Let op: Deze richtlijn is geldig op de datum van afdruk. Raadpleeg steeds de meest recente versie via het officiële platform op de NVvH website

PDF gemaakt op: 17-11-26 02:18
Inititatiefnemer: NFN
Autorisatiedatum: 2025-09-20
Geautoriseerd door:

Een levende richtlijn is een richtlijn waarvan het onderhoud op continue basis plaatsvindt, op grond van systematische monitoring van zowel de medisch wetenschappelijke literatuur als praktijkgegevens en door gebruikers van de richtlijn aangeleverde commentaren. Voor deze richtlijn is de volgende procedure voor het actueel houden opgesteld. De richtlijn vasculitis zal driejaarlijks worden getoetst aan de wetenschappelijke ontwikkelingen door de IgAN werkgroep die in zijn huidige samenstelling zal doorgaan. De werkgroep draagt de verantwoordelijkheid om tussentijdse peilingen bij de beroepsgroep te verrichten naar behoefte voor herziening(en) van de huidige richtlijn.

Richtlijninformatie

Verantwoording

Onderwerp

In 2024 publiceerde de NFN een richtlijn gebaseerd op hoofdstuk 2 van de KDIGO richtlijn voor de behandeling van glomerulaire ziekten uit 2021. In 2026 heeft de KDIGO een nieuwe richtlijn voor de behandeling van IgA nefropathie gepubliceerd. Bovendien volgen de ontwikkelingen op het gebied van IgA nefropathie elkaar in hoge snelheid op. De Nederlandse richtlijn wordt op basis van all beschikbare informatie regelmatig geevalueerd en waar nodig gereviseerd, zodat deze altijd up to date is voor de Nederlandse praktijk. Deze richtlijn behandelt de diagnostiek en therapie van IgA-nefropathie (IgAN) en IgA vasculitis. 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.

Doel

De werkgroep die deze richtlijn heeft ontwikkeld, had als opdracht om de aanbevelingen uit het hoofdstuk over IgAN uit de KDIGO richtlijn 2021 getiteld ‘Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases’, aan te vullen met gegevens die sinds 2021 zijn verschenen en te voorzien van commentaar gericht op de Nederlandse situatie. De werkgroep blijft dit doen op regelmatige basis.

Doelgroep

De richtlijn is bedoeld voor internist-nefrologen en kinderartsen die patiënten met IgAN en IgA vasculitis behandelen.

Samenstelling werkgroep

- Dr. R. Duivenvoorden, internist-nefroloog, Radboud universitair medisch centrum, Nijmegen
- Dr. J. van der Leeuw, internist-nefroloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam
- Dr. M. Oosterveld, kinderarts-kindernefroloog, Amsterdam UMC, Amsterdam
- Dr. D. Soonawala, internist-nefroloog, HagaZiekenhuis, Den Haag

Verantwoordelijk lid van de NFN richtlijnencommissie: Dr. J. van der Leeuw

Belangenverklaringen

Geen belangenverstrengeling

Methode ontwikkeling en werkwijze

Nederlandse NFN richtlijn is als volgt opgebouwd:

- Een korte inleiding in het Nederlands die is gebaseerd op de tekst in KDIGO met korte toelichting van belangrijkste nieuwe inzichten en mogelijke afwijkingen van de KDIGO (*in Italic*)
- Indeling in hoofdstukken volgens KDIGO met bijbehorende nummering
- Alle (relevante) recommendations (op basis GRADE systematiek) en alle practice points (op basis van expert opinion) letterlijk in het Engels overgenomen (**vet gedrukt)** en zoals bij KDIGO omkaderd als het een recommendation betreft en zonder kader bij practice points. Practice points kunnen ook in tabelvorm of figuur zijn weergegeven.
- Na één of meerdere aanbevelingen en/of practice points alleen zo nodig korte onderbouwing in Nederlands op basis van de tekst in KDIGO (in standaard tekstvorm). Voor uitgebreide onderbouwing wordt verwezen naar de KDIGO richtlijn
- Na onderbouwing alleen zo nodig commentaar op basis van Nederlandse expert opinion of andere interpretatie van de gebruikte of nieuwe literatuur (*in Italic tekstvorm*). Indien van toepassing vervolgens nog aangepaste Nederlandse aanbeveling (omkaderd) of practice points (***beide vetgedrukt en Italic tekstvorm***)

Lijst met afkortingen:

ACR	albumin creatinineratio
AKI	Acute kidney injury
CNS	Chronische nierschade
EKR	eiwit kreatinineratio
IgAN	IgA nefropathie
MRA	Mineralocorticoid receptor antagonist
MMF	Mycofenolaatmofetil
PCR	protein creatinineratio
RPGN	Rapidly progressive glomerulonephritis
SGLT-2	Sodium glucose co-transporter-2

Implementatie

De richtlijn wordt gepubliceerd op de website van de NFN, www.nefro.nl en is ook via de website van Nefrovisie te bereiken, www.nefrovisie.nl.

Samenvatting

Algemeen

Immunoglobulin A nephropathy

- **2.1 Diagnosis**

Practice Point 2.1.1: Considerations for the diagnosis of immunoglobulin A nephropathy (IgAN):

- IgAN can only be diagnosed with a kidney biopsy.
- Determine the MEST-C score (mesangial [M] and endocapillary [E] hypercellularity, segmental sclerosis [S], interstitial fibrosis/tubular atrophy [T], and crescents [C]) according to the revised Oxford Classification.(1)
- There are no validated diagnostic serum or urine biomarkers for IgAN.
- Assess all patients with IgAN for secondary causes.

Commentaar
Er is grote interobserver variabiliteit bij het bepalen van de MEST-C score. Reproduceerbaarheid tussen enerzijds twee pathologen die betrokken waren bij de studies waarin de score is ontwikkeld en anderzijds lokale pathologen was 'moderate' voor S en T en 'poor' voor M, E en C. (2)

De MEST-C score is niet geschikt voor het maken van behandelkeuzes.

- 2.2 Prognosis

Practice Point 2.2.1: Considerations for the prognostication of primary IgAN:

- The International IgAN Prediction Tool is a valuable resource to quantify risk of progression and inform shared decision-making with adult patients.[1] It incorporates clinical information at the time of biopsy and cannot be used to determine the likely impact of any particular treatment regimen.
- There are no validated prognostic serum or urine biomarkers for IgAN other than eGFR and proteinuria.

[1] Although the models can generate predicted risks at any time point after biopsy, we suggest using 5 years and no more than 7 years because these are the 50th and 75th percentiles of follow-up duration. This time horizon should be considered in the context of a lifelong, slowly progressive disease. Finally, the prediction models were designed to be applied near the time of biopsy, and additional research is needed to determine if they can be used at other time points in the trajectory of the disease.

Onderbouwing
De International IgAN Prediction Tool is een risicovoorspellingsmodel voor IgAN waarin klinische data en histologische data (Oxford MEST score) op het moment van het nierbiopt gebruikt worden om het risico op 50% reductie in eGFR of het ontwikkelen van eindstadium nierfalen in de komende 5 jaar te kunnen voorspellen.

Commentaar
Aandachtspunten bij het gebruik van de risicomodellen:

- *De meeste patiënten in deze cohorten werden behandeld met RAS inhibitie, er werden geen patiënten behandeld met SGLT2-remmers. Het risicomodel is daarom vooral geschikt om toe te passen op patiënten die met RAS inhibitie worden behandeld. Het is onduidelijk of dit model geschikt is voor toepassing bij patiënten die met SGLT2-remmers behandeld worden.*
- *Er zijn twee risicomodellen ontwikkeld, één die etniciteit bevat en één die dat niet bevat. Voor patiënten die in Nederland wonen met een niet Kaukasische etniciteit kan het best het model zonder etniciteit gebruikt worden.*
- *In 2022 is er een International IgA Nephropathy (IgAN) Prediction Tool gemaakt waarmee ook 1 en 2 jaar na het nierbiopt het risico op 50% reductie in eGFR of ontwikkelen van eindstadium nierfalen bepaald kan worden. Hiermee kan het individuele patiënten risico na een periode van observatie met ondersteunende zorg herbeoordeeld worden.*
- *De tool was aanvankelijk niet gevalideerd voor patiënten jonger dan 18 jaar, maar inmiddels is deze ook geüpdatet voor gebruik in kinderen, waarvoor een aparte tool is gemaakt.*
- *De International IgAN Prediction Tools zijn niet geschikt voor het maken van een beslissing ten aanzien van hoe de patiënt behandeld moet worden.*

De links naar de tools zijn te vinden op QxMD:

- *International IgAN Prediction Tool at biopsy – Adults | QxMD*
- *International IgAN Prediction Tool post-biopsy – Adults | QxMD*
- *International IgAN Prediction Tool at biopsy – Pediatrics | QxMD*

- 2.3 Treatment

Practice Point 2.3.1: Considerations for treatment of all patients with IgAN who do not have a variant form of primary IgAN:

- The primary focus of management should be optimized supportive care.
- Assess cardiovascular risk and commence appropriate interventions as necessary.
- Give lifestyle advice, including information on dietary sodium restriction, smoking cessation, weight control, and exercise, as appropriate.
- Other than dietary sodium restriction, no specific dietary intervention has been shown to alter outcomes in IgAN.
- Variant forms of IgAN: IgA deposition with minimal change disease (MCD), IgAN with acute kidney injury (AKI), and IgAN with rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN) may require specific immediate treatment.

Practice Point 2.3.2:
Algorithm for the initial assessment and management of the patient with IgAN (**Figure 21**).

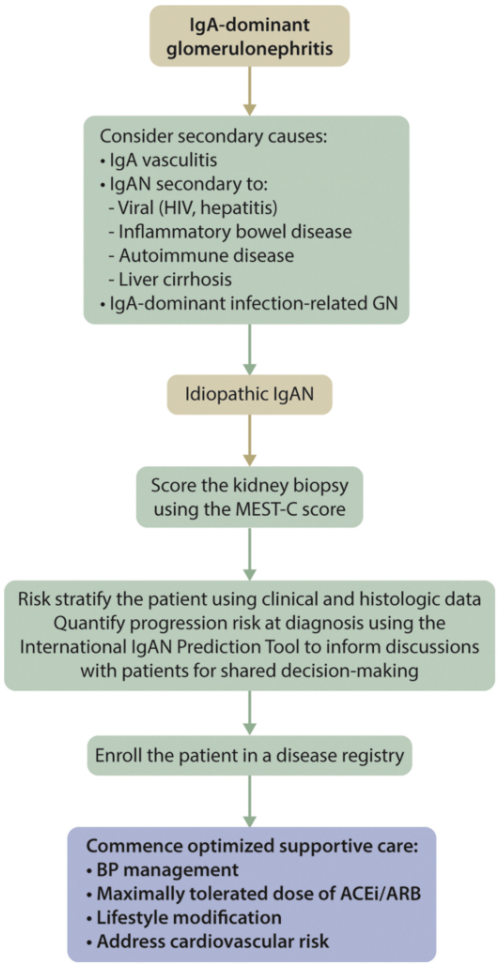


Figure 21 | Initial assessment and management of the patient with IgAN.
ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; BP, blood pressure; GN, glomerulonephritis; HIV, human immunodeficiency virus; IgAN, immunoglobulin A nephropathy; MEST-C, mesangial (M) and endocapillary (E) hypercellularity, segmental sclerosis (S), interstitial fibrosis/tubular atrophy (T), and crescents (C)

Recommendation 2.3.1: We recommend that all patients have their blood pressure managed, as described in Chapter 1. If the patient has proteinuria >0.5 g/d, we recommend that initial therapy be with either an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEi) or angiotensin II receptor blocker (ARB) (1B).

Commentaar

Voor algemene adviezen voor patiënten met glomerulonefritis verwijzen we naar de NFN richtlijn 'Glomerulonefritis hoofdstuk 1 algemene principes en behandeling'.

> **Recommendation 2.3.2:** We recommend that all patients with proteinuria >0.5 g/d, irrespective of whether they have hypertension, be treated with either an ACEi or ARB (1B).

Onderbouwing

IgAN heeft een doorgaans langzaam progressief beloop waarbij conservatieve behandeling met bloeddruk regulatie en proteïnurie reductie centraal staan. Recente observationele data tonen, ook bij patiënten met proteïnurie van <0.5g/d die traditioneel als laag risico werden beschouwd, een verhoogd risico op nierfunctieverlies(3). Conservatieve interventies verminderen progressie van nierfunctieverlies bij patiënten met chronische nierschade in het algemeen en mogelijk in sterkere mate bij IgAN. ACEi en ARBs zijn de middelen van eerste keus vanwege aangetoonde meerwaarde in vermindering van nierfunctieverlies ook wanneer de streefbloeddruk reeds bereikt is. Duale RAS inhibitie heeft geen meerwaarde.

SGLT2-remmers

Recent onderzoek toont het nut van SLGT2-remmers als nieuwe ondersteunende behandeling bij chronische nierschade (CNS) om zowel het cardiovasculaire als renale risico te verlagen. In een subgroep analyse van de DAPA-CKD studie verminderde dapaglifozine de achteruitgang van nierfunctie in een grote groep patiënten met IgAN.(4) Deelnemers met een eGFR tussen 25-75ml/min/1.73m^2 en ACR van 23-565mg/mmol kregen dapaglifozine 10mg naast standaardtherapie. In de groep van 270 deelnemers met IgAN (waarvan 94% biopt bewezen) was er 11% reductie van de primaire uitkomst (eGFR afname >50%, nierfalen of renale of cardiovasculaire dood) bij een mediane follow up van 2.1 jaar (HR 0.29 95%CI 0.12-0.73). De ACR nam af met 26%. Het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar tussen de interventiegroep en placebo. Er was specifiek geen toename van ketoacidose, ernstige hypoglycemie of volumedepletie Kanttekening is dat dit geen specifieke IgAN studie was en onduidelijk is of RAS inhibitie (en andere conservatieve maatregelen) vooraf was gemaximaliseerd. Een andere kanttekening is het bovengemiddelde aandeel van patiënten (bijna een kwart) in de placebogroep dat het eindpunt van 50% eGFR verlies of nierfalen bereikte.(5) In de EMPA-CKD studie had een kwart van de deelnemers een glomerulonephritis als grondlijden, maar een specifieke gedetailleerde subgroep analyse is nog niet gepubliceerd(6) Uit een meta-analyse van Baigent et al. is wel al af te leiden dat bij 413 patiënten met IgAN het relatieve risico 0.49 (95% 0.32 – 0.74) is ten opzichte van placebo.(7)

Mineralocorticoïd receptor antagonisten

Daarnaast hebben de klassieke steroïdale mineralocorticoïd receptoren antagonisten (MRA), zoals spironolacton en eplerenone en de nieuwe nonsteroïdale MRA finerenone, de potentie om proteïnurie te reduceren.(8) In een recente grote gerandomiseerde studie (FIDELIO-DKD) bij 5734 patiënten met type 2 diabetes en een eGFR tussen 25-75ml/min/1.73m^2 en ACR van 23 – 565 mg/mmol, werd finerenone toegevoegd aan maximaal verdraagbare dosis ACEi/ARB.(9) Het primaire eindpunt (eGFR afname >40%, nierfalen of renale dood) nam met 18% af in een periode van 2.6 jaar (HR 0.82; 95%CI 0.73-0.93). Op basis van deze en een cardiovasculaire uitkomsten studie (FIGARO-DKD) heeft finerenone als nonsteroïdale MRA een plek gekregen in de KDIGO 2022 Diabetes in CNS richtlijn. Er ontbreekt vooralsnog specifiek onderzoek bij IgAN.

Duale angiotensine en endotheline antagonisten

Een andere ontwikkeling op niet-immunologisch gebied betreft het medicijn sparsentan. Dit middel is een duale endotheline en angiotensine receptor antagonist. Recent onderzoek wijst op een rol van endotheline-1 in de pathofysiologie van IgAN. In de PROTECT-studie wordt monotherapie sparsentan vergeleken met irbesartan in 406 patiënten met biopt bewezen IgAN, een eGFR 30ml/min en >1 gram proteïnurie per dag ondanks maximale RAS inhibitie.(10) Het primaire eindpunt is reductie in proteïnurie. Uit de interim analyse blijkt dat sparsentan 400mg 1dd1 na 36 weken een aanvullende afname in proteïnurie geeft van 41% (95%CI 0.51-0.69). Het bijwerkingenprofiel was vergelijkbaar met irbesartan.(11) Recente langere termijn data van deze studie toont daarbij een significant langzamere daling van de eGFR gedurende 2 jaar van -2.7 ml/min/1.73m^2 versus 3.8 ml/min per jaar (tussen week 6 en 110). Ook het effect op reductie in proteïnurie bleef behouden en was na 110 weken 40% lager met sparsentan (95%CI 38 – 50). Het samengestelde eindpunt van nierfalen was 4% lager met een relatief risico van 0.7 (95%CI 0.4 – 1.2). Sparsentan is momenteel nog niet geregistreerd voor gebruik in Europa.

Commentaar

Commentaar

Op basis van de gegevens over SGLT2-remmers bij chronische nierschade in het algemeen en nieuwe gegevens over SLGT2-remmers bij IgAN, die nog niet in de KDIGO richtlijn glomerulaire nierziekten zijn verwerkt, heeft de richtlijn commissie gekozen om SGLT2-remmers al wel een specifieke plaatst te geven voor de conservatieve behandeling van IgAN. Daarnaast adviseert de commissie te streven naar <0.3 g proteïnurie per dag voor de best haalbare renale prognose.

Aanvullende NFN aanbeveling

In geval van persisterende proteïnurie >0.3 g/d met maximale dosis ACEi of ARB en optimalisatie van conservatieve maatregelen en bloeddrukregulatie acht de NFN het zinvol om een SGLT2-remmer toe te voegen aan de behandeling (1B).

2.3.1 Patients with IgAN who are at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care .

Practice Point 2.3.1.1: Considerations for treatment of patients with IgAN who are at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care.

- High risk of progression in IgAN is currently defined as proteinuria >0.75–1 g/d despite ≥90 days of optimized supportive care.
- Immunosuppressive drugs should be considered only in patients with IgAN who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care (The patients enrolled in the only large randomized controlled trial [RCT] suggesting benefit of immunosuppression had an average of 2.4 g/d of proteinuria).
- In view of the current uncertainty over the safety and efficacy of existing immunosuppressive treatment choices, all patients who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care should be offered the opportunity to take part in a clinical trial.
- In all patients in whom immunosuppression is being considered, a detailed discussion of the risks and benefits of each drug should be undertaken with the patient recognizing that adverse treatment effects are more likely in patients with an eGFR <50 ml/min/1.73m2.
- There is insufficient evidence to support the use of the Oxford Classification MEST-C score in determining whether immunosuppression should be commenced in IgAN.
- There is insufficient evidence to base treatment decisions on the presence and number of crescents in the kidney biopsy.
- The International IgAN Prediction Tool cannot be used to determine the likely impact of any particular treatment regimen.
- Dynamic assessment of patient risk over time should be performed, as decisions regarding immunosuppression may change.

Commentaar

De NFN acht het zinvol om bij patiënten met een hoog risico op progressie van CNS, samen af te wegen met de patiënt af te wegen of de patiënt eerst in aanmerking komt voor behandeling met prednison in plaats van deelname aan een klinische trial (zie ook 2.3.1.3).

Practice Point 2.3.1.2: Proteinuria reduction to under 1 g/d is a surrogate marker of improved kidney outcome in IgAN, and reduction to under 1 g/d is a reasonable treatment target.

Commentaar

Geen aanvullend commentaar.

Recommendation 2.3.1.1: We suggest that patients who remain at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care be considered for a 6-month course of glucocorticoid therapy. The important risk of treatment-emergent toxicity must be discussed with patients, particularly those who have an eGFR <50 ml/min/1.73m2 (2B).

Practice Point 2.3.1.3: Use of glucocorticoids in IgAN:

- Clinical benefit of glucocorticoids in IgAN is not established and should be given with extreme caution or avoided entirely in situations listed in **Figure 23**.

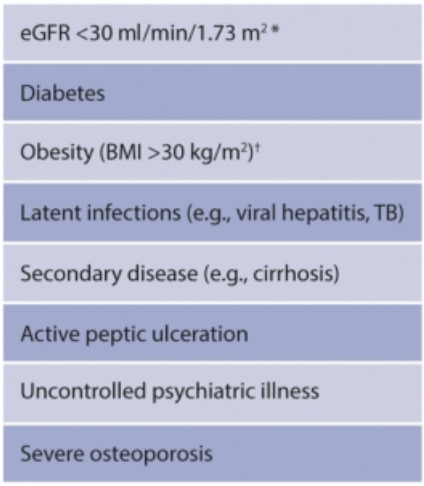


Figure 23 | Situations when glucocorticoids should be avoided, or administered with great caution.

*The Therapeutic Evaluation of Steroids in IgA Nephropathy Global (TESTING)[109] study included patients with eGFR 20–30 ml/min per 1.73 m^2, but only 26 patients in total had this range of kidney function. Prespecified subgroup analyses for signals of efficacy and toxicity were underpowered and did not distinguish patients with eGFR < 30 ml/min per 1.73 m^2.† High BMI in the TESTING study was not specifically considered an exclusion, but the mean BMI was <24 kg/m^2. BMI, body mass index; eGFR, estimated glomerular filtration rate; TB, tuberculosis.

- There is insufficient evidence to support the use of the Oxford Classification MEST-C score in determining when any glucocorticoid therapy should be commenced.
- There are no data to support efficacy or reduced toxicity of alternate-day glucocorticoid regimens, or dose-reduced protocols.
- Where appropriate, treatment with glucocorticoid (prednisone equivalent ≥0.5 mg/kg/d) should incorporate prophylaxis against Pneumocystis pneumonia along with gastroprotection and bone protection, according to local guidelines.

<u>Onderbouwing</u>

De NFN volgt de behandelschema's uit de KDIGO richtlijn voor de behandeling met steroïden. De KDIGO richtlijn spreekt geen specifieke voorkeur uit voor de exacte dosis en het afbouwschema voor behandeling met steroïden. Nieuwe informatie komt van een recente gerandomiseerde gecontroleerde studie, de TESTING trial, uitgevoerd in Australie, Canada, China, India en Maleisie onder 503 deelnemers van gemiddeld 38 jaar, eGFR 61.5 ml/min, systole 124.5 mmHg en proteïnurie 2.46 g/d.(12) Deze studie toonde een significant voordeel voor de met steroïden behandelde groep (HR 0.52; 95%CI 0.39-0.72) (uitkomstmaat 40% daling in eGFR, eindstadium nierfalen of overlijden door nierziekte). In deze studie werden patiënten behandeld met oraal methylprednisolon; aanvankelijk in een dosis van 0.6-0.8 mg/kg/d (equivalent aan prednisolon 1 mg/kg/d), hetgeen na 2 maanden werd afgebouwd met 8 mg/mnd (equivalent prednisolon 10 mg/mnd). Vanwege een toename aan SAE door infectie in de groep met steroïden, waarvan 4 door PCP, werd halverwege de studie het protocol gewijzigd. PCP profylaxe werd toegevoegd en de startdosis werd verlaagd naar 0.4 mg/kg/d (equivalent aan prednisolon 0.5 mg/kg/d), hetgeen na 2 maanden werd afgebouwd met 4 mg/mnd (equivalent prednisolon 5 mg/mnd). Ook bij deze lagere dosis werd een significant voordeel gezien voor behandeling met steroïden. De hogere dosis leidde tot een number needed to treat (NNT) benefit van 8.5 versus harm 8.1. Voor het schema met de lagere dosis was de NNT benefit 6 versus harm 41. Kanttekening is dat de TESTING populatie voor 95% Zuid-Oost Aziatische patiënten betreft en dat de populatie een relatief

snelle achteruitgang van eGFR per jaar had (-5ml/min/j).(13)

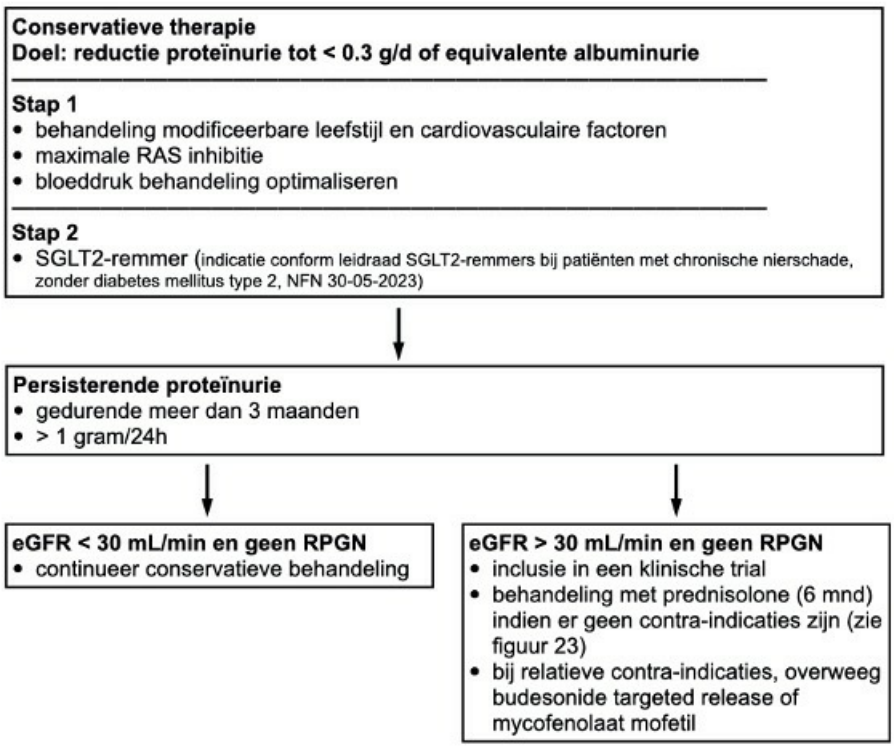
Commentaar

Vanwege de beschikbaarheid adviseert de NFN gebruik van prednisolon in plaats van methylprednisolon per os. Op basis van de TESTING studie lijkt een schema met lagere dosis de voorkeur te verdienen met een startdosis van 0.5 mg/kg/d (maximaal 40 mg) gedurende 2 maanden, gevolgd door een afbouwschema met reductie van de dosis met 5 tot 10 mg per maand. De behandelduur is 6 maanden. Bij snel progressief nierfunctieverlies kan een hogere dosis van 1mg/kg/d (maximaal 60 mg) aangewezen zijn.

Commentaar

Voor profylaxe adviezen voor patiënten met glomerulonefritis die immunosuppresiva gebruiken wordt verwezen we naar de NFN richtlijn 'Glomerulonefritis hoofdstuk 1 algemene principes en behandeling'.

Practice Point 2.3.1.4: Management of patients with IgAN who remain at high risk for progression after maximal supportive care



***Figuur**: behandeling IgA nefropathie. Deze figuur betreft het NFN advies op basis van de huidige kennis van zaken. Vervangt practice point 2.3.1.4 en figuur 24 uit KDIGO richtlijn*

Practice Point 2.3.1.5: Other pharmacologic therapies evaluated in IgAN (**Figure 25**)

Agent	Suggested usage	Remarks
Antiplatelet agents	Not recommended	No documented evidence of efficacy
Anticoagulants	Not recommended	No documented evidence of efficacy
Azathioprine	Not recommended	No evidence for efficacy as monotherapy or when combined with glucocorticoids
Cyclophosphamide	Not recommended	Unless in the setting of rapidly progressive IgAN
Calcineurin inhibitors	Not recommended	No documented evidence of efficacy
Rituximab	Not recommended	No documented evidence of efficacy
Fish oil	Not recommended	Patients who wish to take fish oil should be advised of the dose and formulation used in the published clinical trials that reported efficacy.
Mycophenolate mofetil (MMF)	**Chinese patients** In those patients in whom	In a single RCT conducted in China, MMF with low-dose

	glucocorticoids are being considered MMF may be used as a glucocorticoid-sparing agent	glucocorticoids was noninferior to standard-dose glucocorticoids for the treatment of incident IgAN presenting with proliferative histologic lesions (E or C lesions with or without necrosis) on kidney biopsy and proteinuria >1.0 g/d. There were significantly fewer glucocorticoid-related side effects in the combination-therapy arm.[1, 5]
	Non-Chinese patients There is insufficient evidence to support the use of MMF	In the RCTs of MMF in non-Chinese patients there was no evidence for efficacy of MMF monotherapy.[2–5]
Hydroxychloroquine	**Chinese patients** In those patients who remain at high risk of progression in spite of optimized supportive care	In a small, short-term RCT conducted in China, hydroxychloroquine introduced to patients with proteinuria of 0.75–3.5 g/d despite optimized ACEi/ARB reduced proteinuria by 48% versus 10% in the placebo group at 6 months.[6]
	Non-Chinese patients There is insufficient evidence to support the use in those patients	Hydroxychloroquine has not been evaluated in non-Chinese patients.

Figure 25 | Other pharmacologic therapies evaluated in IgAN.[1]Hou et al.[115],[2]Hogg et al.[116],[3]Frisch et al.[117],[4]Maeset al.[118],[5]Vecchio et al.[119],[6]Liu et al.[120]ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; IgAN, immunoglobulin A nephropathy; MMF, mycophenolate mofetil; RCT, randomized controlled trial.

Onderbouwing

Mycophenolate mofetil (MMF)

Sinds het verschijnen van de KDIGO richtlijn in 2021 is een gerandomiseerde gecontroleerde studie verricht naar het effect van MMF bij Chinese patiënten met IgAN (MAIN trial).(14) Na een 'run-in' fase van 3 maanden waarin 'supportive care' werd geoptimaliseerd werden 170 patiënten gerandomiseerd naar MMF en conservatieve behandeling of alleen conservatieve behandeling. De gemiddelde leeftijd was 37 jaar, eGFR 50 ml/min/1.73m^2 (SD 18), bloeddruk 126/82 mmHg en proteïnurie 1.9 g/d. De dosis MMF was 1.5 g/d gedurende 12 maanden, gevolgd door 0.75-1.0 g/d gedurende minimaal 6 maanden. De primaire uitkomstmaat was een gecombineerd eindpunt bestaande uit verdubbeling serum kreatinine, eindstadium nierfalen of overlijden door nierfalen. Dit trad op bij 7% in de MMF groep en 21% in de controle groep (HR 0.23, 95% CI 0.09-0.63). De proteïnurie nam in de MMF groep af met 57% versus 28% in de controle groep. De gemiddelde jaarlijkse daling in eGFR was 1.2 ml/min/jr in de MMF groep en 3.8 ml/min/jr in de controle groep. Het aantal adverse events en serious adverse events was gelijk. In de post-trial fase nam, na het stoppen van MMF, de jaarlijkse daling in eGFR toe, maar bleef iets kleiner in de groep die MMF had gehad dan de controle groep. Kanttekening: De studie is uitgevoerd onder Chinese patiënten. Dat generaliseerbaarheid naar de Nederlandse situatie is onbekend. Andere gecontroleerde studies met MMF met kleinere aantallen deelnemers, waaronder kaukasische patiënten (n=52, n=32, n=34) toonden geen significant effect.(15–17)

Targeted-release formulation (TRF) van budesonide (Nefecon, Kenpeygo).

Sinds het verschijnen van de KDIGO richtlijn in 2021 is naast een eerdere fase 2b studie een fase 3 gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie verricht naar het effect van Nefecon 16 mg bij patiënten met persisterende proteïnurie (> 1 gram/ 24h of eiwit/kreatinine ratio > 90 mg/mmol) ondanks optimale conservatieve therapie gedurende minimaal 3 maanden vooraf aan inclusie.(18–20). De 364 deelnemers, voornamelijk afkomstig uit Europa en de Verenigde Staten, hadden een mediane leeftijd van 44 jaar, bloeddruk 125/79 mmHg, eGFR 56 ml/min/1.73m^2 en niet lager dan 35 ml/min/1.73m^2, gemiddelde proteïnurie 2.7 g/24h, waarvan iets meer dan de helft meer dan 2 g/24h, gemiddelde eiwit/kreatinine ratio (EKR) 131 mg/mmol en albumine/kreatinine ratio van 103 mg/mmol. Minder dan 10% had voorheen immuunmodulerende behandeling gehad. Er was een significante afname in proteïnurie. Het maximale verschil werd bereikt na 12 maanden, dat is 3 maanden na het stoppen van de budesonide (afname van 51% t.o.v. de uitgangswaarde bij gebruik van Nefecon en afname van 3% bij gebruik van placebo). Na 24 maanden was het verschil kleiner geworden (-31% vergeleken met -1%), hetgeen laat zien dat het effect niet bestendig is na het stoppen van de medicatie. De optimale therapieduur of interval waarmee de behandeling kan of dient te worden gegeven is onbekend. Het primaire eindpunt was significant. De tijd-gewogen gemiddelde eGFR over het beloop van 2 jaar daalde met 2.47 mL/min/1.73m^{2}in de Nefecon groep en met 7·52 mL/min/1·73 m^2 in de placebo groep, een verschil van 5·05 mL/min/1.73m^2. Het absolute verschil na twee jaar was – 6.11 versus -12 mL/min/1.73m^2 en de 'slope' verschilde 2.95 mL/min/1.73m^2/jr. Het gunstige effect was significant bij zowel de subgroep met een EKR >133 mg/mmol) als bij de groep met een EKR <133mg/mmol. Dit alles vertaalde zich in een Hazard ratio van 0.45 (95% CI 0.26-0.75) op een daling in eGFR van meer dan 30% of nierfalen, ten gunste van het gebruik van Nefecon. Kanttekening is dat er na aanvang van Nefecon in de subgroep met EKR <133 mg/mmol een stijging in de eGFR optrad en dat daarna de 'slope'

na aanvang van Nefecon in de subgroep met eGFR <135 mg/mmol een stijging in de eGFR optrad en dat daarna de slope gelijk leek te zijn in beide groepen. In de groep die Nefecon kreeg werd vaker een stijging in bloeddruk (12% versus 3%, perifeer oedeem (17% versus 4%, spierkramp (12% versus 4%) en acne gerapporteerd (11% versus 1%).[3]

[3] Budesonide-TRF is door EMEA geregistreerd onder de naam Kenpeygo (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kinpeygo-epar-product-information_en.pdf). Het is ontwikkeld om te zorgen voor lokale afgifte in het terminale ileum en colon. Van het middel wordt 23% afgeleverd in het terminale ileum en ileo-coecaal en 52% in het colon ascendens.(27) Het is in Nederland nog niet verkrijgbaar. Voor de behandeling van inflammatoire darmziekten is wel een maagsapresistente capsule met gereguleerde afgifte van budesonide beschikbaar, Entocort 9 mg. Het wordt voor circa 35% afgeleverd in het ileum en 35% in het colon ascendens.(28) Het preparaat Entocort is niet onderzocht bij patienten met IgAN.

Commentaar

Het effect van MMF in de MAIN trial pleit voor het gebruik van dit middel. Belangrijkste kanttekening is dat het gunstige effect niet consistent is over de verschillende gerandomiseerde studies en dat het een andere etnische populatie (Oost-Aziatisch) betreft. Voor budesonide targeted release zijn de resultaten veelbelovend. Het heeft een relatief gunstig bijwerkingen profiel ten opzichte van orale steroïden en het effect op de nierfunctie lijkt vergelijkbaar te zijn. De optimale plaatsbepaling en de optimale duur van de behandeling is onbekend. Ook is onbekend wat het effect zal zijn van een herhaalde behandeling als proteïnurie toeneemt.

Aanvullend NFN practice point

De NFN acht het zinvol om MMF of budesonide targeted-release toe te voegen, indien deelname aan een studie niet mogelijk is en er contra-indicaties zijn voor het gebruik van prednisolon. Gelet op de extrapoleerbaarheid van de data naar de Nederlandse situatie, lijkt er volgens de NFN een voorkeur te zijn voor budesonide targeted release boven MMF.

Practice Point 2.3.1.6: Tonsillectomy in IgAN:

- Tonsillectomy should not be performed as a treatment for IgAN in Caucasian patients.
- Tonsillectomy is suggested in some national guidelines for the treatment of recurrent tonsillitis in patients with IgAN.
- Multiple studies from Japan have reported improved kidney survival and partial or complete remission of hematuria and proteinuria following tonsillectomy alone or with pulsed glucocorticoids (**Figure 26**;**Supplementary Table S7**[95,121–124]).

	Japanese IgAN	Chinese IgAN	Caucasian IgAN
Clinical practice	Performed routinely (often with pulsed glucocorticoids)	Not routinely performed	Not performed
Remarks	Multiple cohort studies,[1–5] including a large retrospective study with propensity matching,[5] report improved kidney survival following tonsillectomy. A single RCT failed to show a difference in eGFR at 1 year comparing tonsillectomy vs. tonsillectomy and pulsed glucocorticoids, and no longer term data are available from this study.[6]	Inconsistent data from small retrospective cohort studies and a small single-center RCT	Very few data available in this population. Available data do not support the efficacy of tonsillectomy as a treatment for IgAN in Caucasian patients

Figure 26 | Regional use of tonsillectomy as a treatment for IgAN.

[1]Yang et al.[124], [2]Kawasaki et al.[123], [3]Hotta et al.[121], [4]Reid et al.[95], [5]Hirano et al.[125], [6]Kawamura et al.[122] eGFR, estimated glomerular filtration rate; IgAN, immunoglobulin A nephropathy; RCT, randomized controlled trial.

Commentaar

Geen aanvullend commentaar.

- 2.4. Special situations

Practice Point 2.4.1: IgAN with nephrotic syndrome:

- Rarely, patients with IgAN present with nephrotic syndrome (including edema and both hypoalbuminemia and nephrotic-range proteinuria >3.5 g/d).
- In these cases, mesangial IgA deposition can be associated with light and electron microscopy features otherwise consistent with a podocytopathy resembling MCD.
- It is unclear whether this is a specific podocytopathic variant of IgAN or the existence of MCD in a patient with IgAN.
- Patients with a kidney biopsy demonstrating mesangial IgA deposition and light and electron microscopy features otherwise consistent with MCD should be treated in accordance with the guidelines for MCD (Chapter 5).
- Patients with nephrotic syndrome whose kidney biopsy has coexistent features of a mesangioproliferative glomerulonephritis (MPGN) should be managed in the same way as those patients at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care.
- Nephrotic-range proteinuria without nephrotic syndrome may also be seen in IgAN, and this commonly reflects coexistent secondary focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) (e.g., obesity, uncontrolled hypertension) or development of extensive glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis.

Commentaar

Voor goede beoordeling van het nierbiopt dient de patholoog hier voldoende ervaring mee te hebben en dient er EM beschikbaar te zijn (zie ook practice point 1.1.2 en bijbehorend NFN practice point in Nederlandse adaptatie van hoofdstuk 1 van KDIGO glomerulaire ziekten.

Practice Point 2.4.2: IgAN with AKI:

- AKI can occur in patients with IgAN in the context of severe visible hematuria, commonly in association with an upper respiratory tract infection. A repeat kidney biopsy should be considered in patients who fail to show improvement in kidney function within 2 weeks following cessation of the hematuria. Immediate management of AKI with visible hematuria should focus on supportive care for AKI.
- IgAN may also present with AKI either de novo or during its natural history due to an RPGN with extensive crescent formation, commonly in the absence of visible hematuria. In the absence of visible hematuria and when other causes of an RPGN (e.g., antineutrophil cytoplasmic antibody [ANCA]-associated vasculitis [AAV], anti-glomerular basement membrane [GBM] disease) and reversible causes (e.g., drug toxicity, common pre- and post-kidney causes) have been excluded, a kidney biopsy should be performed as soon as possible.

Commentaar

Geen aanvullend commentaar.

Practice Point 2.4.3: IgAN with RPGN:

- Rapidly progressive IgAN is defined as a +/-50% decline in eGFR over +/-3 months, where other causes of an RPGN (e.g., AAV, anti-GBM disease) and reversible causes (e.g., drug toxicity, common pre- and post-kidney causes) have been excluded.
- A kidney biopsy is essential in these cases and will commonly demonstrate mesangial and endocapillary hypercellularity, and a high proportion of glomeruli affected by crescents with areas of focal necrosis.
- The presence of crescents in a kidney biopsy in the absence of a concomitant change in serum creatinine (SCr) does not constitute rapidly progressive IgAN; however, these patients require close follow-up to ensure prompt detection of any GFR decline. If this occurs, a second kidney biopsy may be considered.
- Patients with rapidly progressive IgAN should be offered treatment with cyclophosphamide and glucocorticoids in accordance with the guidelines for AAV (Chapter 9).
- Prophylactic measures that should accompany immunosuppression are discussed in Chapter 1.
- There is insufficient evidence to support the use of rituximab for the treatment of rapidly progressive IgAN.

Commentaar

Voor profylaxe adviezen voor patiënten met glomerulonefritis die immunosuppresiva gebruiken wordt verwezen we naar de NFN richtlijn 'Glomerulonefritis hoofdstuk 1 algemene principes en behandeling'.

Practice Point 2.4.4: IgAN and pregnancy planning:

- IgAN is a disease predominantly of young adults, and all women of childbearing potential should be offered preconception counseling when appropriate.
- Preconception counseling should include a discussion on cessation of renin–angiotensin system (RAS) blockade. Blood pressure control should be optimized with alternative antihypertensive medications prior to conception.
- In those women at high risk of progressive CKD (Recommendation 2.3.1.1) despite maximal supportive care, a trial of immunosuppression to optimize immunologic activity and reduce proteinuria prior to conception may be preferable to emergent initiation of immunosuppression during pregnancy.

Commentaar

De commissie verwijst naar de FMS multidisciplinaire richtlijn Kinderwens en Zwangerschap bij Chronische Nierschade.

- Practice Point 2.4.5: IgAN in children

General considerations

- For the purposes of this practice point, children are defined as those aged <18 years. It is acknowledged that post-pubertal children in some respects may have a similar course and response to treatment as adults with IgAN, but there are insufficient data currently to recommend that they be managed as adults with IgAN.
- Visible hematuria is more frequent in children than in adults, and this may account for earlier diagnosis in children. [126]
- Children generally have higher eGFR, lower urine protein excretion, and more hematuria than adults at diagnosis. [127]

Kidney biopsy in children

- A kidney biopsy is usually performed at presentation of symptoms (hematuria, proteinuria, normal C3) in order to confirm the diagnosis (and rule out other diagnoses) and assess the degree of inflammation/presence of necrosis.
- Inflammation, mesangial, and endocapillary hypercellularity tend to be more prevalent in kidney biopsies of IgAN in children than in those of adults.[128–131]

Treatment

- There is strong evidence suggesting a benefit of RAS blockade in children. [132] All children with IgAN and proteinuria >200 mg/d or PCR >200 mg/g (>0.2 g/g [20 mg/mmol]) should receive ACEi or ARB blockade, advice on a low sodium diet, and optimal lifestyle and blood pressure control (systolic blood pressure [SBP] <90th percentile for age, sex, and height).
- It is widely acknowledged that treatment of IgAN with immunosuppression differs between adults and children, and that in children, the use of immunosuppressants is more widespread, particularly the use of glucocorticoids. However, RCTs and specific expert consensus-driven indications are lacking.
- Evidence derived mostly from retrospective studies suggests that treatment with glucocorticoids (plus second-line immunosuppression) leads to improved kidney survival.[126,133]
- In children with proteinuria >1 g/d or PCR >1 g/g (100 mg/mmol) and/or mesangial hypercellularity, most pediatric nephrologists will treat with glucocorticoids in addition to RAS blockade from time of diagnosis. Duration of treatment is not established, but usually 4 weeks of 1–2 mg/kg/d of oral prednisolone (or equivalent) followed by alternate-day tapering over 4-6 months is employed. Regimens including intravenous methylprednisolone are also used.[127,128,130,134]
- Evidence for the use of non-glucocorticoid immunosuppressants in addition to glucocorticoids is scarce, but this approach may be considered in more severe cases.
- As for adults, IgAN with MCD may be found, and it should be treated as steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS; Chapter 4).
- As in adults, children with rapidly progressive IgAN have a poor outcome, and despite limited evidence, this subgroup should be offered treatment with glucocorticoids (usually as methylprednisolone pulses) and cyclophosphamide.[128,130,135]

Commentaar

De huidige richtlijn is gebaseerd op dezelfde literatuur als de editie uit 2012. Volgens de auteurs zijn er in de tussentijd geen

De huidige richtlijn is gebaseerd op dezelfde literatuur als de editie uit 2012. Volgens de auteurs zijn er in de tussentijd geen studies of publicaties over de behandeling van IgAN bij kinderen verschenen die van voldoende kwaliteit waren om een behandeladvies op te baseren. In een artikel n.a.v. de publicatie van de nieuwe KDIGO-richtlijn, bediscussieert R. Coppo de verschillen in beloop en prognostische factoren tussen kinderen en volwassenen met IgA-nefropathie.(21)

Follow-up

- Aim for proteinuria ≤200 mg/d (≤400 mg/1.73 m2 /d) or PCR ≤200 mg/g (≤0.2 g/g [≤20 mg/mmol]).
- Aim for blood pressure at SBP <90th percentile for age, sex, and height.
- Continue to follow patients even after complete remission, as they can relapse even after many years. [136]

Commentaar

De ESCAPE-trial (ESCAPE Trial Group), een gerandomiseerde studie bij kinderen (leeftijd 3 t/m 18 jaar) met CNS (geschatte nierfunctie (eGFR) van 15-80 ml/min/1.73m2) heeft aangetoond dat strikte bloeddrukverlaging ook bij kinderen de nierfunctie spaart.(22) *Patiënten werden behandeld met een ACE-remmer (ramipril in vastgestelde dosis) plus andere antihypertensieve middelen met als streven de 24-uursbloeddruk te verlagen tot <50e percentiel danwel tot tussen de 50e en 95e percentiel. Intensieve antihypertensieve therapie (streefwaarde <50e percentiel) leidde er toe dat de achteruitgang van de nierfunctie significant minder was dan bij controle-patiënten (streefwaarde tussen de 50e en 95e percentiel). Het gunstige effect van bloeddrukverlaging was meer uitgesproken bij patiënten met glomerulopathie dan bij patiënten met CNS t.g.v. hypo- / dysplasie van de nieren. Nadere analyse van de data van de ESCAPE-studie liet zien dat de achteruitgang van de nierfunctie minder was naarmate de proteïnurie meer werd beperkt.*(23) *Dit effect was onafhankelijk van leeftijd, geslacht, oorzaak van de CNS, uitgangswaarden van eGFR en proteïnurie, bloeddruk bij aanvang en bereikte bloeddrukdaling. Deze data zijn niet specifiek voor patienten met IgAN. Gelet op de overeenkomsten met de bevindingen bij de volwassen populatie is de commissie van mening dat deze data wel kan worden ge-extrapoleerd naar de populatie met IgAN.*

Immunoglobulin A vasculitis

- 2.5 Diagnosis

Practice Point 2.5.1: Considerations for the diagnosis of immunoglobulin A vasculitis (IgAV):

- Unlike children, there are no internationally agreed upon criteria for the diagnosis of IgAV in adults, although a clinical diagnosis of IgAV is often made based on the criteria described for children.[140,141]
- In adults with a vasculitic rash typical of IgAV, a kidney biopsy should be performed in the setting of features consistent with a persistent and/or significant nephritis, RPGN, proteinuria >1g/d, and/or impaired kidney function.
- Assess all adult patients with IgAV for secondary causes.
- Assess all adult patients with IgAV for malignancy, with age- and sex-appropriate screening tests.

Commentaar

Immunoglobulin A (IgA) vasculitis, ook wel Henoch-Schönlein purpura (HSP) genaamd, is een kleine vaten vasculitis met depositie van immuun complexen, waarin IgA antilichamen. Vooral huid, darmen, gewrichten en nieren zijn betrokken. Er is een nieuwere referentie voor de classificatie criteria.(24) *Hieronder de classificatie criteria uit dat artikel.*

Table 1 Final EULAR/PRINTO/PRES HSP criteria (with glossary) and classification definition (sample 973)

Criterion	Glossary	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC (%)
Purpura (mandatory criterion)	Purpura (commonly palpable and in crops) or petechiae, with lower limb predominance, * not related to thrombocytopenia	89	86	87.5
1. Abdominal pain	Diffuse abdominal colicky pain with acute onset assessed by history and physical examination. May include intussusception and gastrointestinal bleeding	61	64	62.2
2. Histopathology	Typically leucocytoclastic vasculitis with predominant IgA deposit or proliferative glomerulonephritis with predominant IgA deposit	93	89	91.1
3. Arthritis or arthralgias	Arthritis of acute onset defined as joint swelling or joint pain with limitation on motion Arthralgia of acute onset defined as joint pain without joint swelling or limitation on motion	78	42	59.9
4. Renal involvement	Proteinuria >0.3 g/24 h or >30 mmol/mg of urine albumin/creatinine ratio on a spot morning sample Haematuria or red blood cell casts: >5 red blood cells/high power field or red blood cells casts in the urinary sediment or ≥2+ on dipstick	33	70	51.4
HSP EULAR/PRINTO/PRES Ankara 2008 classification definition: κ 0.90 (95% CI 0.84 to 0.96)	Purpura or petechiae (mandatory) with lower limb predominance* and at least one of the four following criteria: Abdominal pain Histopathology Arthritis or arthralgia Renal involvement	100	87	93.5

*For purpura with atypical distribution a demonstration of an IgA deposit in a biopsy is required.
AUC, area under the curve; EULAR, European League Against Rheumatism; HSP, Henoch–Schönlein purpura; PRES, Paediatric Rheumatology European Society, PRINTO, Paediatric Rheumatology International Trials Organisation.

EULAR/PRINTO/Paediatric Rheumatology European Society-endorsed Ankara 2008 criteria should be used to classify IgAV. This was because they were developed based on a large international registry of patients and were validated specifically for childhood-onset disease. Classification criteria, however, should not be used as diagnostic criteria.

- 2.6 Prognosis

Practice Point 2.6.1: Considerations for the prognostication of IgAV:

- Retrospective data from a limited number of small registries have identified uncontrolled hypertension and the amount of proteinuria at presentation, and hypertension and mean proteinuria during follow-up, as predictors of a poor kidney outcome in adults with IgAV.[142–144]
- The Oxford Classification has not been validated for IgAV.
- The International IgAN Prediction Tool[88] is not designed for prognostication in IgAV.

Commentaar

Geen aanvullend commentaar.

- 2.7 Treatment

2.7.1 Prevention of nephritis in IgAV

> Recommendation 2.7.1.1: We recommend not using glucocorticoids to prevent nephritis in patients with isolated extrarenal IgAV (1B).

Practice Point 2.7.1.1: Considerations for the treatment of all patients with IgAV-associated nephritis (IgAVN) who do not have an RPGN:

- Assess cardiovascular risk and commence appropriate interventions as necessary.
- Give lifestyle advice, including information on smoking cessation, weight control, and exercise, as appropriate.
- No specific dietary intervention has been shown to alter outcomes in IgAVN.
- Treat to nationally agreed-upon blood pressure targets. KDIGO suggests treating to an SBP target of <120 mmHg measured using standardized office blood pressure measurement (**Figure 8**).
- Treat with maximally tolerated dose of ACEi or ARB if proteinuria >0.5 g/d.
- Offer participation in a clinical trial if one is available.

2.7.2 Patients with IgAVN who are at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care.

Practice Point 2.7.2.1: Considerations for the treatment of patients with IgAVN who are at high risk of progressive CKD despite maximal supportive care:

- There is insufficient evidence to support the use of the Oxford Classification MEST-C score in determining whether immunosuppression should be commenced in patients with IgAVN.
- The presence of crescents in the kidney biopsy is not in itself an automatic indication for commencement of immunosuppression.
- In all patients in whom immunosuppression is being considered, a detailed discussion of the risks and benefits of each drug should be undertaken with the patient with a recognition that adverse treatment effects are more likely in patients with an eGFR <50ml/min per 1.73m2.
- In those patients who wish to try immunosuppressive therapy, treatment with glucocorticoids is as described above for IgAN.

Commentaar

de NFN is van mening dat de behandeling van IgAV qua immuunsuppressie afhankelijk is van de presentatie en dat de duur van de behandeling afhankelijk is van de kliniek. Het behandelschema zoals voor IgAN is hierin niet strikt leidend.

- 2.8 Special situations

Practice Point 2.8.1: IgAV with RPGN:

- The potential risks and benefits of immunosuppression should be evaluated at the individual patient level and discussed with the patient.
- Patients agreeing to treatment should be treated in accordance with the guidelines for AAV (Chapter 9).
- IgAV with RPGN as well as other IgAVN may be associated with significant extrarenal involvement (pulmonary, gastrointestinal, and skin), which may dictate alternative immunosuppressive strategies.
- There are insufficient data to determine the efficacy of plasma exchange in IgAVN with RPGN. However, uncontrolled case series describe the potential role for the addition of plasma exchange to glucocorticoid therapy to accelerate recovery in patients with life- or organ-threatening extrarenal complications of IgAV.[151] Clinicians are referred to the guidelines of the American Society for Apheresis regarding recommendations regarding plasma exchange for IgAV.[152]

Commentaar

Er is een nieuwere versie van de richtlijn van de American Society for Apheresis.(25)

2.8.1 IgAV-associated nephritis in children

Practice Point 2.8.1.1: For the purposes of this practice point, children are defined as those aged <18 years. It is acknowledged that post-pubertal children in some respects may have a similar course and response to treatment as adults with IgAN, but there are insufficient data currently to recommend that they be managed as adults with IgAN. Indications for management of IgAVN in children have recently been published as the result of a European consortium initiative.[140] Briefly:

- There are no data supporting the use of glucocorticoids to prevent nephritis in children with IgAV but mild or absent evidence of kidney involvement.[153,154]
- Children > 10 years of age more often present with non-nephrotic-range proteinuria and impaired kidney function, and they may suffer more chronic histologic lesions with delay in biopsy and delay in treatment longer than 30 days.[155]
- The majority of children who will develop nephritis will do so within 3 months of presentation. Urinary monitoring is necessary for ≥6 months and optimally 12 months from initial presentation of systemic disease.
- Children with IgAVN and persistent proteinuria for >3 months should be treated with an ACEi or ARB. A pediatric nephrologist should be consulted.
- A kidney biopsy should be performed in children with nephrotic-range proteinuria, impaired GFR, or persistent moderate (>1 g/d) proteinuria.
- Oral prednisone/prednisolone or pulsed intravenous methylprednisolone should be used in children with mild or moderate IgAVN.
- Children with IgAVN with nephrotic syndrome and/or rapidly deteriorating kidney function are treated in the same way as those with rapidly progressive IgAN.

Commentaar

In 2019 verscheen een Europese richtlijn IgA-vasculitis (IgAV, voorheen: Henoch Schönlein purpura). Deze richtlijn bevat 26 adviezen voor diagnostiek en behandeling van IgAV, waarvan 21 door de auteurs zelf werden aangemerkt als "expert opinion" waaronder alle adviezen m.b.t. de behandeling van IgAV-nefritis. De richtlijn geeft een indeling naar ernst van IgAV-nefritis (mild – moderate – severe- persistent proteinuria) en behandeladviezen aan de hand hiervan.(26)

Referenties

1. Bartosik LP, Lajoie G, Sugar L, Cattran DC. Predicting progression in IgA nephropathy. American Journal of Kidney Diseases. 2001 Oct;38(4):728–35.
2. Bellur SS, Roberts ISD, Troyanov S, Royal V, Coppo R, Cook HT, et al. Reproducibility of the Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy, impact of biopsy scoring on treatment allocation and clinical relevance of disagreements: evidence from the VALidation of IGA study cohort. Nephrology Dialysis Transplantation. 2019 Oct 1;34(10):1681–90.
3. Pitcher D, Braddon F, Hendry B, Mercer A, Osmaston K, Saleem MA, et al. Long-Term Outcomes in IgA Nephropathy. Clinical Journal of the American Society of Nephrology [Internet]. 2023 Jun 13;18(6):727–38. Available from:

https://journals.lww.com/10.2215/CJN.0000000000000135
4. Heerspink HJL, Stefánsson B V., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. New England Journal of Medicine. 2020 Oct 8;383(15):1436–46.
5. Barratt J, Floege J. SGLT-2 inhibition in IgA nephropathy: the new standard of care? Kidney Int [Internet]. 2021 Jul;100(1):24–6. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253821003859
6. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med [Internet]. 2023 Jan 12;388(2):117–27. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2204233
7. Baigent C, Emberson JonathanR, Haynes R, Herrington WG, Judge P, Landray MJ, et al. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. The Lancet. 2022 Nov;400(10365):1788–801.
8. Alexandrou ME, Papagianni A, Tsapas A, Loutradis C, Boutou A, Piperidou A, et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease. J Hypertens. 2019 Dec;37(12):2307–24.
9. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine. 2020 Dec 3;383(23):2219–29.
10. Heerspink HJL, Radhakrishnan J, Alpers CE, Barratt J, Bieler S, Diva U, et al. Sparsentan in patients with IgA nephropathy: a prespecified interim analysis from a randomised, double-blind, active-controlled clinical trial. Lancet [Internet]. 2023 Mar 31; Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37015244
11. Rovin BH, Barratt J, Heerspink HJL, Alpers CE, Bieler S, Chae DW, et al. Efficacy and safety of sparsentan versus irbesartan in patients with IgA nephropathy (PROTECT): 2-year results from a randomised, active-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 2023 Dec;402(10417):2077–90.
12. Lv J, Wong MG, Hladunewich MA, Jha V, Hooi LS, Monaghan H, et al. Effect of Oral Methylprednisolone on Decline in Kidney Function or Kidney Failure in Patients With IgA Nephropathy: The TESTING Randomized Clinical Trial. JAMA – Journal of the American Medical Association. 2022 May 17;327(19):1888–98.
13. Tam FWK, Pusey CD. TESTING corticosteroids in IgA nephropathy a continuing challenge. Vol. 13, Clinical Journal of the American Society of Nephrology. American Society of Nephrology; 2018. p. 158–60.
14. Hou FF, Xie D, Wang J, Xu X, Yang X, Ai J, et al. Effectiveness of Mycophenolate Mofetil Among Patients With Progressive IgA Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2023 Feb 1;6(2):e2254054.
15. Hogg RJ, Bay RC, Jennette JC, Sibley R, Kumar S, Fervenza FC, et al. Randomized Controlled Trial of Mycophenolate Mofetil in Children, Adolescents, and Adults With IgA Nephropathy. American Journal of Kidney Diseases. 2015 Nov;66(5):783–91.
16. Maes BD, Oyen R, Claes K, Evenepoel P, Kuypers D, Vanwalleghem J, et al. Mycophenolate mofetil in IgA nephropathy: Results of a 3-year prospective placebo-controlled randomized study. Vol. 65, Kidney International. 2004.
17. Frisch G, Lin J, Rosenstock J, Markowitz G, D'Agati V, Radhakrishnan J, et al. Mycophenolate mofetil (MMF) vs placebo in patients with moderately advanced IgA nephropathy: A double-blind randomized controlled trial. Nephrology Dialysis Transplantation. 2005 Oct;20(10):2139–45.
18. Fellström BC, Barratt J, Cook H, Coppo R, Feehally J, de Fijter JW, et al. Targeted-release budesonide versus placebo in patients with IgA nephropathy (NEFIGAN): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2b trial. The Lancet. 2017 May 27;389(10084):2117–27.
19. Barratt J, Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Cattran D, Floege J, et al. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. Kidney Int. 2023 Feb 1;103(2):391–402.
20. Lafayette R, Kristensen J, Stone A, Floege J, Tesař V, Trimarchi H, et al. Efficacy and safety of a targeted-release formulation of budesonide in patients with primary IgA nephropathy (NefIgArd): 2-year results from a randomised phase 3 trial. The Lancet. 2023 Sep 9;402(10405):859–70.
21. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy in children: a land without KDIGO guidance. Pediatric Nephrology. 2021 Mar 14;36(3):491–6.
22. Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. New England Journal of Medicine. 2009 Oct 22;361(17):1639–50.
23. van den Belt SM, Heerspink HJL, Gracchi V, de Zeeuw D, Wühl E, Schaefer F. Early Proteinuria Lowering by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition Predicts Renal Survival in Children with CKD. Journal of the American Society of Nephrology. 2018 Aug;29(8):2225–33.
24. Ozen S, Pistorio A, Iusan SM, Bakkaloglu A, Herlin T, Brik R, et al. EULAR/PRINTO/PRES criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part II: Final classification criteria. Ann Rheum Dis. 2010 May;69(5):798–806.

25. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice – Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. J Clin Apher. 2023 Apr 1;38(2):77–278.
26. Ozen S, Marks SD, Brogan P, Groot N, De Graeff N, Avcin T, et al. European consensus-based recommendations for diagnosis and treatment of immunoglobulin A vasculitis-the SHARE initiative. Rheumatology (United Kingdom). 2019 Sep 1;58(9):1607–16.
27. Watts P, Smith A. TARGIT™ technology: Coated starch capsules for site-specific drug delivery into the lower gastrointestinal tract. Vol. 2, Expert Opinion on Drug Delivery. 2005. p. 159–67.
28. Edsbäcker S, Bengtsson B, Larsson P, Lundin P, Nilsson Å, Ulmius J, et al. A pharmacoscintigraphic evaluation of oral budesonide given as controlled-release (Entocort) capsules. Aliment Pharmacol Ther. 2003 Feb;17(4):525–36.

Bijlagen

- **igan** (154 KB) 0
- **igan1** (49 KB) 0
- **igan2** (346 KB) 0
- **igan3** (126 KB) 0
- **igan4** (156 KB) 0
- **igan5** (333 KB) 0
- **IgA-figure-21** (541 KB) 0
- **IgA-figuur-23** (459 KB) 0
- **IgA-figuur-25** (197 KB) 0
- **IgA-figuur-26** (580 KB) 0
- **Conservatief** (147 KB) 0
- **Afbeelding1** (79 KB) 0