

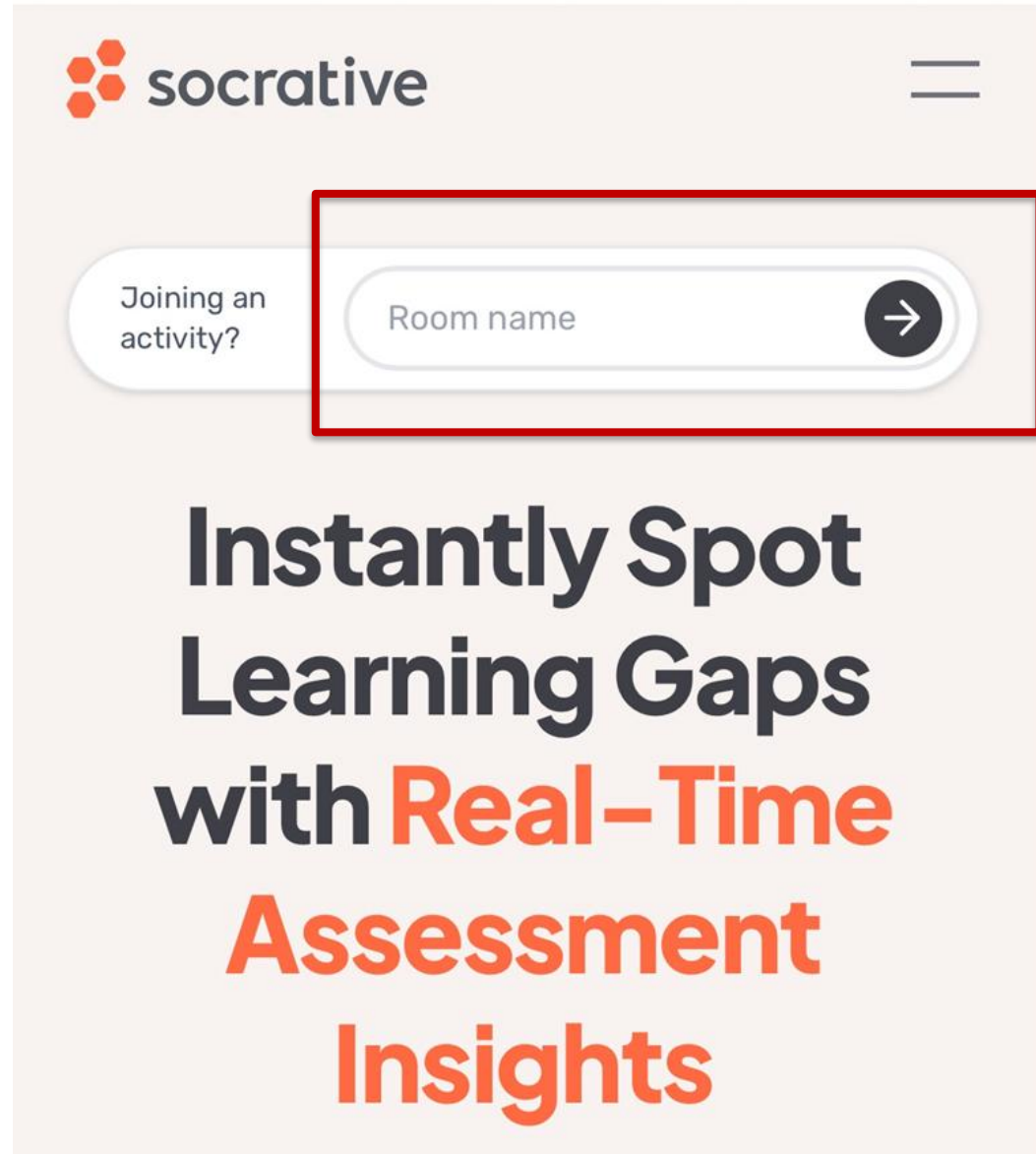
ADPKD: huidige behandeling en mogelijke ontwikkelingen

Dr. Esther Meijer
Internist-nefroloog

Expertise Centrum voor Erfelijke Nierziekten
Groningen Kolff Centrum voor Nieronderzoek
UMC Groningen

Kennismaking

1. Ga naar socrative.com
2. Vul in: NVNDAG



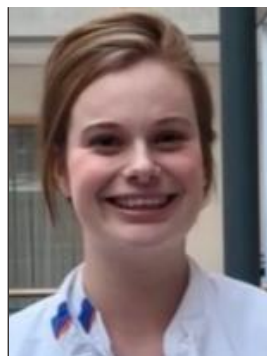
Ron



Esther



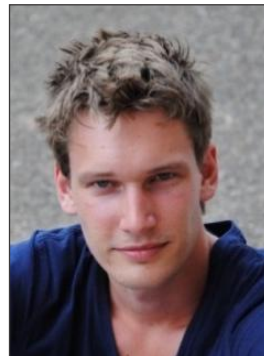
Lucia



Willemijn



Edwin



Niek



Lianne



Bart



Sophie



Iris



Debbie



Laura



Marieke



Judith



Folkert



Thomas



Martine



Paul



Inge

Expertise Centrum

Samenwerking met vele partijen



In het UMCG

- Nefrologen
- Radiologen
- Urologen
- Neurologen
- MDL artsen
- Pijnspecialisten
- Klinische genetica
- Kinderartsen
- Onderzoekers
- Diëtisten
- Maatschappelijk werkers
- etc

In Nederland

- **NVN**
- Leiden
- Rotterdam
- Nijmegen
- Amsterdam

In het buitenland

- Mayo Clinic, USA
- Keulen
- Leuven
- Brest
- Barcelona

- Doel: bestuderen van het natuurlijke ziektebeloop (zoals de nierfunctie en niergrootte) bij patiënten met cystenieren
- Meerdere deelnemende centra in Nederland
 - Groningen (UMCG)
 - Rotterdam (Erasmus MC)
 - Leiden (LUMC)
 - Nijmegen (Radboud UMC)
- Elke 3 jaar een studiebezoek met vragenlijsten, bloedonderzoek, MRI-scan, opslag van bloed- en urine samples, en een nierfunctiemeting (Groningen)
- Meer dan 700 cystenierpatiënten (één van de grootste cohorten ter wereld)

Wat doen we met DIPAK gegevens?

We verzamelen veel data, zodat we meerdere vragen kunnen beantwoorden, zoals:

- **Hoe betrouwbaar zijn huidige risico-classificaties voor het voorspellen van ziektebeloop?**
-Bais T, Geertsema P, Knol MGE, et al. Validation of the Mayo Imaging Classification System for Predicting Kidney Outcomes in ADPKD. Clin J Am Soc Nephrol. **2024**;19(5):591-601. doi:10.2215/CJN.0000000000000427
- **Kunnen we zulke risico-classificaties verbeteren met biomarkers (stofjes gemeten in bloed- en urine)?**
-Bais T, Knol MGE, Xue L, et al. Predicting Kidney Outcomes in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease: a Comprehensive Biomarker Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. Published online March 11, **2025**. doi:10.2215/CJN.00000000680
-Knol MGE, Bais T, Geertsema P, et al. Higher beta-hydroxybutyrate ketone levels associated with a slower kidney function decline in ADPKD. Nephrol Dial Transplant. **2024**;39(5):838-847. doi:10.1093/ndt/gfad239
- **Wat is het lange termijn effect van tolvaptan behandeling op de nierfunctie en niergrootte?**
-Geertsema P, Bais T, Kuiken V, et al. The long-term effect of tolvaptan treatment on kidney function and volume in patients with ADPKD. Nephrol Dial Transplant. Published online March 6, **2025**. doi:10.1093/ndt/gfaf048

Wat doen we met DIPAK gegevens?

- Hoe kunnen we nieuwe onderzoeken naar geneesmiddelen voor patiënten met cystenieren zo goed mogelijk opzetten?

-Noruzi, A. et al. Comparison of Surrogate Kidney Endpoints in Polycystic Kidney Disease (voorbereiding)

-Bais, T. et al. Estimated versus Measured Glomerular Filtration Rate in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (voorbereiding)

Maar ook sociale vraagstukken, zoals:

- Welke invloed heeft het hebben van cystenieren op gezinsplanning? Welke behoefte bestaat hier vanuit patiënten, en hoe kunnen we hier als dokters het best op inspelen?

-Vrijlandt, W. et al. Family planning in patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease – Results from the DIPAK consortium. Kidney Int Rep (accepted)

Studies worden gepubliceerd in internationale vakbladen, zodat we samen bijdragen aan zorg voor cystenierpatiënten over de hele wereld

Heeft u interesse in deelname? Aanmelden kan via cystenieren@umcg.nl

Wat is de huidige behandeling?

Leefstijl

- Algemeen: gezond gewicht, genoeg beweging, niet roken, zoutbeperking
- Specifiek: veel water drinken (meer dan 3 a 4 liter), weinig zout

Medicatie

- Bloeddruk <130/80 (indien jonger dan lager)
- Eerste keus ACE remmers of A2 blokkers (*enalapril, lisinopril, losartan, candesartan*)
- Tolvaptan tabletten (+ zout en eiwitbeperking) om nierfunctie achteruitgang te voorkomen
- Lanreotide injecties om groei (nieren en) lever te voorkomen bij ernstige klachten

Ten aanzien van nieuwe behandeling

Verbeteren huidige behandeling

- Tolvaptan effectiever maken/minder bijwerkingen nastreven
- SGLT2 effectief bij andere nierziekten; ook bij cystenieren?

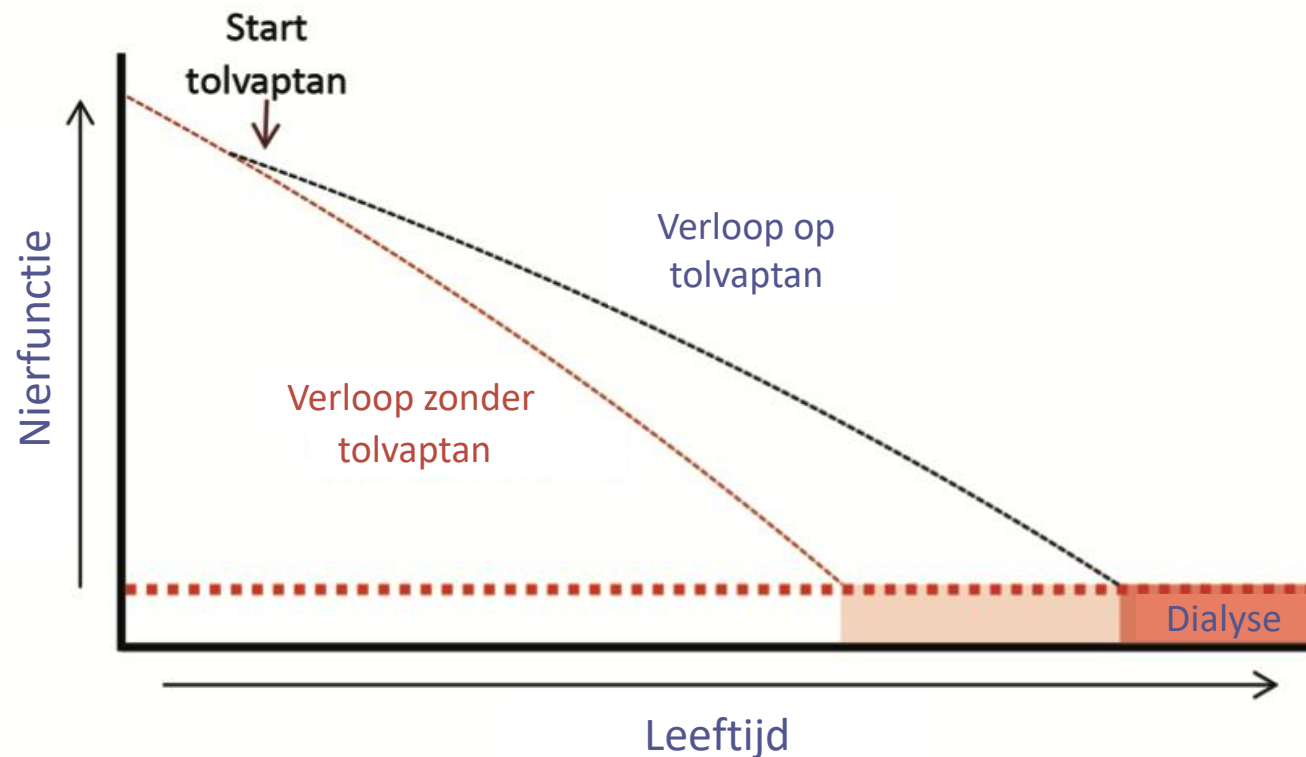
Nieuwe middelen

- Aantal studies gedaan (in NI): geen gunstig effect
- Aantal studies die gaan starten

Huidige behandeling: Tolvaptan

Tolvaptan is op dit moment het enige medicijn dat de achteruitgang van de nierfunctie kan remmen

Elke 3-4 jaar gebruikt stelt dialyse of niertransplantatie met een jaar uit



Tolvaptan

Hoe werkt het?

Tolvaptan blokkeert de vasopressine V2 receptor



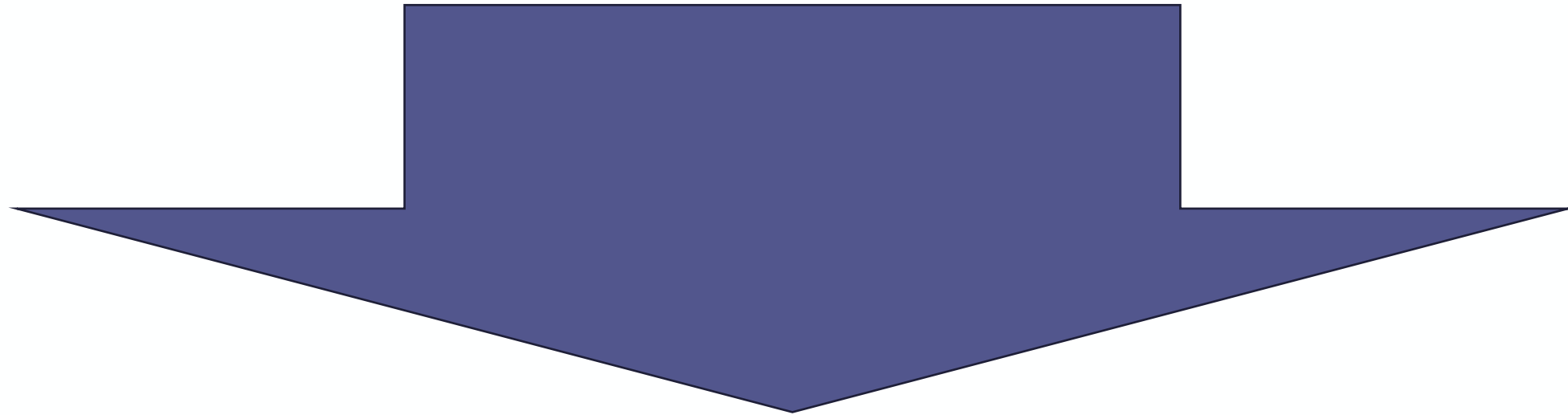
Blokkade vasopressine



antidiuretisch hormoon



"antiplas hormoon"



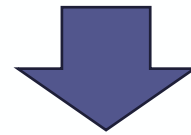
Je moet er meer door plassen

Tolvaptan

De bijwerkingen

“hierbij een sneak
preview van onze
gezinssituatie”

Mw P, 38j, cystenierpatiënte,
gebruikt 1 jaar tolvaptan



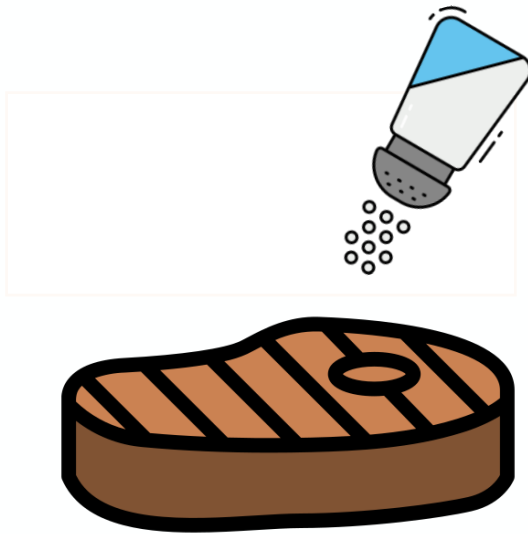
Wat kunnen we daar aan doen?



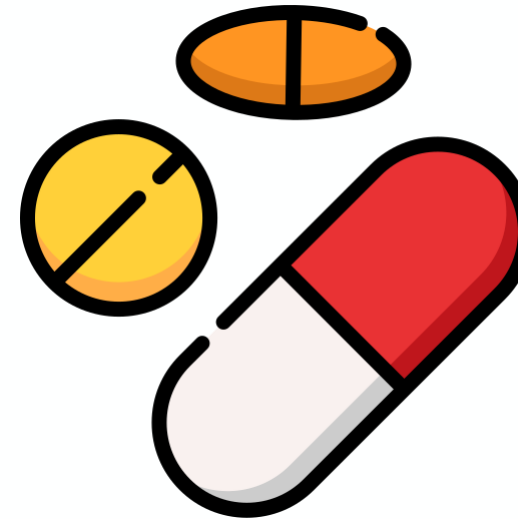
Tolvaptan

Wat kunnen we doen aan de bijwerkingen?

We hebben twee manieren gevonden om het vele plassen te verminderen:



Zout en eiwit verlagen in het dieet



Hydrochloorthiazide gebruik

Tolvaptan

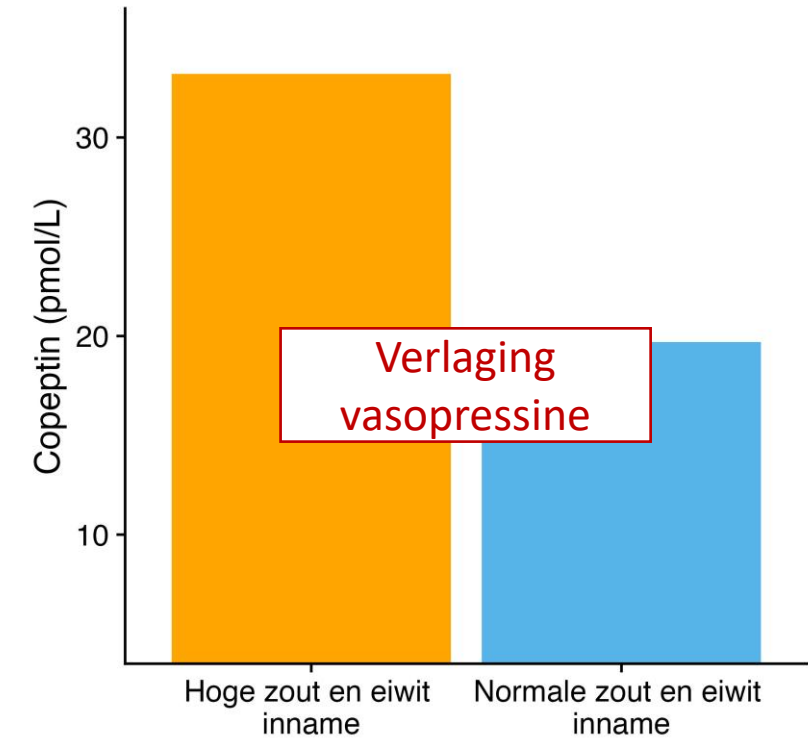
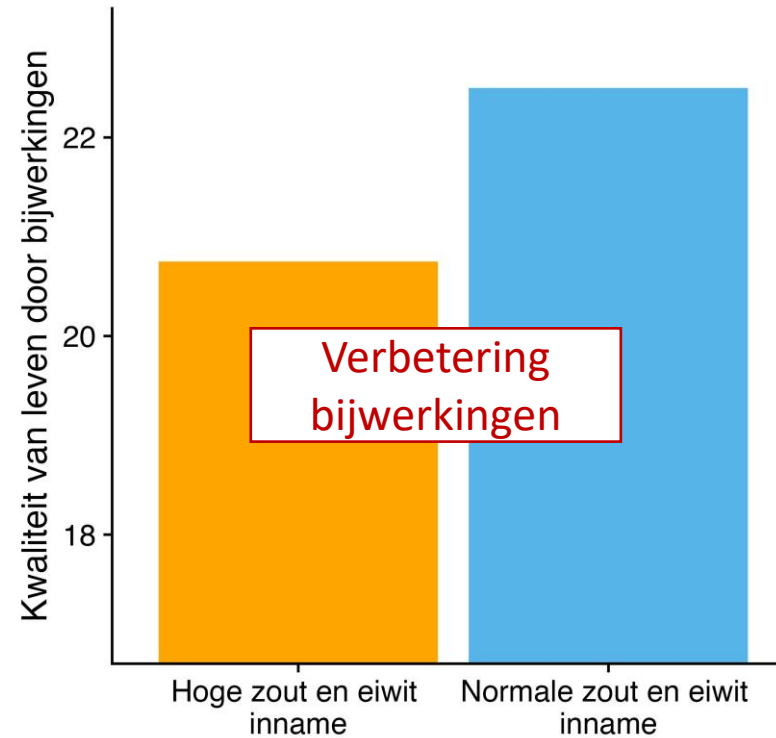
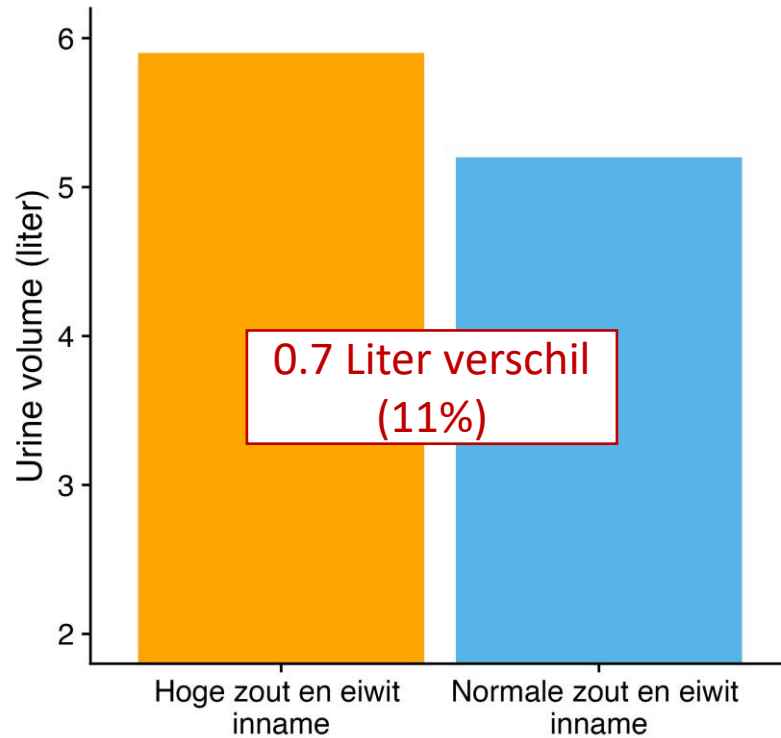
Zout en eiwit inname

Zout en eiwit verlagen in het dieet:

- Zoutinname van 12 naar 6 gram per dag
- Eiwitinname van 1.2 naar 0.8 gram/kg lichaamsgewicht per dag

Tolvaptan

Effect zout en eiwit inname



Tolvaptan

Conclusie zout en eiwit inname

Conclusie:

Zout en eiwit afname vermindert hoeveelheid plassen

Advies:

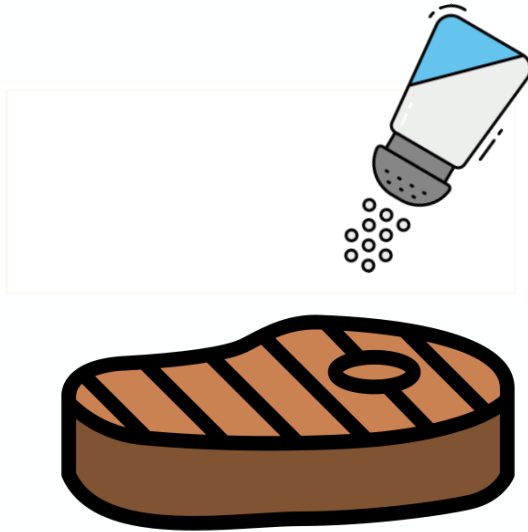
Verminder zoutinname tot rond de 5 gram per dag

Indien veel klachten plassen bij tolvaptan: verminder eiwit inname

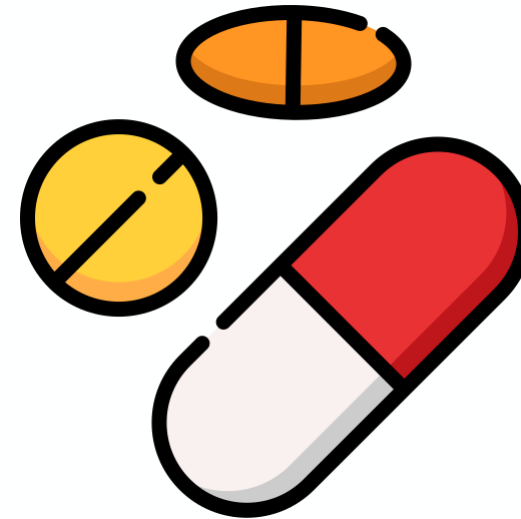
Tolvaptan

Wat kunnen we doen aan de bijwerkingen?

We hebben twee manieren gevonden om het vele plassen te verminderen:



Zout en eiwit verlagen in het dieet



Hydrochloorthiazide gebruik

Tolvaptan

Wat is hydrochloorthiazide?

Hydrochloorthiazide is een plastablet die veel wordt gebruikt tegen hoge bloeddruk

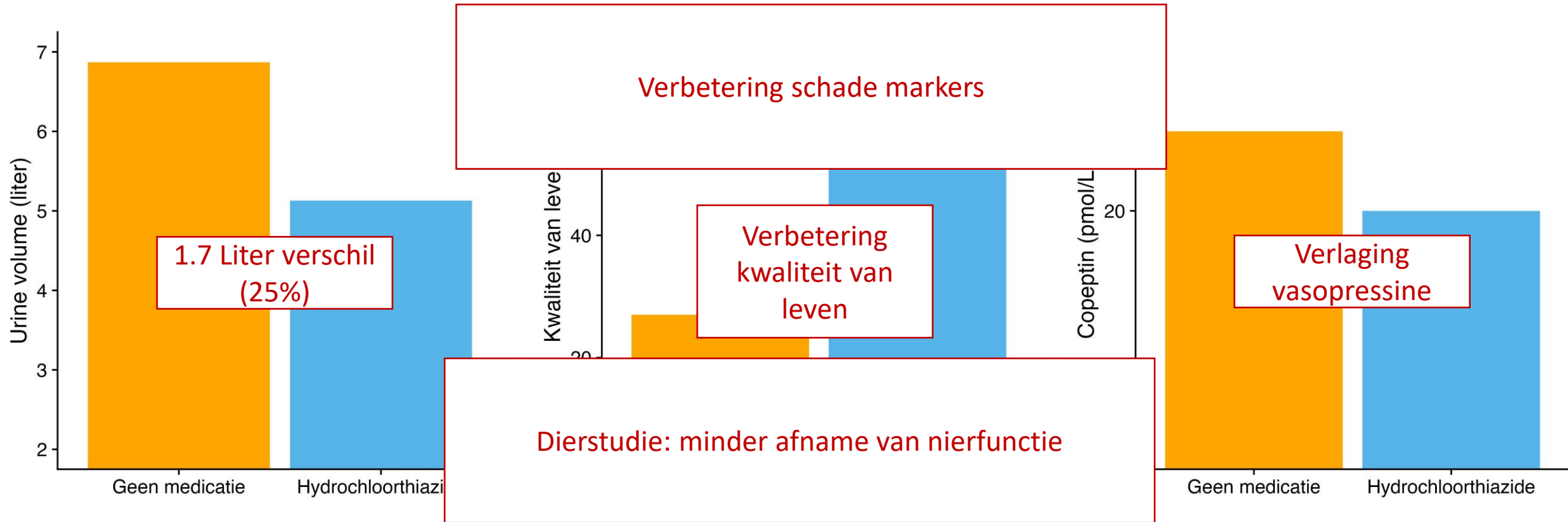
Eerder gebruikt als behandeling bij mensen met een kapotte vasopressine receptor

De exacte werking is complex

De combinatie van tolvaptan en hydrochloorthiazide is getest in een korte studie

Tolvaptan

Effect combinatie hydrochloorthiazide



Tolvaptan verbeteren

Conclusies

Tolvaptan werkt tegen nierfunctieverlies, maar heeft vervelende bijwerkingen

Bijwerkingen kunnen worden verminderd door:

- Zoutinname van ~5 gram
- Eiwitinname van ~0.8 g/kg lichaamsgewicht
- Mogelijk toevoegen van hydrochloorthiazide



Maar dit moet nog verder worden onderzocht op de lange termijn

Doel van HYDRO-PROTECT

- De HYDRO-PROTECT studie onderzoekt op grotere schaal of
-de nierfunctie beter beschermt blijft met hydrochloorthiazide
-de bijwerkingen van tolvaptan, zoals veel plassen, verminderen
- Internationale studie in Europese expertisecentra op gebied van cystenieren



- In totaal zijn 300 deelnemers nodig

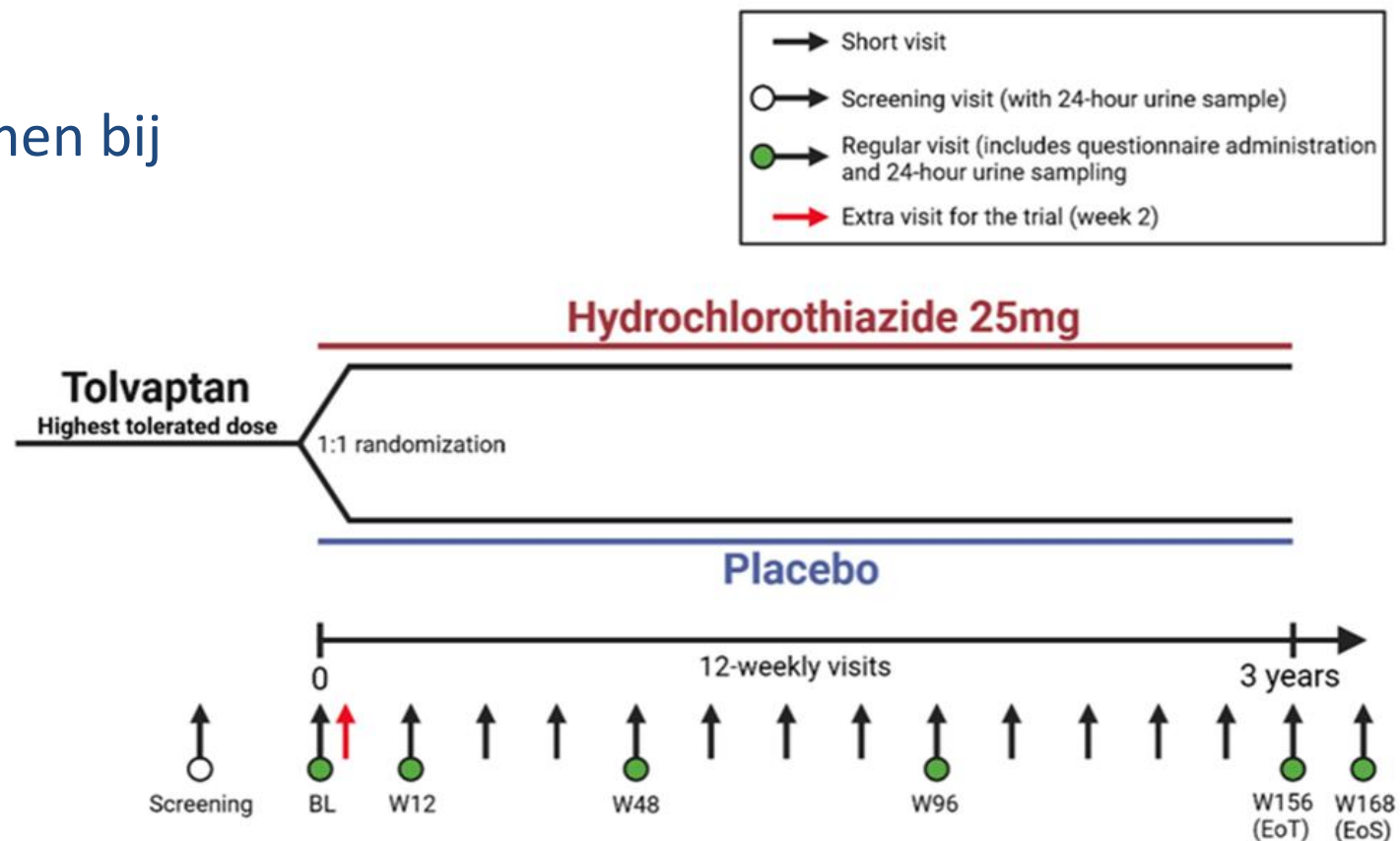
HYDRO-PROTECT opzet

- Behandelgroepen: placebo ('nepmiddel') versus hydrochloorthiazide via loting
-noodzakelijk voor een goede vergelijking
-'dubbelblind' (patiënten én artsen zijn geblindeerd)

- Studiemedicatie wordt ingenomen bij de ochtenddosering tolvaptan

- Weinig extra studiebezoeken

- Deelname duurt 3 jaar



HYDRO-PROTECT deelname

- Voorwaarden voor deelname
 - stabiele behandeling met tolvaptan (minstens 3 maanden)
 - nierfunctie > 25 % ('eGFR' > 25)
- Deelnemende centra in Nederland:
 - Groningen (UMCG)
 - Rotterdam (Erasmus MC)
 - Amsterdam (Amsterdam UMC)
- 45 deelnemers in Nederland, 130 deelnemers in Europa

HYDRO-PROTECT tijdlijnen

- De eerste ervaringen zijn positief, interim-analyse: veilig
- De HYDRO-PROTECT studie zal lopen tot halverwege 2029
- Om de onderzoeksvragen goed te kunnen beantwoorden is het belangrijk voldoende deelnemers te vinden
- Gebruikt u al tolvaptan en heeft u interesse? Aanmelden voor deelname kan via cystenieren@umcg.nl

Welke behandelingen zijn recent getest (in NL)?

En helaas niet werkzaam gebleken

STAGED-PKD

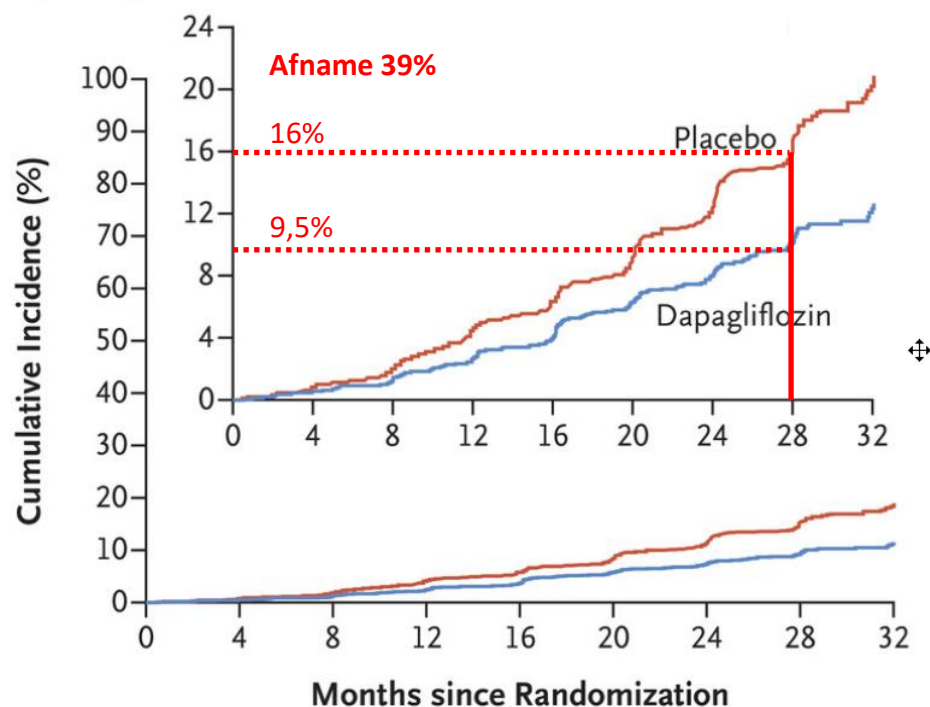
- Venglustat remt enzym waardoor minder stapeling bepaald stofjes (*glycosphingolipiden*)
- Wereldwijd 478 patienten, UMCG 8
- Na 24 maanden eerder slechtere dan betere nierfunctie (geen effect niervolume)

MANGROVE

- CFTR remmer
- Wereldwijd 66 patienten, UMCG 8
- Na 1 jaar geen effect op nierfunctie (en niervolume)

Welke studies gaan binnenkort starten?

STOP-PKD: testen van een SGLT2 remmer



No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

Deelnemers:

Patiënten met nierziekte met of zonder diabetes,
nierfunctie >25%, urine eiwitverlies >0,2 g/dag

Uitkomstmaat:

Het optreden van halveren nierfunctie, nierfalen,
of sterfte tgv hart-, vaat- of nierziekte

Welke studies gaan binnenkort starten?

STOP-PKD: testen van een SGLT2 remmer

- SGLT2 remmers gunstige effecten op de nier (wrsch ook bij cystenieren)
- Maar ook toename in Vasopressine (*het “antiplas hormoon”*)
 - Tolvaptan blokkeert juist Vasopressine, en dat is gunstig
- SGLT2 remmers dan voordelig of nadelig?
- Nu 4 dierexperimenten: 2x gunstig, 1x neutraal en 1x ongunstig

Binnenkort start de STOP-PKD:

- 420 patiënten ZONDER TOLVAPTAN, 5 landen in Europa, 3 DIPAK centra in Nederland
- Duur 3 jaar, uitkomstmaat nierfunctie
- Verwacht start feb 2026

Welke studies gaan starten?

PAPP-A

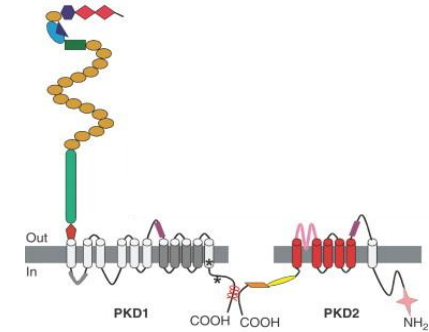
Achtergrond

- PAPP-A betrokken bij celdeling en cystegroei.
- Remming van PAPP-A vermindert groei van cystecellen in kweken, en vermindert in meerdere muismodellen groei van cystenieren en achteruitgang van nierfunctie
- Twee firma's bezig om een medicijn te maken:
 - GSK GSK4771261A
 - Calico/Abbvie M23-892

Welke studies gaan starten?

Polycystine

- Cystenieren mn veroorzaakt door mutatie in het *PKD1* (80%) of het *PKD2* (15%) gen
- Deze genen maken het eiwit polycystine 1 en polycystine 2
- Tekort aan deze eiwitten (of slecht functionerend) veroorzaakt cystenieren
- **Oplossing:** meer van dit eiwit maken
 - Naast gemuteerde gen altijd nog een goed gen. Dat goede gen harder aan het werk zetten: firma Regulus (*RGLS4326*)
 - Eiwit correctie: slecht functionerend eiwit repareren: firma Vertex start binnenkort klinische studie (*VX-407*), 3 DIPAK centra doen mee



Kortom ...

- We hebben nu al ziekte specifieke medicijnen
 - Tolvaptan: om achteruitgang nierfunctie te verminderen
 - Lanreotide: om groei lever en nieren te verminderen
- Onderzoek om bestaande behandeling/medicatie te verbeteren
 - Hydro-Protect: kunnen we effectiviteit en bijwerkingen tolvaptan verbeteren?
 - Stop-PKD: SGLT2 remmers ook gunstig bij cystenieren?
- Onderzoek naar nieuwe medicijnen
 - PAPP-A : Drie medicamenten
 - Polycystine: Twee mogelijke opties

[Aanmelden? Vragen? cystenieren@umcg.nl](mailto:cystenieren@umcg.nl)