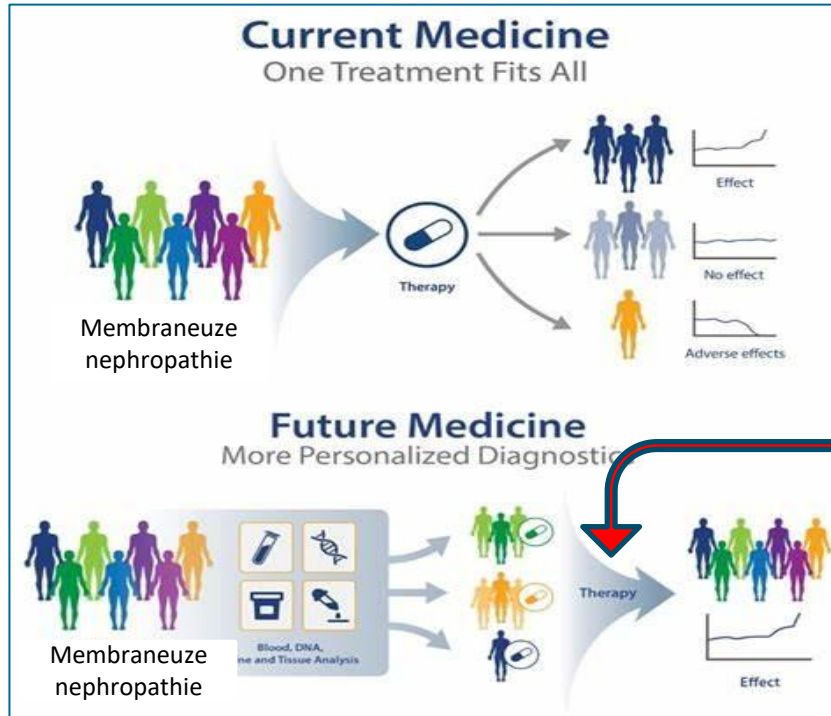
C

8 wk: niet verdwijnen antistoffen,
behandelduur ≥ 16 weken



- PLA2Rab < 80 RU/ml: goede uitkomst
- PLA2Rab > 100 RU/ml: niet te voorspellen

Focus: gepersonaliseerde therapie



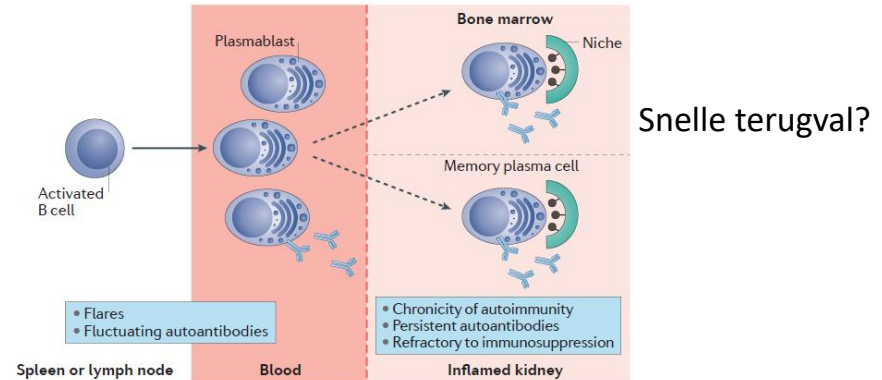
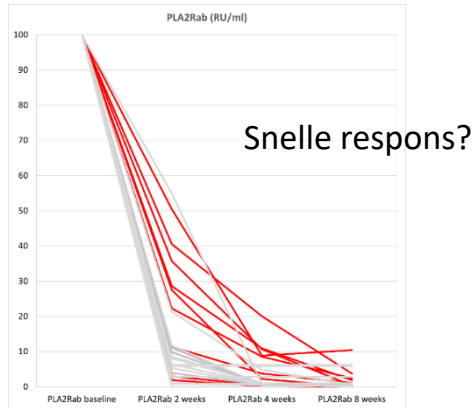
Herevalueren en bijstellen
tijdens therapie!

Hypothese

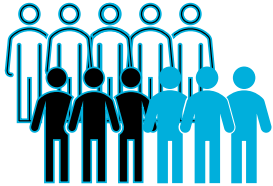
Individuele biomarker-geleide behandeling

PLA2Rab
kinetiek

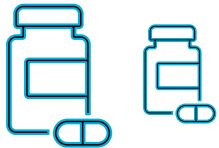
B cel proliferatie factoren



Toekomstplannen



In verschillende internationale cohorten



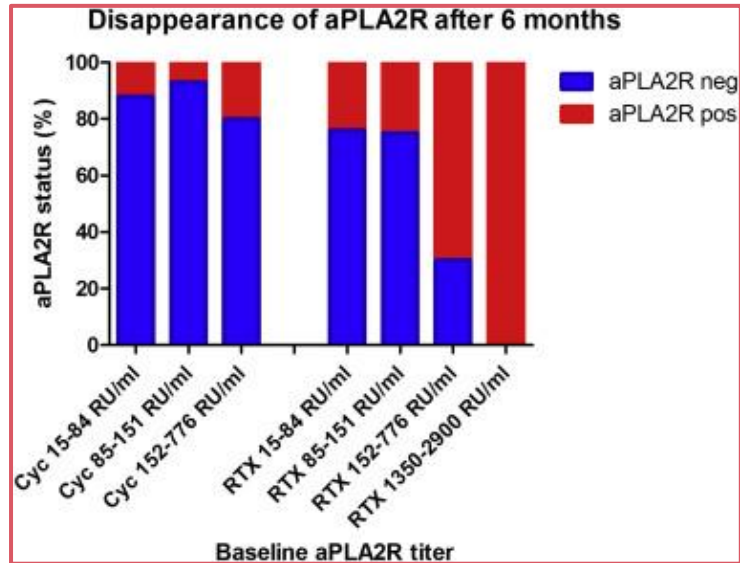
Voor verschillende behandelingen

Prospectief schema
< 2-4 weken aanpassen



- Eerder voorspellen effect
- Voorkomen onder- en overbehandeling
- Minder bijwerkingen

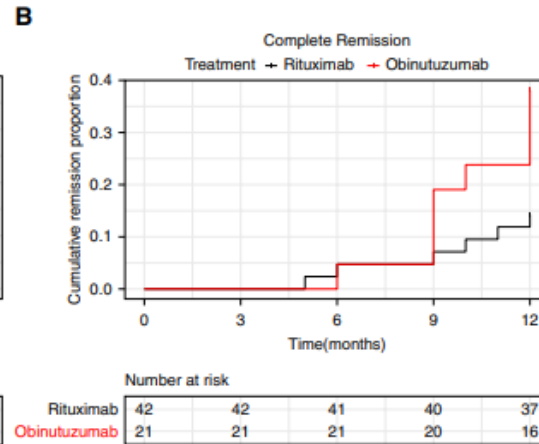
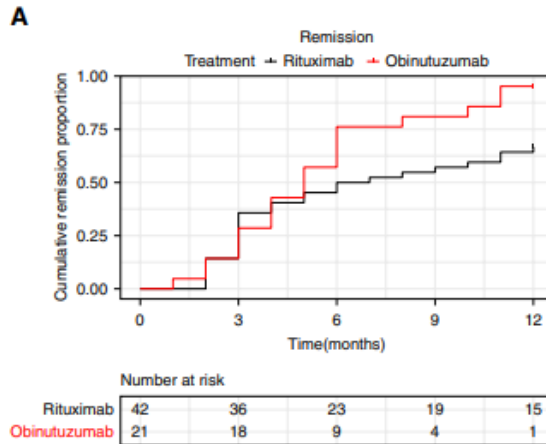
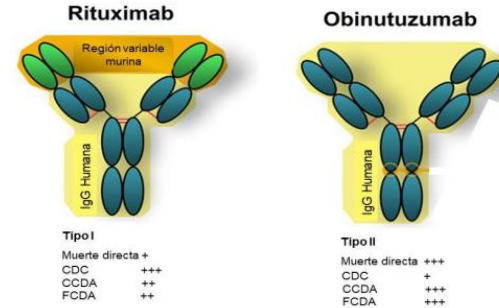
Rituximab minder bijwerkingen, echter werkt maar bij 60-70 %



Van de Logt et al., Kidney Int 2018

Obinutuzumab

- Werkt sneller en beter
- Gunstiger bijwerkingen profiel



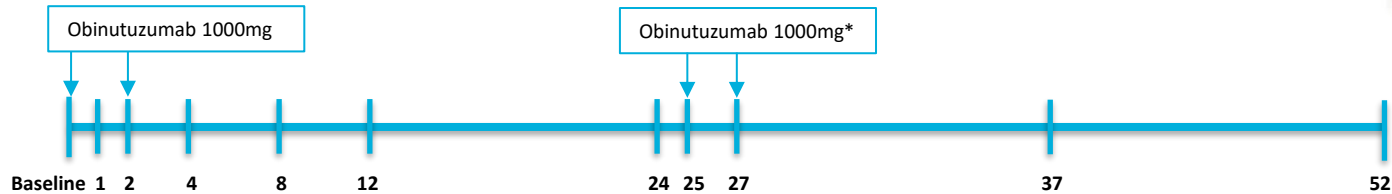
Hu et al, CJASN 2024

Nieuwe klinische studie in het Radboudumc

- “Obinutuzumab induced decreases of PLA2Rab in MN: a pilot study”
- 20 patiënten met hoog risico aPLA2R-geassocieerde MN (en aPLA2R titer > 80 RU/ml)



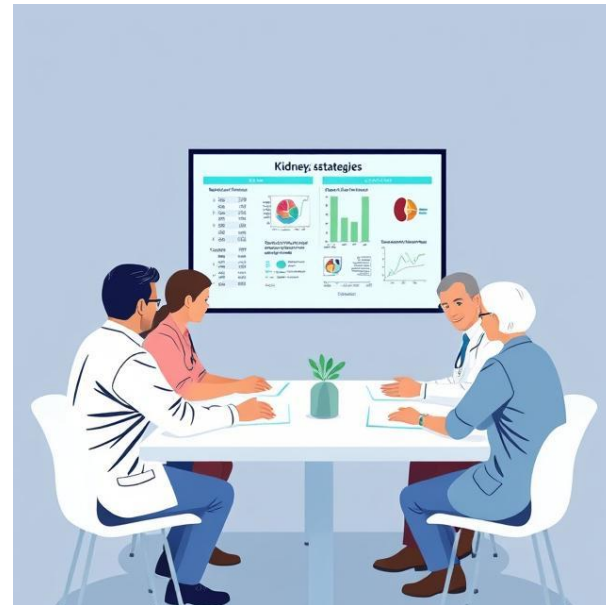
Meetmomenten anti-PLA2R antistoffen (weken)



*Alleen bij nog aantoonbare antistoffen en proteïnurie > 2 gram/24 uur.

Patiënten participatie in membraanuze nefropathie

- Uitnodiging voor klankbordgroep:
- Ontwikkelen / verder uitwerken behandelalgoritme
 - ‘Burden of treatment’
 - Tijdstip strategie-wissel



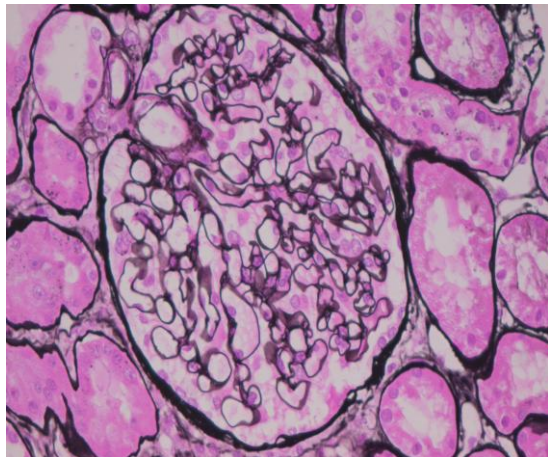
Contact: ruben.visch@radboudumc.nl & anne-els.vandelogt@radboudumc.nl

Podocytopathieën: minimal change disease (MCD) en focale segmentale glomerulosclerose (FSGS)

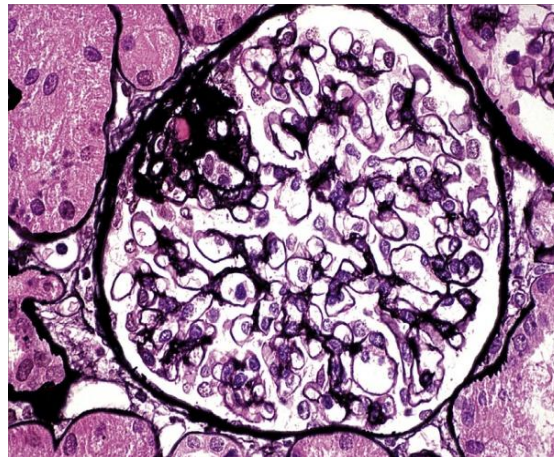
Rutger Maas

MCD en FSGS: diagnose onder de microscoop

Afbeeldingen van
nierfilters
(glomeruli)



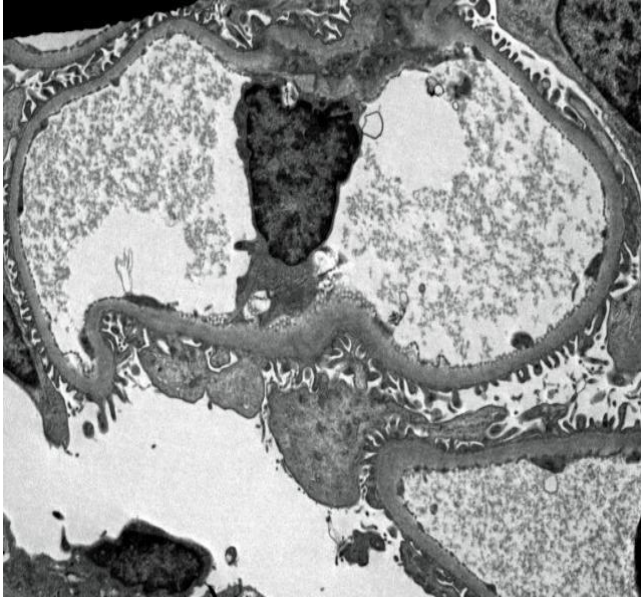
Minimal change disease
(MCD)



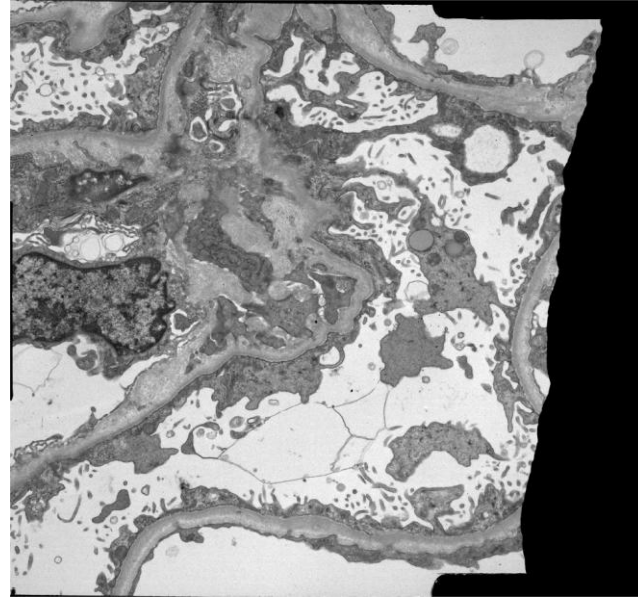
Focale segmentale glomerulosclerose
(FSGS)

Electronenmicroscopie: “versmelting” van podocyten

Normaal



MCD en FSGS



Behandeling volgens richtlijnen

- **MCD**

- Prednison 1mg/kg/dag
- Minimaal 4 weken, maximaal 16 weken

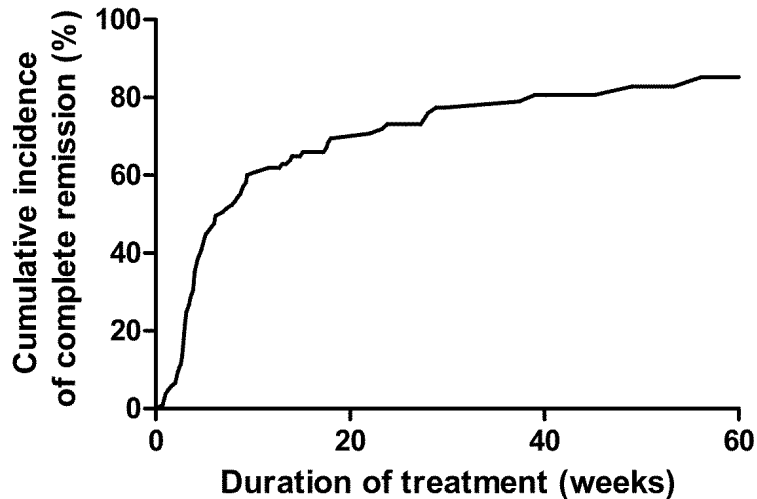
=

- **FSGS**

- Prednison 1mg/kg/dag
- Minimaal 4 weken, maximaal 16 weken

Doel is Complete Remissie (geen eiwit in de urine)

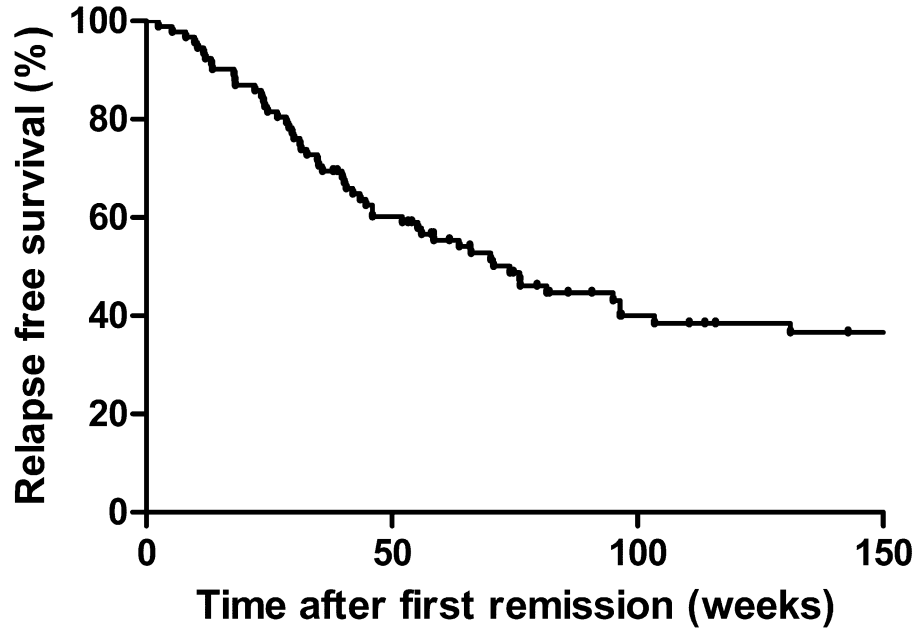
Behandeling MCD met prednison



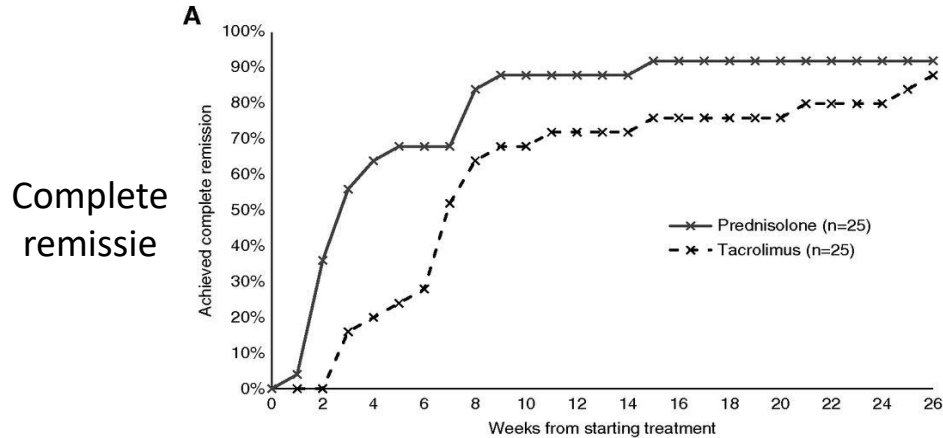
Complete remissie (n=105)

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

Veel recidieven bij MCD!

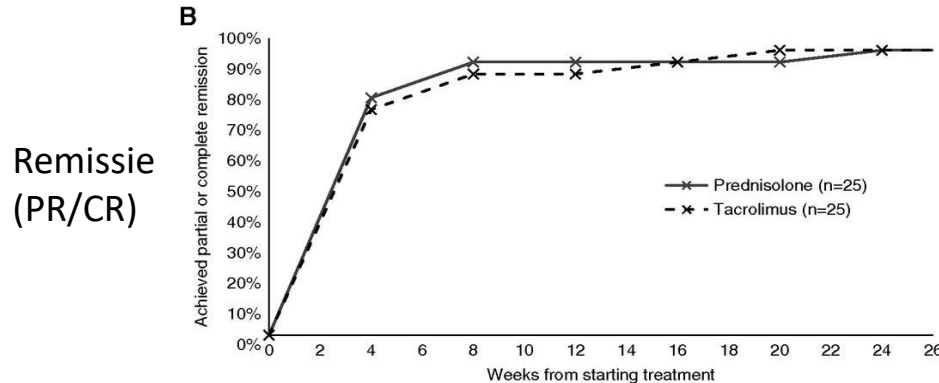


Kan het zonder prednison: JA



Complete remissie na 8 weken

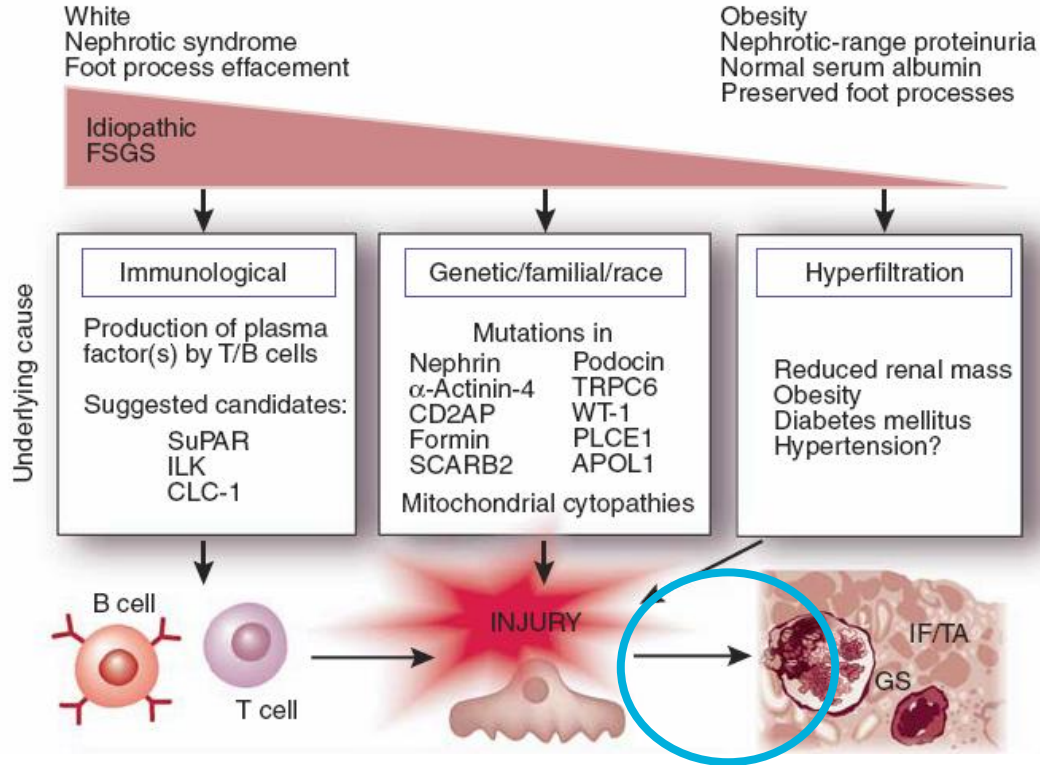
- Prednison 21/25 (85%)
- Tacrolimus 17/27 (63%)



Nieuwe behandelingsopties?

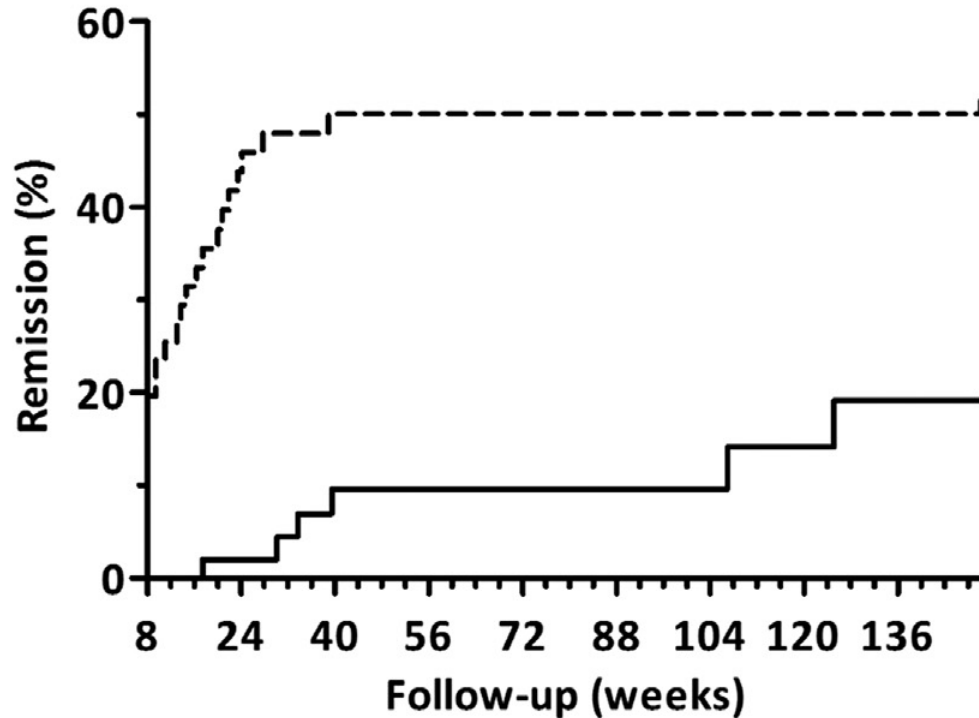
- Rituximab – momenteel bij frequent recidiverend nefrotisch syndroom
- TURING (UK)
 - Eerste episode /recidief nefrotisch syndroom
 - Rituximab + standaard prednison dosis afbouw of versnelde afbouw
- RIFIREINS (Frankrijk)
 - Eerste episode nefrotisch syndroom: prednison gedurende 8 weken
 - 2x rituximab of prednison afbouwschema.

FSGS is niet één ziekte



**Alleen prednisonbehandeling
bij primaire FSGS**

Cumulative remission rate on initial treatment with corticosteroids



- - - Partial remission
- Complete remission

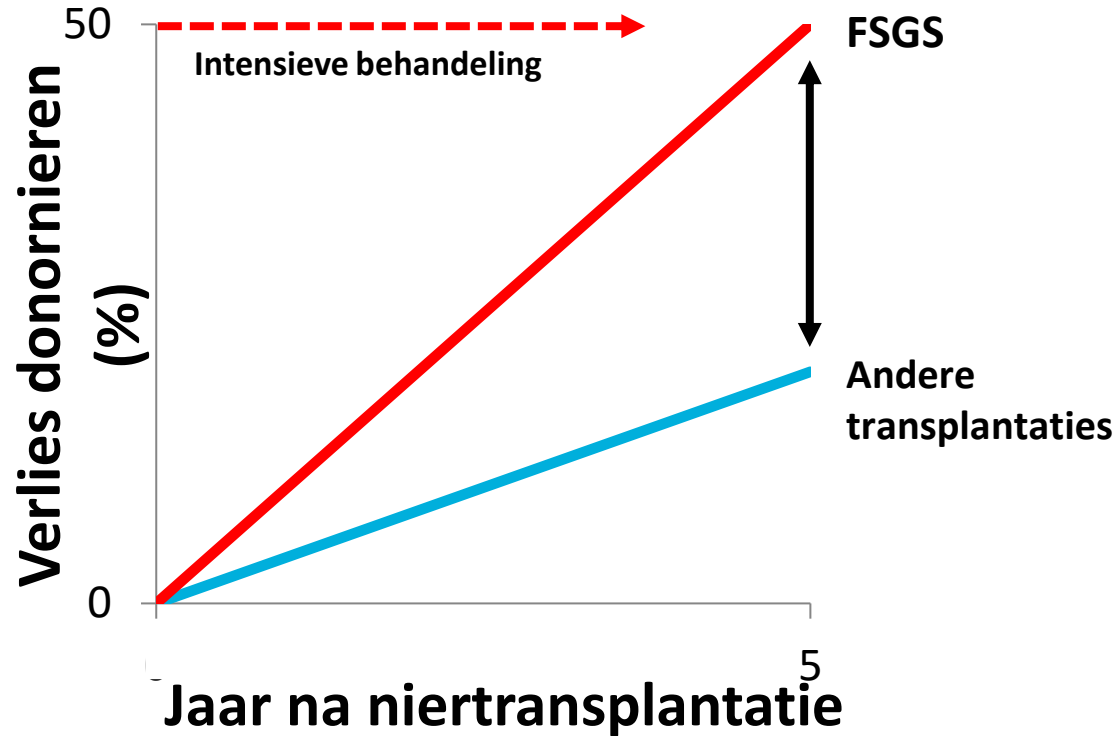
	NR (n)	PR/CR (n)
< 20%	7	3
>20%	1	23

Proteïnurierespons na 8 weken Pred
voorspelt therapierespons

FSGS recidief na niertransplantatie

- Kans op recurrens 30-70%
- Proteïnurie in nefrotische range
- Onset vaak direct na transplantatie
- Potentieel acute achteruitgang / niet op gang komen van nierfunctie
- Pathologie: podocytersmelting met of zonder FSGS lesies

FSGS recidief = verlies van donornieren



Nieuwe behandelingsopties?

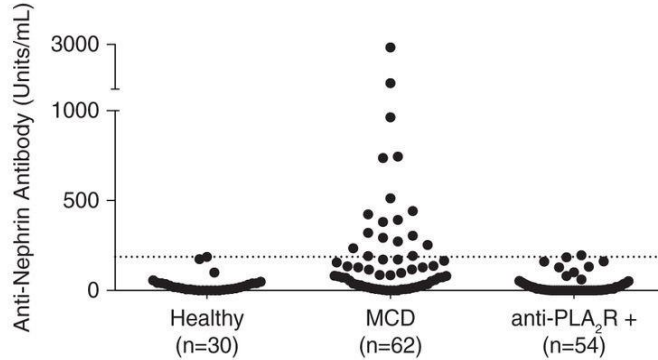
- Medicijn TRPC6 Inhibitor BI 764198
 - Klinische studie fase 3: start wordt verwacht in 2026
 - Biopsie bewezen FSGS en geen volledige respons op prednison
 - eGFR > 30
 - proteïnurie > 1000 mg/g

Nieuw inzicht in de oorzaken

Anti-nefrine en andere auto-antistoffen tegen
podocyten

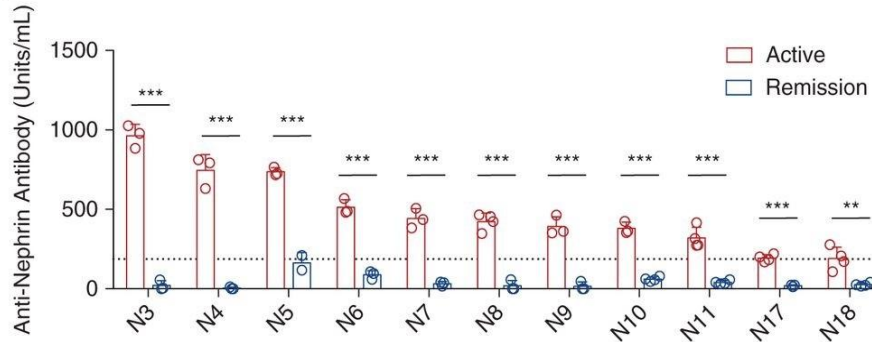
Anti-nefrine bij MCD

A

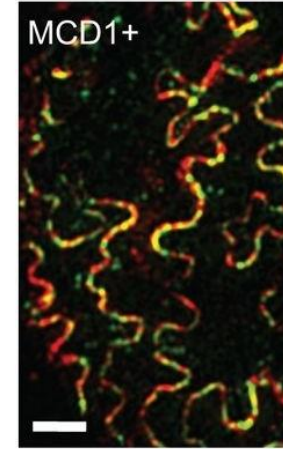


B

MCD 30% anti-nefrine positief (ELISA)



Correlatie met ziekte-activiteit



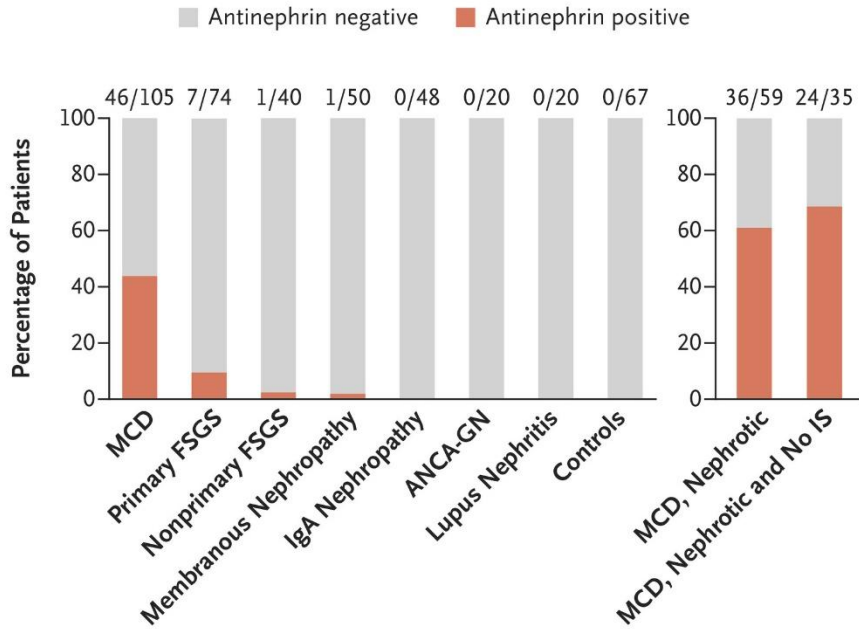
● IgG

● Nephrin

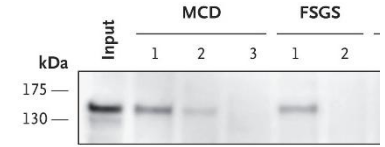
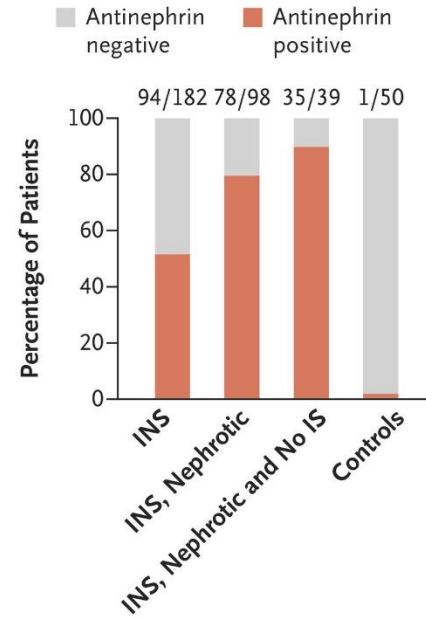
Co-localisatie IgG en nefrine (SIM)

Anti-nefrine bij MCD en FSGS

B Antinephrin Autoantibody Prevalence among Adults



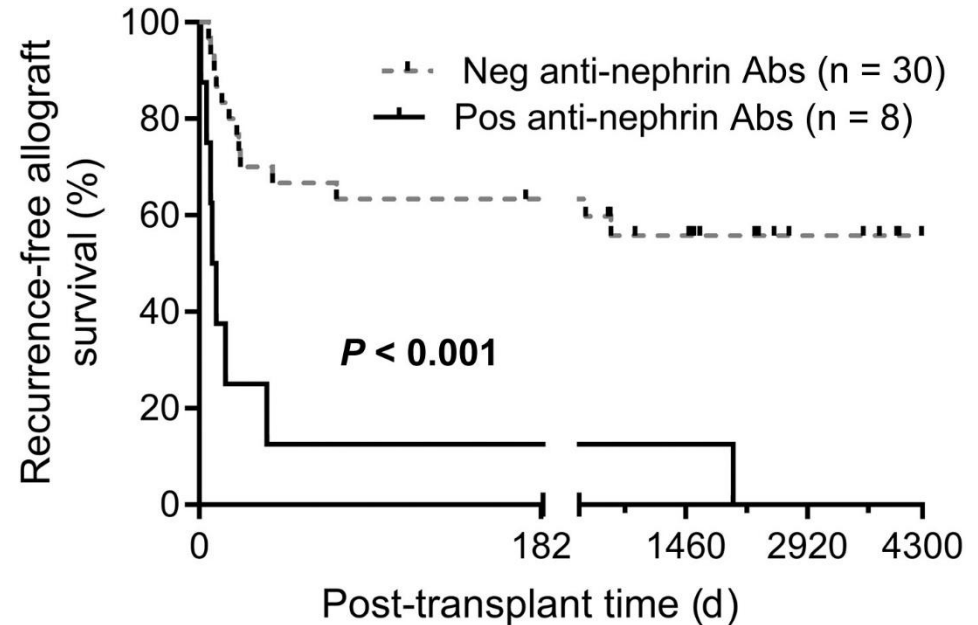
C Antinephrin Autoantibody Prevalence among Children



immunoprecipitatie

Anti-nefrine als voorspeller FSGS recidief

- Anti-nefrine + pre-Tx (ELISA)
 - rFSGS 8/21 pt
 - Non-rFSGS 0/17 pt



Anti-nefrine Radboudumc

- ELISA en IP/blot
- Uitvoerbaar op onderzoeksbasis ter validatie
- Nieuwe patiënten en relapse MCD/FSGS
- **Patiënten met FSGS en eindstadium nierfalen**