



Beatrix Kinderziekenhuis

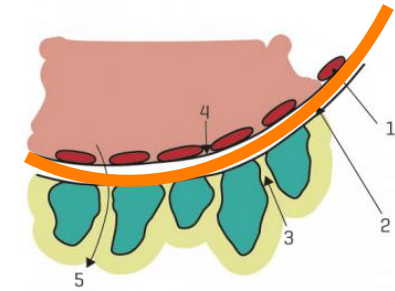
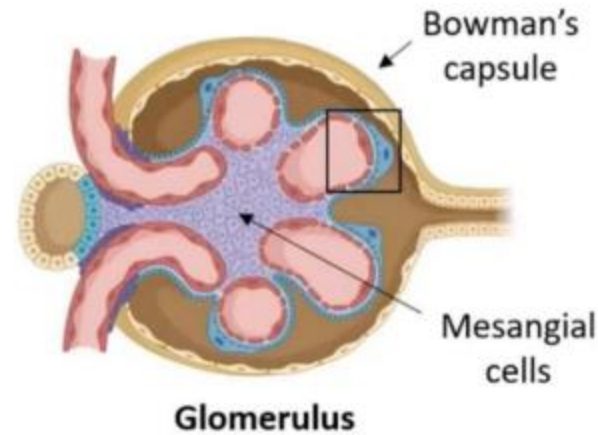
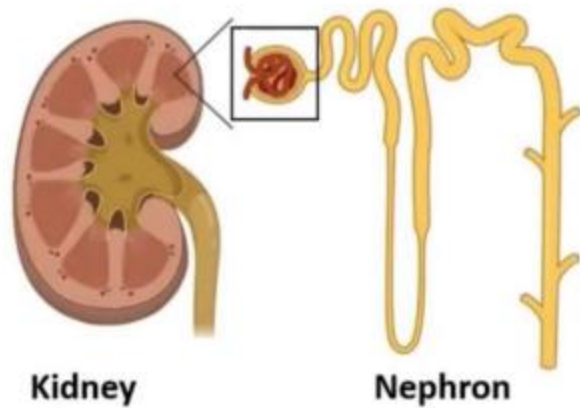
Diagnose en behandeling van kinderen en adolescenten met de ziekte van Alport

Dr. Martine Besouw
Kinderarts-nefroloog

Beatrix Kinderziekenhuis
umcg

Nieren

De nieren

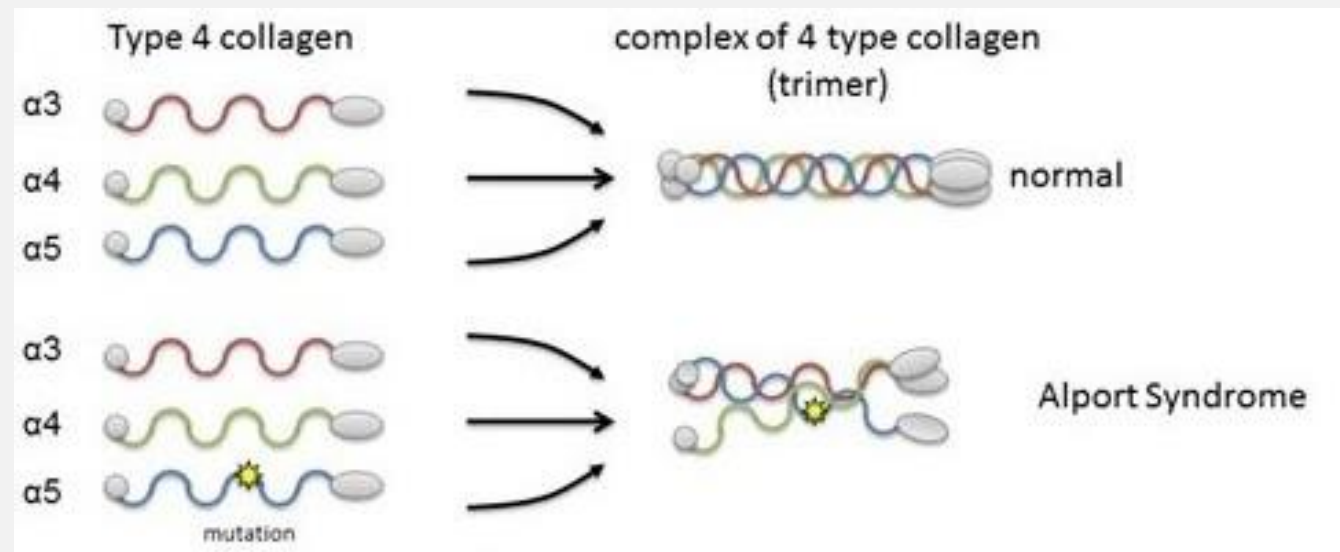


1. endotheelcel
2. basaalmembraan
3. filtratiespleet tussen de podocyten
4. filtratievenster tussen de endotheelcellen
5. passage van de gefilterde moleculen

Ziekte van Alport: Collagen 4

- Bestaat uit 3 verschillende moleculen:

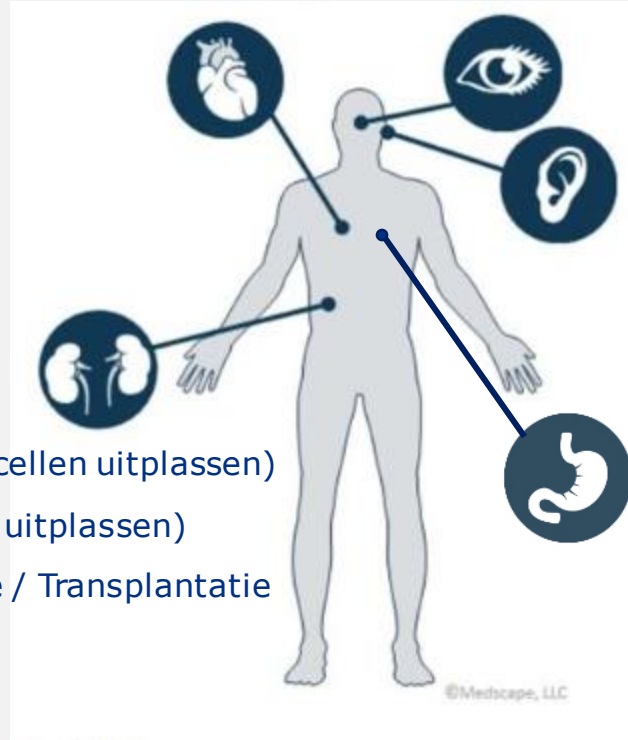
- COL4A3
- COL4A4
- COL4A5



Ziekte van Alport: symptomen

Aorta aneurysma (heel zeldzaam)

Verminderd zicht (bril nodig)



Verminderd gehoor (hoorapparaat nodig)

Hematurie (rode bloedcellen uitplassen)

Proteïnurie (eiwit uitplassen)

Nierschade => Dialyse / Transplantatie

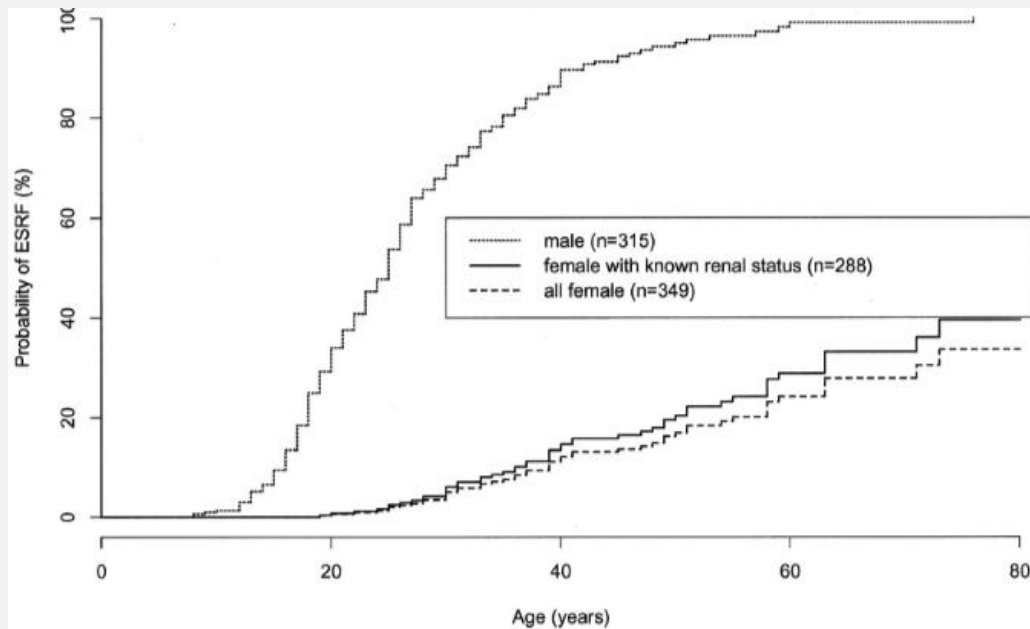
Diffuse leiomyomatose
(zeldzame goedaardige zwelling, meestal in slokdarm)
(alleen bij COL4A5 mutatie die COL4A6 beïnvloedt)

Nieuwe classificatie 2018

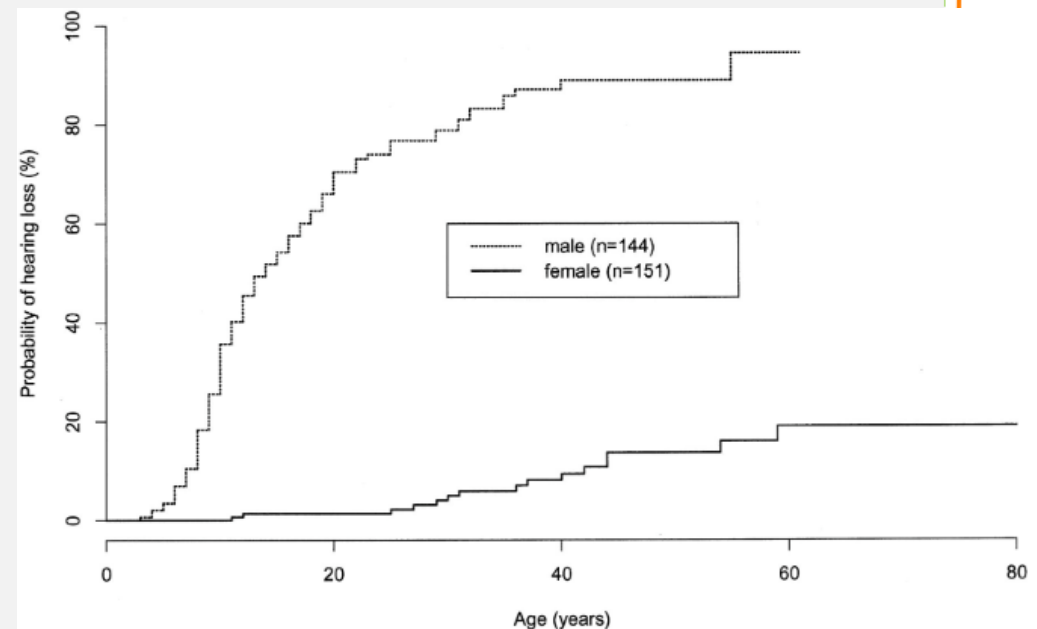
Ziekte van Alport subtype	Let op
X-linked (COL4A5)	Controles bij mannen zoals eerder Ook controles bij meisjes/vrouwen (niet onschuldig)
Autosomaal (COL4A3 of COL4A4; 1 of 2 mutaties per gen)	2 mutaties: ernstiger beeld, controles zoals eerder 1 mutatie en rode bloedcellen of eiwit in urine: ook controles (niet onschuldig, oude naam: “dunne basaalmembraan ziekte” of “familiale benigne hematurie”)
Digenetisch (COL4A3, COL4A4 of COL4A5; 2 mutaties in 2 verschillende genen)	Verschillend beeld, controles afhankelijk van symptomen

X-linked: verschil man / vrouw

Kans op dialyse/transplantatie

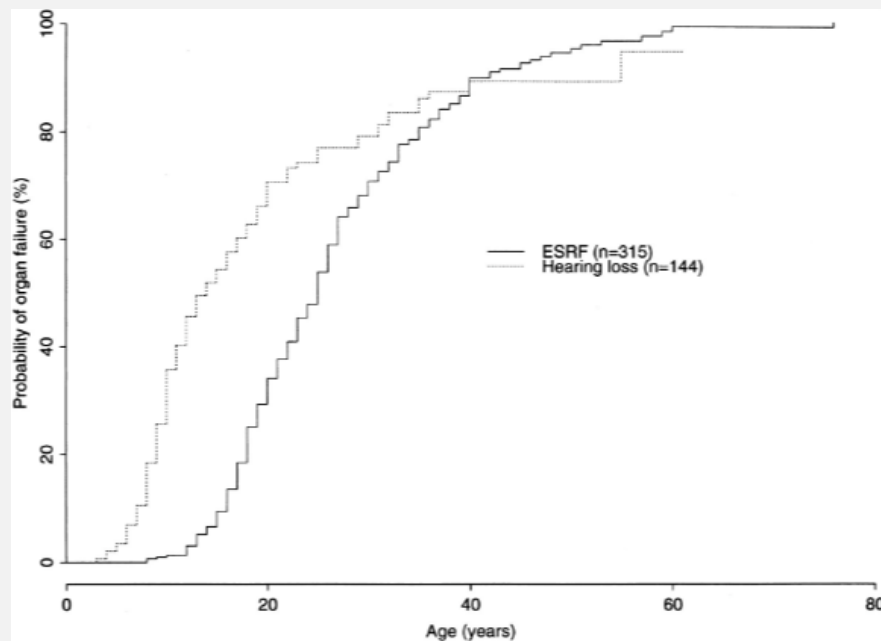


Kans op gehoorsverlies

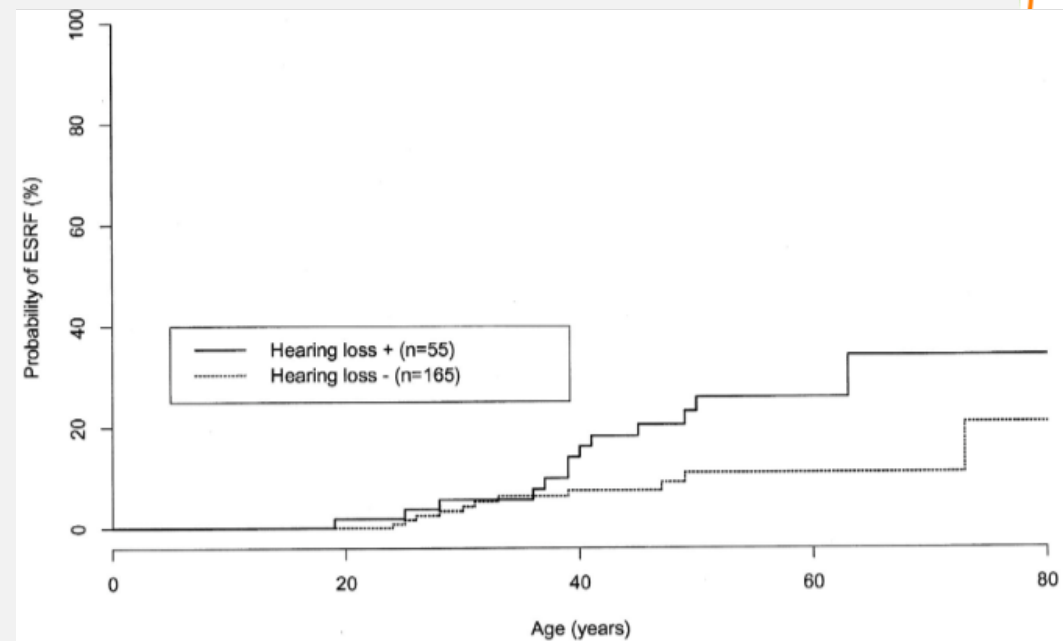


X-linked: kans op dialyse / transplantatie obv gehoorsverlies

Mannen



Vrouwen

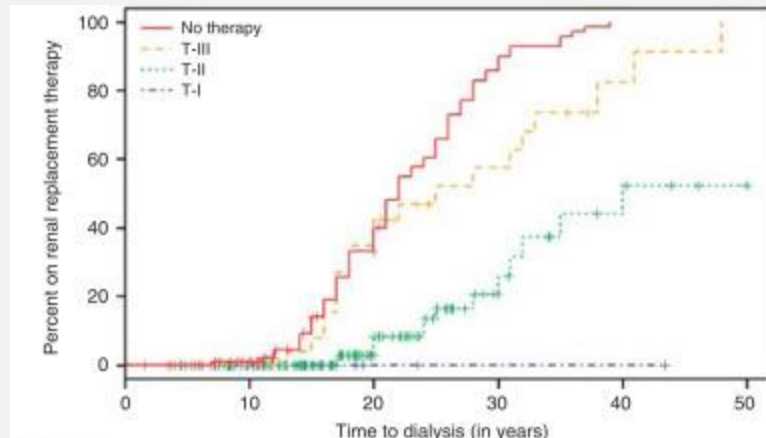


Behandeling met ACE-remmer: 2012

X-linked mannen of Autosomaal 2 mutaties

Vergelijking tussen patiënten uit dezelfde families

Kans op dialyse/transplantatie



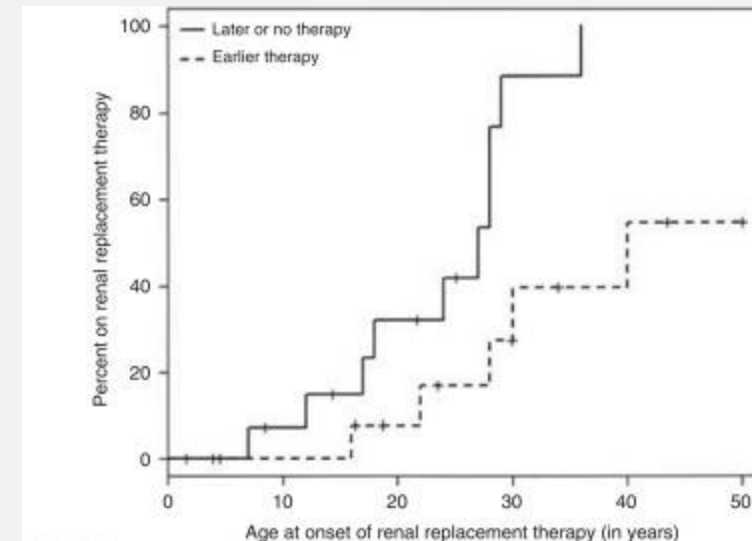
Rood: Geen behandeling (familie van geel / groen / blauw)

Geel: Verminderde nierfunctie + behandeling

Groen: Eiwit in urine + behandeling

Blauw: Rode bloedcellen in urine of beetje eiwit in urine + behandeling

O. Gross et al. KI 2012 81:494-501

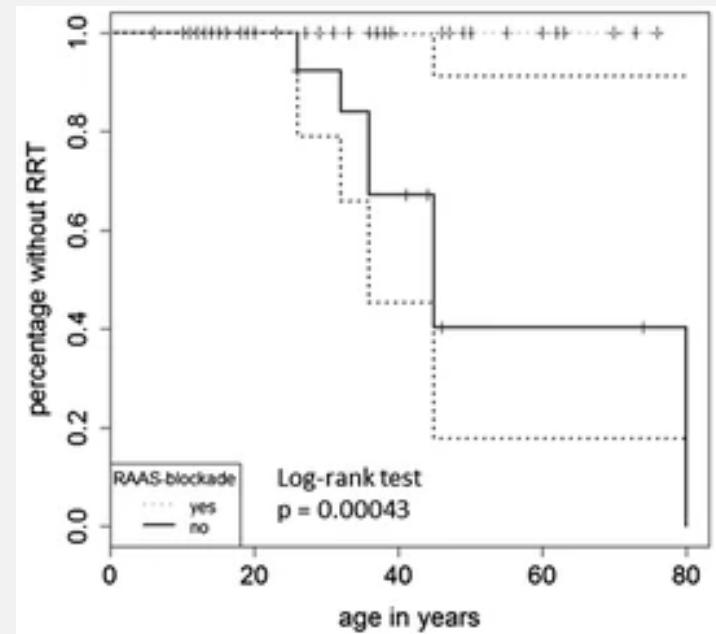


Vergelijking broers/zussen uit hetzelfde gezin:

Dialyse/transplantatie kan met 13 jaar worden uitgesteld als behandeling vroeg wordt gestart

Behandeling met ACE-remmer: 2017

X-linked vrouwen of Autosomaal 1 mutatie
Wel of niet behandeling met ACE-remmer
Kans op dialyse/transplantatie



EARLY PRO-TECT: 2020 (kinderen)

- Ramipril of placebo
- 14 centra in Duitsland
- 3-6 jaar behandeld, met 6 maanden follow-up nadien
- Behandeling was veilig / geen ernstige bijwerkingen
- Minder eiwit (albumine) in urine
- Nierfunctie was bij meeste kinderen nog normaal bij start

Adviezen mbt start behandeling

Ziekte van Alport subtype	Wanneer ACE-I (bv Ramipril)
X-linked mannen (COL4A5) Autosomaal (COL4A3 of COL4A4; 2 mutaties)	Bij diagnose (leeftijd minimaal 1-2 jaar)
X-linked vrouwen (COL4A5) Autosomaal (COL4A3 of COL4A4; 1 mutatie)	Bij urine albumine/kreatinine ratio >3 mg/mmol

Ziekte van Alport: gehoorsverlies

- Perceptiedoofheid: probleem in het binnenoor
- Meestal aan beide kanten ongeveer even erg
- Met name hoge tonen
- Neemt langzaam toe in de tijd

Adviezen mbt screening gehoor

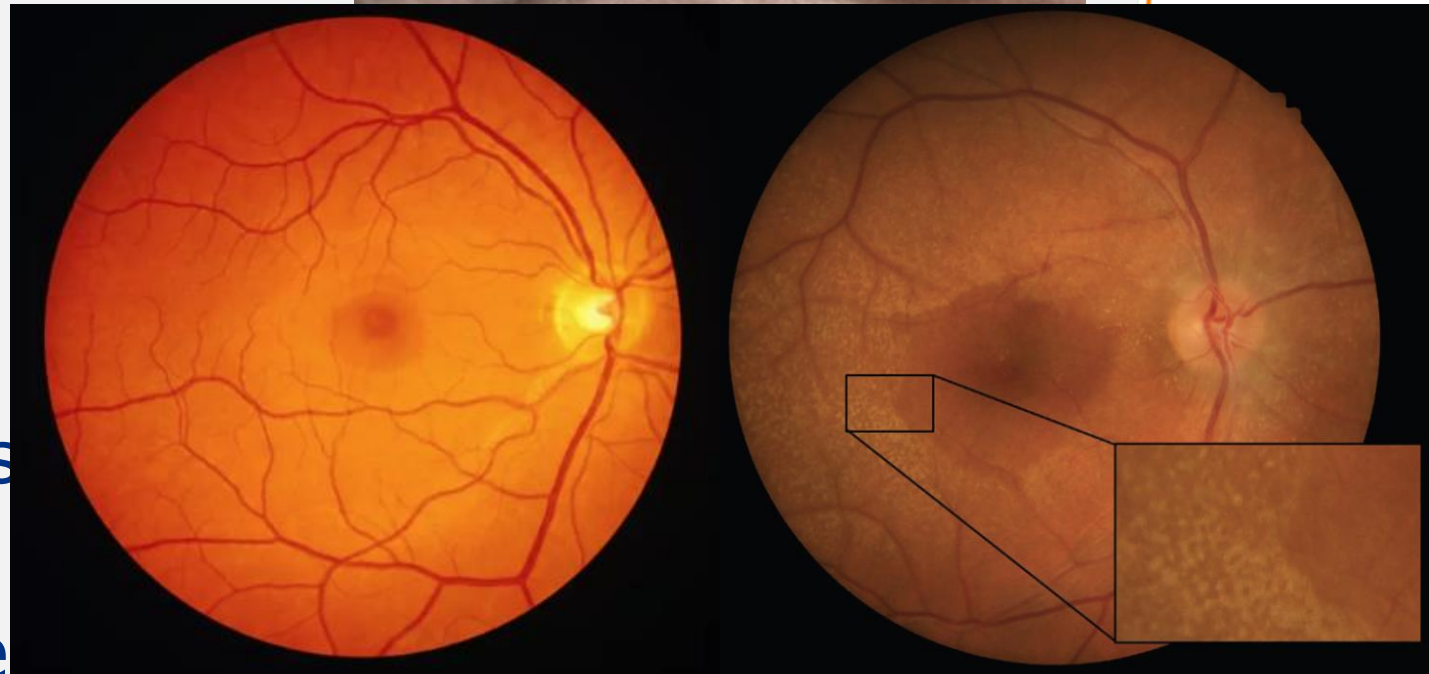
Ziekte van Alport subtype	Gehoorsverlies	Wanneer starten met screenen*
X-linked mannen (COL4A5)	± 30% rond lft 10 jaar ± 60% rond lft 20 jaar	Rond leeftijd 5-6 jaar / bij eiwit in urine
Autosomaal (COL4A3 of COL4A4; 2 mutaties)	± 20% rond lft 10 jaar	Rond leeftijd 5-6 jaar / bij eiwit in urine
X-linked vrouwen (COL4A5)	± 10% rond lft 40 jaar	Bij eiwit in urine
Autosomaal (COL4A3 of COL4A4; 1 mutatie)	± 4-13% alle patiënten	Niet standaard

*eerder screening starten bij indruk van slecht gehoor

Goede verbetering van het gehoor met hoorapparaten
Soms cochleair implantaat nodig

Ziekte van Alport: oogproblemen

- Lenticonus anterior (lens krijgt de vorm van een druppel, daardoor slechter zicht / bijziendheid)
- Fleck retinopathie (geen zichtsverlies)
- Corneale dystrofie (Pijn, tranende ogen, las
- Staar (lens wordt troebel)



Adviezen mbt screening ogen

Ziekte van Alport subtype	Wanneer starten met screenen*
X-linked mannen (COL4A5)	Rond leeftijd 15 jaar
Autosomaal (COL4A3 of COL4A4; 2 mutaties)	Rond leeftijd 15 jaar
X-linked vrouwen (COL4A5)	Niet standaard
Autosomaal (COL4A3 of COL4A4; 1 mutatie)	Niet standaard

*eerder screening starten bij indruk van slecht zicht

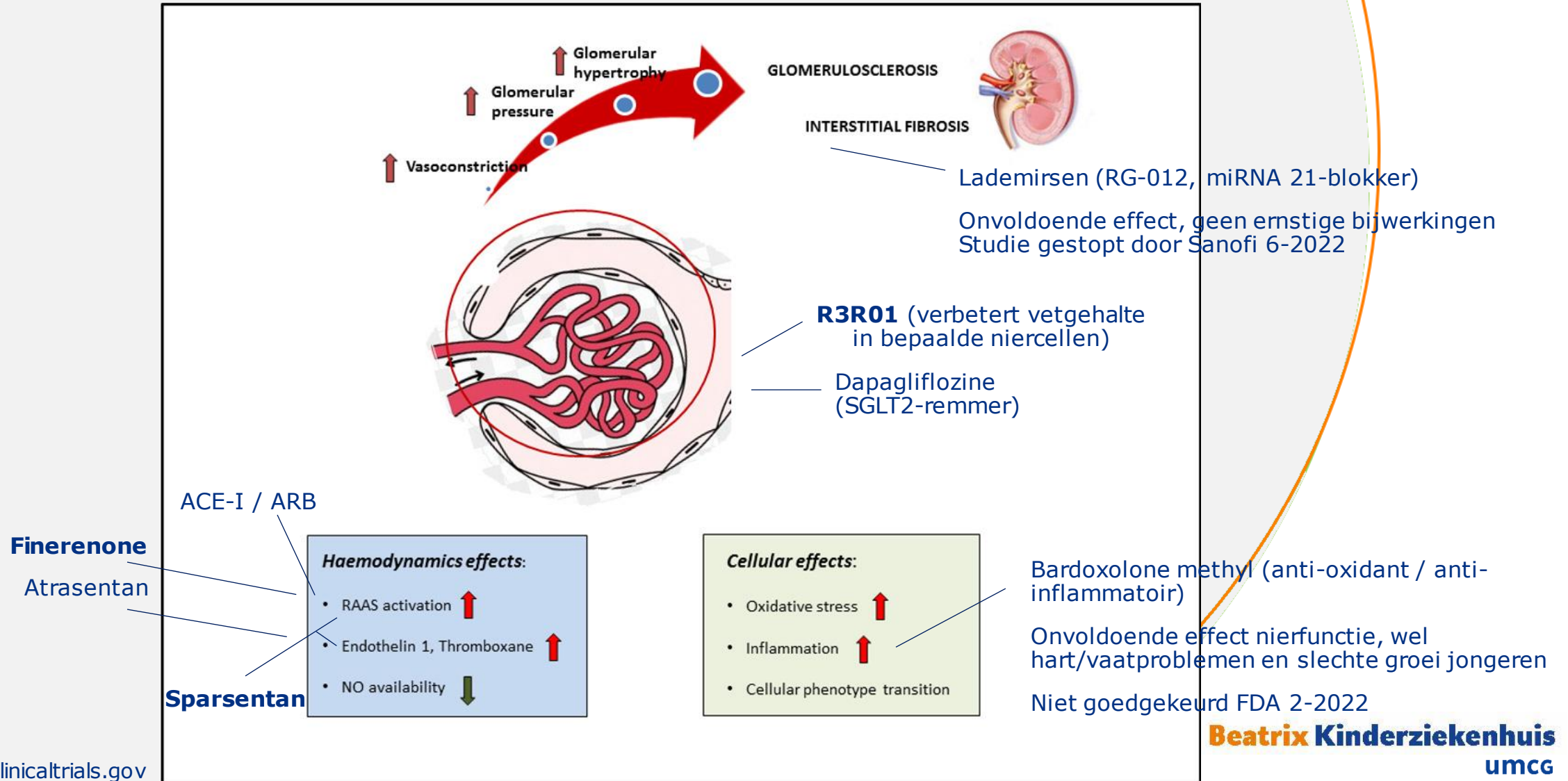
Vaak goede verbetering van het zicht met een bril
Soms oogoperatie nodig (vervangen van lens)

Conclusie diagnose, behandeling en opvolging

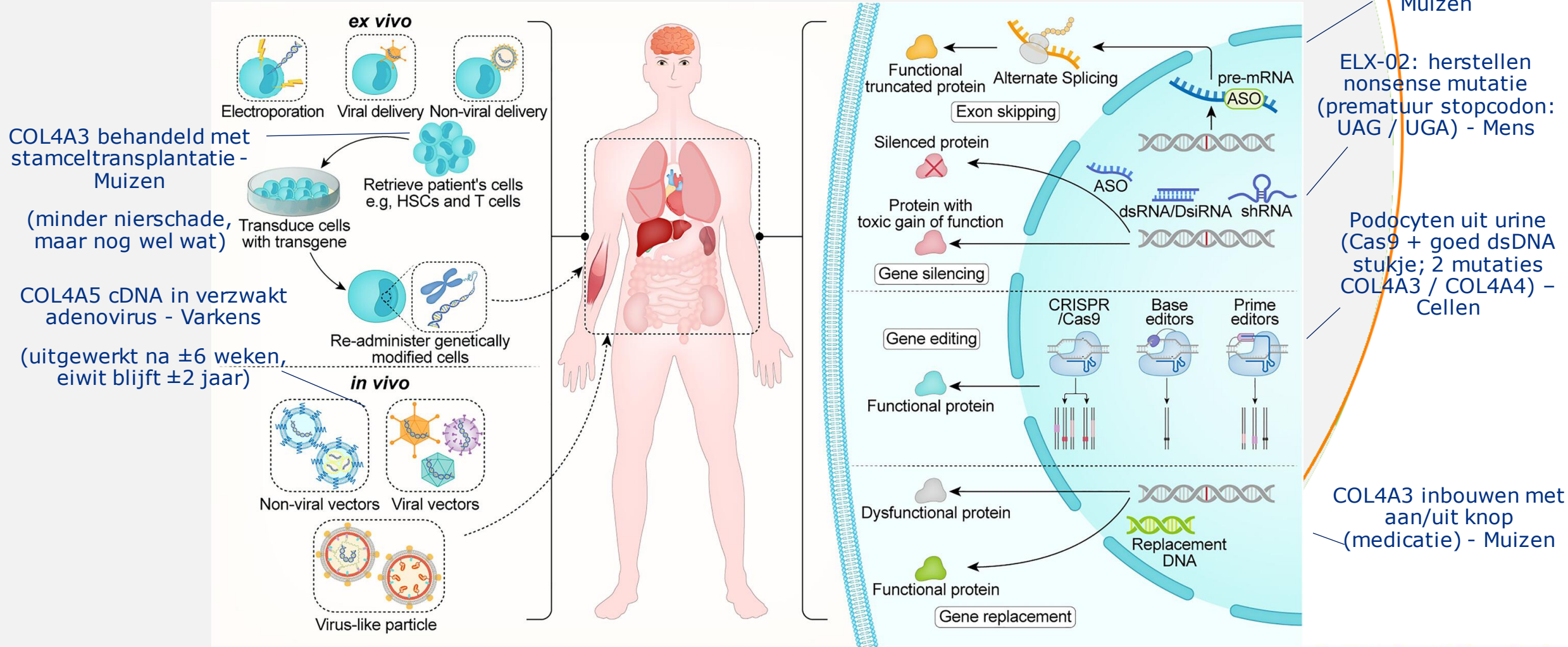
- Mannen met X-linked Alport en autosomale Alport met 2 mutaties hebben meestal meer symptomen.
- Eerder behandeling starten en verwijzen naar KNO-arts / oogarts
- Vrouwen met X-linked Alport en autosomale Alport met 1 mutatie hebben ook recht op opvolging!
- Behandeling eerder dan bij patiënten met andere nierziekten
- Gehoorsproblemen en oogproblemen meestal goed te behandelen met gehoorapparaat / bril

Onderzoek naar nieuwe behandelingen

Ziekte van Alport

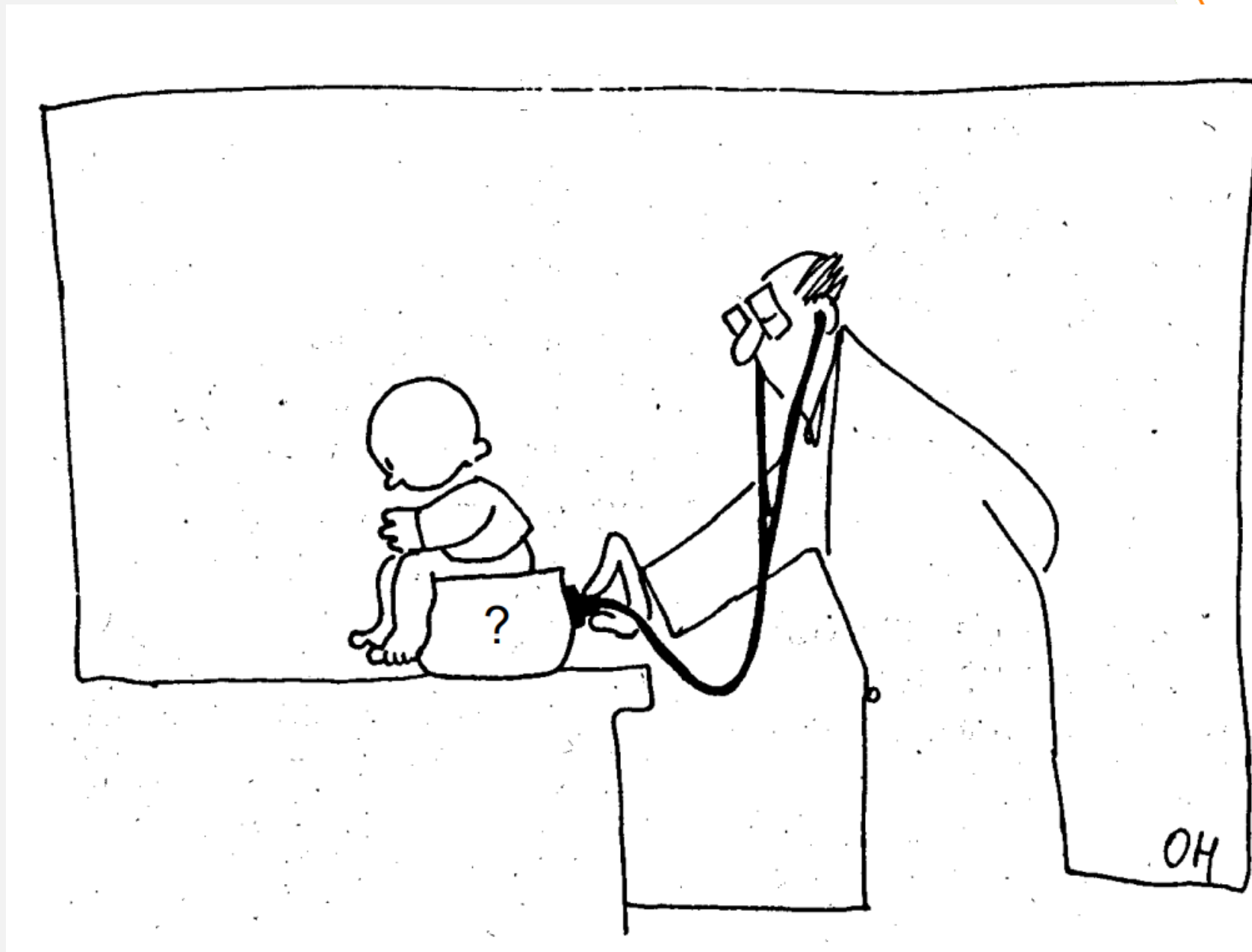


Gentherapie



Conclusie nieuwe behandelingen

- Verschillende medicijnen die op dit moment worden getest die “slijtage” van de nier verder afremmen, maar niet het onderliggende probleem oplossen
- Gentherapie is in opkomst, veel onderzoek met verschillende mogelijkheden
 - Moet blijvende oplossing zijn, niet tijdelijk
 - Mag geen andere bijwerkingen op DNA-niveau hebben (risico op kanker, vruchtbaarheid)
 - Extra uitdaging bij de ziekte van Alport
 - Grote genen, moeilijk in de cel te krijgen
 - Moet in de goede cellen terecht komen (podocyten)



FIONA / FIND-CKD

- Finerenone: Non-steroidale selectieve mineralocorticoïd receptor antagonist
- Tablet of drank, 1x per dag
- Dubbelblind, placebogecontroleerd, **6 mnd -18 jaar** / >18 jaar
- Bij patiënten met eiwit in de urine (Alport en andere nier-aandoeningen) met RAAS-remming (ACE-I of ARB)
- Maart 2022 – feb 2027, 142 ziekenhuizen wereldwijd, **ook in Nederland (Groningen, Utrecht)** / Sept 2021 – jan 2026, 313 ziekenhuis wereldwijd

AFFINITY

- Atrasentan: Endotheline A receptor antagonist
- Tablet, 1x per dag
- Open label, >18 jaar
- Bij patiënten met eiwit in de urine (Alport en andere nier-aandoeningen) met RAAS-remming (ACE-I of ARB)
- Feb 2021 – okt 2023, 39 ziekenhuizen in de VS, Australië, Groot-Brittannië, Italië, Spanje, Zuid-Korea

EPPIK

- Sparsentan: Dubbele Endotheline Angiotensine Receptor Antagonist (DEARA)
- Tablet of drank, 1x per dag
- Open label, **1-18 jaar**
- Bij patiënten met eiwit in de urine (Alport en andere nier-aandoeningen)
- Aug 2021 – mei 2025, 33 ziekenhuizen wereldwijd, **ook in Nederland (Amsterdam, Nijmegen)**

CARDINAL/EAGLE

- Bardoxolone Methyl: Nrf2-activator (anti-oxidant / remt inflammatie), remt NF-κB (inflammatie)
- Capsule, 1x per dag
- Dubbelblind, placebogecontroleerd, 12-60 jaar
- Patiënten met Alport / Extension studie van eerder onderzoek bij patiënten met nierinsufficiëntie
- Maart 2017 - okt 2020, 63 ziekenhuizen wereldwijd / Maart 2019 – mei 2023, 86 ziekenhuizen wereldwijd

CARDINAL/EAGLE

- Bardoxolone Methyl: Nrf2-activator (anti-oxidant / remt inflammatie), remt NF-κB (inflammatie)
- Onvoldoende effectief om achteruitgang van nierfunctie af te remmen
- Zorgen om veiligheid
 - Meer hart/ vaatproblemen, inclusief hartfalen, opnames en overlijden
 - Slechte groei bij adolescenten
- FDA: niet goedgekeurd 2-2022

R3R01

- R3R01: klein molecuul dat vetgehalte in bepaalde niercellen verbetert, waardoor minder nierschade ontstaat
- Tablet, 2x per dag
- Open label, **>12 jaar**
- Patiënten met Alport of FSGS, eiwit in urine met RAAS-remming (ACE-I of ARB)
- Juni 2022 – sept 2024, 22 ziekenhuizen wereldwijd, **ook in Nederland (Amsterdam, Nijmegen)**

DOUBLE-PROTECT

- Dapagliflozine: SGLT2-remmer
- Tablet, 1x per dag
- Dubbelblind, placebogecontroleerd, 10-40 jaar
- Patiënten met Alport, eiwit in urine met RAAS-remming (ACE-I of ARB)
- Dec 2023 – aug 2026

HERA

- Lademirsen (RG-012): miRNA 21-blokker, remt fibrose
- Onderhuidse injectie (subcutaan) 1x per week
- Dubbelblind, placebogecontroleerd, 18-55 jaar
- Patiënten met Alport, eiwit in urine met RAAS-remming (ACE-I of ARB)
- Nov 2019 - sep 2022, 22 ziekenhuizen wereldwijd

HERA

- Lademirsen (RG-012): miRNA 21-blokker, remt fibrose
- Studie gestopt door Sanofi ivm onvoldoende effect 6-2022
- Geen zorgen over veiligheid

ELX-02

- ELX-02: klein molecuul dat bepaalde genetische foutjes (nonsense mutaties) kan herstellen
- Onderhuidse injectie (subcutaan)
- Open label, 6-30 jaar
- Patiënten met Alport obv nonsense mutatie (COL4A3, COL4A4, COL4A5), eiwit in urine met RAAS-remming (ACE-I of ARB)
- Nov 2022 – mei 2023, 4 ziekenhuizen in Australië en Groot-Brittannië

ESCAPE 2009

- 385 kinderen met verminderde nierfunctie (niet specifiek ziekte van Alport)
- Allemaal behandeling gekregen met Ramipril
- Helpt normale bloeddrukgrenzen, andere helpt strengere grenzen (door evt extra, andere bloeddrukmedicatie)
- Nierfunctie bleef langer goed bij lagere bloeddruk
- Beter effect bij kinderen met ziekte van de glomerulus (bv ziekte van Alport)

ESCAPE 2018

- 280 kinderen uit de ESCAPE studie waarbij eiwit in urine is gemeten (niet specifiek ziekte van Alport)
- Minder eiwit in urine na start Ramipril zorgt dat nierfunctie langzamer achteruit gaat (ongeacht leeftijd, geslacht, bloeddruk, nierfunctie en eiwit in urine bij start)

