

**Behandeling en Diagnostiek van Minimal Change Disease en Focale  
Segmentale Glomerulosclerose:  
de vertaling van de KDIGO richtlijn naar de praktijk.**

**Nederlandse federatie voor Nefrologie**

**Oktober 2013**

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.

## Inhoud

Voorwoord .....	3
KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis met commentaar .....	4
Inleiding .....	10
Etiologie .....	10
Pathologie .....	11
Epidemiologie .....	12
Risicofactoren en prognose .....	13
Diagnostiek .....	14
Aanvullend onderzoek .....	16
Behandeling MCD en FSGS .....	17
Standaardbehandeling .....	18
Immunosuppressieve therapie .....	21
Aanvullende behandeling secundaire FSGS .....	24
Tabel 1a. Oorzaken MCD .....	25
Tabel 1b. Oorzaken FSGS .....	26
Tabel 2. Histologische varianten van FSGS .....	27
Tabel 3. Immunosuppressieve behandeling bij volwassen patiënten met primaire FSGS en MCD .....	28
Figuur 1. Algoritme voor diagnostiek en behandeling bij focale segmentale glomerulosclerose met proteïnurie $\geq 3$ g/dag .....	29
Figuur 2. Algoritme voor genetisch onderzoek .....	30
Referenties .....	31

## **Behandeling en Diagnostiek van Minimal Change Disease en Focale Segmentale Glomerulosclerose: de vertaling van de KDIGO richtlijn naar de praktijk.**

### **Voorwoord**

Deze tekst vervangt de richtlijn “Behandeling en Diagnostiek van Focale Segmentale Glomerulosclerose (FSGS)” uit 2006.

De richtlijn uit 2006 omvatte door een Nederlandse werkgroep opgestelde evidence based richtlijnen voor de behandeling en diagnostiek van FSGS. In 2012 zijn de KDIGO richtlijnen voor glomerulaire ziekten gepubliceerd, met daarin opgenomen adviezen voor de behandeling van patiënten met een Minimal Change Disease (MCD) en Focale Segmentale Glomerulosclerose. Een samenvatting van de officiële KDIGO richtlijntekst met daaraan toegevoegd additioneel commentaar is in dit document opgenomen. Voor de onderbouwing van de bewijskracht voor de KDIGO richtlijn verwijzen wij naar de KDIGO publicaties.

De aanvullende adviestekst is geen evidence based richtlijn. Deze tekst vertaalt de KDIGO richtlijnen naar de dagelijkse praktijk, en geeft waar nodig aanvullende adviezen voor de diagnostiek en behandeling van volwassen patiënten met een FSGS en Minimal Change Disease ter ondersteuning van de dagelijkse nefrologische praktijkvoering. Vanwege de grote mate van overlap in de behandeling van MCD en FSGS is een korte bespreking van MCD toegevoegd.

### **Betekenis van deze adviezen**

Deze adviezen zijn bedoeld als een leidraad bij de behandeling van patiënten met bekende, gediagnosticeerde MCD of FSGS. Richtlijnen zijn geen harde voorschriften. In individuele gevallen kan het nodig of wenselijk zijn van de richtlijnen af te wijken.

Deze tekst is opgesteld door drs. I.M. Rood, dr. J.K.J Deegens en Prof.dr.J.F.M. Wetzels, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen, aangepast en van commentaar voorzien door de kwaliteitscommissie van de Nederlandse federatie voor Nefrologie (NFN).

Alhoewel is geprobeerd om fouten in de tekst te voorkomen kunnen de schrijvers niet aansprakelijk worden gesteld voor onjuistheden in de tekst en eventuele gevolgen daarvan.

## **KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis met commentaar.**

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group.. *Kidney International., Suppl. 2012; 2: 139–274.*(hoofdstuk 5, pag.177-180; hoofdstuk 6, pag.181-185)

[http://www.kdigo.org/clinical\\_practice\\_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf](http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf)

### **Chapter 5. Minimal change disease in adults**

#### **5.1: Treatment of initial episode of adult MCD**

- 5.1.1: We recommend that corticosteroids be given for initial treatment of nephrotic syndrome. (1C)**
- 5.1.2: We suggest prednisone or prednisolone be given at a daily single dose of 1 mg/kg (maximum 80 mg) or alternate-day single dose of 2 mg/kg (maximum 120 mg). (2C)**
- 5.1.3: We suggest the initial high dose of corticosteroids, if tolerated, be maintained for a minimum period of 4 weeks if complete remission is achieved, and for a maximum period of 16 weeks if complete remission is not achieved. (2C)**
- 5.1.4: In patients who remit, we suggest that corticosteroids be tapered slowly over a total period of up to 6 months after achieving remission. (2D)**
- 5.1.5: For patients with relative contraindications or intolerance to high-dose corticosteroids (e.g., uncontrolled diabetes, psychiatric conditions, severe osteoporosis), we suggest oral cyclophosphamide or CNIs as discussed in frequently relapsing MCD. (2D)**
- 5.1.6: We suggest using the same initial dose and duration of corticosteroids for infrequent relapses as in Recommendations 5.1.2, 5.1.3, and 5.1.4. (2D)**

*Commentaar: Het advies voor de behandeling van patiënten met een Minimal Change Nefropathie is niet verrassend en volgt de bestaande behandelingsschema's. Het advies heeft een beperkte bewijskracht (C) omdat er geen RCT's zijn die onomstotelijk de effectiviteit van prednison hebben aangetoond.*

*De meeste gegevens (met enig bewijs) over de behandeling van MCD zijn afkomstig uit studies bij kinderen.*

*Belangrijk is om het volgende te overwegen:*

- 1. Minimal Change Disease is een diagnose per exclusionem. Er kan sprake zijn van sampling error waardoor de glomeruli met de typische kenmerken van FSGS worden gemist. Het is noodzakelijk dat de diagnose wordt gesteld op basis van een volledig bewerkt biopt (LM, IF en EM). Bij EM mag er geen sprake zijn van GBM afwijkingen of fibrillaire deposities en moet er sprake zijn van volledige voetjesversmelting.*
- 2. Spontane remissie komt ook bij MCD frequent voor en het percentage remissies neemt toe met de duur van de follow-up. Bij patiënten met een eenvoudig te behandelen nefrotisch syndroom is er derhalve geen reden voor overhaaste start van prednison behandeling.*
- 3. I.h.a wordt aangenomen dat MCD per definitie steroïdgevoelig is en dat behandeling moet leiden tot een complete remissie. Indien dit niet gebeurt moet een andere oorzaak worden overwogen.*
- 4. Bij volwassenen treden remissies later op dan bij kinderen, vandaar dat aanbevolen wordt om de behandeling tenminste 16 weken vol te houden.*

5. *Het is onvoldoende bewezen dat bij behandeling met prednison om de dag een maximumdosering van 120 mg voldoende is. In de oude studie van Coggins werd 150 mg om de dag gegeven bij obesitas.[1]*
6. *Recidieven treden vaak op bij te snel afbouwen, vandaar het advies om dit langzaam te doen over een periode van 6 maanden.*
7. *Het is onduidelijk of calcineurineremmers als monotherapie even effectief zijn als in combinatie met prednison in lage dosering. Vanwege de vaak aanwezige gevoeligheid voor prednison bij MCD adviseren wij om bij gebruik van een calcineurineremmer dit te combineren met een lage dosis prednison (0,15 mg/kg/dag), indien getolereerd.*

## 5.2: FR/SD MCD

**5.2.1: We suggest oral cyclophosphamide 2–2.5 mg/kg/d for 8 weeks. (2C)**

**5.2.2: We suggest CNI (cyclosporine 3–5 mg/kg/d or tacrolimus 0.05–0.1 mg/kg/d in divided doses) for 1–2 years for FR/SD MCD patients who have relapsed despite cyclophosphamide, or for people who wish to preserve their fertility. (2C)**

**5.2.3: We suggest MMF 500–1000 mg twice daily for 1–2 years for patients who are intolerant of corticosteroids, cyclophosphamide, and CNIs. (2D)**

*Commentaar: De definitie 'frequent relapse' vereist het optreden van 4 recidieven binnen een periode van 52 weken, of 2 recidieven binnen een periode van 26 weken zonder behandeling. Omdat de behandelingsduur van volwassenen veel langer duurt dan bij kinderen, en in ieder geval > 26 weken zal er bij volwassenen nooit sprake zijn van een FRNS. Meestal is er sprake van steroïdafhankelijkheid (recidief tijdens of binnen 2 weken na staken behandeling) of van snelle recidieven.*

*De keuze om te starten met additionele middelen hangt af van het aantal recidieven, de steroïdvrije periode, en ook van de ervaren bijwerkingen van de eerdere prednisontherapie.*

*Cyclofosfamide is jarenlang de eerstekeuzebehandeling geweest. Een behandeling van 8 weken met de aangegeven dosering is veilig ook vanuit oogpunt van fertiliteit. Wel kan deze behandeling maar eenmalig worden gegeven en de toxiciteit t.a.v. fertiliteit is cumulatief, dus zodra een patiënt ooit eenmalig is behandeld met cyclofosfamide kan pas een volgende behandeling plaatsvinden als er geen kinderwens meer is. Op basis van studies in kinderen wordt geadviseerd om de cyclofosfamide te starten nadat initieel met prednison gedurende 2-4 weken een remissie is bereikt. De kans op een recidief bij volwassenen na gebruik van cyclofosfamide is ongeveer 30-40% na 5 jaar.*

*Calcineurineremmers zijn effectief bij MCD, maar leiden vrijwel nooit tot een blijvende remissie. De recidiefkans binnen een jaar na staken van een korte behandeling bedraagt meer dan 80%. Daarom adviseert de KDIGO om tenminste een tot twee jaar te behandelen alvorens langzaam af te bouwen. Gelijktijdig gebruik van een lage dosering prednison verlaagt de recidiefkans tijdens en na staken van de behandeling. Voor doseringsadviezen zie schema (tabel 3) bij behandeling van FSGS.*

*MMF wordt wel gebruikt maar lijkt minder effectief. Alhoewel de studies onvoldoende power hebben lijkt de recidiefkans met MMF therapie groter dan na calcineurineremmer-behandeling. In een recente studie bij kinderen werd gevonden dat de kans op een recidief tijdens behandeling minder is als gestreefd wordt naar hoge MMF spiegels (MPA-AUC >70ug x uur/ml).[2]*

*Er is een aantal patiënten dat ondanks behandeling blijft recidiveren. Deze patiënten zijn meestal aangewezen op langdurige behandeling (> jaren) met dubbel (CNI + prednison; CNI + MMF; MMF + prednison) of triple therapie (CNI + MMF + prednison). De behandeling wordt in dat geval vooral bepaald door de mate van bijwerkingen en intolerantie voor de gebruikte middelen.*

*Voor patiënten met een steroïdgevoelig nefrotisch syndroom bij MCD, die moeilijk behandelbaar zijn vanwege bijwerkingen van de behandeling of de noodzaak tot gebruik van te hoge doseringen van de medicamenten, is Rituximab een optie. Er zijn geen RCT's, maar de case series en case reports geven aan dat Rituximab bij deze patiënten meestal leidt tot een remissie met een duur van 12 maanden of meer. Deze behandeling moet als experimenteel worden beschouwd, en heeft zeker ook risico's en nadelen, waaronder het optreden van recidieven na 12 maanden en meer.*

### **5.3: Corticosteroid-resistent MCD**

#### **5.3.1: Re-evaluate patients who are corticosteroid-resistant for other causes of nephrotic syndrome. (Not Graded)**

*Commentaar: Per definitie beschouwen we de MCD als steroïdgevoelig. Als een patiënt niet reageert op behandeling moet een alternatieve diagnose worden overwogen (niet ontdekte FSGS, GBM afwijkingen, familiair NS etc)*

### **5.4: Supportive therapy**

#### **5.4.1: We suggest that MCD patients who have AKI be treated with renal replacement therapy as indicated, but together with corticosteroids, as for a first episode of MCD. (2D)**

#### **5.4.2: We suggest that, for the initial episode of nephrotic syndrome associated with MCD, statins not be used to treat hyperlipidemia, and ACE-I or ARBs not be used in normotensive patients to lower proteinuria. (2D)**

*Commentaar: Als patiënten met een nefrotisch syndroom zich presenteren met acute nierinsufficiëntie dan is er vaak sprake van een minimal change nefropathie. De reden hiervan is onduidelijk, al wordt gespeculeerd over intrarenaal oedeem, lage filtratiefraction etc. Meestal zal er sprake zijn van acute tubulusnecrose, waarschijnlijk als gevolg van de overbelasting van het tubulaire apparaat met eiwitten uit de urine. Minimal change nefropathie wordt gekenmerkt door het optreden van heel snelle abrupte proteïnurie. Alhoewel in de literatuur wel patiënten zijn beschreven waarbij de acute nierinsufficiëntie herstelde na behandeling met albumine en diuretica, lijkt het niet verstandig om de behandeling te beperken tot conservatieve therapie alleen. Omdat de proteïnurie waarschijnlijk een belangrijke rol speelt bij het optreden van de acute nierinsufficiëntie/ acute tubulusnecrose wordt geadviseerd terstond te starten met prednisonbehandeling.*

*Patiënten met een nefrotisch syndroom bij MCD hebben vaak zeer hoge cholesterolspiegels. Omdat behandeling met steroïden heel effectief is en meestal leidt tot snel optreden van remissie is statinebehandeling niet aangewezen.*

*Hetzelfde geldt voor anti-proteïnurische behandeling met ACE-remmers e.d. Hier is zelfs sprake van een verhoogd risico op acute nierinsufficiëntie na start van de ACEi bij een patiënt met een acuut recidief. Kleine veranderingen in de perfusiedruk veroorzaken dan waarschijnlijk acute nierinsufficiëntie of dragen daar flink aan bij. Dus, bij een patiënt met een presentatie van een acuut ontstaan nefrotisch syndroom geldt: bezint eer ge begint, start de diagnostiek en behandeling van het oedeem met diuretica, maar laat de ACEi achterwege.*

## **Chapter 6. Focal segmental glomerulosclerosis in adults**

### **6.1: Initial evaluation of FSGS**

#### **6.1.1: Undertake thorough evaluation to exclude secondary forms of FSGS. (Not Graded)**

**6.1.2: Do not routinely perform genetic testing. (Not Graded)**

Commentaar: FSGS is geen ziekte, maar slechts de beschrijving van een histologisch beeld. Er zijn veel onderliggende oorzaken van FSGS. Voor een overzicht verwijzen we naar de adviezen voor de behandeling en diagnostiek van FSGS. Het is uitermate belangrijk om onderliggende oorzaken te herkennen. Immers, behandeling met prednison dient niet te worden toegepast bij secundaire FSGS.

Adviezen voor de diagnostiek worden gegeven in de Nederlandse adviestekst. Volledige beoordeling van een nierbiopt speelt een cruciale rol.

Er wordt steeds meer bekend over de genetische oorzaken van FSGS, en daarmee neemt de belangstelling voor en de mogelijkheden van genetische diagnostiek toe. De adviestekst bespreekt dit in groter detail. Kortweg kan geconcludeerd worden dat genetische diagnostiek zinvol is bij kinderen met een aangeboren nefrotisch syndroom, bij kinderen met een syndromale afwijking, bij kinderen en volwassenen met een positieve familie anamnese, en bij kinderen en jongvolwassenen met een aangetoonde steroïdresistentie.

**6.2: Initial treatment of FSGS**

**6.2.1: We recommend that corticosteroid and immunosuppressive therapy be considered only in idiopathic FSGS associated with clinical features of the nephrotic syndrome. (1C)**

**6.2.2: We suggest prednisone be given at a daily single dose of 1 mg/kg (maximum 80 mg) or alternate-day dose of 2 mg/kg (maximum 120 mg). (2C)**

**6.2.3: We suggest the initial high dose of corticosteroids be given for a minimum of 4 weeks; continue high-dose corticosteroids up to a maximum of 16 weeks, as tolerated, or until complete remission has been achieved, whichever is earlier. (2D)**

**6.2.4: We suggest corticosteroids be tapered slowly over a period of 6 months after achieving complete remission. (2D)**

**6.2.5: We suggest CNIs be considered as first-line therapy for patients with relative contraindications or intolerance to high-dose corticosteroids (e.g., uncontrolled diabetes, psychiatric conditions, severe osteoporosis). (2D)**

Commentaar: Er is in feite geen verschil in de initiële behandeling van FSGS en MCD. Ook hier geldt dat we niet weten of de genoemde maximale doseringen prednison inderdaad maximaal effectief zijn. Dit lijkt onwaarschijnlijk omdat bekend is dat sommige patiënten alsnog reageren op pulse methylprednisolon. De keuze voor een maximale dosering van 120 mg om de dag lijkt dus minder geschikt, zeker voor de typische patiënt met een gewicht >100 kg. We adviseren daarom een dosering van maximaal 150 mg om de dag. De totale behandelduur bij FSGS patiënten beslaat 8-10 maanden.

Bij contra-indicaties voor prednison wordt gekozen voor een calcineurineremmer vanuit de optiek dat FSGS vaker steroïdresistent is, en een CNI wel, maar cyclofosamide niet effectief is bij steroïdresistentie. Ook bij FSGS is er geen bewijs voor de noodzaak om prednison in lage dosering toe te voegen aan een CNI. Indien mogelijk is het advies dit wel te doen (zie ook argumentatie bij MCD beleid)

**6.3: Treatment for relapse**

**6.3.1: We suggest that a relapse of nephrotic syndrome is treated as per the recommendations for relapsing MCD in adults (see Chapters 5.1 and 5.2). (2D)**

Commentaar: De respons op behandeling met prednison is op dit moment niet voorspelbaar, en ook niet homogeen. Sommige patiënten bereiken relatief snel een complete remissie, en gedragen zich dan ook wel als een patiënt met MCD. In deze gevallen wordt bij optreden van

een recidief, of van steroïdafhankelijkheid gekozen voor een behandelregime conform het beleid bij MCD.

#### 6.4: Treatment for steroid-resistant FSGS

6.4.1: For steroid-resistant FSGS, we suggest that cyclosporine at 3–5 mg/kg/d in divided doses be given for at least 4–6 months. (2B)

6.4.2: If there is a partial or complete remission, we suggest continuing cyclosporine treatment for at least 12 months, followed by a slow taper. (2D)

6.4.3: We suggest that patients with steroid-resistant FSGS, who do not tolerate cyclosporine, be treated with a combination of mycophenolate mofetil and high-dose dexamethasone. (2C)

*Commentaar:* De studies die betrekking hebben op de behandeling van patiënten met een steroïdresistente FSGS zijn moeilijk te interpreteren. In het algemeen werd steroïdresistentie gedefinieerd bij kinderen als het uitblijven van een complete remissie na 8 weken behandeling met prednison (in oudere studies werd zelfs wel 4 weken gebruikt). Bij volwassenen blijkt die definitie niet bruikbaar omdat complete remissie bij prednisongevoelige patiënten kan optreden ruim na 8 weken behandeling.

De huidige definitie luidt dan ook: steroïdresistentie is het persisteren van proteïnurie na 16 weken behandeling met prednison in een dosering van 1mg/kg/dag. Deze definitie heeft echter vele beperkingen. Zo is onduidelijk wat bedoeld wordt met persisterende proteïnurie. In een recente Amerikaanse studie werden patiënten geïnccludeerd met een proteïnurie van meer dan 1 g/dag, maar minder dan 2 g/dag. Andere studies hebben aangetoond dat het bereiken van een partiële remissie, gedefinieerd als een daling van de proteïnurie > 50% en een waarde < 3,5 g/dag prognostisch gunstig is.

Dit maakt het advies voor de behandeling van steroïdresistente FSGS moeilijk.

Patiënten die niet reageren op prednison (arbitrair gedefinieerd als hebbende minder dan 50% daling van de proteïnurie) kunnen het beste behandeld worden met een calcineurineremmer. Deze middelen hebben niet alleen een immunosuppressief effect, maar lijken ook rechtstreeks de podocyt te beïnvloeden. Behandeling met CNI moet voldoende lang worden gecontinueerd.

Voor patiënten met een gedeeltelijke response op steroïden zijn er een aantal mogelijkheden: ofwel toevoegen van een calcineurineremmer, ofwel gebruik van een ander immunosuppressief schema zoals de combinatie MMF + prednison. Ons inziens behoort ook toepassing van cyclofosamide, of gebruik van azathioprine, of zelfs pulsen methylprednisolon tot de mogelijke opties.

#### **KDIGO volgt de GRADE Indeling van levels of evidence and recommendations**

**Recommendations** are graded as **level 1** or **level 2**, **the quality of the supporting evidence** as **A, B, C, or D** as shown. In addition, the Work Group could also make ungraded statements.

Final Grade for overall quality of evidence

Grade	Quality of evidence	Meaning
<b>A</b>	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
<b>B</b>	Moderate	The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
<b>C</b>	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
<b>D</b>	Very low	The estimate of effect is very uncertain, and often will be far from the truth



## Nomenclature and description for rating guideline recommendations

Grade	Implications		
	Patients	Clinicians	Policy
<b>Level 1</b> “We recommend”	Most people in your situation would want the recommended course of action and only a small proportion would not.	Most patients should receive the recommended course of action.	The recommendation can be adopted as a policy in most situations.
<b>Level 2</b> “We suggest”	The majority of people in your situation would want the recommended course of action, but many would not.	Different choices will be appropriate for different patients. Each patient needs help to arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences.	The recommendation is likely to require debate and involvement of stakeholders before policy can be determined.

## Inleiding

Minimal Change Disease (MCD) is de belangrijkste oorzaak van het nefrotisch syndroom bij kinderen, maar komt op elke leeftijd voor. Focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) is een andere belangrijke oorzaak van het nefrotisch syndroom zowel bij kinderen als volwassenen.[3] MCD wordt gevonden bij 10-16% en FSGS bij 10-35% van de volwassenen met een idiopathisch nefrotisch syndroom.[4] MCD wordt wel herkend als een ziekte-entiteit: typisch is er sprake van een snel ontstaan nefrotisch syndroom; kenmerkend bij nierbiopsie is het ontbreken van afwijkingen in de glomeruli, de aanwezigheid van voetjesversmelting bij elektronenmicroscopisch (EM) onderzoek, en de volledige respons op prednison tot complete remissie. FSGS wordt gekenmerkt door een specifiek histologisch beeld bij lichtmicroscopisch onderzoek. Karakteristiek hierbij is een plaatselijke (segmentale) sclerosering van de glomeruli, waarbij niet alle glomeruli (focaal) in gelijke mate zijn aangedaan.[5] Naast dit klassieke histologische beeld van FSGS zijn verschillende andere lichtmicroscopische varianten beschreven (zie verder bij pathologie). Opvallend en belangrijk is dat de aanwezigheid van sclerose niet noodzakelijk is voor het stellen van de diagnose FSGS.

## Etiologie

### *Minimal Change Disease*

In de meeste gevallen van MCD is de oorzaak niet bekend (idiopathische of primaire vorm), al wordt vermoed dat de aandoening het gevolg is van een verhoogde productie van lymfokines. Zowel B- als T-cel betrokkenheid is gesuggereerd. Recent is een mechanisme beschreven waarbij een toename van expressie van CD80, mogelijk geluxeed door infectie, in de podocyt zorgt voor reorganisatie van het actine cytoskelet en een reductie in expressie van synaptopodin, hetgeen vervolgens resulteert in proteïnurie en voetjesversmelting. Een verhoogde expressie van CD80 werd niet gevonden bij FSGS.[6] In een minderheid van de patiënten met MCD kan een onderliggende oorzaak worden geïdentificeerd zoals medicatie (NSAIDs, interferon alfa) en maligniteiten (Hodgkin lymfoom).[7] Er zijn ook associaties gevonden tussen MCD en infecties of een allergische reactie (zie tabel 1a). Het is echter de vraag of hier ook daadwerkelijk sprake is van een causaal verband.

*Focale segmentale glomerulosclerose*

FSGS is in essentie een beschrijving van een histologisch beeld en geen ziekte-entiteit.[8] De morfologische afwijkingen berusten op een niet-specifieke glomerulaire reactie op een groot aantal aandoeningen. Op basis van een etiologische classificatie kan onderscheid worden gemaakt tussen primaire, idiopathische FSGS, en secundaire FSGS (zie tabel 1b).[9] De term primair, idiopathisch reflecteert vooral onze onzekerheid over de oorzaak of pathogenese van deze vorm van FSGS. Door toegenomen kennis is de lijst van (oorzaken van) secundaire FSGS de laatste jaren gegroeid (o.a. virusgerelateerde FSGS, genetische oorzaken).[10]

De pathogenese van primaire FSGS is dus onduidelijk. Bij een deel van de patiënten met primaire FSGS is een onbekende circulerende plasmfactor verantwoordelijk voor het ontstaan van de ziekte.[11-13] Directe beschadiging van de podocyten door de plasmfactor leidt tot proteïnurie en uiteindelijk tot de ontwikkeling van sclerotische laesies.[14] De identiteit van de plasmfactor is niet bekend. In een recente publicatie werd de soluble Urokinase Plasminogeen activator receptor (suPAR) als culprit geduid.[15] Vooralsnog is deze waarneming niet bevestigd.[16]

Secundaire FSGS is het gevolg van een beschadiging en verlies van podocyten. Er zijn vele onderliggende oorzaken zoals andere onderliggende glomerulaire aandoeningen, medicatie, infecties of genetische mutaties in podocytaire eiwitten. (zie tabel 1b) De komende jaren zullen we door de snelle vooruitgang van technieken zoals 'next generation sequencing' steeds meer te weten komen over genetische oorzaken van FSGS.

Een goede indeling/classificatie van FSGS is van groot belang, aangezien dit consequenties heeft voor de behandeling en de prognose.[17]

De KDIGO richtlijn adviseert dan ook allereerst om secundaire oorzaken van FSGS zo goed mogelijk uit te sluiten.

**Pathologie**

MCD wordt gekenmerkt door ontbreken van afwijkingen in de glomerulus bij lichtmicroscopie en het ontbreken van deposities bij immunofluorescentie (IF) onderzoek.

Elektronenmicroscopie toont typisch versmelting van de podocyten.

De klassieke vorm van FSGS wordt histopathologisch gekenmerkt door het focaal voorkomen van segmentale mesangiale sclerose, met collaps van de glomerulaire capillairen. In de aangedane glomeruli worden meestal adhesies tussen de glomerulaire capillaire kluwen en het kapsel van Bowman aangetroffen. Andere afwijkingen die worden

aangetroffen zijn hyalinose, schuimcellen, mesangiale hypercellulariteit en hypertrofie en/of hyperplasie van de epitheelcellen.

In 2006 is tijdens een internationale consensusbijeenkomst een nieuwe histologische classificatie van FSGS ontwikkeld om zo tot een uniforme beschrijving van FSGS te komen (zie tabel 2).[9] Deze classificatie onderscheidt 5 lichtmicroscopische patronen van FSGS: FSGS not otherwise specified, perihilaire variant, cellulaire variant, tip variant en collaberende variant. De klinische relevantie van deze indeling is op dit moment niet duidelijk. De tot nu toe verrichte studies naar het effect van de behandeling en prognose bij de verschillende histologische varianten leveren tegenstrijdige resultaten op.[18-21] Toekomstige studies zullen moeten uitwijzen of de beschreven subtypes daadwerkelijk verschillen in etiologie, pathogenese, prognose en optimale behandeling. Om deze reden is er in de KDIGO richtlijn nu geen rekening gehouden met het histologisch beeld bij de keuze voor de behandeling. Wij bevelen wel aan om een nierbiopt met FSGS te beschrijven volgens de genoemde classificatie omdat dit kan bijdragen aan toetsing van diagnose en beleid. Bij een perihilaire variant moet bijvoorbeeld gedacht worden aan een secundaire vorm van FSGS, bij een tip variant is remissie de regel en bij evidente sclerose is steroïdresistentie niet ongewoon.

Bij immunofluorescentie-onderzoek kunnen IgM en C3 neerslagen zichtbaar zijn in de aangedane segmenten. Soms wordt ook in het mesangium van niet-aangedane glomeruli kleine hoeveelheden IgM neerslagen aangetroffen.

Bij elektronenmicroscopie kan men diffuse of plaatselijke versmelting van de epitheelvoetjes waarnemen. Dit onderscheid is van belang: een beperkte versmelting van de epitheelvoetjes past meer bij secundaire vormen van FSGS. [22]

## **Epidemiologie**

MCD is de meest voorkomende oorzaak van nefrotisch syndroom bij kinderen, maar ook bij volwassenen is MCD, naast FSGS en membraaneuze nefropathie (MN), een belangrijke oorzaak van het nefrotisch syndroom. De relatieve frequentie bij patiënten met een nefrotisch syndroom is 10-16%.[3, 4, 23] De relatieve frequentie van primaire FSGS ligt hoger en is in de afgelopen 20 jaar in de Verenigde Staten verdrievoudigd van 10-15% naar 35%.[3, 23] Deze toename wordt ten dele veroorzaakt door een aantal glomerulaire afwijkingen, zoals de tip en cellulaire laesie, te beschouwen als varianten van FSGS. In Nederland wordt een lagere relatieve frequentie van FSGS gevonden. Gegevens uit Limburg tonen aan dat bij 10% van de patiënten met een nefrotisch syndroom FSGS in het nierbiopt wordt aangetroffen.[4] Oudere gegevens laten een incidentie zien van 9 gevallen van FSGS per miljoen inwoners per jaar.[24] De prevalentie van FSGS ligt 2-4 keer hoger bij Afro-

Amerikanen in vergelijking met blanken.[25, 26] Bij MCD werd er geen verschil in prevalentie gevonden tussen verschillende etniciteiten.[3, 26]

## Risicofactoren en prognose

MCD heeft een gunstige prognose: 75-90% van de patiënten bereikt een partiële of complete remissie. Meer dan 50% van deze patiënten krijgt een recidief, welke vaak weer goed op behandeling met prednison reageert.[27-30] Wanneer patiënten geen (partiële) remissie bereiken, moet steroïdresistentie worden overwogen. Wanneer bij deze patiënten een nieuwe nierbiopsie wordt verricht, blijkt er in veel gevallen sprake te zijn van een FSGS.[27] Concluderend leidt in het algemeen de behandeling van MCD tot een complete remissie. Wanneer dit niet gebeurt, moet men nadenken over een alternatieve diagnose, meest waarschijnlijk is er dan sprake van FSGS.

Bij FSGS is de mate van proteïnurie bij presentatie één van de belangrijkste prognostische factoren. Van de patiënten met een proteïnurie tussen de 3 en 10 g/dag, ontwikkelt 50% binnen 5-10 jaar een terminale nierinsufficiëntie.[31-33] Het beloop is nog ongunstiger indien er sprake is van een massale proteïnurie (>10 g/dag): bijna alle patiënten met een proteïnurie > 10 g/dag ontwikkelen binnen 5 jaar een terminale nierinsufficiëntie.[32, 34] Daarentegen is de prognose bij een niet-nefrotische proteïnurie (<3 g/dag) duidelijk gunstiger, met een renale 5-jaars overleving van meer dan 80%.[31-33, 35, 36] Deze resultaten betreffen groepen van patiënten waarin ook patiënten met secundaire FSGS zitten. De prognose is waarschijnlijk nog beter bij primaire FSGS met proteïnurie < 3 g/dag.[32, 33, 36]

Ook het serumkreatininegehalte is van prognostische waarde. Vijftig procent van de patiënten met een serumkreatinine > 115  $\mu\text{mol/l}$  bij presentatie heeft na 6 jaar een terminale nierinsufficiëntie ontwikkeld.[33, 36-38]

Uit meerdere studies is gebleken dat histologische afwijkingen, zoals > 20% interstitiële fibrose of collaps van de glomeruli gepaard gaan met een slechtere renale overleving.[19, 21, 36, 39, 40]

Een parameter die een gunstige uitkomst voorspelt, is het bereiken van een remissie. Van de patiënten in complete of partiële remissie ontwikkelt respectievelijk < 2% en < 15% terminaal nierfalen.[36, 40-44]

Er zijn aanwijzingen dat de fractionele excretie van IgG (FE IgG) in de urine de respons op immunosuppressieve therapie en de progressie naar terminaal nierfalen kan voorspellen.[45]

Op dit moment is er echter onvoldoende bewijs om FE IgG te gebruiken bij de beslissing om al dan niet te starten met immunosuppressieve therapie.

## Diagnostiek

De diagnose MCD wordt gesteld per exclusionem. Indien er in de glomeruli van een patiënt met een nefrotisch syndroom geen afwijkingen worden gezien, dan moet de diagnose MCD overwogen worden. Men moet bedacht zijn op een niet herkende amyloïdosis, of een vroeg stadium van een membraaneuze glomerulopathie. Aanvullend onderzoek m.b.v. IF en EM is derhalve essentieel. Een positieve familie-anamnese moet doen denken aan hereditaire ziektebeelden of een niet herkende FSGS. MCD is zelden secundair, al moet vanwege de associatie met lymfomen een X-Thorax worden gemaakt. Daarnaast is het van belang om te vragen naar gebruik van NSAIDs en interferon.

Bij een patiënt met FSGS is het diagnostisch onderzoek met name gericht op het onderscheiden van primaire en secundaire FSGS. De hieronder beschreven diagnostiek heeft alleen betrekking op patiënten met een proteïnurie van  $\geq 3$  g/dag. Bij patiënten met een proteïnurie  $< 3$  g/dag voldoen onderstaande criteria niet. Zonder duidelijk herkenbare secundaire oorzaak (zie tabel 1b) is het bij deze groep moeilijk om onderscheid te maken tussen primaire en secundaire FSGS. Het onderscheid primair en secundair is bij patiënten met een proteïnurie  $< 3$  g/dag echter van minder groot belang aangezien in dit geval de behandeling bij beide vormen hetzelfde is.

De belangrijkste klinische manifestatie van primaire FSGS is het nefrotisch syndroom (hypoalbuminemie, proteïnurie, hypercholesterolemie en perifeer oedeem). Daarentegen wordt FSGS secundair aan overbelasting van nefronen met name gekenmerkt door proteïnurie, zonder nefrotisch syndroom.[46, 47] Zelfs bij een forse proteïnurie ( $> 3,5$  g/dag) wordt in het algemeen geen hypoalbuminemie gevonden. Het serumalbumine is dan ook de belangrijkste klinische parameter voor het onderscheid tussen primaire vormen van FSGS ( $\leq 30$  g/l) en secundaire vormen van FSGS ten gevolge van overbelasting van de nefronen ( $\geq 35$  g/l). Benadrukt moet worden dat andere secundaire vormen (genetische, medicamenteuze en infectieuze vormen) ook gepaard kunnen gaan met een nefrotisch syndroom.[48-55] Echografisch onderzoek van de nieren kan gebruikt worden om anatomische afwijkingen van de nieren op te sporen.

Bij patiënten met een proteïnurie  $> 3$  g/dag en een serumalbumine tussen 30 en 35 g/l kan het moeilijk zijn om te bepalen of er sprake is van een primaire of secundaire FSGS, met

name wanneer er geen duidelijk secundaire oorzaak aanwezig is (zie tabel 1). Bij deze groep patiënten kan aanvullend elektronenmicroscopisch onderzoek behulpzaam zijn. De mate van versmelting van de epitheelvoetjes is meer diffuus bij primaire FSGS en meer plaatselijk bij FSGS secundair aan overbelasting van nefronen.[56, 57] Een kwalitatieve analyse is echter niet altijd toereikend om met zekerheid te kunnen differentiëren tussen primaire en secundaire FSGS. Een veelbelovende maar arbeidsintensievere methode is meting van de breedte van de voetjes van podocyten, als maat voor de versmelting van de epitheelvoetjes.[22] Met deze techniek kan beter onderscheid gemaakt worden tussen primaire en secundaire FSGS. Routinematige toepassing is op dit moment echter niet uitvoerbaar.

De klinische manifestatie van FSGS veroorzaakt door genetische mutaties is zeer heterogeen. Om deze reden moet een hereditaire oorzaak altijd overwogen worden. De KDIGO-richtlijn stelt dat routinematig onderzoek naar genetisch onderzoek niet zinvol is aangezien bij volwassenen met sporadische FSGS de nu bekende mutaties zelden voorkomen. In de volgende situaties moet genetisch onderzoek overwogen worden:

- 1) volwassenen met een positieve familie-anamnese voor nierziekten
- 2) jong-volwassenen met een aangetoonde steroïdresistentie

Figuur 2 geeft een overzicht van de meest voorkomende mutaties en illustreert wanneer onderzoek zinvol is. Deze adviezen zijn gebaseerd op de beschikbare studies tot en met januari 2012 over de prevalentie van mutaties in verschillende patiëntengroepen. Het aantonen van een mutatie kan invloed hebben op therapiekeuze, genetische counseling, follow-up en bij de keuze van een donor in geval van niertransplantatie.[58]

## **Anamnese**

Bij de anamnese zijn van belang:

- recidiverende urineweginfecties, operaties urinewegen/nieren
- langdurig (onbehandelde) hypertensie of proteïnurie in voorgeschiedenis
- medicatiegebruik (pamidronaat, lithium, heroïne, NSAIDs en interferon)
- risicofactoren voor HIV
- familieanamnese: nierziekten, dialyse, doofheid, diabetes mellitus, spierziekten, encefalopathie
- zwangerschapscomplicaties

## Lichamelijk onderzoek

Bij het lichamelijk onderzoek moet worden gelet op:

- Bloeddruk
- Lengte en gewicht (BMI)
- Oedeem

## Laboratorium

- Hb/Ht, natrium, kalium, kreatinine, ureum, albumine, glucose, cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden, HDL-cholesterol, selectiviteitsindex, eiwitspectrum
- Op indicatie, HIV serologie (met name bij collaberende vorm van FSGS)
- 24 uurs urine op eiwit, kreatinine

## Aanvullend onderzoek

- X-Thorax
- Echo nieren (met speciale aandacht voor niergrootte, schorsintrekkingen en hydronefrose)
- Op indicatie: genetisch onderzoek (zie figuur 2)

## Nierbiopsie

- Diagnose stellen op basis van een volledig bewerkt biopt (LM, IF en EM).
  - In geval van FSGS bij voorkeur benoemen van histologische variant van FSGS. Speciale aandacht voor grootte van de glomeruli en mate van versmelting van de podocyten. Ook letten op afwijkende mitochondriën.



## Behandeling MCD en FSGS

Bij de behandeling wordt onderscheid gemaakt tussen algemene symptomatische (standaard) therapie en specifieke immunosuppressieve therapie. Alle patiënten met MCD en FSGS komen in aanmerking voor de standaardbehandeling, waarbij wel rekening gehouden moet worden met snelheid van ontstaan van het nefrotisch syndroom en de risico's van behandeling met ACE-remmer of ARB.

De behandeling met immunosuppressieve therapie zou idealiter beperkt moeten worden tot patiënten met een proteïnurie  $\geq 3$  g/dag die geen spontane remissie zullen bereiken. Over het algemeen wordt aangenomen dat patiënten met MCD of primaire FSGS zelden een spontane remissie bereiken. Dit is echter geen werkelijkheid. Spontane remissies zijn beschreven bij MCD, en het percentage remissies kan wel oplopen tot meer dan 20% indien patiënten zonder behandeling worden vervolgd gedurende 12 maanden of meer.[59] Bij FSGS varieert het percentage spontane remissies tussen 0 en 7%.[40, 60, 61] Opvallend hierbij is dat in de betreffende studies de onbehandelde groepen vooral bestaan uit patiënten met een slechtere nierfunctie of patiënten zonder nefrotisch syndroom. Derhalve is het aannemelijk dat een substantieel deel van deze patiënten secundaire FSGS heeft. In een onderzoek bij patiënten met primaire FSGS en een relatief normale nierfunctie vonden wij een veel hoger percentage spontane remissies, namelijk 59%.[62] De patiënten die spontaan een remissie bereikten, werden gekenmerkt door een selectieve proteïnurie (selectiviteitsindex  $< 0,2$ ) en een serumalbumine  $>20$  g/l, 3 maanden na nierbiopsie. Op grond van deze gegevens vinden wij het gerechtvaardigd om patiënten met primaire FSGS, een normale nierfunctie (o.b.v. serumkreatinine, leeftijd en geslacht) en een selectiviteitsindex  $< 0,2$  alleen te behandelen volgens de standaardbehandeling. Indien het serumkreatinine  $> 25\%$  stijgt of na 3 maanden standaardbehandeling het serumalbumine lager is dan 20 g/l en/of de proteïnurie hoger is dan 8 g/dag moet gestart worden met immunosuppressieve therapie (zie figuur 1). Hoewel de kans op een spontane remissie bij de overige patiënten (proteïnurie  $\geq 3$  g/dag en een verminderde nierfunctie of selectiviteitsindex  $> 0,2$ ) laag is, kan kortdurend het effect van de standaardtherapie worden afgewacht. Bij onvoldoende respons moet gestart worden met immunosuppressieve therapie. Voor patiënten met MCD bestaan dit soort getallen niet, maar gelet op het hoge percentage spontane remissies kan ook bij deze patiënten, mits adequaat behandeld voor nefrotisch syndroom en geen tekenen van acute nierinsufficiëntie, gewacht worden met immunosuppressieve therapie.

Helaas zijn er voor MCD en FSGS nog onvoldoende parameters die het mogelijk maken in een vroege fase de kans op spontane remissie of progressie te voorspellen.

## Standaardbehandeling

Voor de standaardbehandeling van patiënten met MCD en FSGS wordt verwezen naar de NfN richtlijn chronische nierschade en de KDIGO guidelines for CKD, blood pressure en anemia.[63-66] Het spreekt vanzelf dat alle elementen van een dergelijke standaardtherapie ook van toepassing zijn op patiënten met MCD of FSGS.

De belangrijkste elementen worden hieronder samengevat:

Bloeddruk en proteïnurie: streef naar een bloeddruk < 130/80 mmHg en een proteïnurie van < 1 g/dag; zo nodig kan bij een persisterende proteïnurie >1 g/dag de bloeddruk worden gereduceerd tot 125/75 mm Hg. Geef bij voorkeur een ACE-remmer of ARB. Adviseer zoutbeperking (zoutintake < 5 g/dag; 85 mmol/dag) en voeg zo nodig een diureticum toe. Alhoewel combinatietherapie van een ACE-remmer en ARB potentieel risicovol is, geldt dit niet per se voor jonge patiënten met een blanco vasculaire voorgeschiedenis. Als alternatief kan spironolacton worden toegevoegd. Bij bestaan van hoge bloeddruk is toevoegen van een calciumantagonist zinvol. Vermijd met name bij ouderen en bij patiënten met diabetes een systolische bloeddruk < 110 mm Hg en een diastolische bloeddruk < 70 mm Hg.[64, 67, 68]

*Nota Bene: Sommige patiënten met MCD of FSGS presenteren zich met een vrij abrupt ontstaan nefrotisch syndroom. Deze patiënten hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een acute nierinsufficiëntie door tubulusnecrose, intrarenaal oedeem of verminderde renale perfusie. Starten van een ACE-remmer of ARB in deze fase verhoogt het risico op acuut nierfalen en wordt derhalve ontraden. Er is geen reden om bij een nefrotisch syndroom acuut te starten met dit soort therapie.*

Zoutbeperking: zie boven.

Oedemen: Oedeem is in de meeste gevallen het gevolg van natriumretentie, daarom dient een zoutbeperkt dieet geadviseerd te worden (zie hierboven). In geval van forse oedemen of onvoldoende effect van de zoutbeperking, dient een lisdiureticum voorgeschreven te worden. De patiënt dient geïnstrueerd te worden om dagelijks het gewicht te meten. Bij <0.5kg of >1kg verandering in dagelijks gewicht dient de dosering van de diuretica aangepast te worden. Bij onvoldoende effect van een maximale dosering lisdiureticum kan een versterkt natriuretisch effect verkregen worden door het toevoegen van een kaliumsparend diureticum (amiloride of spironolacton), danwel een thiazidediureticum. Serumelektrolyten dienen binnen een week gecontroleerd te worden bij duale therapie.

Infusie van albumine heeft slechts een kortdurend effect en dient alleen overwogen te worden bij ernstig (refractair) oedeem bij een intravasculair ondervulde patiënt.[69]

Behandeling met prednison kan leiden tot een snelle remissie. In dit geval moet men bedacht zijn op snelle toename van diuresis en verhoogde gevoeligheid voor diuretica.

Hyperlipidemie: Bij patiënten met een CKD en eGFR < 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> is aangetoond dat een behandeling met een statine cardiovasculaire events voorkomt.[70] Er was echter geen effect op het beloop van de nierfunctie. Bij patiënten met een nefrotisch syndroom lijken statines de proteïnurie te verminderen, al is er geen bewijs dat dit ook leidt tot minder nierfunctieverlies. Gelet op het hoge risico op cardiovasculaire events bij patiënten met proteïnurie lijkt het redelijk om alle patiënten met proteïnurie en een verhoogd LDL cholesterol te behandelen met een statine (tot streefwaarde LDL cholesterol < 2,6 mmol/l).

*Nota bene: sommige patiënten met een ernstig nefrotisch syndroom zullen behandeld worden met prednison, en snel in remissie komen. Door de behandeling van het nefrotisch syndroom zal ook het onderliggende afwijkende lipidenmetabolisme verbeteren. Het is derhalve niet nodig om deze patiënten te behandelen met een statine. De adviezen voor lipidenbehandeling gelden voor patiënten met langdurig, persisterende proteïnurie.*

Eiwitbeperkt dieet: Bij het nefrotisch syndroom leidt een eiwitrijk dieet tot toename van de proteïnurie en het eiwitkatabolisme met als gevolg een verdere daling van het serumalbumine. Daarentegen leidt een lichte eiwitbeperking niet alleen tot een belangrijke daling van de proteïnurie maar ook tot een vertraging van het nierfunctieverlies.[71-73] Geadviseerd wordt om een eiwitbeperking van 0,8 g eiwit/kg ideaalgewicht/dag voor te schrijven.

Roken: Geadviseerd wordt om te stoppen met roken.

#### Aanvullende opmerkingen:

*Anticoagulantia:* Trombo-embolische complicaties treden vooral op bij patiënten met een nefrotisch syndroom op basis van een MN.[74-78] Ook patiënten met een FSGS hebben een verhoogd risico. Standaard profylactische behandeling met coumarines wordt echter niet aanbevolen. Een uitzondering zou kunnen zijn een ernstige hypo-albuminemie (serumalbumine < 10-15 g/l). Belangrijker lijkt het om rekening te houden met profylaxe indien patiënten bekend zijn met risico op trombose (immobiliteit, vroegere trombose, vliegereizen) Het verdient aanbeveling om bij het besluit tot tromboseproylaxe middels acenocoumarol te starten met LMW heparine tot de streefwaarde van de INR (2,5-3,5) is

bereikt. Meestal zal in de genoemde situatie volstaan kunnen worden met een tijdelijke onderhoudsbehandeling met een laagmoleculairgewicht (LMW) heparine.

*NSAID's*: Vanwege de bijwerkingen is er geen plaats voor standaard behandeling met NSAID's.

## **Immunosuppressieve therapie**

### ***Initiële behandeling van MCD***

De KDIGO richtlijnen adviseren voor patiënten met MCD een standaardbehandeling met prednison. De bewijskracht is echter laag gezien het ontbreken van een goede randomized controlled trial (RCT) die aantoont dat behandeling met prednison de prognose verbetert. Met name de studies bij kinderen met MCD hebben laten zien dat de prognose is verbeterd sinds de introductie van steroïden als behandeling. Hoewel het bereiken van een complete remissie bij MCD de regel is, kan het bij volwassenen wel enige tijd duren. Daarom wordt geadviseerd om minimaal 16 weken te behandelen alvorens een patiënt als steroïdresistent te beschouwen. Het advies is om tenminste 4 weken te behandelen met de initiële startdosering van 1 mg/kg. Wij adviseren een termijn van minimaal 8 weken te hanteren. Op het moment dat een complete remissie is bereikt (en dus na minimaal 8 weken behandeling) kan worden gestart met afbouwen van de prednison, geleidelijk over een periode van 6 maanden. Indien geen complete remissie wordt bereikt moet een alternatieve diagnose worden overwogen.

### ***Initiële behandeling van primaire FSGS***

Ook de adviezen voor de behandeling van primaire FSGS zijn niet gebaseerd op RCT's. Retrospectieve studies laten zien dat behandeling met prednison monotherapie even effectief is in het induceren van een remissie als een combinatie van prednison met alkylerende middelen.[41, 79] Bij behandeling met prednison monotherapie is zowel de duur van de behandeling als de hoogte van de prednisondosering van belang voor het bereiken van een remissie.[41, 80] De mediane duur tot een remissie bedraagt bij de meeste studies 3-4 maanden. Het grootste deel van de remissies wordt binnen 6 maanden bereikt.[33, 36, 41, 60, 81, 82] Om een remissie te kunnen induceren moet voldoende lang (tot 4 maanden) met hoge dosis prednison (1 mg/kg/dag, maximaal 80 mg/dag) behandeld worden.[17] Indien na 4 maanden geen remissie is opgetreden wordt in de literatuur gesproken van steroïdresistentie.[83] Het is ook onze ervaring dat patiënten die een remissie bereiken, al in de eerste maanden na aanvang van de behandeling een daling van de proteïnurie laten zien. Indien na 4 maanden wel sprake is van een duidelijk effect (>50% daling van de proteïnurie) zonder remissie, kan worden overwogen om de behandeling met hoge dosis prednison te verlengen tot 6 maanden.[84, 85] Gezien de gegevens uit de literatuur lijkt langer dan 6

maanden behandelen met hoge dosis prednison niet zinvol en is er sprake van steroïdresistentie.

Voor patiënten met een gedeeltelijke response op steroïden zijn er een aantal mogelijkheden: ofwel toevoegen van een calcineurineremmer, ofwel gebruik van een ander immunosuppressief schema zoals de combinatie MMF + prednison. Ons inziens behoort ook toepassing van cyclofosfamide, of gebruik van azathioprine, of zelfs pulsen methylprednisolon tot de mogelijke opties.

### ***Behandeling bij recidieven en steroïdafhankelijkheid***

Bij zowel MCD als FSGS treden na remissie vaak recidieven op. FSGS recidiveert bij iets minder dan de helft van de behandelde patiënten.[18, 33, 36, 41, 60, 61, 79] Het is niet bekend welk percentage van de patiënten al tijdens het afbouwen van de prednison een recidief krijgt (steroïdafhankelijkheid). Indien er sprake is van een recidief, langere tijd na het staken van de behandeling (> 6 maanden) kan opnieuw prednison gegeven worden.[86] Bij steroïdafhankelijkheid of snel optreden van recidieven is het van belang om een stabielere remissie te induceren. Uit de beperkte gegevens in de literatuur blijkt dat zowel cyclofosfamide als ciclosporine bij de meeste patiënten een nieuwe remissie induceren.[31, 41, 79, 87, 88] Een nadeel van ciclosporine is het frequent optreden van recidieven na staken van de behandeling, daarentegen gaat behandeling met cyclofosfamide vaak gepaard met een afname van het aantal recidieven.[41, 79, 87, 89] Bij steroïdafhankelijkheid of frequente recidieven lijkt toevoegen van cyclofosfamide aan de behandeling met prednison de meest stabiele remissies te geven.

Een alternatief voor ciclosporine is tacrolimus in combinatie met een lage dosis prednison.[90]

De optimale behandeling van een vroeg recidief is nooit onderzocht, maar dit kan waarschijnlijk het beste behandeld worden alsof er sprake is van een frequent recidief.

De gebruikelijke behandelingsschema's staan weergegeven in tabel 3.

### ***Behandeling bij steroïdresistentie***

Bij steroïdresistentie is behandeling met ciclosporine in combinatie met een lage dosis prednison effectiever dan behandeling met alkylerende medicatie, met een gemiddeld remissiepercentage van 40% versus 11%.[31, 41, 43, 60, 61, 87, 91-97] Het grootste deel

van de remissies werd binnen 2-4 maanden na aanvang van de behandeling met ciclosporine bereikt. Het is onwaarschijnlijk dat na 6 maanden behandeling nog een remissie optreedt.[87, 98, 99] Na staken van de behandeling met ciclosporine ontstaat bij 60-80% van de patiënten een recidief.[43, 91] Ondanks het hoge recidiefpercentage resulteert behandeling met ciclosporine toch in een betere renale overleving.[43]

Het grote aantal recidieven kan mogelijk beperkt worden door de behandeling met ciclosporine, na het bereiken van een remissie, nog 1 jaar te continueren en vervolgens langzaam af te bouwen.[83, 86] Een ander nadeel van ciclosporine is de nefrotoxiciteit.[100] Langdurig gebruik (> 12 maanden) kan gepaard met een significante toename van tubulo-interstitiële fibrose. [83, 101, 102] Daarnaast zijn er aanwijzingen dat behandeling met ciclosporine gepaard kan gaan met progressie van de FSGS laesies.[83] Nefrotoxiciteit kan klinisch moeilijk te herkennen zijn, aangezien het serumkreatinine vaak stabiel blijft ondanks structurele beschadiging.[83, 103, 104] De nefrotoxiciteit lijkt met name te correleren met het percentage sclerotische glomeruli in de biopsie voorafgaand aan de ciclosporinebehandeling, met de ciclosporinedosis (> 5,5 mg/kg/dag) en met het serumkreatinine voorafgaande aan de behandeling.[83] Derhalve dient de dosering ciclosporine < 5,5 mg/kg/dag te zijn en dient behandeling met ciclosporine beperkt te worden tot patiënten met een kreatinineklaring > 60 ml/min.[43, 87, 89] De gebruikelijke dosering van ciclosporine is 3-5 mg/kg/dag. In het algemeen wordt de dosering aangepast op geleide van de proteïnurie.

Een observationele studie van Segarra et al. laat zien dat tacrolimus mogelijk als alternatief van ciclosporine gebruikt kan worden.[105] Deze groep behandelde 25 nefrotische patiënten met een cyclosporineafhankelijke of cyclosporineresistente FSGS met tacrolimus in combinatie met een lage dosis prednison. Na 6 maanden bereikten alle patiënten in de ciclosporineafhankelijke groep (n=5) een complete remissie. In de groep met cyclosporineresistente FSGS (n=20) bereikte 60% van de patiënten een complete of partiële remissie. Na 6 maanden werd de therapie gestopt en ontwikkelde 76% een recidief. Meer studies zijn nodig om de waarde van tacrolimus te onderzoeken.

De plaats van mycofenolaat mofetil (MMF) bij steroïdresistente FSGS is nog onduidelijk. Behandeling met MMF lijkt bij patiënten met therapieresistente FSGS de proteïnurie te verminderen, maar niet te resulteren in een complete remissie.[106] Een recente RCT vergeleek de effectiviteit van 12 maanden ciclosporine met een combinatie van MMF en dexamethason. Na 12 maanden werd geen statistisch significant verschil gevonden in complete of partiële remissie tussen beide groepen. Steroïdresistentie werd in deze studie gedefinieerd als het niet bereiken van een complete remissie na slechts 4 weken prednisonbehandeling. Aangezien de mediane duur tot een remissie bij prednison monotherapie in de meeste studies 3-4 maanden bedraagt, is de kans groot dat een deel van de geïncludeerde patiënten met prednison alsnog een remissie zou hebben bereikt.

Het effect van de MMF kan door de combinatie met dexamethason dus niet goed bepaald worden. Daarnaast had deze studie onvoldoende power.[10, 107]

Vooralsnog ontbreekt bewijs voor de effectiviteit van MMF monotherapie en andere mogelijke therapeutische opties zoals rapamycine, PPAR $\gamma$  agonisten en plasmaferese. Er is voor deze opties op dit moment dan ook geen plaats in de behandelingsadviezen.

### **Aanvullende behandeling secundaire FSGS**

Indien mogelijk moet de oorzakelijke factor worden behandeld of weggenomen.

Bij ernstige obesitas kan gewichtsverlies (>10% afname van BMI) een even sterke daling van de proteïnurie bewerkstelligen als een ACEi.[108]

Behandeling met highly active antiretroviral therapy (HAART) kan bij HIV geassocieerde FSGS de achteruitgang van de nierfunctie vertragen.[109] In 2005 is een klein aantal patiënten beschreven met FSGS secundair aan een multipel myeloom.[110] Behandeling van het multipole myeloom ging gepaard met een remissie of een duidelijke afname van de proteïnurie.

Er zijn weinig gegevens over de effectiviteit van immunosuppressiva bij patiënten met secundaire FSGS. De rol van corticosteroiden in combinatie met HAART bij HIV geassocieerde FSGS is onduidelijk. Een aantal kleine studies suggereert dat behandeling met corticosteroiden naast een afname van de proteïnurie ook een verbetering van de nierfunctie geeft.[111, 112] In de groep behandeld met corticosteroiden werden vaak (infectieuze) complicaties gezien en langdurige ziekenhuisopname. Daarnaast werd niet gecorrigeerd voor behandeling met ACEi en type anti-retrovirale therapie.[112] Gezien het grote risico op infecties wordt geadviseerd om behandeling met corticosteroiden alleen te overwegen bij een hoog CD4 getal en snelle achteruitgang van de nierfunctie.

Secundaire FSGS veroorzaakt door genetische afwijkingen reageert niet op corticosteroiden.[53, 113-115] Een uitzondering vormen mogelijk patiënten met een heterozygote mutatie in het podocine gen.[116] Bij FSGS veroorzaakt door genetische defecten kan behandeling met calcineurineremmers worden overwogen, omdat naast een immunosuppressieve werking, calcineurineremmers ook een stabiliserende werking op de podocyt lijken te hebben.[117]

Bij andere secundaire oorzaken, zoals obesitas kan immunosuppressieve medicatie de onderliggende aandoening zelfs verergeren en de progressie van de nierinsufficiëntie versnellen.



## Tabel 1a. Oorzaken MCD

---

Primaire (idiopathische) MCD

Secundaire MCD\*

1. Medicatie
  - A. Non steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)<sup>†</sup>
  - B. D-penicillamine
  - C. Tiopronine
  - D. Interferon
  - E. Lithium
  - F. Goud
  - G. Paramethadion
  - H. Kwik
2. Maligniteit
  - A. Lymfoom (Hodgkin/non Hodgkin)<sup>†</sup>
  - B. Leukemie
  - C. Mesothelioom
  - D. Thymoom
  - E. Carcinoom (colon, pancreas, prostaat, long, nier)
  - F. Nefroblastoom
  - G. Waldenstrom
  - H. Ziekte van Kimura
3. Infecties
  - A. Syphilis
  - B. HIV<sup>†</sup>
  - C. Schistosoma
4. Overige aandoeningen
  - A. Dermatitis herpetiformis
  - B. Obesitas
  - C. Stamcel transplantatie
  - D. SLE
5. Allergische reactie
  - A. Bijensteek

---

\*Voor de meeste aandoeningen vermeld onder secundaire MCD geldt dat er een associatie is gevonden, hetgeen niet wil zeggen dat er altijd een direct causaal verband is.

<sup>†</sup>Meest voorkomende oorzaken.

**Tabel 1b. Oorzaken FSGS**


---

 Primaire (idiopathische) FSGS

Secundaire FSGS

1. Familiaal
  - A. Mutaties in  $\alpha$ -actinine 4
  - B. Mutaties in podocine
  - C. Mutaties in WT-1
  - D. Mutaties in CD2-associated protein
  - E. Mutaties in nefrine
  - F. Mitochondriële mutaties
  - G. Mutaties TRCP 6
  - H. Mutaties inverted formin 2
  - I. Mutaties MYO1E
  - J. Mutaties SCARB2/LIMP2
2. Virus geassocieerd
  - A. HIV-geassocieerde nefropathie
  - B. Parvovirus B19
3. Medicatie
  - A. Heroïne-nefropathie
  - B. Interferon- $\alpha$
  - C. Lithium
  - D. Pamidronaat (intraveneus)
  - E. Anabole steroïden
4. Overbelasting van nefronen
  - 4.1 Bij verminderd aantal nefronen
    - A. Oligomeganefronie
    - B. Unilaterale agenesie nier
    - C. Nierdysplasie
    - D. Corticale necrose
    - E. Refluxnefropathie
    - F. Nefrectomie
    - G. Chronische transplantaatnefropathie
    - H. Elke nierziekte die aanleiding geeft tot afname van het aantal functionerende nefronen
  - 4.2 Bij initieel normaal aantal nefronen
    - A. Diabetes mellitus
    - B. Hypertensie
    - C. (Atherosclerotische) nierarteriestenose
    - D. Obesitas
    - E. Cyanotische congenitale hartziekten
    - F. Sikkelcel anemie
    - G. Multipole myeloom/ MGUS\*
5. Maligniteit, met name lymfoom
6. Niet-specifiek patroon van FSGS bij onderliggende glomerulaire aandoeningen
  - A. Focale proliferatieve glomerulonefritis (IgA nefropathie, lupus nefritis, pauci-immuun glomerulonefritis)
  - B. Erfelijke nefritis
  - C. Diabetische nefropathie
  - D. Hypertensieve arterionefrosclerose
  - E. Membraneuze glomerulopathie
  - F. Trombotische microangiopathie

---

 \* Monoclonal gammopathy of undetermined significance

**Tabel 2. Histologische varianten van FSGS**

Subtype	Kenmerken	Exclusie criteria
FSGS (NOS)	Tenminste 1 glomerulus met obliteratie van het capillaire lumen door segmentale toename van matrix Er mag sprake zijn van een collaps van de glomerulaire capillaire wand zonder hyperplasie van de erboven liggende podocyten	Perihilaire, cellulaire, tip en collaberende variant uitsluiten
Perihilaire variant	Tenminste 1 glomerulus met perihilaire hyalinose, met of zonder sclerose In > 50% van de glomeruli met segmentale laesies moet sprake zijn van perihilaire sclerose en/of hyalinose	Cellulaire, tip en collaberende variant uitsluiten
Cellulaire variant	Tenminste 1 glomerulus met afsluiting van het capillaire lumen door segmentale endocapillaire hypercellulariteit met of zonder schuimcellen en kernfragmentatie	Tip en collaberende variant uitsluiten
Tip variant	Tenminste 1 segmentale laesie in het tip (urinepool) gebied van de glomerulus (=buitenste 25% van de capillaire kluwen nabij de origo van de proximale tubulus) De urinepool moet geïdentificeerd worden in de laesie Er moet een adhesie of versmelting van de podocyten met de pariëtale of tubulaire cellen zijn ter plaatse van het tubulaire lumen	Collaberende en perihilaire variant uitsluiten
Collaberende variant	Ten minste 1 glomerulus met segmentale of globale collaps en hypertrofie of hyperplasie van de erboven liggende podocyten	Geen

NOS=not otherwise specified

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

#### Initiële behandeling

prednison <sup>*</sup>	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 steroidafhankelijkheid (schema 1 of schema 2)

##### Schema 1

prednison <sup>*</sup>	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 <sup>†‡</sup>	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 kinderwens 2 maanden.
------------------------------	--

##### Schema 2

ciclosporine <sup>§**</sup>	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 <sup>*††</sup>	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)
--------------------------	--

#### Behandeling laat optredend recidief

Voor de behandeling van laat optredende recidieven wordt geadviseerd om het behandelingschema van de initiële behandeling te hanteren.

#### Behandeling steroidresistentie

Ciclosporine <sup>§**</sup>	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
-----------------------------	--

of

Tacrolimus	0,05-0,1 mg/kg/dag: verdeeld over 2 giften/dag (streefwaarden: 5-10 ng/ml) In geval van remissie: zie ciclosporine
------------	---

#### Ciclosporine of tacrolimus i.c.m.:

prednison <sup>*</sup>	0,15 mg/kg/dag gedurende 4-6 maanden; aansluitend in 4-8 weken afbouwen
------------------------	---

<sup>\*</sup> Ulcusproylaxe met H<sub>2</sub>-antagonist (geen cimetidine ivm invloed op kreatininesecretie) of protonpompremmer

<sup>†</sup> overweeg pneumocystis carinii pneumonie proylaxe met cotrimoxazol 1 dd 480 mg.

<sup>‡</sup> dosisaanpassing cyclofosfamide:

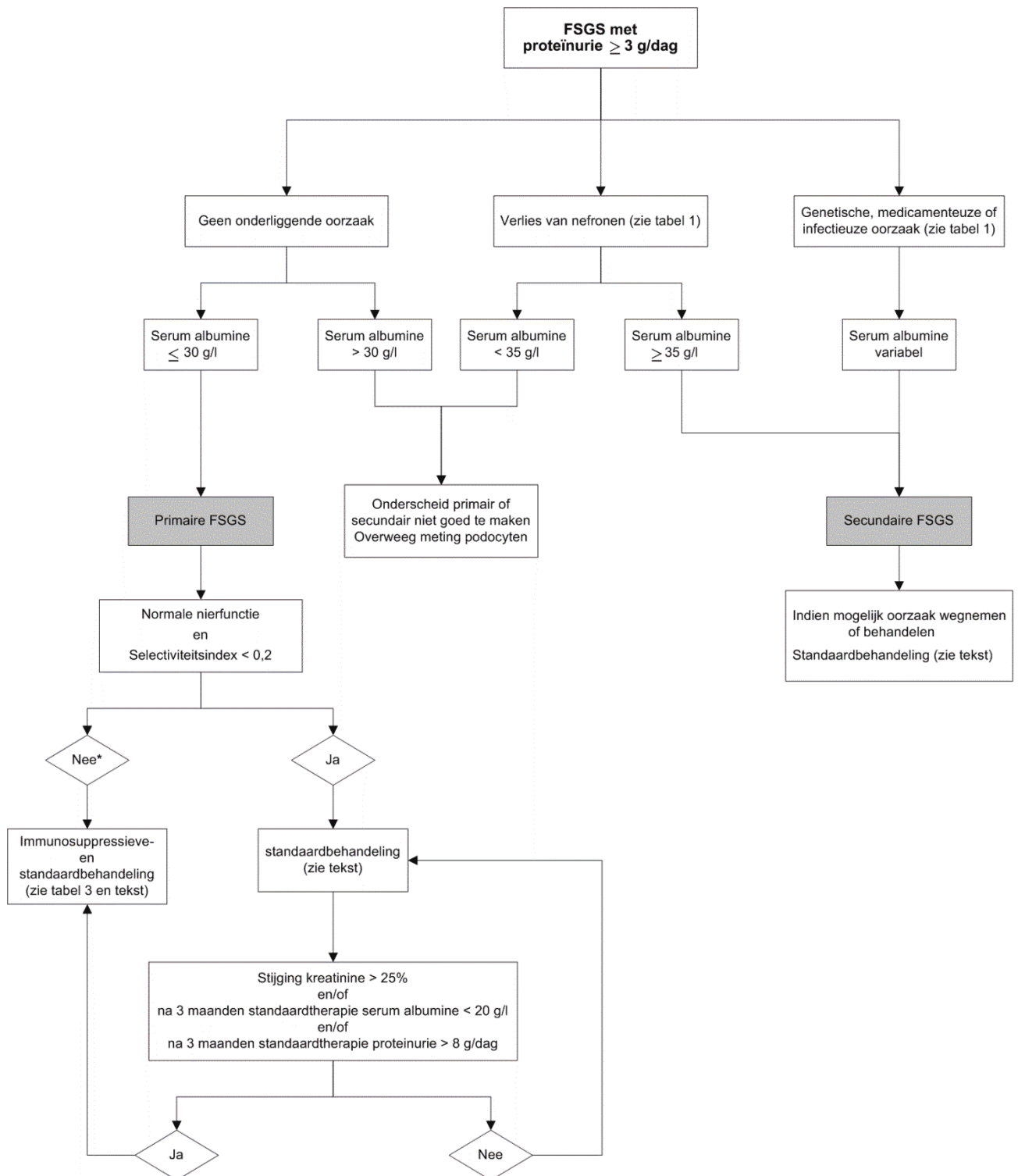
- bij kinderwens kan maar eenmalig cyclofosfamide gegeven worden met een maximale dosis van 168 mg/kg
- leukopenie < 4,0\*10<sup>9</sup>/l of trombopenie < 100\*10<sup>9</sup>/l: dosisreductie 50%
- leukopenie < 3,0\*10<sup>9</sup>/l of trombopenie < 75\*10<sup>9</sup>/l: stop cyclofosfamide tot herstel van leukocyten en trombocyten is opgetreden, vervolgens wordt cyclofosfamide hervat in dosering die 50 mg lager ligt dan oorspronkelijke dosis.
- Maximale cumulatieve dosis van cyclofosfamide is 120-180mg/kg.

<sup>§</sup> dosisaanpassing ciclosporine: dosering met 25-50% verlagen indien tijdens behandeling: >30% stijging serum kreatinine t.o.v. uitgangswaarde; kalium > 6 mmol/l; verdubbeling van serum transaminasen, alkalische fosfatase, bilirubine of gammaglutamyltranspeptidase; refractaire hypertensie (> 140/95 mmHg). Indien na 2 weken geen normalisatie dosering opnieuw met 25-50% verlagen. Indien na 2 weken opnieuw geen verbetering, behandeling met ciclosporine staken.

<sup>\*\*</sup> Aanbevolen wordt om behandeling met ciclosporine te beperken tot patiënten met een ECC > 60 ml/min

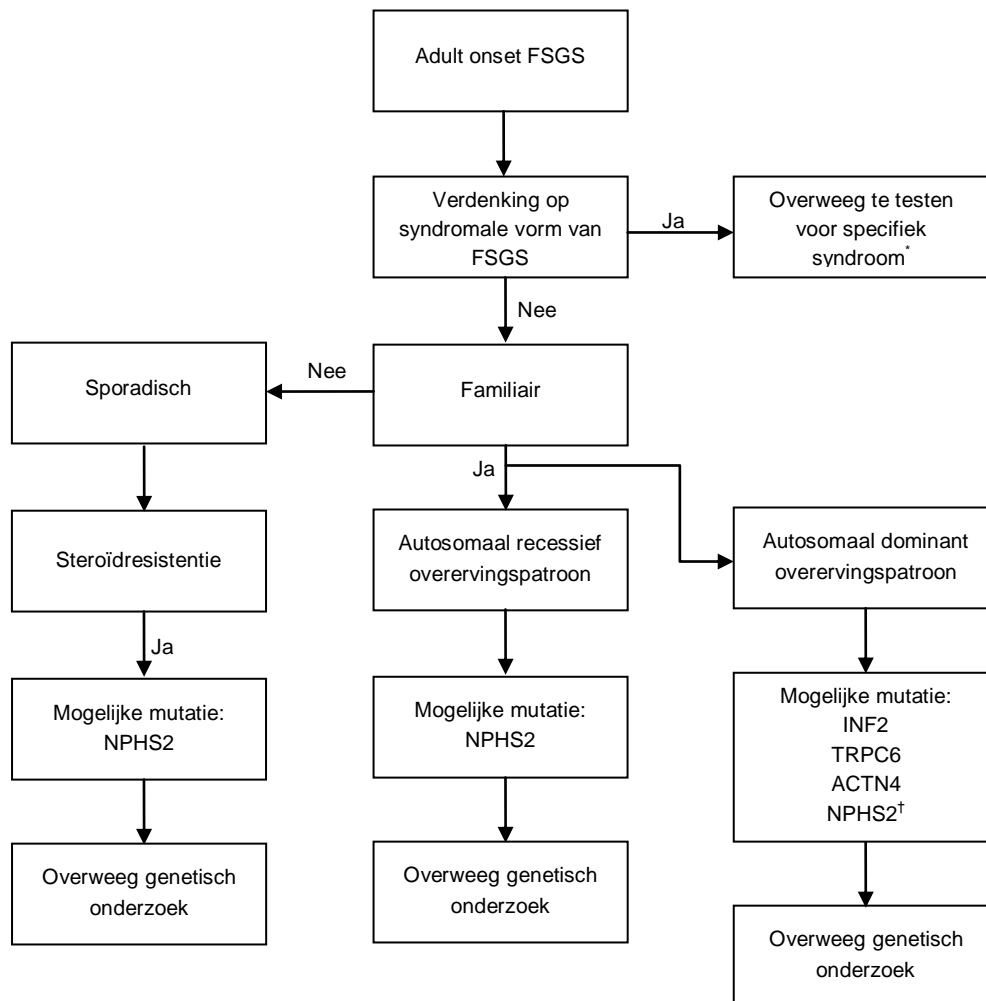
<sup>††</sup> Het lijkt waarschijnlijk dat continueren van een lage dosering prednison de kans op een recidief kan verminderen. Het advies is om de dosering van prednison geleidelijk te verminderen op geleide van de proteïnurie. Gestreefd wordt naar een zo laag mogelijk onderhoudsdosis van de calcineurineremmer en de prednison, mede afhankelijk van de door een patiënt ervaren bijwerkingen.

**Figuur 1. Algoritme voor diagnostiek en behandeling bij focale segmentale glomerulosclerose met proteïnurie  $\geq 3$  g/dag**



\* Deze patiënten komen in principe in aanmerking voor behandeling met prednison, al kan ook hier kortdurend het effect van de standaardbehandeling afgewacht worden.

**Figuur 2. Algoritme voor genetisch onderzoek**



\* Mutaties die syndromaal voorkomen zijn o.a. mitochondriële mutaties; WT-1; INF-2; LAMB2; ITGB4; CD151; SCARB2; LMX1b; MYH9.

† Een mutatie in NPHS2 kan lijken op een dominant overervingspatroon door de combinatie van een heterozygote mutatie in NPHS2 i.c.m. de variant R229Q (normale variant bij ongeveer 2% van de bevolking aanwezig).

Originele figuur is eerder gepubliceerd in NDT [58]

## Referenties

1. Coggins, C.H., *Adult minimal change nephropathy: experience of the collaborative study of glomerular disease*. Trans Am Clin Climatol Assoc, 1986. **97**: p. 18-26.
2. Gellermann, J., J.H. Ehrich, and U. Querfeld, *Sequential maintenance therapy with cyclosporin A and mycophenolate mofetil for sustained remission of childhood steroid-resistant nephrotic syndrome*. Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(5): p. 1970-8.
3. Haas, M., et al., *Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997*. Am J Kidney Dis, 1997. **30**(5): p. 621-31.
4. van Paassen, P., et al., *Signs and symptoms of thin basement membrane nephropathy: a prospective regional study on primary glomerular disease-The Limburg Renal Registry*. Kidney Int, 2004. **66**(3): p. 909-13.
5. D'Agati, V., *Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis*. Semin Nephrol, 2003. **23**(2): p. 117-34.
6. Ishimoto, T., et al., *Toll-like receptor 3 ligand, polyIC, induces proteinuria and glomerular CD80, and increases urinary CD80 in mice*. Nephrol Dial Transplant, 2012.
7. Glasscock, R.J., *Secondary minimal change disease*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18 Suppl 6**: p. vi52-8.
8. Cameron, J.S., *The enigma of focal segmental glomerulosclerosis*. Kidney Int Suppl, 1996. **57**: p. S119-31.
9. D'Agati, V.D., et al., *Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal*. Am J Kidney Dis, 2004. **43**(2): p. 368-82.
10. Deegens, J.K. and J.F. Wetzels, *Immunosuppressive treatment of focal segmental glomerulosclerosis: lessons from a randomized controlled trial*. Kidney Int, 2011. **80**(8): p. 798-801.
11. Savin, V.J., et al., *Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis*. N Engl J Med, 1996. **334**(14): p. 878-83.
12. Dantal, J., et al., *Effect of plasma protein adsorption on protein excretion in kidney-transplant recipients with recurrent nephrotic syndrome*. N Engl J Med, 1994. **330**(1): p. 7-14.
13. Artero, M.L., et al., *Plasmapheresis reduces proteinuria and serum capacity to injure glomeruli in patients with recurrent focal glomerulosclerosis*. Am J Kidney Dis, 1994. **23**(4): p. 574-81.
14. Schwartz, M.M., *The role of podocyte injury in the pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis*. Ren Fail, 2000. **22**(6): p. 663-84.
15. Wei, C., et al., *Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis*. Nat Med, 2011. **17**(8): p. 952-60.

16. Maas, R.J., J.F. Wetzels, and J.K. Deegens, *Serum-soluble urokinase receptor concentration in primary FSGS*. *Kidney Int*, 2012. **81**(10): p. 1043-4.
17. Korbet, S.M., *Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis*. *Semin Nephrol*, 2003. **23**(2): p. 219-28.
18. Chun, M.J., et al., *Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants*. *J Am Soc Nephrol*, 2004. **15**(8): p. 2169-77.
19. Detwiler, R.K., et al., *Collapsing glomerulopathy: a clinically and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis*. *Kidney Int*, 1994. **45**(5): p. 1416-24.
20. Howie, A.J. and D.B. Brewer, *Further studies on the glomerular tip lesion: early and late stages and life table analysis*. *J Pathol*, 1985. **147**(4): p. 245-55.
21. Valeri, A., et al., *Idiopathic collapsing focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study*. *Kidney Int*, 1996. **50**(5): p. 1734-46.
22. Deegens, J.K., et al., *Podocyte foot process effacement as a diagnostic tool in focal segmental glomerulosclerosis*. *Kidney Int*, 2008. **74**(12): p. 1568-76.
23. Braden, G.L., et al., *Changing incidence of glomerular diseases in adults*. *Am J Kidney Dis*, 2000. **35**(5): p. 878-83.
24. Tiebosch, A.T., et al., *Epidemiology of idiopathic glomerular disease: a prospective study*. *Kidney Int*, 1987. **32**(1): p. 112-6.
25. Pontier, P.J. and T.G. Patel, *Racial differences in the prevalence and presentation of glomerular disease in adults*. *Clin Nephrol*, 1994. **42**(2): p. 79-84.
26. Korbet, S.M., et al., *The racial prevalence of glomerular lesions in nephrotic adults*. *Am J Kidney Dis*, 1996. **27**(5): p. 647-51.
27. Waldman, M., et al., *Adult minimal-change disease: clinical characteristics, treatment, and outcomes*. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007. **2**(3): p. 445-53.
28. Nolasco, F., et al., *Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up*. *Kidney Int*, 1986. **29**(6): p. 1215-23.
29. Korbet, S.M., M.M. Schwartz, and E.J. Lewis, *Minimal-change glomerulopathy of adulthood*. *Am J Nephrol*, 1988. **8**(4): p. 291-7.
30. Tse, K.C., et al., *Idiopathic minimal change nephrotic syndrome in older adults: steroid responsiveness and pattern of relapses*. *Nephrol Dial Transplant*, 2003. **18**(7): p. 1316-20.
31. Cameron, J.S., et al., *The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis*. *Clin Nephrol*, 1978. **10**(6): p. 213-8.
32. Velosa, J.A., et al., *Significance of proteinuria on the outcome of renal function in patients with focal segmental glomerulosclerosis*. *Mayo Clin Proc*, 1983. **58**(9): p. 568-77.



33. Korbet, S.M., M.M. Schwartz, and E.J. Lewis, *The prognosis of focal segmental glomerular sclerosis of adulthood*. Medicine (Baltimore), 1986. **65**(5): p. 304-11.
34. Brown, C.B., et al., *Focal segmental glomerulosclerosis with rapid decline in renal function ("malignant FSGS")*. Clin Nephrol, 1978. **10**(2): p. 51-61.
35. Beaufrils, H., et al., *Focal glomerulosclerosis: natural history and treatment. A report of 70 cases*. Nephron, 1978. **21**(2): p. 75-85.
36. Rydel, J.J., et al., *Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment*. Am J Kidney Dis, 1995. **25**(4): p. 534-42.
37. Korbet, S.M., *Clinical picture and outcome of primary focal segmental glomerulosclerosis*. Nephrol Dial Transplant, 1999. **14 Suppl 3**: p. 68-73.
38. Wehrmann, M., et al., *Long-term prognosis of focal sclerosing glomerulonephritis. An analysis of 250 cases with particular regard to tubulointerstitial changes*. Clin Nephrol, 1990. **33**(3): p. 115-22.
39. Schwartz, M.M., et al., *Primary focal segmental glomerular sclerosis in adults: prognostic value of histologic variants*. Am J Kidney Dis, 1995. **25**(6): p. 845-52.
40. Schwartz, M.M., et al., *Focal segmental glomerulosclerosis: prognostic implications of the cellular lesion*. J Am Soc Nephrol, 1999. **10**(9): p. 1900-7.
41. Ponticelli, C., et al., *Can prolonged treatment improve the prognosis in adults with focal segmental glomerulosclerosis?* Am J Kidney Dis, 1999. **34**(4): p. 618-25.
42. Pei, Y., et al., *Evidence suggesting under-treatment in adults with idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. Regional Glomerulonephritis Registry Study*. Am J Med, 1987. **82**(5): p. 938-44.
43. Cattaran, D.C., et al., *A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. North America Nephrotic Syndrome Study Group*. Kidney Int, 1999. **56**(6): p. 2220-6.
44. Troyanov, S., et al., *Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission*. Kidney Int, 2004. **66**(3): p. 1199-205.
45. Bazzi, C., et al., *Fractional excretion of IgG predicts renal outcome and response to therapy in primary focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study*. Am J Kidney Dis, 2003. **41**(2): p. 328-35.
46. Praga, M., et al., *Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration*. Am J Kidney Dis, 1999. **33**(1): p. 52-8.
47. Praga, M., et al., *Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis*. Nephrol Dial Transplant, 2001. **16**(9): p. 1790-8.
48. Llach, F., C. Descoedres, and S.G. Massry, *Heroin associated nephropathy: clinical and histological studies in 19 patients*. Clin Nephrol, 1979. **11**(1): p. 7-12.
49. Cunningham, E.E., et al., *Heroin nephropathy. A clinicopathologic and epidemiologic study*. Am J Med, 1980. **68**(1): p. 47-53.

50. Markowitz, G.S., et al., *Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(6): p. 1164-72.
51. Shah, M., et al., *Interferon-alpha-associated focal segmental glomerulosclerosis with massive proteinuria in patients with chronic myeloid leukemia following high dose chemotherapy*. Cancer, 1998. **83**(9): p. 1938-46.
52. Bremer, C.T., et al., *Interferon-alpha-induced focal segmental glomerulosclerosis in chronic myelogenous leukemia: a case report and review of the literature*. Am J Clin Oncol, 2003. **26**(3): p. 262-4.
53. Boute, N., et al., *NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome*. Nat Genet, 2000. **24**(4): p. 349-54.
54. Kaplan, J.M., et al., *Mutations in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis*. Nat Genet, 2000. **24**(3): p. 251-6.
55. Rao, T.K., et al., *Associated focal and segmental glomerulosclerosis in the acquired immunodeficiency syndrome*. N Engl J Med, 1984. **310**(11): p. 669-73.
56. Kambham, N., et al., *Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic*. Kidney Int, 2001. **59**(4): p. 1498-509.
57. Barisoni, L., Szabolcs, M., Ward, L., et al., *Visceral epithelial cell alterations in focal segmental glomerulosclerosis*. Mod Pathol, 1994. **7**(157A).
58. Rood, I.M., J.K. Deegens, and J.F. Wetzels, *Genetic causes of focal segmental glomerulosclerosis: implications for clinical practice*. Nephrol Dial Transplant, 2012. **27**(3): p. 882-90.
59. Mak, S.K., C.D. Short, and N.P. Mallick, *Long-term outcome of adult-onset minimal-change nephropathy*. Nephrol Dial Transplant, 1996. **11**(11): p. 2192-201.
60. Cattran, D.C. and P. Rao, *Long-term outcome in children and adults with classic focal segmental glomerulosclerosis*. Am J Kidney Dis, 1998. **32**(1): p. 72-9.
61. Alexopoulos, E., et al., *Factors influencing the course and the response to treatment in primary focal segmental glomerulosclerosis*. Nephrol Dial Transplant, 2000. **15**(9): p. 1348-56.
62. Deegens, J.K., et al., *Idiopathic focal segmental glomerulosclerosis: a favourable prognosis in untreated patients?* Neth J Med, 2005. **63**(10): p. 393-8.
63. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 279–335.*
64. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease.*
65. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. . Kidney Int Suppl, 2013. 3: p. 1-150.*

66. NfN Richtlijn voor de behandeling van patiënten met Chronische Nierschade, 2009: <http://www.nefro.nl/home/richtlijnen/richtlijnen/chronische-nierschade-2009>. Available from: <http://www.nefro.nl/home/richtlijnen/richtlijnen/chronische-nierschade-2009>.
67. Mann, J.F., et al., *Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial*. Lancet, 2008. **372**(9638): p. 547-53.
68. Jafar, T.H., et al., *Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis*. Ann Intern Med, 2003. **139**(4): p. 244-52.
69. Cadnapaphornchai, M.A., et al., *The nephrotic syndrome: pathogenesis and treatment of edema formation and secondary complications*. Pediatr Nephrol, 2013.
70. Baigent, C., et al., *The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial*. Lancet, 2011. **377**(9784): p. 2181-92.
71. Pedrini, M.T., et al., *The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis*. Ann Intern Med, 1996. **124**(7): p. 627-32.
72. Kasiske, B.L., et al., *A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function*. Am J Kidney Dis, 1998. **31**(6): p. 954-61.
73. Giordano, M., et al., *Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients*. Kidney Int, 2001. **60**(1): p. 235-42.
74. Barbour, S.J., et al., *Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis*. Kidney Int, 2012. **81**(2): p. 190-5.
75. Bellomo, R. and R.C. Atkins, *Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted?* Nephron, 1993. **63**(3): p. 249-54.
76. Trew, P.A., et al., *Renal vein thrombosis in membranous glomerulonephropathy: incidence and association*. Medicine (Baltimore), 1978. **57**(1): p. 69-82.
77. Llach, F., S. Papper, and S.G. Massry, *The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic*. Am J Med, 1980. **69**(6): p. 819-27.
78. Bernard, D.B., *Extrarenal complications of the nephrotic syndrome*. Kidney Int, 1988. **33**(6): p. 1184-202.
79. Banfi, G., et al., *The impact of prolonged immunosuppression on the outcome of idiopathic focal-segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in adults. A collaborative retrospective study*. Clin Nephrol, 1991. **36**(2): p. 53-9.
80. Pokhariyal, S., et al., *Duration of optimal therapy for idiopathic focal segmental glomerulosclerosis*. J Nephrol, 2003. **16**(5): p. 691-6.
81. Nagai, R., D.C. Cattran, and Y. Pei, *Steroid therapy and prognosis of focal segmental glomerulosclerosis in the elderly*. Clin Nephrol, 1994. **42**(1): p. 18-21.

82. Agarwal, S.K., et al., *Idiopathic adult focal segmental glomerulosclerosis: a clinicopathological study and response to steroid*. Nephron, 1993. **63**(2): p. 168-71.
83. Meyrier, A., et al., *Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome*. Collaborative Group of the Societe de Nephrologie. Kidney Int, 1994. **45**(5): p. 1446-56.
84. Burgess, E., *Management of focal segmental glomerulosclerosis: evidence-based recommendations*. Kidney Int Suppl, 1999. **70**: p. S26-32.
85. Cameron, J.S., *Focal segmental glomerulosclerosis in adults*. Nephrol Dial Transplant, 2003. **18 Suppl 6**: p. vi45-51.
86. Korbet, S.M., *Treatment of primary focal segmental glomerulosclerosis*. Kidney Int, 2002. **62**(6): p. 2301-10.
87. Meyrier, A., M.C. Condamin, and D. Broneer, *Treatment of adult idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A: minimal-change disease and focal-segmental glomerulosclerosis*. Collaborative Group of the French Society of Nephrology. Clin Nephrol, 1991. **35 Suppl 1**: p. S37-42.
88. Lee, H.Y., et al., *The efficacy of cyclosporine A in adult nephrotic syndrome with minimal change disease and focal-segmental glomerulosclerosis: a multicenter study in Korea*. Clin Nephrol, 1995. **43**(6): p. 375-81.
89. Ponticelli, C., et al., *A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome*. Kidney Int, 1993. **43**(6): p. 1377-84.
90. Ren, H., et al., *Tacrolimus versus Cyclophosphamide in Steroid-Dependent or Steroid-Resistant Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Randomized Controlled Trial*. Am J Nephrol, 2013. **37**(1): p. 84-90.
91. Ponticelli, C., et al., *Cyclosporin versus cyclophosphamide for patients with steroid-dependent and frequently relapsing idiopathic nephrotic syndrome: a multicentre randomized controlled trial*. Nephrol Dial Transplant, 1993. **8**(12): p. 1326-32.
92. Lim, V.S., R. Sibley, and B. Spargo, *Adult lipoid nephrosis: clinicopathological correlations*. Ann Intern Med, 1974. **81**(3): p. 314-20.
93. Saint-Hillier, Y., et al., *Focal and segmental hyalinosis*. Adv Nephrol Necker Hosp, 1975. **5**: p. 67-88.
94. Maher, E.R., et al., *Cyclosporin in the treatment of steroid-responsive and steroid-resistant nephrotic syndrome in adults*. Nephrol Dial Transplant, 1988. **3**(6): p. 728-32.
95. Ittel, T.H., et al., *Long-term cyclosporine A treatment in adults with minimal change nephrotic syndrome or focal segmental glomerulosclerosis*. Clin Nephrol, 1995. **44**(3): p. 156-62.
96. Walker, R.G. and P. Kincaid-Smith, *The effect of treatment of corticosteroid-resistant idiopathic (primary) focal and segmental hyalinosis and sclerosis (focal glomerulosclerosis) with cyclosporin*. Nephron, 1990. **54**(2): p. 117-21.

97. Tarshish, P., et al., *Cyclophosphamide does not benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis. A report of the International Study of Kidney Disease in Children.* *Pediatr Nephrol*, 1996. **10**(5): p. 590-3.
98. Meyrier, A., *Treatment of nephrotic syndrome with cyclosporin A. What remains in 1994?* *Nephrol Dial Transplant*, 1994. **9**(6): p. 596-8.
99. Ghiggeri, G.M., et al., *Cyclosporine in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome: an open-label, nonrandomized, retrospective study.* *Clin Ther*, 2004. **26**(9): p. 1411-8.
100. Myers, B.D., et al., *Cyclosporine-associated chronic nephropathy.* *N Engl J Med*, 1984. **311**(11): p. 699-705.
101. Melocoton, T.L., et al., *Long-term cyclosporine A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome.* *Am J Kidney Dis*, 1991. **18**(5): p. 583-8.
102. Habib, R. and P. Niaudet, *Comparison between pre- and posttreatment renal biopsies in children receiving ciclosporine for idiopathic nephrosis.* *Clin Nephrol*, 1994. **42**(3): p. 141-6.
103. Niaudet, P., M. Broyer, and R. Habib, *Treatment of idiopathic nephrotic syndrome with cyclosporin A in children.* *Clin Nephrol*, 1991. **35 Suppl 1**: p. S31-6.
104. *Niaudet P, Broyer M, Habib R: Evaluation of nephrotoxicity by sequential biopsies in 38 children with idiopathic nephrosis treated with cyclosporin A. Kidney Int 37:A260, 1990.*
105. Segarra, A., et al., *Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or -dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up.* *Nephrol Dial Transplant*, 2002. **17**(4): p. 655-62.
106. Cattran, D.C., et al., *Mycophenolate mofetil in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis.* *Clin Nephrol*, 2004. **62**(6): p. 405-11.
107. Gipson, D.S., et al., *Clinical trial of focal segmental glomerulosclerosis in children and young adults.* *Kidney Int*, 2011. **80**(8): p. 868-78.
108. Praga, M., et al., *Effects of body-weight loss and captopril treatment on proteinuria associated with obesity.* *Nephron*, 1995. **70**(1): p. 35-41.
109. Szczech, L.A., et al., *Protease inhibitors are associated with a slowed progression of HIV-related renal diseases.* *Clin Nephrol*, 2002. **57**(5): p. 336-41.
110. Dingli, D., et al., *Focal and segmental glomerulosclerosis and plasma cell proliferative disorders.* *Am J Kidney Dis*, 2005. **46**(2): p. 278-82.
111. Smith, M.C., et al., *Prednisone improves renal function and proteinuria in human immunodeficiency virus-associated nephropathy.* *Am J Med*, 1996. **101**(1): p. 41-8.
112. Eustace, J.A., et al., *Cohort study of the treatment of severe HIV-associated nephropathy with corticosteroids.* *Kidney Int*, 2000. **58**(3): p. 1253-60.

113. Ruf, R.G., et al., *Patients with mutations in NPHS2 (podocin) do not respond to standard steroid treatment of nephrotic syndrome*. J Am Soc Nephrol, 2004. **15**(3): p. 722-32.
114. Frishberg, Y., et al., *Mutations in NPHS2 encoding podocin are a prevalent cause of steroid-resistant nephrotic syndrome among Israeli-Arab children*. J Am Soc Nephrol, 2002. **13**(2): p. 400-5.
115. Fuchshuber, A., et al., *Clinical and genetic evaluation of familial steroid-responsive nephrotic syndrome in childhood*. J Am Soc Nephrol, 2001. **12**(2): p. 374-8.
116. Caridi, G., et al., *Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations*. J Am Soc Nephrol, 2003. **14**(5): p. 1278-86.
117. Faul, C., et al., *The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A*. Nat Med, 2008. **14**(9): p. 931-8.