

**Behandeling en Diagnostiek van IgA nefropathie:
de vertaling van de KDIGO richtlijn naar de praktijk**

**Nederlandse federatie voor Nefrologie
november 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

Behandeling en Diagnostiek van IgA nefropathie:

de vertaling van de KDIGO richtlijn naar de praktijk.....	1
Voorwoord	3
KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis met commentaar	4
Inleiding	8
Etiologie.....	8
Pathogenese.....	8
Pathologie.....	9
Epidemiologie	10
Klinische presentatie van IgA nefropathie	10
Risicofactoren en prognose	11
Diagnostiek.....	14
Behandeling IgA nefropathie.....	15
Standaardbehandeling.....	15
Immunosuppressieve medicatie.....	17
Aanvullende behandeling IgA nefropathie.....	19
Behandeling van specifieke groepen	21
Toekomst.....	23
Bijlagen.....	25
Tabel 1. Behandelingsadviezen bij volwassen patiënten met IgA nefropathie.....	25
Tabel 2. Oxford Classificatie ⁷²	26
Tabel 3. Standaardbehandeling	28
Figuur 1. Algoritme behandeling IgA nefropathie bij patiënten zonder nefrotisch syndroom en zonder snel progressieve glomerulonefritis	28
Figuur 2. Algoritme behandeling IgA nefropathie met nefrotisch syndroom.....	29
Referenties	30

Behandeling en Diagnostiek van IgA nefropathie: de vertaling van de KDIGO richtlijn naar de praktijk.

Voorwoord

Deze tekst vervangt de richtlijn “Behandeling en Diagnostiek van IgA nefropathie” uit 2006.

De richtlijn uit 2006 omvatte door een Nederlandse werkgroep opgestelde evidence based richtlijnen voor de behandeling en diagnostiek van IgA nefropathie. In 2012 zijn de KDIGO richtlijnen voor glomerulaire ziekten gepubliceerd, met daarin opgenomen adviezen voor de behandeling van patiënten met een IgA nefropathie. Een samenvatting van de officiële KDIGO richtlijntekst met daaraan toegevoegd additioneel commentaar is als inleiding 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 voor de dagelijkse praktijk, en geeft waar nodig aanvullende adviezen voor de diagnostiek en behandeling van volwassen patiënten met een IgA nefropathie ter ondersteuning van de dagelijkse nefrologische praktijkvoering.

Betekenis van deze adviezen

Deze adviezen zijn bedoeld als een leidraad bij de behandeling van patiënten met bekende, gediagnostiseerde IgA nefropathie. 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. A.Bech, 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 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 2012, Suppl. 2: 139–274. (hoofdstuk 10, pagina 209-217)
http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf

Chapter 10. Immunoglobulin A nephropathy

10.1: Initial evaluation including assessment of risk of progressive kidney disease

10.1.1: Assess all patients with biopsy-proven IgAN for secondary causes of IgAN. (Not Graded)

10.1.2: Assess the risk of progression in all cases by evaluation of proteinuria, blood pressure, and eGFR at the time of diagnosis and during follow-up. (Not Graded)

10.1.3: Pathological features may be used to assess prognosis. (Not Graded)

commentaar: IgA nefropathie is geassocieerd met aandoeningen zoals coeliakie, dermatitis herpetiformis en inflammatoire darmziekten. Veel patiënten met IgA nefropathie hebben een anamnese van huidpurpura in het verleden, als uiting van Henoch Schönlein purpura (HSP). In het algemeen geldt dat voor de behandeling van de glomerulonefritis geen verschil wordt gemaakt tussen HSP en IgA nefropathie.

Er bestaan geen goede gevalideerde markers voor progressie. Berthoux heeft een simpele risicoscore gevalideerd. Deze risicoscore (0-3) is gebaseerd op de aanwezigheid van proteïnurie (< of > 1 gram), hypertensie (140/90 mm Hg) en een globale histologische score (GOS gebaseerd op combinatie van afwijkingen aan de vaten de glomeruli, het interstitium; score 0-20). Met deze relatief simpele score is de prognose redelijk te voorspellen.

Er is een nieuwe prognostische pathologische classificatie ontwikkeld voor IgA nefropathie. Deze Oxford Classificatie (voor uitleg zie Nederlandse tekst) lijkt voorspellend te zijn voor de prognose, maar op dit moment is onduidelijk of deze indeling een onafhankelijk voorspellende waarde heeft.

10.2: Antiproteinuric and antihypertensive therapy

10.2.1: We recommend long-term ACE-I or ARB treatment when proteinuria is >1 g/d, with up-titration of the drug depending on blood pressure. (1B)

10.2.2: We suggest ACE-I or ARB treatment if proteinuria is between 0.5 to 1 g/d. (2D)

10.2.3: We suggest the ACE-I or ARB be titrated upwards as far as tolerated to achieve proteinuria <1 g/d. (2C)

10.2.4: In IgAN, use blood pressure treatment goals of <130/80mmHg in patients with proteinuria <1 g/d, and <125/75mmHg when initial proteinuria is >1 g/d (see Chapter 2). (Not Graded)

commentaar: Het is aangetoond dat ACE-remmers de progressie van IgA- nefropathie, en van elke andere proteïnurische glomerulonefritis remmen. De prognose van patiënten met een proteïnurie van minder dan één gram tijdens follow-up is goed, daarom is er onvoldoende hard bewijs voor de noodzaak tot behandeling met ACE-remmers bij patiënten met een proteïnurie van 0,5 – 1 gram. Naar verwachting zal bij dit soort patiënten toch progressie optreden zij het langzaam, daarom adviseert de richtlijn ook patiënten met een proteïnurie tussen de 0,5 en 1,0 gram te behandelen. Recente, niet gepubliceerde, data uit

de "VALIGA" studie laten zien dat patiënten met een proteïnurie van 0,5-1,0 g/dag toch meer kans op progressie hebben. Deze data ondersteunen het advies. De COOPERATE studie toonde aan dat een combinatie van ACE en ARB meer effectief was. Inmiddels is deze studie bekritiseerd en teruggetrokken. Er is dus geen bewijs dat een combinatie van ACEi en ARB beter is. Anderzijds, bij de meestal jonge patiënten met IgA nefropathie is er ook onvoldoende reden voor angst dat deze combinatietherapie leidt tot een verhoogd cardiovasculair risico. In voorkomende gevallen kan een poging worden gedaan om bij proteïnurie > 1 g/dag deze te verminderen door aan de combinatie ACE+ diureticum een ARB of spironolacton toe te voegen.

10.3: Corticosteroids

10.3.1: We suggest that patients with persistent proteinuria ≥ 1 g/d, despite 3–6 months of optimized supportive care (including ACE-I or ARBs and blood pressure control), and GFR >50 ml/min per 1.73m^2 , receive a 6-month course of corticosteroid therapy. (2C)

commentaar: Drie grote studies hebben aangetoond dat prednison progressie van nierfalen voorkomt en de proteïnurie meer verlaagt dan placebo. In deze studies werden patiënten niet (Pozzi) behandeld met ACE-remmer, ofwel werden alle patiënten behandeld met de combinatie prednison + ACE-remmer en vergeleken met een controlegroep die alleen een ACE-remmer kreeg.

Het huidige voorstel voor de behandeling van patiënten met IgA nefropathie gaat er van uit dat alle patiënten allereerst worden behandeld met een ACE-remmer, alleen die patiënten die een persisterende proteïnurie hebben worden additioneel behandeld met prednison. Geen van de genoemde RCT's had een vergelijkbare studie-opzet. Dit verklaart de lage bewijskracht (2C). Het lijkt onwaarschijnlijk dat prednison geen effect heeft als dit later wordt toegevoegd aan een ACE-remmer, het advies verdient o.i dan ook een sterkere steun. Het effect van prednison is niet meer aantoonbaar indien er sprake is van een duidelijk verlaagde eGFR.

10.4: Immunosuppressive agents (cyclophosphamide, azathioprine, MMF, cyclosporine)

10.4.1: We suggest not treating with corticosteroids combined with cyclophosphamide or azathioprine in IgAN patients (unless there is crescentic IgAN with rapidly deteriorating kidney function; see Recommendation 10.6.3). (2D)

10.4.2: We suggest not using immunosuppressive therapy in patients with GFR <30 ml/min per 1.73m^2 unless there is crescentic IgAN with rapidly deteriorating kidney function (see Section 10.6). (2C)

10.4.3: We suggest not using MMF in IgAN. (2C)

commentaar: Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van azathioprine, cyclofosfamide of MMF bij de behandeling van IgA nefropathie. Het ontbreken van bewijs betekent echter o.i. niet dat deze behandeling niet effectief zou kunnen zijn. De studie van Ballardie toonde aan dat cyclofosfamide progressie remt. Deze studie is bekritiseerd vanwege het kleine aantal patiënten, en het ontbreken van de huidige standaard conservatieve therapie. Belangrijk is wel te vermelden dat de inclusie voor deze studie gebaseerd was op een klinisch criterium (15% daling eGFR in 1 jaar) en niet op het percentage crescents. Er zijn niet-gecontroleerde studies die suggereren dat behandeling mogelijk wel effect heeft. In de RCT's met azathioprine en cyclofosfamide werd geen effect gezien, maar de overall prognose in de niet behandelde groep was dan ook erg goed (5 jaars survival 89% resp. 88%.) MMF bleek niet effectief in twee studies, maar Tang et al vonden wel significante verschillen t.o.v. placebo.

Alles overziend komen wij tot de volgende conclusie: patiënten met IgA nefropathie en nierinsufficiëntie dienen niet zonder meer met immunosuppressieve therapie te worden

behandeld. Maar in geval van ernstige proteïnurie en duidelijke nierfunctiestoornis kan aanvullende behandeling met immunosuppressie worden overwogen.

Bij patiënten met een IgA nefropathie en een serumkreatinine > 265 µmol/l (eGFR < 30 ml/min) is meestal sprake van een point of no return. In deze fase is behandeling in het algemeen niet zinvol. Behandeling kan worden overwogen indien er sprake is van een aangetoonde snelle daling van de eGFR of ernstige proteïnurie.

10.5: Other treatments

10.5.1: Fish oil treatment

10.5.1.1: We suggest using fish oil in the treatment of IgAN with persistent proteinuria ≥ 1 g/d, despite 3–6 months of optimized supportive care (including ACE-I or ARBs and blood pressure control). (2D)

10.5.2: Antiplatelet agents

10.5.2.1: We suggest not using antiplatelet agents to treat IgAN. (2C)

10.5.3: Tonsillectomy

10.5.3.1: We suggest that tonsillectomy not be performed for IgAN. (2C)

commentaar: Er is veel discussie geweest over het nut van visolie. De studies zijn niet conclusief. De opinie van de werkgroep wisselde tussen ontraden vanwege gebrek aan evidence dan wel aanraden vanwege miniem bewijs, en het feit dat dit middel niet schadelijk is. Er zijn geen goede redenen voor gebruik van anticoagulantia, evenmin voor routinematige tonsillectomie.

10.6: Atypical forms of IgAN

10.6.1: MCD with mesangial IgA deposits

10.6.1.1: We recommend treatment as for MCD (see Chapter 5) in nephritic patients showing pathological findings of MCD with mesangial IgA deposits on kidney biopsy. (2B)

commentaar: De aanwezigheid van alleen IgA deposities is onvoldoende voor de diagnose IgA nefropathie. Patiënten met een nefrotisch syndroom met in de LM geen afwijkingen en in de IF IgA deposities dienen daarom beschouwd te worden als minimal change disease. Er is discussie over de betekenis van IgA deposities bij FSGS. De pathologen onderscheiden een vorm van IgA met FSGS. Als er geen mesangiale proliferatie is, dan lijkt het evenzeer mogelijk dat er sprake is van FSGS met toevallig IgA deposities.

10.6.2: AKI associated with macroscopic hematuria

10.6.2.1: Perform a repeat kidney biopsy in IgAN patients with AKI associated with macroscopic hematuria if, after 5 days from the onset of kidney function worsening, there is no improvement. (Not Graded)

10.6.2.2: We suggest general supportive care for AKI in IgAN, with a kidney biopsy performed during an episode of macroscopic hematuria showing only ATN and intratubular erythrocyte casts. (2C)

commentaar: Macroscopische hematurie komt vaak voor en gaat gepaard met een acute stijging van het serumkreatinine. In dit soort situaties moet de diagnose AKI door hematurie worden overwogen. Een afwachtend beleid is dan gerechtvaardigd. Als de AKI te lang bestaat moet men bedacht zijn op andere complicaties o.a. een extracapillaire glomerulonefritis.

Belangrijk is te zorgen voor adequate hydratatie.

10.6.3: Crescentic IgAN

10.6.3.1: Define crescentic IgAN as IgAN with crescents in more than

50% of glomeruli in the renal biopsy with rapidly progressive**renal deterioration. (Not Graded)****10.6.3.2: We suggest the use of steroids and cyclophosphamide in patients with IgAN and rapidly progressive crescentic IgAN, analogous to the treatment of ANCA vasculitis (see Chapter 13). (2D)**

commentaar: Indien een patiënt met IgA nefropathie zich presenteert met een acute nierinsufficiëntie en extracapillaire proliferatie in > 50% van de glomeruli, dan is de behandeling conform de behandeling voor extracapillaire glomerulonefritis in het kader van een vasculitis.

NB. Extracapillaire proliferatie in 10-20% van de glomeruli komt vaak voor en is geen reden voor onmiddellijke immunosuppressieve therapie.

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
A	High	We are confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
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
C	Low	The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
D	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
Level 1 "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.
Level 2 "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

IgA nefropathie, ook wel ziekte van Berger genoemd, is voor het eerst beschreven in 1968.¹ Het is de meest voorkomende vorm van glomerulonefritis bij volwassenen.^{2,3} IgA nefropathie wordt gekenmerkt door de prominente aanwezigheid van mesangiale IgA deposities in combinatie met mesangiale celproliferatie, mesangiale C3 deposities en het bestaan van hematurie. Belangrijk is dat de aanwezigheid van alleen IgA deposities niet betekent dat er ook sprake is van een IgA nefropathie. In Japan heeft bijvoorbeeld 16% van de donornieren mesangiale IgA deposities maar slechts 1.6% daadwerkelijk een mesangiale proliferatie met zowel IgA als C3 deposities.⁴ Het beloop van IgA nefropathie is variabel, van een niet progressieve ziekte tot het ontwikkelen van een terminale nierinsufficiëntie.^{5,6} Dit wordt deels verklaard door verschillen in gebruikte definitie, het routinematig screenen van urine en het beleid t.o.v. nierbiopsie.

Etiologie

Het overgrote deel van de patiënten heeft de primaire, idiopathische vorm van IgA nefropathie. IgA nefropathie wordt ook bij 63% van de patiënten met de ziekte van Henoch-Schönlein aangetroffen.⁷ De ziekte van Henoch-Schönlein wordt vaak beschouwd als een systemische vorm van primaire IgA nefropathie.^{8,9} Daarnaast zijn er een groot aantal aandoeningen geassocieerd met IgA nefropathie (secundaire vormen). Bij levercirrose, coeliakie en HIV komen bijvoorbeeld glomerulaire IgA deposities vaak voor. Vermoed wordt dat bij levercirrose de verwijdering van galactosedeficiënt IgA1 door Kupffer cellen in de lever gestoord is waardoor er toename is van serumspiegels van galactosedeficiënt IgA1 dat neerslaat in het mesangium.¹⁰ Deze renale IgA deposities leiden echter zelden tot klinische symptomen.^{11,12} Andere ziekten die soms gepaard gaan met IgA nefropathie zijn dermatitis herpetiformis, seronegatieve artritis, kleincellig carcinoom, lymfoproliferatieve ziekte, gedissemineerde tuberculose, bronchiolitis obliterans en inflammatoire darmziekten.^{13,14} Bij deze secundaire vormen is de behandeling soms anders dan bij de primaire vorm. Bij coeliakiepatiënten met klinische verschijnselen vermindert bijvoorbeeld een glutenvrij dieet de hematurie en proteïnurie.¹⁵

Pathogenese

De precieze pathogenese van primaire IgA nefropathie is onbekend. Er lijkt sprake te zijn van een multi-hit-model met 4 belangrijke hits: afwijkende glycosylatie van IgA1 (vorming van

galactosedeficiënt IgA1), productie van antilichamen tegen galactosedeficiënt IgA1, vorming van immuuncomplexen door binding IgA1 met de antilichamen en accumulatie van de complexen in het glomerulaire mesangium met activatie van het complementsysteem.¹⁶ Op basis van de toegenomen kennis van deze pathofysiologische processen, zijn er meer specifieke diagnostische testen voor IgA nefropathie ontwikkeld. Zo zijn er studies gedaan naar de diagnostische waarde van de hoogte van galactosedeficiënt IgA1 in het serum. Dit heeft een sensitiviteit van 0.77 bij een specificiteit van 0.90.¹⁷ Bepaling van serum IgG specifiek tegen galactosedeficiënt IgA1 in het serum geeft een sensitiviteit van 0.88 bij een specificiteit van 0.95.¹⁸ Als laatste zijn de afwijkende IgA1-immuuncomplexen in de urine aangetoond bij uitsluitend patiënten met een IgA nefropathie.¹⁹ Deze resultaten moeten in validatiestudies worden bevestigd. Vooralsnog heeft nog geen test de klinische praktijk gehaald.

Genomewide Association Studies (GWAS) hebben aangetoond dat genetische factoren een rol spelen bij het ontstaan van IgA nefropathie. Interessant zijn de genetische factoren die de expressie van eerder genoemde hit-mechanismen beïnvloeden. Zo zijn er loci gevonden op genen betrokken bij de synthese van IgA1 (chromosoom 22q12.2), genen die coderen voor MHC en betrokken zijn bij antigen processing en de aanmaak van de antilichamen, en op genen coderend voor complementfunctie betrokken bij de activatie van het complementsysteem door het immuuncomplex (chromosoom 1q32).¹⁶ Er zijn meerdere families bekend waarin IgA nefropathie bij verschillende familieleden voorkomt.^{20,21,22}

Pathologie

Kenmerkend voor IgA nefropathie is een diffuse, vaak onregelmatige (granulaire) afzetting van IgA in het mesangium bij immunofluorescentieonderzoek.^{3,23} Met name bij ernstigere vormen van de ziekte, worden ook IgA deposities langs de glomerulaire capillaire wand aangetroffen.²⁴ Naast IgA, kunnen ook deposities van C3, properdine en factor H worden waargenomen.^{3,23,25} Daarentegen ontbreken C1q en C4. Aankleuring van C1q wijst eerder op een lupusnephritis.²⁴ Bij de meeste patiënten worden ook IgM en IgG neerslagen aangetroffen. Deze immunoglobulines kleuren echter minder sterk aan dan IgA.^{9,26} Een ander kenmerk van IgA nefropathie is een sterkere aankleuring van λ lichte ketens dan κ lichte ketens.^{24,27}

Bij elektronenmicroscopisch onderzoek is de aanwezigheid van elektronendichte neerslagen in het mesangium de meest kenmerkende bevinding. Deze neerslagen komen overeen met de neerslagen die worden gevonden bij immunofluorescentieonderzoek.²³ Het

lichtmicroscopisch beeld kan variëren van geen afwijkingen tot glomerulaire lisenecrose met extracapillaire proliferatie. Het meest kenmerkend is echter de mesangiale celproliferatie. Op basis van lichtmicroscopische afwijkingen zijn verschillende classificaties opgesteld.^{28,29} De diagnose IgA nefropathie kan niet gesteld worden indien in het nierbiopt alleen IgA deposities worden gevonden zonder glomerulaire afwijkingen bij lichtmicroscopisch onderzoek. Deze IgA deposities lijken geen klinische consequenties te hebben. Bij acute nierinsufficiëntie kunnen twee verschillende lichtmicroscopische patronen gezien worden: 1) een extracapillaire proliferatieve glomerulonefritis of 2) een acute tubulusnecrose met erythrocyten(cilinders) in de tubuli, meestal zonder acute glomerulaire beschadiging.^{30,31,32,33}

Epidemiologie

Primaire IgA nefropathie kan op elke leeftijd optreden, maar manifesteert zich vooral tussen het 20^e en 40^e jaar.^{34,35,36} De incidentie van IgA nefropathie wordt geschat op 15-40 gevallen per miljoen inwoners.^{37,38,39} Bij populatieonderzoek in Limburg kwam men tot een incidentie van 19 per miljoen inwoners.⁴⁰ Van de patiënten die beginnen met dialyse heeft tussen de 2 en 5% een IgA nefropathie. Van de patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan heeft 10% een IgA nefropathie als grondlijden. IgA nefropathie komt twee- tot zesmaal vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.^{41,42,43,44,45} Tevens blijkt IgA nefropathie vaker voor te komen bij blanken en Aziaten dan bij negroïden.^{46,47} Dit verschil is te verklaren door het verschillend voorkomen van de met IgA nefropathie geassocieerde genetische varianten.¹⁶

Klinische presentatie van IgA nefropathie

Bij 40-50% van de patiënten is macroscopische hematurie het eerste symptoom.^{48,49} Deze presentatie wordt vooral onder de 40 jaar gezien en gaat vaak gepaard met pijn in de flanken.⁴⁹⁻⁵² De macroscopische hematurie kan recidiverend optreden in aanvallen die meestal enkele dagen duren en vaak optreden direct in aansluiting aan een bovenste luchtweg- of gastro-intestinale infectie en soms na lichamelijke inspanning. Ongeveer 30-40% van de patiënten presenteert zich met asymptomatische microscopische hematurie, vaak gepaard gaande met proteïnurie.⁴⁹ Veel minder frequent presenteert de ziekte zich met een nefrotisch syndroom of een nierinsufficiëntie.^{41,53}

Risicofactoren en prognose

Het beloop van IgA nefropathie is zeer variabel en sterk afhankelijk van de klinische presentatie. Belangrijke prognostische factoren zijn proteïnurie, hypertensie, nierfunctiestoornis en histologische afwijkingen.

Proteïnurie

De mate van proteïnurie is de belangrijkste onafhankelijke risicofactor. Dit geldt niet alleen voor de baseline proteïnurie maar vooral ook voor de proteïnurie gedurende de follow-up (time average proteïnuria). Patiënten met een ernstige proteïnurie die een duidelijke afname laten zien van de proteïnurie hebben een betere prognose dan patiënten met een aanhoudend matige proteïnurie.⁵⁴ Hoewel er geen scherp afkappunt is, neemt de kans op nierfunctieverlies toe bij een persisterende proteïnurie > 1 g/dag.^{34,54,55,56,57,58,59,60} Een proteïnurie > 3 g/dag gaat bijvoorbeeld gepaard met een renale 10-jaars overleving van 40%.^{34, 57} Of de langetermijntuitkomsten van patiënten met een proteïnurie van 0.5-1 gram/dag verschillen van patiënten met een proteïnurie van <0.5 gram/dag is niet bekend. Naast de hoeveelheid proteïnurie is mogelijk ook het soort eiwit van belang. Oudere studies tonen dat een verhoogde uitscheiding van laagmoleculaire (LMW) eiwitten (vooral α 1-microglobuline) gecorreleerd is met een slechtere respons op behandeling en een grotere kans op nierfalen.^{61,62,63,64} Dit wordt echter niet bevestigd in een recentere Nederlandse studie.⁶⁵ Een verklaring zou kunnen zijn dat er bij de laatste studie gecorrigeerd is voor de hoeveelheid proteïnurie. Een andere verklaring zou kunnen zijn dat α 1-microglobuline alleen vroeg in het ziektebeloop, bij een goede nierfunctie, predictief is.

Hypertensie

Hypertensie is geassocieerd met een hogere mate van proteïnurie maar is ook een onafhankelijke risicofactor voor afname van de GFR.^{66,67}

Nierfunctie

Ook een verhoogd kreatinine bij presentatie is een risicofactor voor het ontwikkelen van een terminale nierinsufficiëntie. Het is nog onduidelijk of een verhoogd kreatinine ook daadwerkelijk een risicofactor is voor een snellere achteruitgang van de nierfunctie of dat nierfalen eerder bereikt wordt.^{68,69} De renale 10-jaars overleving bedraagt 80-90% bij patiënten met een serumkreatinine < 106 μ mol/l en slechts 20-30% bij patiënten met een serumkreatinine tussen 177-265 μ mol/l.³⁴ Desalniettemin blijkt dat een aantal patiënten met een matig gestoorde nierfunctie (130-180 μ mol/l) langdurig stabiel kan blijven, met name

indien er geen of weinig proteïnurie is.⁷⁰ Een serumkreatinine > 265 µmol/l wordt beschouwd als een “point of no return”. Vrijwel alle patiënten met een serumkreatinine > 265 µmol/l ontwikkelen uiteindelijk terminaal nierfalen, ook indien zij worden behandeld.^{70,71}

Histologie

Naast klinische factoren zijn er ook een aantal prognostisch ongunstige histologische afwijkingen. De recent beschreven histologische Oxford Classificatie benoemt een viertal onafhankelijke histologische risicofactoren: 1. mesangiale hypercellulariteit 2. segmentale glomerulosclerose 3. endocapillaire hypercellulariteit 4. tubulusatrofie of interstitiële fibrose.⁷² (tabel 2). Inmiddels zijn er meerdere validatiestudies uitgevoerd.^{73,74,75,76} Hieruit blijkt dat mesangiale hypercellulariteit een zwakke prognostische factor is maar dat segmentale glomerulosclerose, endocapillaire hypercellulariteit en tubulusatrofie of interstitiële fibrose wel onafhankelijke prognostische factoren zijn. Daarnaast lijkt extracapillaire proliferatie ook een prognostische factor te zijn.^{73,74,76} In één Europese studie verdween de prognostische waarde van de Oxford Classificatie in een multivariaat model met klinische factoren als nierfunctie.⁷⁴ De additieve waarde van de Oxford Classificatie naast het gebruik van klinische parameters bleek eveneens slechts beperkt in een Canadese studie.⁷⁶ De Aziatische studies daarentegen lijken de onafhankelijke waarde van de classificatie te bevestigen.^{74,75} Gelet op deze onduidelijkheid en met name de informatie van de Europese studie adviseren wij de Oxford Classificatie nog niet te gebruiken voor beleidsbepaling. In 2013 worden de resultaten van een grote Europese validatiestudie (VALIGA) verwacht.

Overige risicofactoren

Obesitas is een andere onafhankelijke risicofactor voor het ontwikkelen van een terminale nierinsufficiëntie waarbij gewichtsreductie resulteert in een significante afname van proteïnurie.^{77,78} Minder belangrijke klinische risicofactoren zijn een oudere leeftijd bij presentatie, mannelijk geslacht en de hoeveelheid erythrocyten in het sediment bij presentatie. Prognostisch gunstig is de aanwezigheid van macroscopische hematurie, waarschijnlijk omdat de ziekte in een vroeg stadium wordt gediagnosticeerd (lead-time bias).

Predictie

Bij een normale nierfunctie met enkel microscopische hematurie en geen proteïnurie of hypertensie is de kans op het ontwikkelen van een terminale nierinsufficiëntie erg klein (<5%).^{79,80} De kans op het ontwikkelen van een nierinsufficiëntie of achteruitgang van de nierfunctie ligt na 10-20 jaar tussen de 7-24%.^{80,81}

Voor patiënten met baseline hypertensie, proteïnurie > 1 gram en ernstige pathologische afwijkingen is er daarentegen na 10 en 20 jaar 29 resp. 64% kans op overlijden of het ontwikkelen van een terminale nierinsufficiëntie.⁷⁹ Berthoux heeft een simpele risicoscore ontwikkeld om de prognose te voorspellen op basis van de volgende factoren: hypertensie, proteïnurie en histologische afwijkingen.⁷⁹

Diagnostiek

Anamnese

Bij de anamnese zijn van belang:

- macroscopische hematurie
- hematurie gerelateerd aan infecties of lichamelijke inspanning
- maag/darmklachten
- gewrichtsklachten, huidafwijkingen
- doofheid (familiaire vorm)
- nierziekten in familie, hematurie bij andere familieleden
- alcoholgebruik.

Lichamelijk onderzoek

Bij het lichamelijk onderzoek moet worden gelet op:

- bloeddruk
- huidafwijkingen, leverstigmata
- gewrichten
- oedeem
- hepatomegalie
- ascites

Laboratorium

- Na, K, kreatinine, ureum, albumine, ALAT, ASAT, LD, totaal cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceriden, HDL-cholesterol, glucose, Hb/Ht,
- selectiviteitsindex bij een nefrotisch syndroom
- urinesediment op erythrocytencilinders en/of dysmorphe erythrocyten
- 24-uurs urine op eiwit, kreatinine
- Op indicatie HIV serologie, hepatitis B serologie

Radiologie

- Echo nieren

Behandeling IgA nefropathie

Bij de behandeling wordt onderscheid gemaakt tussen algemene symptomatische (standaard)therapie en specifieke immunosuppressieve therapie. Alle patiënten met IgA nefropathie komen in aanmerking voor de standaardbehandeling. De behandeling met immunosuppressieve therapie zou idealiter beperkt moeten worden tot met name patiënten die 6 maanden na starten van de standaardbehandeling nog steeds een proteïnurie van meer dan 1 g/dag hebben bij een goed gereguleerde bloeddruk.

Standaardbehandeling

Voor de standaardbehandeling van patiënten met IgA nefropathie wordt verwezen naar de NIV/NfN-richtlijn chronische nierschade en de KDIGO guidelines for CKD, blood pressure and anemia.⁸²⁻⁸⁵ Het spreekt vanzelf dat alle elementen van een dergelijke standaardtherapie ook van toepassing zijn op patiënten met IgA nefropathie.

De belangrijkste elementen worden hieronder samengevat:

Bloeddruk en proteïnurie: streef naar een proteïnurie < 0.5 gram/dag en een bloeddruk \leq 130/80 mmHg bij een proteïnurie < 1 g/dag en \leq 125/75 mmHg bij een proteïnurie > 1 g/dag. 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.^{83,86,87}

Nota bene: Sommige patiënten met IgA nefropathie 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

Hyperlipidemie. Bij patiënten met een CKD en eGFR < 45 ml/min/1.73m² is aangetoond dat behandeling met een statine cardiovasculaire events voorkomt.⁸⁸ 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 macro-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 serum albumine. Daarentegen leidt een lichte eiwitbeperking niet alleen tot een belangrijke daling van de proteïnurie maar ook tot een vertraging van het nierfunctieverlies.^{89,90,91} Geadviseerd wordt om bij een kreatinineklaring < 60 ml/min en/of nefrotisch syndroom een eiwitbeperking van 0,8 g eiwit/kg ideaalgewicht voor te schrijven.

Roken. Geadviseerd wordt om te stoppen met roken.

Anticoagulantia: Trombo-embolische complicaties treden vooral op bij patiënten met een nefrotisch syndroom op basis van een MN.⁹²⁻⁹⁶ Ook patiënten met een IgA nefropathie en een nefrotisch syndroom 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, vlieguren) Het verdient aanbeveling om bij het besluit tot tromboseprofylaxe 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 standaardbehandeling met NSAID's.

Immunosuppressieve medicatie

Corticosteroiden

Er zijn een aantal gerandomiseerde studies gedaan naar het effect van behandeling met corticosteroiden bij IgA nefropathie. Deze studies sluiten niet helemaal aan op de huidige standaardbehandeling waarbij primair met ACE-remmers wordt gestart.⁹⁷ De gunstige uitkomsten van meta-analyses berusten voornamelijk op de studies verricht door Pozzi et al., Manno et al. en Lv et al. In de studie van Pozzi et al. werd bij 86 volwassenen met een IgA nefropathie, een proteïnurie tussen 1 en 3,5 g/dag en een serumkreatinine < 133 µmol/l behandeling met een combinatie van i.v. methylprednisolon en oraal prednison vergeleken met supportieve behandeling.⁹⁸ Na 5 jaar follow-up was de renale overleving, gedefinieerd als 50% en 100% stijging van het serumkreatinine, significant beter in de groep behandeld met corticosteroiden. Ook daalde in de behandelde groep de proteïnurie met meer dan 60%, terwijl deze in de controlegroep niet veranderde. De gemiddelde bloeddruk lag met 135/85 mmHg hoger dan de huidige streefwaarde van 125/75 mmHg bij een proteïnurie > 1 g/dag. Daarnaast werden slechts 12 van de 86 patiënten behandeld met een ACEi. Later werd door dezelfde auteurs gerapporteerd dat de gunstige effecten op de nierfunctie en proteïnurie ook na 10 jaar follow-up nog aanwezig zijn.¹³³ In de studie van Manno et al. werden 97 patiënten met een proteïnurie > 1 gram/dag en een GFR > 50 ml/min gerandomiseerd voor behandeling met 6 maanden oraal prednison i.c.m. ramipril of ramipril monotherapie. Na 96 maanden was de daling van GFR 0.6 ml/min in de prednisongroep i.p.v. 6 ml/min in de controlegroep en was er een verbetering van de proteïnurie.⁹⁹ Lv et al. randomiseerden 63 patiënten met een proteïnurie > 1 gram/dag en een GFR > 30 ml/min voor oraal prednison en cilazapril of cilazapril monotherapie. Na een follow-up van 48 maanden verlaagde therapie met corticosteroiden het percentage patiënten met een 50% toename van serumkreatinine van 24% naar 3%.¹⁰⁰ Een beperking van beide laatste studies is dat de ACE-remmers 1 maand voor inclusie werden gestaakt en tegelijk met de corticosteroiden werden herstart.

Samenvattend tonen deze studies dat primaire behandeling met steroïden in combinatie met ACE-remmers bij patiënten met een niet-nefrotische proteïnurie en een relatief normale nierfunctie (kreatinineklaring > 50 ml/min of serumkreatinine < 133 µmol/l) de proteïnurie vermindert en de renale overleving verbetert. Er zijn echter geen studies die het effect laten zien van toevoegen van steroïden nadat ACE-remmers geen of te weinig effect hebben

gehad. Dit verklaart de lage bewijskracht voor toepassing van corticosteroiden in de KDIGO richtlijn (2C). Wij vinden het bewijs voldoende om behandeling met corticosteroiden te adviseren bij patiënten met IgA nefropathie en een redelijke nierfunctie, die na 6 maanden behandeling met standaardtherapie een proteïnurie van meer dan 1 gram/dag houden.

Er zijn geen studies die het effect van corticosteroiden bij forse proteïnurie en een (chronisch) verminderde nierfunctie aantonen. De behandeling van deze groep van patiënten is een punt van discussie (zie verder).

Ciclosporine

Ciclosporine is slechts in één gerandomiseerde studie onderzocht.¹⁰¹ Gedurende 12 weken werden 19 patiënten behandeld met ciclosporine of placebo. De proteïnurie daalde significant tijdens behandeling met ciclosporine. De behandeling ging echter ook gepaard met een significante daling van de kreatinineklaring. Na staken van de ciclosporine herstelde de nierfunctie maar recidiveerde de proteïnurie. Hoewel ciclosporine de proteïnurie verlaagt, wordt het gebruik ervan sterk beperkt door de nefrotoxiciteit. Er is geen bewijs voor effectiviteit op renale eindpunten.

Alkylerende medicatie.

Er is geen bewijs dat behandeling van IgA nefropathie met cyclofosfamide zonder corticosteroiden zinvol is. Er is ook geen bewijs dat toevoegen van cyclofosfamide aan prednison zinvol is bij patiënten met een goede nierfunctie of een goede prognose.^{102,103,104} Bij patiënten met een snelle achteruitgang van de nierfunctie en een proteïnurie van > 1 gram/dag is in de studie van Ballardie et al. wel een goed resultaat gerapporteerd. Zij laten zien dat behandeling met cyclofosfamide gevolgd door azathioprine in combinatie met prednison bij deze patiënten resulteert in een significant betere renale overleving.¹⁰⁵ Hoewel het slechts één prospectieve studie betreft valt te overwegen om patiënten met een gestoorde nierfunctie en een snelle achteruitgang van de nierfunctie (> 15% stijging van het kreatinine in 1 jaar en een proteïnurie van > 1 gram/dag) te behandelen met een combinatie van prednison en cyclofosfamide, gevolgd door azathioprine.¹⁰⁵ Voor behandeling met azathioprine zonder corticosteroiden ontbreekt het bewijs. Het toevoegen van azathioprine aan alleen prednison lijkt eveneens niet zinvol.¹⁰⁶ Een recente trial toont geen verbetering van de nierfunctie maar wel een toename van bijwerkingen bij toevoegen van azathioprine aan corticosteroiden.¹⁰⁷ De prognose van de controlegroep in deze laatste studie was wel erg goed (5-jaars renale overleving van 89%) en meer dan de helft van de patiënten gebruikte geen ACE-remmers bij de start van de studie.

Mycofenolaat mofetil

Behandeling met mycofenolaat mofetil (MMF) is in verschillende prospectieve studies onderzocht. Twee studies konden geen voordeel van mycofenolaat mofetil aantonen ten opzichte van placebo.^{108,109} In één studie werd een afname gevonden van de proteïnurie op de korte termijn, maar dit verschil verdween na 2 jaar. Na 6 jaar was er wel een duidelijk verschil in het aantal patiënten met een terminale nierinsufficiëntie.¹¹⁰ Op dit moment is er nog geen plaats voor mycofenolaat mofetil bij de behandeling van IgA nefropathie.

Aanvullende behandeling IgA nefropathie*Visolie*

Visolie bevat veel omega(ω)-3 vetzuren, die in staat zijn om arachidonzuur uit de celwand te verdrijven. Arachidonzuur kan in het lichaam worden omgezet in zogenoemde eicosanoïden: prostaglandinen, tromboxanen, hydroxyvetzuren en leukotriënen.^{111,112} Toediening van ω -3-vetzuren verstoort dit proces en leidt tot vorming van biologisch minder effectieve eicosanoïden.¹¹³ Op deze wijze zouden ω -3-vetzuren kunnen bijdragen aan een afname van de trombocytenaggregatie en de glomerulaire en interstitiële ontsteking.

In 1984 rapporteerde Hamazaki et al. dat behandeling met visolie de nierfunctie bij patiënten met IgA nefropathie stabiliseerde. Sindsdien zijn er meerdere gerandomiseerde onderzoeken gepubliceerd met tegenstrijdige uitkomsten.^{50,114,115} De studies die wel een effect lieten zien zijn van Donadio, Alexopoulos en Ferraro.^{116,117,118} Deze studies toonden verbeteringen van de proteïnurie en vertraging van de nierfunctieverslechtering met 1-2 ml/min/jaar. Een hogere dosering dan 3.3 gram/dag lijkt hierbij geen meerwaarde te hebben.¹¹⁶ De grootste studie werd verricht bij patiënten met een gemiddelde proteïnurie van 2 g/dag en een serumkreatinine < 265 μ mol/l.⁵⁰ Vergeleken met placebo (olijfolie) vertraagde behandeling met visolie (gedurende 2 jaar) de achteruitgang in nierfunctie. Opmerkelijk genoeg werd geen afname van de proteïnurie gevonden. De studie is bekritiseerd vanwege een ongewoon snelle achteruitgang van de nierfunctie in de placebogroep. Een mogelijke verklaring hiervoor is de grotere proteïnurie in de placebogroep bij aanvang van de studie. Het effect van visolie lijkt ook 6 jaar na aanvang van de behandeling nog aanwezig te zijn.¹¹⁹ Nadere analyse van de resultaten laat echter zien dat het gunstige effect veroorzaakt wordt door een betere renale overleving in de eerste twee jaren na aanvang van de behandeling. Na 2 jaar is het aantal patiënten met een verdubbeling van het serumkreatinine in beide groepen gelijk. Deze gegevens suggereren dat visolie het ontstaan van terminaal nierfalen vertraagt maar niet kan voorkomen. Er zijn echter ook twee RCT's gepubliceerd die geen effect laten zien van het gebruik van visolie.^{114,115}

Indien geen andere effectieve behandelingen beschikbaar zijn kan het beperkte en mogelijke voordeel relevant zijn voor de patiënt. Dit geldt met name voor patiënten met langzaam progressieve nierinsufficiëntie (serumkreatinine 133-265 $\mu\text{mol/l}$ en stijging serumkreatinine < 15% per jaar), waarbij alleen ACE-remmers enig effect lijken te hebben. Op dit moment wordt visolie niet vergoed door de ziektekostenverzekering.

De belangrijkste bijwerking is een visachtige nasmaak in de mond. Daarnaast kunnen visolie-supplementen oprispingen en een lichte misselijkheid veroorzaken. Dit kan deels worden voorkomen door inname tijdens de maaltijd of vlak voor het naar bed gaan. Bij patiënten met astma die overgevoelig zijn voor acetylsalicylzuur, kan bij het gebruik van visolie een exacerbatie optreden. Verder kan de bloedingstijd door het gebruik van visolie-supplementen worden verlengd. In de verrichte studies werd echter geen nadelig effect op de hemostase gevonden.^{50,119}

Anticoagulantia en/of trombocytenuitremmers

Aziatische studies hebben de effectiviteit onderzocht van behandeling met trombocytenuitremmers in combinatie met lage dosis orale anticoagulantia. De bevindingen van twee prospectieve gerandomiseerde studies met dipyridamol in combinatie met orale anticoagulantia zijn niet consistent.^{120,121} Eén studie kon geen effect aantonen, terwijl in de andere studie het serumkreatinine stabiliseerde gedurende behandeling met dipyridamol en orale anticoagulantia. Gezien deze tegenstrijdige bevindingen en het ontbreken van Europese studies is er geen plaats voor een dergelijke behandeling.

Tonsillectomie

Ook de rol van tonsillectomie bij de behandeling van IgA nefropathie is controversieel. Er is gesupponeerd dat de tonsillen een rol spelen bij de initiatie en progressie van IgA nefropathie. Verschillende ongecontroleerde studies tonen aan dat tonsillectomie gepaard gaat met een remissie van de proteïnurie en hematurie.¹²²⁻¹²⁵ Daarentegen lijkt de achteruitgang in nierfunctie niet beïnvloed te worden door tonsillectomie.¹²⁵⁻¹²⁷ Slechts één retrospectieve studie vond een betere renale overleving na tonsillectomie.¹²⁸ Tonsillectomie wordt daarom niet geadviseerd als behandeling voor IgA nefropathie.

Behandeling van specifieke groepen

Nefrotisch syndroom

Het nefrotisch syndroom komt weinig frequent voor bij IgA nefropathie. Bij patiënten met een nefrotisch syndroom en minimale histologische afwijkingen bij lichtmicroscopie lijkt behandeling met prednison een remissie te kunnen induceren.¹²⁹ Waarschijnlijk is er hierbij vooral sprake van een minimal change nefropathie met IgA deposities als epifenomeen. Patiënten met ernstigere glomerulaire afwijkingen lijken geen baat te hebben bij kortdurende behandeling met prednison.¹²⁹ Indien naast IgA deposities ook focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) aanwezig is, kan overwogen worden om deze patiënten te behandelen volgens het schema voor FSGS, aangezien het klinische beeld en de prognose van deze patiënten sterk lijkt op primaire FSGS.¹³⁰

Snel progressieve glomerulonefritis met extracapillaire proliferatie in nierbiopsie

Hierbij is er sprake van een snel (binnen enkele weken tot maanden) afnemende nierfunctie met extracapillaire proliferatie in het nierbiopt. Zonder behandeling leidt deze vorm van snel progressieve glomerulonefritis op korte termijn (weken-maanden) tot terminale nierinsufficiëntie. Daar het ziektebeeld zeldzaam is, zijn geen gecontroleerde studies verricht naar de beste behandelwijze. Twee kleine studies tonen aan dat behandeling met corticosteroïden en cyclofosfamide een gunstig effect heeft op de renale overleving.^{159;160} Ook ongecontroleerde studies suggereren dat behandeling een betere renale overleving geeft.^{131,132} Daarentegen vonden oudere studies, waarbij ook plasmaferese werd toegepast, geen verschil in renale overleving.^{133,134} Harde conclusies zijn op grond van deze studies niet goed mogelijk. De meeste studies hebben zowel patiënten met een normale nierfunctie als patiënten met snel progressief nierfunctieverlies geïnccludeerd. Ook de mate van extracapillaire proliferatie varieerde sterk. Belangrijk is te weten dat extracapillaire proliferatie in 10-20% van de glomeruli vaak voorkomt, en dus niet automatisch een reden voor onmiddellijke immunosuppressieve therapie is. Gezien de infauste renale prognose van een snel progressieve nierinsufficiëntie met meer dan 50% extracapillaire proliferatie is op grond van bovenstaande studies behandeling met corticosteroïden en cyclofosfamide wel gerechtvaardigd. Tot nu toe is niet aangetoond dat toevoegen van plasmaferese aan de behandeling met corticosteroïden en cyclofosfamide betere resultaten geeft.^{133,134}

Macroscopische hematurie en ATN

Tijdens een episode van macroscopische hematurie kan een acute nierinsufficiëntie optreden. Dit berust waarschijnlijk op een acute tubulusnecrose (ATN) veroorzaakt door de hematurie.^{30,135} De oorzaak van macroscopische hematurie is onduidelijk. Mogelijk speelt de chemokinereceptor CX3CR1 een rol daar patiënten met (recidiverende) macroscopische hematurie een hogere expressie van CX3CR1 en de ligand CX3CL1 (fractalkine) hebben.¹³⁶ De precieze betekenis hiervan is nog onduidelijk. De behandeling van een snel progressieve nierinsufficiëntie op basis van een ATN bij macroscopische hematurie is in principe symptomatisch. Bij het overgrote deel van de patiënten normaliseert het serumkreatinine binnen enkele maanden.³³ Bij 25% van de patiënten echter ontstaat er aanhoudend nierfunctieverlies.¹³⁷ De prognose is met name afhankelijk van de duur van de hematurie, waarbij een duur langer dan 10 dagen prognostisch ongunstig is.¹³⁷ Andere risicofactoren voor een onvolledig herstel zijn leeftijd >50 jaar, verlaagde eGFR bij baseline, geen eerdere episode van macroscopische hematurie en de ernst van de tubulusnecrose. Indien er sprake is van persisterende macroscopische hematurie langer dan 5 dagen, moet een nierbiopsie worden verricht omdat er sprake kan zijn van een snel progressieve glomerulonefritis met extracapillaire proliferatie. Patiënten met extracapillaire proliferatie worden behandeld met cyclofosfamide en prednison (zie boven). Bij macroscopische hematurie op basis van mesangiale proliferatie kan behandeling met steroïden leiden tot verdwijnen van de hematurie en sneller herstel van de tubulusnecrose.

Gestoorde nierfunctie en evidente proteïnurie

De KDIGO-richtlijnen bieden geen houvast voor de behandeling van patiënten met een IgA nefropathie met een gestoorde nierfunctie en proteïnurie. In het algemeen wordt aangenomen dat behandeling met prednison bij deze patiënten niet effectief is. Anderzijds wordt behandeling met cyclofosfamide gereserveerd voor patiënten met een snel progressieve glomerulonefritis en meer dan 50% extracapillaire proliferatie. Stangou behandelde patiënten met een IgA nefropathie, een serumkreatinine van 150 µmol/l en een proteïnurie van 2,4 gram/dag gedurende 12 maanden met prednison monotherapie of een combinatie van prednison met azathioprine.¹⁰⁶ Er was geen groot verschil tussen de resultaten van deze behandelingschema's, al ontwikkelden 4 patiënten van de 10 die initieel met prednisonmonotherapie werden behandeld pas een complete remissie na toevoegen van azathioprine. Deze studie laat met name zien dat behandeling bij 85% van de patiënten leidde tot een partiële of complete remissie. Wel was er sprake van een hoog

recidiefpercentage (60%) waarvoor herstart van de behandeling noodzakelijk was. Ook Ballardie includeerde patiënten met een gestoorde nierfunctie. Deze patiënten hadden niet het beeld van een snel progressieve glomerulonefritis met meer dan 50% crescents.¹⁰⁵ De effectiviteit van behandeling met cyclofosfamide/azathioprine (tabel 1) werd door ons bevestigd in een kleine, niet gepubliceerde, cohortstudie. Ongeveer de helft van de behandelde patiënten ontwikkelde een stabiele remissie. Belangrijk is dat een daling van de proteïnurie met meer dan 50% en tot <1 gram/dag na 6 maanden een goede voorspeller bleek voor de respons. In voorkomende gevallen is het advies om patiënten gedurende 6 maanden te behandelen en na die periode een plan te maken voor verdere behandeling op basis van het bereikte effect.

Toekomst

Er wordt ook onderzoek gedaan naar therapie specifiek gericht tegen mesangiale proliferatie. De precieze pathofysiologie van mesangiale proliferatie is onbekend, maar bepaalde (groei)factoren lijken belangrijk. Zo zijn platelet derived growth factor (PDGF), fibrine en transgeline belangrijke stimulators van mesangiale groei.^{138,139,140} Mogelijk biedt dit in de toekomst aangrijpingspunten voor specifieke therapie.

Het voorkomen van antilichamen tegen galactosedeficiënt IgA1 maakt dat Rituximab als behandeloptie wordt overwogen (studies lopen).

Een mogelijke behandeloptie in de toekomst ter reductie van de bijwerkingen van systemische glucocorticoïden is selectieve corticosteroïdentherapie. Het mucosale immuunsysteem is belangrijk bij het ontstaan van IgA nefropathie, mogelijk omdat het de voornaamste bron van IgA aanmaak is. Oraal budesonide met een lokale werking in het terminale ileum en proximale colon, waar zich de Peyer's patch bevindt, is in theorie even effectief maar gaat met minder bijwerkingen gepaard. Een eerste pilotstudie toont veelbelovende resultaten.¹⁴¹

Er is ook veel ontwikkeling met betrekking tot prognostische markers. Zo zijn er studies die laten zien dat de hoogte van galactosedeficiënt IgA1 en IgG antilichamen tegen galactosedeficiënt IgA1 geassocieerd zijn met ziekteprogressie.^{142,143} Onduidelijk is nog of de waarden te beïnvloeden zijn met therapie en of hiermee de prognose verandert. De precieze plaats in de beslisboom dient zich nog uit te kristalliseren.

En als laatste dient de Oxford Classification nog beter gevalideerd te worden, mogelijk met toevoegen van criteria als de aanwezigheid van C4d neerslagen en extracapillaire proliferatie.^{74,144}

Bijlagen

Tabel 1. Behandelingsadviezen bij volwassen patiënten met IgA nefropathie.

<i>middel</i>	<i>dosering</i>	<i>periode</i>
<u>Schema I</u>		
prednison*	0,5 mg/kg odd	gedurende 6 maanden
methylprednisolon	1000 mg i.v.	3 opeenvolgende dagen aan het begin van maand 1, 3 en 5
<u>Schema II (zie ook tekst blz 17)</u>		
prednison*	40 mg/dag	maand 1-6 met 5 mg per maand afbouwen
	10 mg/dag	maand 7-12
	5 mg/dag	maand 13-18
	afbouwen tot 0 mg	maand 19-24
cyclofosfamide ^{† † **}	1,5 mg/kg/dag	maand 1, 2 en 3
azathioprine [†]	1,5 mg/kg/dag	vanaf maand 4-12
azathioprine [†]	1,0 mg/kg/dag	vanaf maand 13-18
azathioprine [†]	0,5 mg/kg/dag	vanaf maand 19-24, daarna stop
indien recidief prednison en azathioprine in de laagst mogelijke dosering hervatten		
<u>Schema III</u>		
Visolie EPA+DHA [§]	1,8+1,2 g/dag	gedurende 24 maanden
Nefrotisch syndroom		
<u>Schema IV (minimal change disease)</u>		
Zie richtlijn diagnostiek en behandeling van minimal change disease		
<u>Schema V (focale segmentale glomerulosclerose)</u>		
Zie richtlijn diagnostiek en behandeling van (primaire) focale segmentale glomerulosclerose		
Snel progressieve nierinsufficiëntie		
<u>Schema VI extracapillaire proliferatieve glomerulonefritis</u>		
Inductie		
prednison*	1 mg/kg/dag	in 12 weken dosering verminderen tot 0,25 mg/kg/dag
cyclofosfamide ^{† † **}	2 mg/kg/dag	maximaal 3-6 maanden
Onderhoud (indien respons op cyclofosfamide)		
prednison*	afbouwen tot 10 mg/dag	vanaf maand 3-6 tot 12
prednison*	7,5 mg/dag	vanaf maand 12-24
azathioprine [†]	2 mg/kg/dag	vanaf maand 3-6 tot 12
azathioprine [†]	1,5 mg/kg/dag	vanaf maand 12-24
<u>Acute tubulusnecrose</u>		
Initieel alleen ondersteunende therapie		

* Ulcusprofylaxe met H₂-antagonist (geen cimetidine ivm invloed op kreatininesecretie) of protonpompremmer

** bij kinderwens kan maar eenmalig cyclofosfamide gegeven worden met een maximale dosis van 168 mg/kg

† dosisaanpassing van azathioprine of cyclofosfamide:

leukopenie < 4,0*10⁹/l of trombopenie < 100*10⁹/l: dosisreductie 50%

leukopenie < 3,0*10⁹/l of trombopenie < 75*10⁹/l: stop azathioprine of cyclofosfamide tot herstel van

leukocyten en thrombocyten is opgetreden, vervolgens wordt cyclofosfamide of azathioprine hervat

in dosering die 50 mg lager ligt dan de oorspronkelijke dosis

‡ overweeg pneumocystis carinii pneumonie profylaxe met cotrimoxazol 1 dd 480 mg

§ EPA = eicosapentaeenzuur; DHA = docosahexaeenzuur

odd = om de dag

Tabel 2. Oxford Classificatie ⁷²

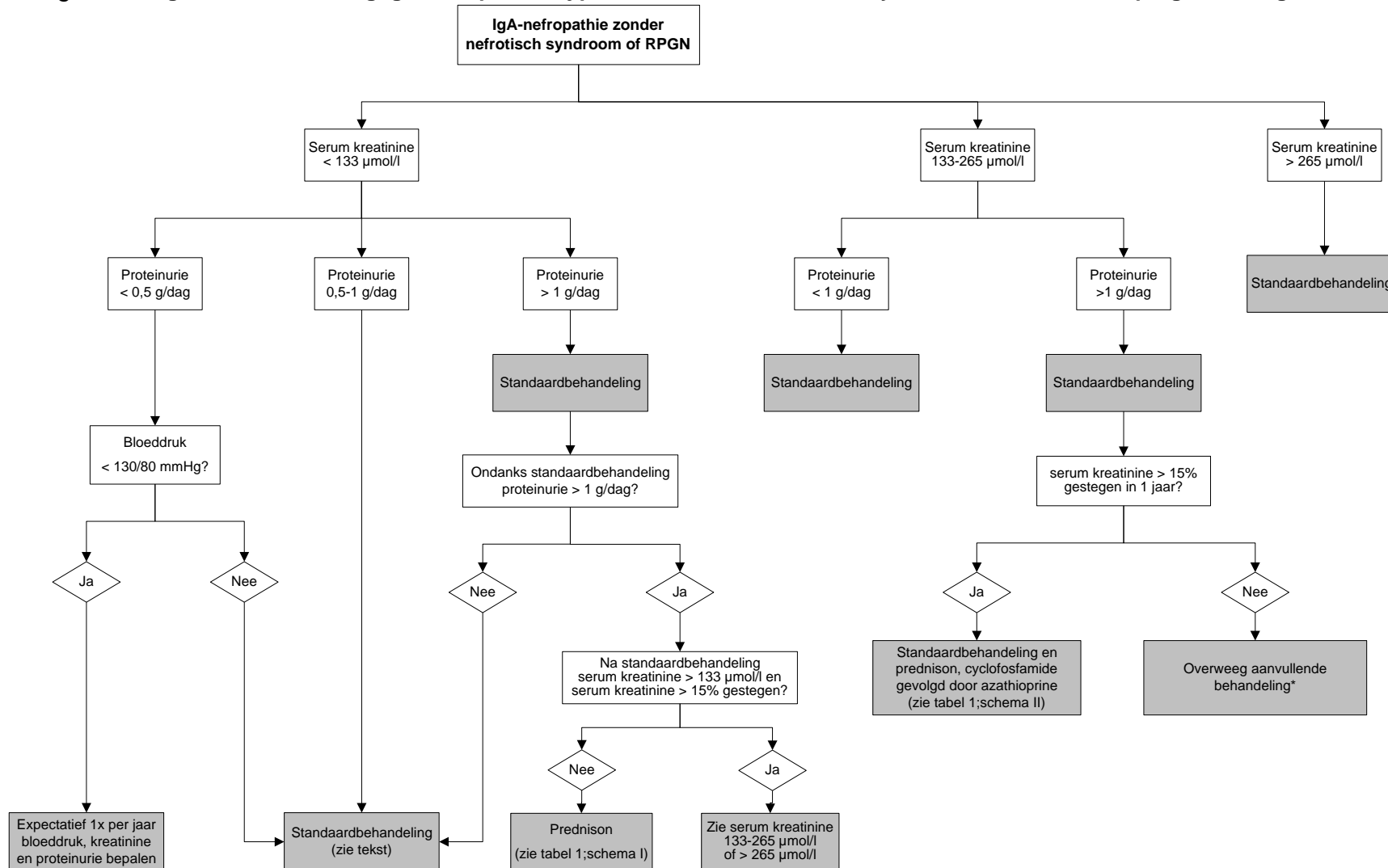
Mesangial score *	≤ 0.5 (M0)	> 0.5 (M1)	
Endocapillary hypercellularity	Absent (E0)	Present (E1)	
Segmental glomerulosclerosis	Absent (S0)	Present (S1)	
Tubular atrophy/ interstitial fibrosis	≤ 25% (T0)	26-50% (T1)	>50% (T2)

* If >50% of the glomeruli have > 3 cells in a mesangial area this is scored as M1

Tabel 3. Standaardbehandeling

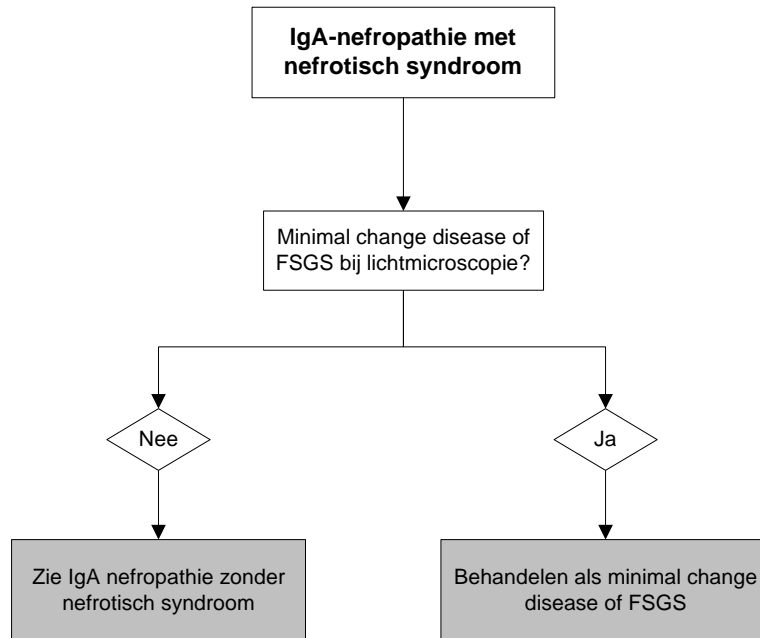
	Wat	Streefwaarden	Opmerkingen
Bloeddruk en Proteïnurie	Voorkeur voor ACE remmer of ARB; evt combinatie met diureticum. zn. combinatie met spironolacton en zn andere middelen	Bloeddruk <130/80 mmHg bij proteïnurie < 1gr/dag Bloeddruk <125/75 mmHg bij proteïnurie > 1gr/dag Proteïnurie < 0,5 gr/dag	-Pas op voor RR <110 systolisch en <70 diastolisch bij oude ptn. en ptn. met DM. - Combinatie van ACE en ARB is in het algemeen niet aangewezen. De combinatietherapie kan worden overwogen bij persisterende proteïnurie bij jonge patiënten zonder vasculaire voorgeschiedenis. -Bij acuut ontstaan nefrotisch syndroom terughoudend zijn met starten ACE of ARB
	Zoutbeperking	Max. 5 gram zout (85 mmol Natrium)/dag	
Hyperlipidemie (verhoogd LDL cholesterol) bij proteïnurie	Statine	LDL ≤ 2,6 mmol/l	Advies statinebehandeling is van toepassing voor patiënten met langdurige persisterende proteïnurie
Nefrotisch syndroom en/of GFR <60 ml/min	Eiwitbeperking <0,8 gr/kg ideaal lich.gewicht/dag		
Roken	Stoppen		
Trombo-embolisch risico	Tromboseprofylaxe bij ernstige hypo-albuminemie (10-15 gr/l) of bij meerdere risicofactoren aanwezig		Onderhoudsbehandeling LMWH geven; of starten met LMWH tot INR streefwaarde o.i.v. acenocumarol is bereikt

Figuur 1. Algoritme behandeling IgA nefropathie bij patiënten zonder nefrotisch syndroom en zonder snel progressieve glomerulonefritis



* In algemeenheid is niet aangetoond dat immunosuppressieve therapie effectief is. In individuele gevallen kan op grond van klinische kenmerken (zoals actueel beloop nierfunctie, proteïnurie en leeftijd) toch besloten worden tot behandeling met immunosuppressieve medicatie.

Figuur 2. Algoritme behandeling IgA nefropathie met nefrotisch syndroom



Referenties

1. Berger J, Hinglais N: Les depots intercapillaires d'IgA-IgG. *J Urol Nephrol* 74:694-695, 1968
2. Levy M, Berger J: Worldwide perspective of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 12:340-347, 1988
3. D'Amico G: The commonest glomerulonephritis in the world: IgA nephropathy. *Q J Med* 64:709-727, 1987
4. Suzuki K, Honda K, Tanabe K, Toma H, Nihei H, Yamaguchi Y. Incidence of latent mesangial IgA deposition in renal allograft donors in Japan. *Kidney Int.* Jun;63(6):2286-94, 2003
5. D'Amico G. Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol.* May;24(3):179-96, 2004
6. Shen P, He L, Huang D. Clinical course and prognostic factors of clinical early IgA nephropathy. *Neth J Med.* Jun;66(6):242-7, 2008
7. Rieu P, Noel LH: Henoch-Schonlein nephritis in children and adults. Morphological features and clinicopathological correlations. *Ann Med Interne (Paris)* 150:151-159, 1999
8. Rai A, Nast C, Adler S: Henoch-Schonlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol* 10:2637-2644, 1999
9. Habib R, Niaudet P, Levy M: Schonlein-Henoch purpura nephritis and IgA nephropathy, in Tisher C, Brenner M (eds): *Renal pathology: with clinical and functional correlations*, chap 15. Philadelphia, Lippincott, , pp 472-523, 1994
10. Mestecky J, Raska M, Julian BA, Gharavi AG, Renfrow MB, Moldoveanu Z, Novak L, Matousovic K, Novak J. IgA nephropathy: molecular mechanisms of the disease. *Annu Rev Pathol.* Jan 24;8:217-40. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130216. Epub 2012 Oct 18, 2013
11. Newell GC: Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 9:183-190, 1987
12. Pouria S, Feehally J: Glomerular IgA deposition in liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 14:2279-2282, 1999
13. Pape JF, Mellbye OJ, Oystese B et al: Glomerulonephritis in dermatitis herpetiformis. A case study. *Acta Med Scand* 203:445-448, 1978
14. Helin H, Mustonen J, Reunala T et al: IgA nephropathy associated with celiac disease and dermatitis herpetiformis. *Arch Pathol Lab Med* 107:324-327, 1983

15. Coppo R, Amore A, Roccatello D: Dietary antigens and primary immunoglobulin A nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2:S173-S180, 1992
16. Suzuki H, Kiryluk K, Novak J, Moldoveanu Z, Herr AB, Renfrow MB, Wyatt RJ, Scolari F, Mestecky J, Gharavi AG, Julian BA. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. Oct;22(10):1795-803, 2011
17. Moldoveanu Z, Wyatt RJ, Lee JY, Tomana M, Julian BA, Mestecky J, Huang WQ, Anreddy SR, Hall S, Hastings MC, Lau KK, Cook WJ, Novak J. Patients with IgA nephropathy have increased serum galactose-deficient IgA1 levels. *Kidney Int*. Jun;71(11):1148-54, 2007
18. Suzuki H, Fan R, Zhang Z, Brown R, Hall S, Julian BA, Chatham WW, Suzuki Y, Wyatt RJ, Moldoveanu Z, Lee JY, Robinson J, Tomana M, Tomino Y, Mestecky J, Novak J. Aberrantly glycosylated IgA1 in IgA nephropathy patients is recognized by IgG antibodies with restricted heterogeneity. *J Clin Invest*. Jun;119(6):1668-77, 2009
19. Matousovic K, Novak J, Yanagihara T, Tomana M, Moldoveanu Z, Kulhavy R, Julian BA, Konecny K, Mestecky J. IgA-containing immune complexes in the urine of IgA nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant*. Sep;21(9):2478-84, 2006
20. Tolckoff-Rubin NE, Cosimi AB, Fuller T et al: IGA nephropathy in HLA-identical siblings. *Transplantation* 26:430-433, 1978
21. Levy M: Multiplex families in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 104:46-53.:46-53, 1993
22. Scolari F, Amoroso A, Savoldi S et al: Familial clustering of IgA nephropathy: further evidence in an Italian population. *Am J Kidney Dis* 33:857-865, 1999
23. Emancipator S: Primary and secondary forms of IgA nephritis, Schonlein-Henoch syndrome, in Jennette J, Olson J, Schwartz M, Silva F (eds): *Heptinstall's Pathology of the Kidney*, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1998, pp 389-476
24. Jennette JC: The immunohistology of IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 12:348-352, 1988
25. Clarkson AR, Woodroffe AJ: Therapeutic perspectives in mesangial IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 40:187-194, 1984
26. Falk R, Jennette JC, Nachman P: Primary glomerular disease; IgA nephropathy, in Brenner M (ed): *Brenner & Rector's The Kidney*, chap 29. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000, pp 1302-1309
27. Lai KN, Chan KW, Mac-Moune F et al: The immunochemical characterization of the light chains in the mesangial IgA deposits in IgA nephropathy. *Am J Clin Pathol* 85:548-551, 1986
28. Haas M: Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *Am J Kidney Dis* 29:829-842, 1997

29. Lee SM, Rao VM, Franklin WA et al: IgA nephropathy: morphologic predictors of progressive renal disease. *Hum Pathol* 13:314-322, 1982
30. Feith GW, Assmann KJ, Wetzels JF: Acute renal failure in patients with glomerular diseases: a consequence of tubular cell damage caused by haematuria? *Neth J Med* 61:146-150, 2003
31. Welch TR, McAdams AJ, Berry A: Rapidly progressive IgA nephropathy. *Am J Dis Child* 142:789-793, 1988
32. Nicholls K, Walker RG, Dowling JP et al: "Malignant" IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis* 5:42-46, 1985
33. Packham DK, Hewitson TD, Yan HD et al: Acute renal failure in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 42:349-353, 1994
34. Radford MG, Jr., Donadio JV, Jr., Bergstralh EJ et al: Predicting renal outcome in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 8:199-207, 1997
35. D'Amico G, Colasanti G, Barbiano dB et al: Long-term follow-up of IgA mesangial nephropathy: clinico-histological study in 374 patients. *Semin Nephrol* 7:355-358, 1987
36. Ibels LS, Gyory AZ: IgA nephropathy: analysis of the natural history, important factors in the progression of renal disease, and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 73:79-102, 1994
37. Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R et al: Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 66:905-908, 2004
38. Rambašek M, Rauterberg EW, Waldherr R et al: Evolution of IgA glomerulonephritis: relation to morphology, immunogenetics, and BP. *Semin Nephrol* 7:370-373, 1987
39. Stratta P, Segoloni GP, Canavese C et al: Incidence of biopsy-proven primary glomerulonephritis in an Italian province. *Am J Kidney Dis* 27:631-639, 1996
40. Tiebosch AT, Wolters J, Frederik PF et al: Epidemiology of idiopathic glomerular disease: a prospective study. *Kidney Int* 32:112-116, 1987
41. Schena FP. A retrospective analysis of the natural history of primary IgA nephropathy worldwide. *Am J Med* 89:209-215, 1990
42. Niaudet P, Murcia I, Beauvils H et al: Primary IgA nephropathies in children: prognosis and treatment. *Adv Nephrol Necker Hosp* 22:121-40.:121-140, 1993
43. Clarkson AR, Seymour AE, Thompson AJ et al: IgA nephropathy: a syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis. *Clin Nephrol* 8:459-471, 1977
44. Clarkson AR, Woodroffe AJ, Bannister KM et al: The syndrome of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 21:7-14, 1984

45. Colasanti G, Banfi G, di Belgiojoso GB et al: Idiopathic IgA mesangial nephropathy: clinical features. *Contrib Nephrol* 40:147-55.:147-155, 1984
46. Jennette JC, Wall SD, Wilkman AS: Low incidence of IgA nephropathy in blacks. *Kidney Int* 28:944-950, 1985
47. Seedat YK, Nathoo BC, Parag KB et al: IgA nephropathy in blacks and Indians of Natal. *Nephron* 50:137-141, 1988
48. Ibels LS, Gyory AZ, Caterson RJ et al: Primary IgA nephropathy: natural history and factors of importance in the progression of renal impairment. *Kidney Int Suppl* 61:S67-70.:S67-S70, 1997
49. Floege J, Feehally J: IgA nephropathy: recent developments. *J Am Soc Nephrol* 11:2395-2403, 2000
50. Donadio JV, Jr., Bergstralh EJ, Offord KP et al: A controlled trial of fish oil in IgA nephropathy. Mayo Nephrology Collaborative Group. *N Engl J Med* 331:1194-1199, 1994
51. Walshe JJ, Brentjens JR, Costa GG et al: Abdominal pain associated with IgA nephropathy. Possible mechanism. *Am J Med* 77:765-767, 1984
52. MacDonald I, Fairley KF, Hobbs JB et al: Loin pain as a presenting symptom in idiopathic glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 3:129-133, 1975
53. Hogg RJ: Usual and unusual presentations of IgA nephropathy in children. *Contrib Nephrol* 104:14-23.:14-23, 1993
54. Reich HN, Troyanov S, Scholey JW, Cattran DC; Toronto Glomerulonephritis Registry. Remission of proteinuria improves prognosis in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. Dec;18(12):3177-83, 2007
55. Alamartine E, Sabatier JC, Guerin C et al: Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis: an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis* 18:12-19, 1991
56. Frimat L, Briancon S, Hestin D et al: IgA nephropathy: prognostic classification of end-stage renal failure. *L'Association des Nephrologues de l'Est. Nephrol Dial Transplant* 12:2569-2575, 1997
57. Alexopoulos E: Treatment of primary IgA nephropathy. *Kidney Int* 65:341-355, 2004
58. Donadio JV, Bergstralh EJ, Grande JP, Rademcher DM. Proteinuria patterns and their association with subsequent end-stage renal disease in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. Jul;17(7):1197-203, 2002
59. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, Pei Y, Cattran DC. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. Aug;18(8):1541-8, 2003

60. Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Oct;24(10):3068-74. doi: 10.1093/ndt/gfp273. Epub 2009 Jun 10.
61. D'Amico G: Natural history of idiopathic IgA nephropathy and factors predictive of disease outcome. *Semin Nephrol* 24:179-196, 2004
62. Woo KT, Lau YK, Lee GS et al: Pattern of proteinuria in IgA nephritis by SDS-PAGE: clinical significance. *Clin Nephrol* 36:6-11, 1991
63. Woo J, Lau YK, Lee GS: Pattern of proteinuria in IgA nephropathy. *Nephrology* 3:31-34, 1997
64. Nagy J, Miltenyi M, Dobos M et al: Tubular proteinuria in IgA glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 27:76-78, 1987
65. Peters HP, van den Brand JA, Wetzels JF. Urinary excretion of low-molecular-weight proteins as prognostic markers in IgA nephropathy. *Neth J Med*. Feb;67(2):54-61, 2009
66. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. *Am J Kidney Dis*. Oct;38(4):728-35, 2001
67. Kanno Y, Okada H, Saruta T, Suzuki H. Blood pressure reduction associated with preservation of renal function in hypertensive patients with IgA nephropathy: a 3-year follow-up. *Clin Nephrol*. Nov;54(5):360-5, 2000
68. Geddes CC, Rauta V, Gronhagen-Riska C, Bartosik LP, Jardine AG, Ibels LS, Pei Y, Cattran DC. A tricontinental view of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. Aug;18(8):1541-8, 2003
69. Fellin G, Gentile MG, Duca G, D'Amico G. Renal function in IgA nephropathy with established renal failure. *Nephrol Dial Transplant*.;3(1):17-23,1988
70. D'Amico G, Ragni A, Gandini E et al: Typical and atypical natural history of IgA nephropathy in adult patients. *Contrib Nephrol* 104:6-13.:6-13, 1993
71. Scholl U, Wastl U, Risler T et al: The "point of no return" and the rate of progression in the natural history of IgA nephritis. *Clin Nephrol* 52:285-292, 1999
72. Cattran et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney Int*. Sep;76(5):534-45, 2009
73. Alamartine E, Sauron C, Laurent B, Sury A, Seffert A, Mariat C. The use of the Oxford classification of IgA nephropathy to predict renal survival. *Clin J Am Soc Nephrol*. Oct;6(10):2384-8, 2011
74. Katafuchi R, Ninomiya T, Nagata M, Mitsuiki K, Hirakata H. Validation study of oxford classification of IgA nephropathy: the significance of extracapillary proliferation. *Clin J Am Soc Nephrol*. Dec;6(12):2806-13, 2011

75. Shi SF, Wang SX, Jiang L, Lv JC, Liu LJ, Chen YQ, Zhu SN, Liu G, Zou WZ, Zhang H, Wang HY. Pathologic predictors of renal outcome and therapeutic efficacy in IgA nephropathy: validation of the oxford classification. *Clin J Am Soc Nephrol.* Sep;6(9):2175-84, 2011
76. Herzenberg AM, Fogo AB, Reich HN, Troyanov S, Bavbek N, Massat AE, Hunley TE, Hladunewich MA, Julian BA, Fervenza FC, Cattran DC. Validation of the Oxford classification of IgA nephropathy. *Kidney Int.* Aug;80(3):310-7, 2011
77. Kataoka H, Ohara M, Shibui K, Sato M, Suzuki T, Amemiya N, Watanabe Y, Honda K, Mochizuki T, Nitta K. Overweight and obesity accelerate the progression of IgA nephropathy: prognostic utility of a combination of BMI and histopathological parameters. *Clin Exp Nephrol.* Oct;16(5):706-12, 2012
78. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Alamartine E, Berthezène F, Berthoux F. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis.* Apr;37(4):720-7, 2001
79. Berthoux F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* Apr;22(4):752-61, 2011
80. Gutiérrez E, Zamora I, Ballarín JA, Arce Y, Jiménez S, Quereda C, Olea T, Martínez-Ara J, Segarra A, Bernis C, García A, Goicoechea M, García de Vinuesa S, Rojas-Rivera J, Praga M; Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología (GLOSEN). Long-term outcomes of IgA nephropathy presenting with minimal or no proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Oct;23(10):1753-60. Epub 2012 Sep 6
81. Shen P, He L, Huang D. Clinical course and prognostic factors of clinical early IgA nephropathy. *Neth J Med.* Jun;66(6):242-7, 2008
82. 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.
83. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease.
84. 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: 1-150.
85. NfN Richtlijn voor de behandeling van patiënten met Chronische Nierschade, 2009: <http://www.nefro.nl/home/richtlijnen/richtlijnen/chronische-nierschade-2009>.

86. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, *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: 547-553.
87. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, *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: 244-252.
88. Baigent C, Landray MJ, Reith 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: 2181-2192.
89. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, *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: 627-632.
90. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, *et al.* A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1998; 31: 954-961.
91. Giordano M, De Feo P, Lucidi P, *et al.* Effects of dietary protein restriction on fibrinogen and albumin metabolism in nephrotic patients. *Kidney international* 2001; 60: 235-242.
92. Barbour SJ, Greenwald A, Djurdjev O, *et al.* Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney international* 2012; 81: 190-195.
93. Bellomo R, Atkins RC. Membranous nephropathy and thromboembolism: is prophylactic anticoagulation warranted? *Nephron* 1993; 63: 249-254.
94. Trew PA, Biava CG, Jacobs RP, *et al.* Renal vein thrombosis in membranous glomerulonephropathy: incidence and association. *Medicine (Baltimore)* 1978; 57: 69-82.
95. Llach F, Papper S, Massry SG. The clinical spectrum of renal vein thrombosis: acute and chronic. *Am J Med* 1980; 69: 819-827.
96. Bernard DB. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney international* 1988; 33: 1184-1202.
97. Strippoli GF, Manno C, Schena FP: An "evidence-based" survey of therapeutic options for IgA nephropathy: assessment and criticism. *Am J Kidney Dis* 41:1129-1139, 2003
98. Pozzi C, Bolasco PG, Fogazzi GB *et al.* Corticosteroids in IgA nephropathy: a randomised controlled trial. *Lancet* 353:883-887, 1999

99. Manno C, Torres DD, Rossini M, Pesce F, Schena FP. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Dec;24(12):3694-701. doi: 10.1093/ndt/gfp356. Epub 2009 Jul 23.
100. Lv J, Zhang H, Chen Y, Li G, Jiang L, Singh AK, Wang H. Combination therapy of prednisone and ACE inhibitor versus ACE-inhibitor therapy alone in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. Jan;53(1):26-32, 2009
101. Lai KN, Lai FM, Li PK et al: Cyclosporin treatment of IgA nephropathy: a short term controlled trial. *Br Med J (Clin Res Ed)* 295:1165-1168, 1987
102. Woo KT, Edmondson RP, Yap HK et al: Effects of triple therapy on the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 27:56-64, 1987
103. Walker RG, Yu SH, Owen JE et al: The treatment of mesangial IgA nephropathy with cyclophosphamide, dipyridamole and warfarin: a two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 34:103-107, 1990
104. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E; CESAR study group. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura. *Kidney Int*. 2010 Sep;78(5):495-502. doi: 10.1038/ki.2010.150. Epub 2010 May 26.
105. Ballardie FW, Roberts IS: Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 13:142-148, 2002
106. Stangou M, Ekonomidou D, Giamalis P, Liakou H, Tsiantoulas A, Pantzaki A, Papagianni A, Efstratiadis G, Alexopoulos E, Memmos D. Steroids and azathioprine in the treatment of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2011 Jun;15(3):373-80. doi: 10.1007/s10157-011-0415-3. Epub 2011 Feb 8
107. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, Scaini P, Del Vecchio L, Fogazzi G, Vogt B, De Cristofaro V, Allegri L, Cirami L, Procaccini AD, Locatelli F. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. Oct;21(10):1783-90, 2010
108. Maes BD, Oyen R, Claes K et al: Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. *Kidney Int* 65:1842-1849, 2004
109. Frisch G, Lin J, Rosenstock J et al: Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: a double-blind randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2005
110. Tang S, Leung JC, Chan LY et al: Mycophenolate mofetil alleviates persistent proteinuria in IgA nephropathy. *Kidney Int* 68:802-812, 2005

111. Crawford MA: Background to essential fatty acids and their prostanoid derivatives. *Br Med Bull* 39:210-213, 1983
112. Donadio JV, Jr.: Omega-3 polyunsaturated fatty acids: a potential new treatment of immune renal disease. *Mayo Clin Proc* 66:1018-1028, 1991
113. Donadio JV: The emerging role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in the management of patients with IgA nephropathy. *J Ren Nutr* 11:122-128, 2001
114. Bennett WM, Walker RG, Kincaid-Smith P: Treatment of IgA nephropathy with eicosapentanoic acid (EPA): a two-year prospective trial. *Clin Nephrol* 31:128-131, 1989
115. Pettersson EE, Rekola S, Berglund L et al: Treatment of IgA nephropathy with omega-3-polyunsaturated fatty acids: a prospective, double-blind, randomized study. *Clin Nephrol* 41:183-190, 1994
116. Donadio JV Jr, Larson TS, Bergstralh EJ, Grande JP. A randomized trial of high-dose compared with low-dose omega-3 fatty acids in severe IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. Apr;12(4):791-9, 2001
117. Alexopoulos E, Stangou M, Pantzaki A, Kirmizis D, Memmos D. Treatment of severe IgA nephropathy with omega-3 fatty acids: the effect of a "very low dose" regimen. *Ren Fail*. Jul;26(4):453-9, 2004
118. Ferraro PM, Ferraccioli GF, Gambaro G, Fulignati P, Costanzi S. Combined treatment with renin-angiotensin system blockers and polyunsaturated fatty acids in proteinuric IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. Jan;24(1):156-60, 2009
119. Donadio JV, Jr., Grande JP, Bergstralh EJ et al: The long-term outcome of patients with IgA nephropathy treated with fish oil in a controlled trial. Mayo Nephrology Collaborative Group. *J Am Soc Nephrol* 10:1772-1777, 1999
120. Lee GS, Choong HL, Chang GS et al: Three-year randomised controlled trial of dipyridamole and low-dose warfarin in patients with IgA nephropathy and renal impairment. *Nephrology* 3:117-121, 1997
121. Chan MK, Kwan SY, Chan KW et al: Controlled trial of antiplatelet agents in mesangial IgA glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 9:417-421, 1987
122. Masuda Y, Terazawa K, Kawakami S et al: Clinical and immunological study of IgA nephropathy before and after tonsillectomy. *Acta Otolaryngol Suppl* 454:248-55.:248-255, 1988
123. Sugiyama N, Shimizu J, Nakamura M et al: Clinicopathological study of the effectiveness of tonsillectomy in IgA nephropathy accompanied by chronic tonsillitis. *Acta Otolaryngol Suppl* 508:43-8.:43-48, 1993

124. Akagi H, Nishizaki K, Hattori K et al: Prognosis of tonsillectomy in patients with IgA nephropathy. *Acta Otolaryngol Suppl* 540:64-66, 1999
125. Iino Y, Ambe K, Kato Y et al: Chronic tonsillitis and IgA nephropathy. Clinical study of patients with and without tonsillectomy. *Acta Otolaryngol Suppl* 508:29-35, 1993
126. Bene MC, Hurault dL, Kessler M et al: Tonsils in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol* 104:153-161, 1993
127. Rasche FM, Schwarz A, Keller F: Tonsillectomy does not prevent a progressive course in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 51:147-152, 1999
128. Xie Y, Nishi S, Ueno M et al: The efficacy of tonsillectomy on long-term renal survival in patients with IgA nephropathy. *Kidney Int* 63:1861-1867, 2003
129. Lai KN, Lai FM, Ho CP et al: Corticosteroid therapy in IgA nephropathy with nephrotic syndrome: a long-term controlled trial. *Clin Nephrol* 26:174-180, 1986
130. Haas M: IgA nephropathy histologically resembling focal-segmental glomerulosclerosis: a clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Kidney Dis* 28:365-371, 1996
131. McIntyre CW, Fluck RJ, Lambie SH: Steroid and cyclophosphamide therapy for IgA nephropathy associated with crescentic change: an effective treatment. *Clin Nephrol* 56:193-198, 2001
132. Harper L, Ferreira MA, Howie AJ et al: Treatment of vasculitic IgA nephropathy. *J Nephrol* 13:360-366, 2000
133. Lai KN, Lai FM, Leung AC et al: Plasma exchange in patients with rapidly progressive idiopathic IgA nephropathy: a report of two cases and review of literature. *Am J Kidney Dis* 10:66-70, 1987
134. Roccatello D, Ferro M, Coppo R et al: Report on intensive treatment of extracapillary glomerulonephritis with focus on crescentic IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 10:2054-2059, 1995
135. Fogazzi GB, Imbasciati E, Moroni G et al: Reversible acute renal failure from gross haematuria due to glomerulonephritis: not only in IgA nephropathy and not associated with intratubular obstruction. *Nephrol Dial Transplant* 10:624-629, 1995
136. Eitner F, Floege J. In search of a better understanding of IgA nephropathy-associated hematuria. *Kidney Int. Sep*;82(5):513-5, 2012
137. Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MA, Usera G, Praga M. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol. Jan*;2(1):51-7, 2007
138. Daniel C, Lüdke A, Wagner A, Todorov VT, Hohenstein B, Hugo C. Transgelin is a marker of repopulating mesangial cells after injury and promotes their proliferation

- and migration. *Lab Invest.* Jun;92(6):812-26, 2012
139. Liu N, Mori N, Iehara N, Uemura K, Fukastu A, Kita T, Matsuda M, Ono T. Soluble fibrin formation in the mesangial area of IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* Mar;11(1):71-6, 2007
140. Kobayashi T, Furukawa Y, Kikuchi J, Ito C, Miyata Y, Muto S, Tanaka A, Kusano E. Transactivation of RON receptor tyrosine kinase by interaction with PDGF receptor beta during steady-state growth of human mesangial cells. *Kidney Int.* Jun;75(11):1173-83, 2009
141. Smerud HK, Bárány P, Lindström K, Fernström A, Sandell A, Pålsson P, Fellström B. New treatment for IgA nephropathy: enteric budesonide targeted to the ileocecal region ameliorates proteinuria. *Nephrol Dial Transplant.* Oct;26(10):3237-42, 2011
142. Zhao N, Hou P, Lv J, Moldoveanu Z, Li Y, Kiryluk K, Gharavi AG, Novak J, Zhang H. The level of galactose-deficient IgA1 in the sera of patients with IgA nephropathy is associated with disease progression. *Kidney Int.* Oct;82(7):790-6, 2012
143. Berthoux F, Suzuki H, Thibaudin L, Yanagawa H, Maillard N, Mariat C, Tomino Y, Julian BA, Novak J. Autoantibodies targeting galactose-deficient IgA1 associate with progression of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* Sep;23(9):1579-87, 2012
144. Espinosa M, Ortega R, Gómez-Carrasco JM, López-Rubio F, López-Andreu M, López-Oliva MO, Aljama P. Mesangial C4d deposition: a new prognostic factor in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009 Mar;24(3):886-91. doi: 10.1093/ndt/gfn563. Epub 2008 Oct 8