

# Primaire hyperoxalurie

Primaire hyperoxalurie (PH) is een zeldzame aangeboren stofwisselingsziekte waarbij het lichaam te veel oxaalzuur aanmaakt. Oxaalzuur is nutteloos voor het lichaam en kan alleen via de nieren het lichaam verlaten.

Oxaalzuur kan nierstenen en nierverskalking (nephrocalcinose) veroorzaken, dit is schadelijk voor de nieren en dit leidt uiteindelijk tot nierfalen.

Er zijn drie typen Primaire Hyperoxalurie (PH): PH1, PH2 en PH3, waarvan type 1 (PH1) het meeste voorkomt en ook tot de ernstigste ziekteverschijnselen leidt.

## Hoe vaak komt het voor?

Het aantal PH patiënten wordt geschat op 1-3/1.000.000 en het aantal nieuwe gevallen op ongeveer 1-2/10.000.000 per jaar, evenveel mannen als vrouwen. PH1 vertegenwoordigt 85% van de patiënten, PH2 8-10% en PH3 5-7%.

## Wat zijn de ziekteverschijnselen?

PH kan leiden tot urineweginfecties, nierstenen, nierverskalking (nephrocalcinose) en uiteindelijk nierfalen. Symptomen kunnen heel verschillend zijn, zelfs binnen één familie met dezelfde genetische aandoening die tot PH leidt, variërend van nierfalen op zuigelingenleeftijd tot één enkele niersteenaanval over een aantal jaren.

Als de nierfunctie is gedaald tot minder dan 30% (een gezonde nierfunctie is 90%-120%), stijgt de oxaalzuurspiegel in het bloed en kan oxaalzuur in allerlei weefsels stapelen en die organen ziek maken. Dit beeld wordt systemische oxalose genoemd. Stapeling van oxaalzuur kan bot, ogen, hart, vaten en perifere zenuwen aantasten en leiden tot botbreuken, slechtziendheid, vaatontsteking, hartfalen en zenuwaandoeningen (neuropathie) als gevoelloosheid en pijnlijke tintelingen en spierproblemen. Nierfalen kan op iedere leeftijd maar ook bij zuigelingen optreden.

PH1 is de meest ernstige vorm; meer dan 70% van de PH1 patiënten ontwikkelt uiteindelijk nierfalen (waarbij dialyse noodzakelijk is). PH2 heeft een milder verloop; terminaal nierfalen komt op relatief late leeftijd voor bij ongeveer 20% van de patiënten. PH3 is het meest milde type, met tot op heden slechts enkele gerapporteerde patiënten met milde of matige nierfunctiestoornis en één casus met nierfalen.

## Hoe ontstaat het precies?

Zowel PH type 1, 2 als 3 worden veroorzaakt door een afwijking in een gen (ook wel mutatie genoemd). Ieder type heeft een andere genafwijking.

## Hoe stel je de diagnose?

DNA-onderzoek naar bijbehorende genafwijking is de hoeksteen van de diagnostiek van alle drie typen PH. Daarnaast wordt er bij verdenking hyperoxalurie (verhoogd oxaalzuur in de urine) in de urine gekeken naar de hoeveelheid oxaalzuur en naar andere stoffen die verhoogd worden uitgescheiden bij de verschillende typen PH. Dit gebeurt in 24-uurs urine verzameling en moet minstens 1 x herhaald worden, omdat de hoeveelheid oxaalzuur in de urine van de dag tot dag de wisselt.

Bij patiënten die geen nierfunctie meer hebben wordt oxaalzuur in het bloed gemeten (plasma oxaalzuur). Tevens kan het aan de hand van fundoscopie (kijken naar kristalen in het oog), echo hart en het maken van röntgen foto's van het bot.

## Genetisch advies

Overerving gebeurt autosomaal recessief, dat wil zeggen dat beide ouders drager moeten zijn van een fout in het DNA en ze beiden die fout moeten hebben doorgeven aan het kind om ziekte bij het kind te laten veroorzaken. Erfelijkheidsadvies dient aangeboden te worden aan koppels die dragers zijn om hen te informeren over het risico van 25% op een kind met hyperoxalurie bij elke zwangerschap.

## Hoe kan je patiënten met PH behandelen?

**Alle PH-patiënten:** Inname van grote hoeveelheid water afhankelijk van de grootte van de patient. Als medicatie wordt kaliumcitraat aanbevolen voor alle PH-patiënten die nog een goede nierfunctie hebben. Het nut van een dieet met weinig oxaalzuur is waarschijnlijk beperkt.

### PH1

Vitamine B6 (pyridoxine) wordt aanbevolen bij iedere PH1 patiënt als proefbehandeling. Tot voor kort was levertransplantatie de enige optie om PH1 te genezen. Sinds kort zijn er nu ook medicijnen voor de behandeling van PH1.

Lumasiran is een nieuwe behandeling voor PH1, een zogenaamde RNAi therapie, dat zorgt voor een aanzienlijke verlaging van de oxaalzuurproductie en lijkt ook effectief te zijn om symptomen te voorkomen. Het wordt onderhuids één keer per drie maanden (na een oplaad periode van één keer per maand gedurende drie maanden) toegediend. Er is een landelijke indicatiecommissie, die bepaalt of PH1 patiënten voor dit effectieve, maar zeer dure middel met weinig bijwerkingen in aanmerking komt (ODAP lumasiran indicatiecommissie).

Nedosiran is nog een experimenteel middel, maar is al wel op de markt in de Verenigde Staten van Amerika. Het is ook een RNAi therapie, dat in een onderzoek bij PH1 patiënten boven de 9 jaar heeft laten zien dat het net zo goed werkt als lumasiran. Het komt mogelijk in 2024 op de Nederlandse markt.

Levertransplantatie (in combinatie met niertransplantatie) is nog steeds de standaardtherapie voor PH1 patiënten met nierfalen, die een mutatie hebben die niet reageert op vitamine B6 en die niet in aanmerking komen voor behandeling met lumasiran of onvoldoende hierop reageren. Patiënten die goed op vitamine B6 reageren kunnen met alleen een niertransplantatie (dus zonder levertransplantatie) worden behandeld. Onder lumasiran therapie is niertransplantatie zonder levertransplantatie een optie voor geselecteerde patiënten, afhankelijk van hoe goed ze reageren op lumasiran. Die beslissing moet steeds door een groep experts worden genomen.

## ODAP lumasiran protocol

Lumasiran mag alleen verstrekt worden na aanvraag via uw arts bij de ODAP-indicatiecommissie, waarvan het secretariaat zich bevindt in het Amsterdam UMC. Als een patiënt of ouder van een patiënt dient u toestemming geven om alle patiëntgegevens in een database op te nemen zodat we de werking van dit nieuwe middel goed kunnen beoordelen. Het al dan niet toekennen van lumasiran kan binnen een maand (indien strikt nodig binnen een week) gebeuren. Voor toediening dient de patiënt steeds naar het Amsterdam UMC te komen.

## PH2

Helaas is er voor PH2 nog geen therapie die de oxaalzuurproductie verlaagt. Het nut van levertransplantatie bij deze groep patiënten is niet duidelijk.

## PH3

Ook voor PH3 geldt ook dat er nog geen therapie is die de oxaalzuurproductie verlaagt. Er loopt bij PH3 patiënten een studie met nedosiran, wat niet werkzaam is gebleken bij PH2.

## Wat is de prognose?

De levensverwachting voor zuigelingen is sterk verbeterd dankzij de introductie van lumasiran (en nedosiran). De RNAi therapieën zullen naar alle waarschijnlijkheid het beeld gunstig bijstellen in de komende jaren.

Uit onderzoek is gebleken dat bij 20% van de PH2-patiënten terminaal nierfalen ontstaat en dat dit pas op latere leeftijd optreedt.

Er is tot dusver slechts 1 patiënt met PH3 en terminaal nierfalen beschreven.

## Patiëntenvereniging

Er is in Nederland een patiëntenvereniging, die wordt voorgezeten door Wilma en Steven de Jong. Er is jaarlijks een bijeenkomst van de vereniging in het Amsterdam UMC, locatie AMC. Voor inlichtingen: [wamdejong@upcmail.nl](mailto:wamdejong@upcmail.nl)

## Andere belangrijke verenigingen en organisaties voor Hyperoxalurie

- **Oxaleurope:** Europees consortium van artsen en wetenschappers, die gespecialiseerd zijn in hyperoxalurie. Oxaleurope beschikt over de grootste database van patiënten ter wereld: [www.oxaleurope.com](http://www.oxaleurope.com)
- **ERKNet:** netwerk voor zeldzame nierziekten, ondersteund door de EU. Hierin zijn artsen, patiënten en onderzoekers uit de EU vertegenwoordigd. Er is een werkgroep metabole nierziekten, speciaal gericht op hyperoxalurie. Er is een goede samenwerking met Oxaleurope: [www.erknet.org](http://www.erknet.org)
- **PH-Europe:** Europese patiënten organisatie: [www.ph-europe.net](http://www.ph-europe.net)
- **OHF:** Amerikaanse patiëntenorganisatie, zeer actief, ondersteunt wetenschappelijke projecten: [Home | OHF](#)

## Het expertiseteam hyperoxalurie in het Amsterdam UMC





Het Amsterdam UMC heeft een lange historie in wetenschappelijk onderzoek naar peroxisomale ziekten, waar PH er één van is. Ook nu is hyperoxalurie een belangrijk onderdeel van de onderzoekslijn binnen het Laboratorium Genetisch Metabole ziekten van het Amsterdam UMC.

Aangeboren stofwisselingsstoornissen is zowel voor kindergeneeskunde als volwassen geneeskunde een speerpunt van het ziekenhuis. Sinds enige jaren geldt het Amsterdam UMC als enige expertisecentrum in Nederland voor de behandeling van PH en behandeling met nieuwe dure geneesmiddelen vindt dan ook alleen in het Amsterdam UMC plaats. De afdeling speelt ook een belangrijke rol binnen Oxaleurope en ERKNet waarbij bijvoorbeeld de patiëntenregistratie van Oxaleurope vanuit het Amsterdam UMC wordt gecoördineerd.



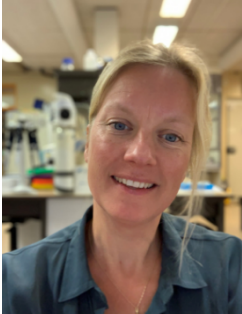


## Contact-adressen

- [ODAPhyperoxalurie@amsterdamumc.nl](mailto:ODAPhyperoxalurie@amsterdamumc.nl)
- [s.huijgenkamp@amsterdamumc.nl](mailto:s.huijgenkamp@amsterdamumc.nl)
- [j.w.groothoff@amsterdamumc.nl](mailto:j.w.groothoff@amsterdamumc.nl)

## Leden van het hyperoxalurie-team:

	Simone Huijgen, onderzoeksverpleegkundige en coördinator ODAP lumasiran commissie
	Lisa Deesker, arts-onderzoeker hyperoxalurie en lid ODAP lumasiran commissie
	Dr. Sander Garrelfs, postdoctoraal onderzoeker hyperoxalurie, kinderarts-in-opleiding, bestuurslid Oxaleurope
	Dr. Michiel Oosterveld, kindernefroloog, o.a. gespecialiseerd in nierstenen, aangesloten bij Oxaleurope en ERKNet.

	<p>Prof. Dr. Jaap Groothoff, kindernefroloog, o.a. gespecialiseerd in hyperoxalurie, voorzitter ODAP-indicatie commissie, bestuurslid Oxaleurope, ook aangesloten bij ERKNet</p>
	<p>Dr. Azam Nurmohamed, transplantatie nefroloog, lid ODAP-commissie</p>
	<p>Prof. Dr. Elena Levtchenko, hoofd afd. Kindernefrologie Amsterdam UMC, o.a. gespecialiseerd in metabole nierziekten, aangesloten bij Oxaleurope en ERKNet.</p>
	<p>Dr. Guido Kamphuis, uroloog, gespecialiseerd in metabole niersteenziekten</p>
	<p>Dr. Luitzen Groen, kinderuroloog, lid Europese richtlijn Hyperoxalurie</p>
	<p>Dr. Frédéric Vaz, biochemicus, staf lab genetisch metabole ziekten</p>

	<p>Prof. dr. Ronald Wanders, biochemicus, gespecialiseerd in peroxisomale ziekten</p>
	<p>Dr. Dewi van Harskamp, support staf lab genetisch metabole ziekten, gespecialiseerd in stabiele isotopen</p>
	<p>Ing. Heleen te Brinke, support staf lab genetisch metabole ziekten</p>
	<p>Ing. Lodewijk Ijlst, support staf lab genetisch metabole ziekten.</p>
	<p>Dr. Sacha Ferdinandusse, biochemicus, staf lab genetisch metabole ziekten</p>