

- <sup>36</sup> Slotman BJ, Rao BR. Steroïdhormonen en ovariumcarcinoom. Ned Tijdschr Geneesk 1989; 133: 2017-9.
- <sup>37</sup> Rao BR, Slotman BJ. Endocrine factors in common epithelial ovarian cancer. Endocr Rev 1991; 12: 14-26.
- <sup>38</sup> Emons G, Pahwa GS, Ortmann O, Knuppen R, Oberheuser F, Schulz KD. LHRH-receptors and LHRH-agonist treatment in ovarian cancer: an overview. J Steroid Biochem Molec Biol 1990; 37: 1003-7.
- <sup>39</sup> Jong FH de, Grootenhuis AJ, Steenbergen J, et al. Inhibin immunoreactivity in gonadal and non-gonadal tumors. J Steroid Biochem Molec Biol 1990; 37: 863-7.
- <sup>40</sup> Evers BM, Parekh D, Townsend CM, Thompson JC. Somatostatin and analogues in the treatment of cancer. Ann Surg 1991; 213: 190-8.
- <sup>41</sup> Kvols LK, Reubi JC. Treatment of metastatic carcinoid tumors with somatostatin analogue (octreotide) and correlation of response with presence of somatostatin receptors. Abstracts 2nd Int EORTC Symposium on hormonal manipulation of cancer: peptides, growth factors and new (anti)steroidal agents. Rotterdam, April 9-11, 1990: 38. Abstr 64.
- <sup>42</sup> Krenning EP, Bakker WH, Lamberts SWJ. Receptorscintigrafie met somatostatine-analagon in de oncologie. Ned Tijdschr Geneesk 1990; 134: 1077-80.
- <sup>43</sup> Lamberts SWJ, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. N Engl J Med 1990; 323: 1246-9.
- <sup>44</sup> Klijn JGM, Setyono-Han B, Bakker GH, Portengen H, Foekens JA. Prophylactic neuropeptide-analogue treatment of a transplantable pancreatic tumor in rats. In: Bresciani F, King RJB, Lippman ME, Raynaud JP, eds. Hormones and cancer 3. New York: Raven Press, 1988: 550-4.
- <sup>45</sup> Lamers CBHW, Jansen JBMJ. Invloed van gastroïntestinale hormonen op carcinomen van het maag-darmkanaal. Ned Tijdschr Geneesk 1988; 132: 151-4.
- <sup>46</sup> Lamers CBHW, Jansen JBMJ, Woutersen RA. Cholecystokinin and gastrointestinal cancer. J Steroid Biochem Molec Biol 1990; 37: 1069-73.
- <sup>47</sup> Klijn JGM, Hoff AM, Planting ASTh, et al. Treatment of patients with metastatic pancreatic and gastrointestinal tumours with the somatostatin analogue Sandostatin: a phase II study including endocrine effects. Br J Cancer 1990; 62: 627-30.
- <sup>48</sup> Mendelsohn J. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies as potential anti-cancer agents. J Steroid Biochem Molec Biol 1990; 37: 889-93.
- <sup>49</sup> d'Arville CN, Johnson PJ. Growth factors, endocrine aspects and hormonal treatment in hepatocellular carcinoma - an overview. J Steroid Biochem Molec Biol 1990; 37: 1007-13.
- <sup>50</sup> Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med 1990; 322: 1195-201.
- <sup>51</sup> Lips CJM, Struyvenberg A, Rijn HJM van, Rijk PP van, Ionescu TI, Vroonhoven ThJMV van. Het feochromocytoom; huidige opvattingen over diagnostiek en therapie. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 166-71.
- <sup>52</sup> Lamberts SWJ. The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors. Endocr Rev 1988; 9: 417-36.
- <sup>53</sup> Romme ACM, Putten WLJ van, Alexieva-Figusch J, Klijn JGM. Prognostische factoren bij het schildkliercarcinoom: follow-up-gegevens van 429 patiënten. Ned Tijdschr Geneesk 1986; 130: 731-6.
- <sup>54</sup> Schelfhout LJDM, Goslings BM, Hamming JF, Bruining HA, Krenning EP, Velde CJH van de. Diagnostiek en behandeling van gedifferentieerde schildkliercarcinomen. Ned Tijdschr Geneesk 1989; 133: 494-8.
- <sup>55</sup> Gloudemans T, Prinsen I, Unnik JAM van, Lips CJM, Otter W den, Sussenbach JS. Insulin-like growth factor gene expression in human smooth muscle tumors. Cancer Res 1990; 50: 6689-95.
- <sup>56</sup> Wade K, Quinn MA, Hammond I, Williams K, Cauchi M. Uterine sarcoma: steroid receptors and response to hormonal therapy. Gynecol Oncol 1990; 39: 364-7.
- <sup>57</sup> Kulkarni G, Nathanson L. Steroid hormones and melanoma. In: Nathanson L, ed. Management of advanced melanoma. Contemporary issues in clinical oncology. Vol 6. New York: Churchill Livingstone, 1986: 239-44.
- <sup>58</sup> Santen RJ, Santner SJ, Harvey HA, et al. Marked heterogeneity of aromatase activity in human malignant melanoma tissue. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24: 1811-6.
- <sup>59</sup> Creagan ET, Ingle JN, Schutt AJ, Schaid DJ. A prospective randomized controlled trial of megestrol acetate among high-risk patients with resected malignant melanoma. Am J Clin Oncol 1989; 12: 152-5.
- <sup>60</sup> Mahmoud S, Staley J, Taylor J, et al. [Psi13,14] bombesin analogues inhibit growth of small cell lung cancer in vitro and in vivo. Cancer Res 1991; 51: 1798-802.

Aanvaard op 2 augustus 1991

## Nefrotisch syndroom: therapeutische mogelijkheden

R.O.B.GANS

Wij spreken van een nefrotisch syndroom (NS) wanneer er sprake is van eiwitverlies met de urine  $> 3,5$  g/dag/1,73 m<sup>2</sup> lichaamsoppervlakte.<sup>1</sup> Het wordt gekenmerkt door meer of minder uitgesproken oedeemvorming, hypalbuminemie en hyperlipoproteïnemie. Hoewel oedeemvorming het meest opvalt, worden de morbiditeit en de sterfte voornamelijk bepaald door het optreden van infecties, trombo-embolische en cardiovasculaire complicaties en acute of chronische nierinsufficiëntie.<sup>2</sup> De oorzaken zijn talrijk (tabel 1) en de behandeling en de prognose zijn mede van de oorzaak afhankelijk.

### DIAGNOSTIEK

De diagnose wordt vermoed op basis van het klinische beeld en bevestigd met een kwantitatieve eiwitbepaling in de 24-uursurine. Afhankelijk van de oorzaak kunnen in de urine dysmorphe erythrocyten en erythrocytencilinders worden aangetroffen. Vaak worden ook vetcellen, vetcilinders, (grof gegranuleerde) korrelcilinders en lipidurie gevonden.

Bepaling van de zogenaamde 'selectiviteitsindex' (klaring van IgG ten opzichte van klaring van albumine of transferrine, waarbij een lage waarde erop wijst dat de proteïnurie beperkt is tot kleine eiwitten, dat wil zeggen selectief is) heeft slechts beperkte waarde door een grote 'overlap' van de uitslagen bij verschillende aandoeningen en door het bestaan van een dag-nachtritme (grotere eiwitten worden op andere tijdstippen uitgescheiden dan

Vrije Universiteit, afd. Inwendige Geneeskunde, Amsterdam.  
Dr.R.O.B.Gans, internist, p/a: State University of New York at Buffalo, Dept. of Pathology, 204 Farber Hall, Buffalo, New York 14214, USA.

TABEL 1. Oorzaken van het nefrotisch syndroom

|   |
|---|
| primair glomerulaire aandoeningen   |
| 'minimal change disease'-glomerulopathie  |
| membraneuze glomerulopathie   |
| focale segmentale glomerulosclerose   |
| membranoproliferatieve glomerulonefritis  |
| IgA-nefropathie   |
| niet geclassificeerd  |
| geneesmiddelen  |
| niet-steroïde antiphlogistica, captopril  |
| penicillamine, zware metalen (bijv. kwik, goud) en andere                               |
| allergieën  |
| pollen, wespesteek, vaccinatie  |
| infecties   |
| bacterieel (post-streptococcale glomerulonefritis, endocarditis en andere)              |
| viraal (hepatitis B en andere)  |
| parasitair (malaria, schistosomiasis en andere)   |
| tumoren   |
| solide (long, colon, maag, mamma)   |
| lymfoproliferatief (ziekte van Hodgkin, ziekte van Kahler)                              |
| systeemaandoeningen   |
| (lupus erythematodes disseminatus, purpura van Henoch-Schönlein, amyloidosis en andere) |
| familiair (familiair nefrotisch syndroom, amyloidosis en andere)                        |
| metabool (diabetes mellitus, hypo- en hyperthyreoïdie en andere)                        |
| overige (zwangerschap, A. renalis-stenose en andere)                                    |

kleinere). Veelal blijkt het noodzakelijk een nierbiopt te onderzoeken, tenzij de diagnose aannemelijk is, zoals bij lang bestaande diabetes mellitus en bij amyloidosis, en bij kinderen. Omdat bij kinderen meestal sprake is van 'minimal change disease' (MCD)-nefropathie, die vrijwel altijd op corticosteroiden reageert, wordt bij hen pas een biopsie verricht wanneer een reactie op behandeling uitblijft. Vooral bij de oudere patiënt moet men bedacht zijn op een maligniteit als oorzaak van een NS.

#### SPECIFIEKE THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN

Vanzelfsprekend dient de behandeling van het NS gericht te zijn op de eraan ten grondslag liggende aandoening. Dit omvat onder andere staken van de toediening van uitlokkende medicamenten en behandeling van een maligne aandoening. Bestrijding van een uitlokkende infectie beïnvloedt het verdere beloop van de nierziekte niet altijd. Behandeling van een maligniteit heeft wel invloed op een ermee samenhangend NS. Voor de behandeling van de diverse systeemziekten (bijvoorbeeld amyloidosis, lupus erythematodes disseminatus), wordt verwezen naar de gangbare handboeken.

Sommige primaire glomerulopathieën reageren goed op afweeronderdrukkende en (of) stollingwerende therapie.<sup>3</sup> Dit wijst op betrokkenheid van het immuunapparaat, de bloedplaatjes en de stolling in de pathogenese van sommige van deze aandoeningen. MCD reageert het beste op therapie.<sup>3</sup> Behandeling met corticosteroiden leidt bij meer dan 90% van de kinderen met MCD tot een complete remissie. Bij volwassenen is het succespercentage lager.<sup>4</sup> Recidieven komen vaak voor;<sup>5</sup> bij deze en bij remissies die alleen met een onderhoudsbehandeling van corticosteroiden kunnen worden gehandhaafd, kan behandeling met cytostatica zijn aangewezen.<sup>3</sup> Het nuttige effect moet worden afgewogen tegen de bijwerkingen

(onder andere fertiliteitstoornissen en inductie van secundaire maligniteiten), waarbij bedacht moet worden dat ook zonder therapie de ziekte uiteindelijk vaak verdwijnt.

Bij uitblijven van een gunstige reactie betreft het waarschijnlijk focale segmentale glomerulosclerose (FSG). Dit is een primaire glomerulopathie die in de juxtamedullaire glomeruli begint en vaak met MCD wordt verward wanneer in het nierbiopt geen juxtamedullair nierweefsel wordt aangetroffen. FSG is niet te behandelen en leidt na een variabel tijdsinterval (tot meer dan 20 jaar) tot terminale nierinsufficiëntie.<sup>3,6</sup>

Bij patiënten met idiopathische membraneuze nefropathie komen spontane remissies in een hoog percentage voor (tot 25%). Maar ook is er bij 25% sprake van langzaam progressief nierfunctieverlies.<sup>7,8</sup> Gezien de variabiliteit in het spontane beloop, is het niet onverwacht dat onderzoeken naar de effectiviteit van afweeronderdrukkende therapie tegenstrijdige resultaten hebben laten zien.<sup>9,10</sup> Bij persisteren van het NS of achteruitgang van de nierfunctie valt afweeronderdrukkende behandeling te overwegen.<sup>11</sup>

De membranoproliferatieve nefropathie (MPG) leidt bij meer dan 50% van de patiënten tot progressieve achteruitgang van de nierfunctie.<sup>12</sup> Afweeronderdrukkende therapie is hierbij niet van waarde gebleken, maar van een behandeling met dipyridamol en acetylsalicylzuur zijn gunstige effecten beschreven.<sup>3,13</sup> Overigens blijkt de incidentie van MPG om onduidelijke redenen de laatste jaren te dalen.

Zelden wordt in het kader van een IgA-nefropathie een NS gezien, en als het voorkomt wordt het als een prognostisch ongunstig teken beschouwd.<sup>14</sup> Mogelijk dat zich hieronder een subgroep bevindt, waarbij een gunstige reactie op steroïden mag worden verwacht.<sup>15</sup>

Voor ciclosporine lijkt in de behandeling van NS bij primaire glomerulopathieën voorlopig geen plaats. De desbetreffende resultaten zijn bij onderzoeken zonder controlegroep verkregen,<sup>16-18</sup> en bovendien recidiveert de oorspronkelijke aandoening in het algemeen na het staken van de behandeling.

#### SYMPTOMATISCHE THERAPIE

In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de mogelijkheden voor symptomatische therapie bij het NS.

**Bestrijding van oedeem.** Gewichtstoename en oedeemvorming zijn vaak de aanleiding om hulp te zoeken. Oorspronkelijk meende men dat oedeemvorming uitsluitend berustte op de daling van het plasma-albuminegehalte en de daarmee samenhangende plasma-oncotische druk, waardoor vocht uit de bloedbaan zou treden. De vermindering van het effectief circulerend volume zou vervolgens het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS) activeren, hetgeen tot zout- en waterretentie zou leiden ('ondervullingstheorie'). Bij een deel van de patiënten blijkt echter geen sprake van activatie van het RAAS of van een verminderd circulerend volume.<sup>19,20</sup> De zoutretentie berust bij deze patiënten op een vermoedelijk intrarenaal mechanisme ('overvullingstheorie').<sup>21,22</sup>

TABEL 2. Symptomatische therapie bij het nefrotisch syndroom

|   |
|---|
| dieetmaatregelen  |
| zoutbeperking tot een inname van 4-6 g/dag  |
| eiwitbeperking tot een inname van 0,5-0,6 g/kg/dag                                |
| medicamenteuze therapie ter bestrijding van het oedeem                            |
| thiazidediuretica   |
| chloorthiazide 500 mg/dag   |
| hypochloorthiazide 25 mg/dag  |
| chloortalidon 25 mg/dag   |
| lisdiuretica  |
| furosemide 40 mg/dag (aanvangsdosis)  |
| etacrynezuur 50 mg/dag (aanvangsdosis)  |
| bumetamide 1 mg/dag (aanvangsdosis)   |
| combinatie van lisdiureticum met thiazidediureticum                               |
| intraveneuze toediening van lisdiuretica (vooraf zo nodig te mengen met albumine) |
| medicamenteuze therapie ter bestrijding van de proteïnurie                        |
| niet-steroïde antiphlogistica (NSAID's)   |
| indometacine 150 mg/dag   |
| remmers van angiotensine I-converting enzyme (ACE)                                |
| captopril 25-150 mg/dag   |
| enalapril 5-40 mg/dag   |
| combinatie van NSAID met ACE-remmer   |

Oedemen kunnen bij deze patiënten veilig en krachtig worden bestreden.<sup>23 24</sup>

Bij de behandeling vormt beperking van de zoutinname de eerste stap. Bij onvoldoende resultaat moeten diuretica worden toegepast. Thiaziden vormen de eerste keus, maar vaak zijn lisdiuretica noodzakelijk, zeker bij gestoorde nierfunctie.<sup>25</sup> Hierbij is het van belang de veranderde farmacokinetiek van deze middelen bij NS voor ogen te houden.<sup>26</sup> Wanneer ook de renale klaring is afgenomen, zijn éénmalige, hoge doseringen (tot 500 mg furosemide) vaak noodzakelijk.<sup>27</sup> Bij uitblijven van een voldoende natriurese leidt combinatie van een lisdiureticum met een tweede, meer distaal werkend middel vaak alsnog tot het gewenste resultaat.<sup>28</sup> Ook valt intraveneuze toediening van lisdiuretica te overwegen, aangezien oedeemvorming in de darm mogelijkwijs voldoende resorptie belemmert. Mengen van het lisdiureticum met albumine kan het natriuretisch effect belangrijk versterken.<sup>29</sup> Voor infusie van kostbare albumine-oplossingen alléén is geen plaats; het effect is tijdelijk en de proteïnurie neemt vaak toe.<sup>30 31</sup> Alternatieven ter bestrijding van oedeem zijn het omzwachtelen van de benen, de Trendelenburg-houding, manuele lymfdrainage en waterimmersie. Mochten al deze maatregelen falen, dan kan ultrafiltratie worden toegepast.

Wanneer het NS wel gepaard gaat met een verlaagd circulerend volume, kunnen diuretica nierinsufficiëntie en cardiovasculaire collaps uitlokken; voor het optreden van orthostatische hypotensie moet derhalve tijdens de behandeling worden gewaakt.<sup>32</sup> Bij onbehandelbaar ernstig oedeem en hypotensie kan uiteindelijk uitschakelen van de nierfunctie (operatie, embolisatie of hoge doses niet-steroïde antiphlogistica (NSAID's) noodzakelijk zijn.<sup>33 34</sup>

Sommige patiënten met MCD melden zich met een nierinsufficiëntie vóórdat enigerlei therapie is ingesteld. Dit is vermoedelijk een uiting van oedeem van het nierinterstitium zelf, dat tot een afgenomen glomerulaire

filtratie heeft geleid. Behandeling met corticosteroiden, maar ook met diuretica alléén, kan dan tot vlot herstel van de nierfunctie leiden.<sup>35</sup>

**Bestrijding van proteïnurie.** Glomerulair eiwitverlies kan worden bestreden met NSAID's. De meeste ervaring bestaat met indometacine. Zoutbeperking versterkt het effect belangrijk. Het werkingsmechanisme berust deels op een vermindering van de glomerulaire filtratiesnelheid en deels op een herstel van de selectiviteitsbarrière van de glomerulus.<sup>36</sup> Na staken van de therapie blijken de effecten doorgaans slechts van voorbijgaande aard. Wel is de suggestie gedaan dat NSAID's enige bescherming bieden tegen een verdere achteruitgang van de nierfunctie in de tijd.<sup>37 38</sup> Bijwerkingen, zoals maag-darmklachten, een verminderde werking van antihypertensiva en nierinsufficiëntie, limiteren echter vaak het gebruik. Zelden zijn NSAID's zelf de oorzaak van NS.

Angiotensine I-converting enzyme (ACE)-remmers zijn ook van nut bij de bestrijding van proteïnurie. Een vermindering van de intraglomerulaire druk door verlaging van de bloeddruk enerzijds en selectieve verwijding van de postglomerulaire arteriole anderzijds, en een gunstig effect op de selectiviteitsbarrière van de glomerulus zijn hiervan de oorzaak.<sup>39 40</sup> Het effect op het eiwitverlies is echter wisselend (in de diverse onderzoeken variërend van 30-100%), waarschijnlijk ten gevolge van verschillen in dosering, mate van zoutbeperking en in verder voorgeschreven antihypertensiva.<sup>40</sup> Overigens wordt het maximale effect pas na enkele weken bereikt. Een additioneel anti-proteïnurisch effect kan worden verkregen door combinatie van een ACE-remmer met een NSAID; dit mag echter slechts onder nauwgezette controle geschieden, omdat achteruitgang van nierfunctie en hyperkaliëmie vaak worden waargenomen.<sup>41</sup> Hoewel een aantal retrospectieve onderzoeken suggereren dat ACE-remmers door hun specifieke intrarenale effecten van bijzondere waarde zijn om (verder) nierfunctieverlies tegen te gaan, moet prospectief onderzoek dit nog steeds bevestigen.<sup>42 43</sup> Overigens is het belang van goede bloeddrukcontrole voor het behoud van de nierfunctie in het verleden onomstotelijk bewezen.

Hoewel vaak een hoog eiwitgehalte in het dieet wordt aangeraden bij de behandeling van het NS, is dit onjuist.<sup>2</sup> Het leidt slechts tot verlaging van het serumalbuminegehalte doordat het toenemen van de albumine-aanmaak wordt overtroffen door een toename van de proteïnurie.<sup>44 45</sup> Omgekeerd leidt eiwitbeperking tot een stijging van het serumalbuminegehalte ondanks de vermindering van de albumine-aanmaak, door de vermindering van de eiwituitscheiding met de urine. Ook nu geldt dat de vermindering van de proteïnurie in de diverse onderzoeken wisselt (8-80%). Een beperking van de eiwitinname kan ook het beloop van de nierfunctie zelf gunstig beïnvloeden. Prospectief onderzoek heeft zowel bij patiënten met een primaire glomerulonefritis als bij patiënten met een diabetische glomerulopathie een gunstig effect van eiwitbeperking op het nierfunctieverval getoond.<sup>46 47</sup> Het nadelige effect op de voedingstoestand en de dieetrouw lijken op het eerste gezicht de haalbaarheid van deze therapie te ondermijnen. Een dieet met

0,5-0,6 g eiwit/kg/dag geeft echter op lange termijn geen negatieve stikstofbalans en wordt goed verdragen.

*Behandeling van de hyperlipidemie.* Bij de meeste patiënten met het NS is sprake van een verhoging van het totale-, LDL- en VLDL-cholesterolgehalte in het bloed; het HDL-cholesterolgehalte kan normaal, verhoogd of verlaagd zijn.<sup>2</sup> Diverse onderzoeken hebben tegenstrijdige resultaten betreffende het risico op cardiovasculaire complicaties laten zien. In één onderzoek bij patiënten met een normaal of verhoogd HDL-cholesterolgehalte werd géén verhoogd voorkomen van cardiovasculaire complicaties gevonden.<sup>48</sup> Een ander onderzoek toonde daarentegen dat het relatieve risico voor cardiovasculaire complicaties bij patiënten met NS 2,5 bedroeg; informatie over de LDL-HDL-verhouding werd niet gegeven.<sup>49</sup> Wanneer men de LDL-HDL-verhouding als maat voor de atherogeniciteit van een lipidenprofiel beschouwt, lijken alleen patiënten bij wie deze verhouding verhoogd is, kans op vroegtijdige cardiovasculaire complicaties te lopen.

Het lipidenprofiel bij NS staat nog vanwege een ander aspect in de belangstelling. Experimenteel onderzoek suggereert dat hyperlipidemie een bijdrage kan leveren aan het optreden van glomerulosclerose door ophoping van lipoproteïnen in het mesangium.<sup>50</sup> Het medicamenteus behandelen van de hyperlipidemie lijkt dit proces in gunstige zin te beïnvloeden.<sup>51,52</sup> Toch lijkt het op grond van het voorgaande niet gerechtvaardigd hyperlipidemie bij al deze patiënten te behandelen. Voorlopig is alleen bij een aanhoudend ernstig NS én een ongunstige LDL-HDL-verhouding therapie geïndiceerd. De gebruikelijke lipidenverlagende geneesmiddelen zijn alle met meer of minder succes beproefd.<sup>53</sup> Clofibrat dient te worden uitgezonderd omdat het bij patiënten met NS tot spier necrose kan leiden.

*Behandeling en (of) preventie van trombo-embolische complicaties.* Verscheidene trombose bevorderende afwijkingen in de bloedplaatjesfunctie en de stollingsfactoren zijn bij NS gerapporteerd.<sup>54</sup> Diepe veneuze trombose en longembolieën treden respectievelijk bij ongeveer 25 en 15% van de patiënten op,<sup>54,55</sup> slechts minder dan de helft van deze stoornissen is symptomatisch. Bij 5-62% van de patiënten komt nierventrombose voor, meestal in het kader van een membraneuze nefropathie. Hoewel het merendeel van de gevallen van nierventrombose zonder symptomen verloopt, blijkt toch 40% longembolieën te hebben. Bij kinderen met NS treedt arteriële trombose frequenter op dan bij volwassen patiënten.

Ondanks de hoge frequentie van trombo-embolieën is het aandeel van deze complicatie in de totale morbiditeit en sterfte van NS onbekend. Op klinische gronden lijken patiënten met een serumalbumineconcentratie < 20 g/l en (of) een membraneuze nefropathie het grootste risico te lopen.<sup>55</sup> Vooralsnog is geen groep patiënten aan te wijzen bij wie stollingwerende therapie van nut zal zijn ter preventie van deze complicatie. Therapie lijkt alleen aangewezen bij patiënten met bewezen trombo-embolie, zolang het NS aanwezig is, en bij degenen die extra risico lopen, bijvoorbeeld door immobilisatie.

## CONCLUSIES

De oorzaken van NS zijn talrijk. Slechts bij een minderheid van de patiënten met NS is een therapie gericht op de oorzaak ervan voorhanden. Meestal kan slechts symptomatische therapie worden geboden. Met behulp van zoutbeperking van het dieet en diuretica kan het oedeem meestal succesvol worden bestreden. Wanneer er tegelijkertijd sprake is van een verhoogde bloeddruk, dient deze krachtig te worden bestreden, waarbij therapie met een ACE-remmer de voorkeur geniet. Bij aanhoudende proteïnurie kan ook getracht worden deze met NSAID's te beïnvloeden. Een hoog eiwitgehalte in de voeding moet worden vermeden omdat dit het eiwitverlies slechts doet toenemen. Zeker wanneer de nierfunctie is afgenomen, lijkt een matige eiwitbeperking van waarde. Lipidenverlagende therapie lijkt geïndiceerd bij patiënten met een aanhoudend NS en een ongunstige LDL-HDL-verhouding. Hoewel trombo-embolieën bij NS vaak optreden, is de waarde van profylactische stollingwerende therapie nog onzeker. Ten slotte is het nog onduidelijk in welke mate de genoemde maatregelen, afgezien van de specifieke, op de oorzaak van het NS gerichte behandeling, het beloop van de nierfunctie bij dit syndroom kunnen beïnvloeden.

## LITERATUUR

- Schreiner GE. The nephrotic syndrome. In: Strauss MB, Welt LG, eds. Diseases of the kidney. 2nd ed. Boston: Little, Brown, 1971: 503.
- Bernard DB. Extrarenal complications of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1988; 33: 1184-1202.
- Schena FP, Cameron JS. Treatment of proteinuric idiopathic glomerulonephritides in adults: a retrospective survey. *Am J Med* 1988; 85: 315-26.
- Nolasco F, Cameron JS, Heywood EF, Hicks J, Ogg C, Williams DG. Adult-onset minimal change nephrotic syndrome: a long-term follow-up. *Kidney Int* 1986; 29: 1215-23.
- Lewis MA, Baildom EM, Davis N, Houston IB, Postlethwaite RJ. Nephrotic syndrome: from toddlers to twenties. *Lancet* 1989; i: 255-9.
- Cameron JS, Turner DR, Ogg CS, Chantler C, Williams DG. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 1978; 10: 213-4.
- Gluck MC, Gallo G, Lowenstein J, Baldwin DS. Membranous glomerulonephritis: evolution of clinical and pathological features. *Ann Intern Med* 1973; 78: 1-12.
- Donadio Jr JV, Torres VE, Velosa JA, et al. Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 1988; 33: 708-15.
- Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 210-5.
- Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A randomized trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989; 320: 8-13.
- Mathieson PW, Turner AN, Maidment CGH, Evans DJ, Rees AJ. Prednisolone and chlorambucil treatment in idiopathic membranous nephropathy with deteriorating renal function. *Lancet* 1988; ii: 869-72.
- Cameron JS, Turner DR, Heaton J, et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis. Comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis. *Am J Med* 1983; 74: 175-92.
- Donadio Jr JV, Anderson CF, Mitchell JC, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis. A prospective clinical trial of platelet-inhibitor therapy. *N Engl J Med* 1984; 310: 1421-6.
- Beukhof JR, Kardaun O, Schaafsma W, et al. Toward individual prognosis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 1986; 29: 549-56.

- 15 Mustonen J, Pasternack A, Rantala I. The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: response to corticosteroid therapy. *Clin Nephrol* 1983; 20: 172-6.
- 16 Meyrier A, Simon P, Perret G, Condamine-Meyrier MC. Remission of idiopathic nephrotic syndrome after treatment with cyclosporin A. *Br Med J* 1986; 292: 789-92.
- 17 Clasen W, Kindler J, Mihatsch MJ, Sieberth HG. Long-term treatment of minimal-change nephrotic syndrome with cyclosporin: a control biopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 733-7.
- 18 Tejani AT, Butt K, Trachtman H, Suthanthiran M, Rosenthal CJ, Khawar MR. Cyclosporine A induced remission of relapsing nephrotic syndrome in children. *Kidney Int* 1988; 33: 729-34.
- 19 Dorhout Mees EJ, Geers AB, Koomans HA. Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: a controversial pathophysiological concept. *Nephron* 1984; 36: 201-11.
- 20 Geers AB, Koomans HA, Boer P, Dorhout Mees EJ. Plasma and blood volumes in patients with the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984; 38: 170-3.
- 21 Brown EA, Markandu ND, Saquell GA, Jones BE, MacGregor GA. Lack of effect of captopril on the sodium retention of the nephrotic syndrome. *Nephron* 1984; 37: 43-8.
- 22 Ichikawa I, Rennke HG, Hoyer JR, Badr KF, Schor N, Troy JL. Role for intrarenal mechanisms in the impaired salt excretion of experimental nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 1983; 71: 91-103.
- 23 Fauchald P, Noddeland H, Norseth J. An evaluation of ultrafiltration as treatment of diuretic resistant oedema in nephrotic syndrome. *Acta Med Scand* 1985; 217: 127-31.
- 24 Koomans HA, Geers AB, Dorhout Mees EJ, Kortlandt W. Lowered tissue-fluid oncotic pressure protects the blood volume in the nephrotic syndrome. *Nephron* 1986; 42: 317-22.
- 25 Lau K, DeFronzo R, Morrison G, et al. Effectiveness of bumetanide in nephrotic syndrome: a double-blind crossover study with furosemide. *J Clin Pharmacol* 1976; 16: 489-97.
- 26 Keller E, Hoppe-Seyley G, Scholmeyer P. Disposition and diuretic effect of furosemide in the nephrotic syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 12: 442-9.
- 27 Brown CB, Ogg CS, Cameron JS. High dose frusemide in acute renal failure: a controlled trial. *Clin Nephrol* 1981; 15: 90-6.
- 28 Nakahama H, Orita Y, Yamazaki M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between furosemide and hydrochlorothiazide in nephrotic patients. *Nephron* 1988; 49: 223-7.
- 29 Inoue M, Okajima K, Itoh K, et al. Mechanism of furosemide resistance in analbuminemic rats and hypoalbuminemic patients. *Kidney Int* 1987; 32: 198-203.
- 30 Alexander MR, Ambre JJ, Liskow BI, Trost DL. Therapeutic use of albumin. *JAMA* 1979; 241: 2527-9.
- 31 Shemesh O, Deen WM, Brenner BM, McNeely E, Myers BD. Effect of colloid volume expansion on glomerular barrier selectivity in humans. *Kidney Int* 1986; 29: 916-23.
- 32 Meltzer JI, Keim HJ, Laragh JH, Sealey JE, Jan KM, Chien S. Nephrotic syndrome: vasoconstriction and hypervolemic types indicated by renin-sodium profiling. *Ann Intern Med* 1979; 91: 688-96.
- 33 Henrich WL, Goldman M, Dotter CT, Rosch J, Bennett WM. Therapeutic renal arterial occlusion for elimination of proteinuria. *Arch Intern Med* 1976; 136: 840-2.
- 34 Baumelou A, LeGrain M. Medical nephrectomy with anti-inflammatory non-steroidal drugs. *Br Med J* 1982; 284: 234.
- 35 Lowenstein J, Schacht RG, Baldwin DS. Renal failure in minimal change nephrotic syndrome. *Am J Med* 1981; 70: 227-33.
- 36 Donker AJM, Brentjens JRH, Hem GK van der, Arisz L. Treatment of the nephrotic syndrome with indomethacin. *Nephron* 1978; 22: 374-81.
- 37 Vriesendorp R, Donker AJM, Zeeuw D de, Jong PE de, Hem GK van der, Brentjens JRH. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on proteinuria. *Am J Med* 1986; 81 (Suppl 2B): 84-94.
- 38 Hotstetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982; 72: 375-80.
- 39 Heeg JE, Jong PE de, Hem GK van der, Zeeuw D de. Reduction of proteinuria by angiotensin converting enzyme inhibition. *Kidney Int* 1987; 32: 78-83.
- 40 Heeg JE, Jong PE de, Hem GK van der, Zeeuw D de. Efficacy and variability of the antiproteinuric effect of ACE inhibition by lisinopril. *Kidney Int* 1989; 36: 272-9.
- 41 Heeg JE, Jong PE de, Zeeuw D de. Additional antiproteinuric effect of the NSAID indomethacin and the ACE-inhibitor lisinopril. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 297-8.
- 42 Björk S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H, Aurell M. Beneficial effect of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J* 1986; 293: 471-4.
- 43 Reisch C, Mann J, Ritz E. Konversionsenzymhemmer in der antihypertensiven Behandlung niereninsuffizienter Patienten. *Dtsch Med Wochenschr* 1987; 33: 1249-52.
- 44 Kaysen GA, Gambertoglio J, Jimenez I, Jones H, Hutchinson FH. Effect of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients. *Kidney Int* 1986; 29: 572-7.
- 45 Mansy H, Goodship THJ, Tapson JS, Hartley GH, Keavey P, Wilkinson R. Effect of a high protein diet in patients with the nephrotic syndrome. *Clin Sci* 1989; 77: 445-51.
- 46 Rosman JB, Langer K, Brandl M, et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int* 1989; 36 (Suppl 27): S96-102.
- 47 Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, et al. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989; ii: 1411-5.
- 48 Wass V, Cameron JS. Cardiovascular disease and the nephrotic syndrome: the other side of the coin. *Nephron* 1981; 27: 58-61.
- 49 Ordonez JD, Hiatt R, Killebrew E, Fineman B. The risk of coronary artery disease among patients with the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1990; 37: 243.
- 50 Moorehead JF, Chan MK, El-Nahas M, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulointerstitial disease. *Lancet* 1982; ii: 1309-11.
- 51 Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. *Kidney Int* 1988; 33: 667-72.
- 52 Rabelink AJ, Hené RJ, Erkelens DW, Joles JA, Koomans HA. Partial remission of nephrotic syndrome in patients on long-term simvastatin. *Lancet* 1990; 335: 1045-6.
- 53 Rabelink AJ, Hené RJ, Erkelens DW, Joles JA, Koomans HA. Effects of simvastatin and cholestyramine on lipoprotein profile in hyperlipidaemia of nephrotic syndrome. *Lancet* 1988; ii: 1335-8.
- 54 Llach F. Hypercoagulability, renal vein thrombosis, and other thrombotic complications of nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1985; 28: 429-39.
- 55 Cameron JS. Thrombosis and thromboembolic complications of the nephrotic syndrome. *Adv Nephrol* 1984; 13: 75-114.

Aanvaard op 30 mei 1991

## Bladvulling

### *Beroepsgeheim en Overheid*

*Parijs.* – Art. 20 der nieuwe Wet op de Geneeskunde luidt als volgt: 'Tout docteur, officier de santé ou sage-femme est tenu, sous peine d'amende de 50-200 francs, de faire à l'autorité publique, son diagnostic établi, la déclaration des cas de maladies tombés sous son observation, *et n'engageant pas le secret professionnel*'. De lijst dier ziekten wordt door den Minister, na advies der Académie de Médecine en van het Comité consultatif d'hygiène, vastgesteld en de vorm der aangifte bepaald. De *Semaine médicale* vindt het onbillijk, dat die verplichting op den medicus wordt overgebracht en dat door de wet zijn scrupules tegenover het beroepsgeheim worden geminacht. Bovendien zal de verplichte aangifte, waar zij in botsing met het beroepsgeheim komt, waarschijnlijk steeds voor het laatste moeten wijken.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1891; 35 I: 560.)