Klinik und Therapie des Alport-Syndroms

Untertitel: Die Früherkennung trägt entscheidend zur Therapierbarkeit dieser chronisch progredienten Nierenfibrose bei

Prof. Dr. Oliver Gross
Klinik für Nephrologie und Rheumatologie
Universitätsmedizin Göttingen
gross.oliver@med.uni-goettingen.de

Zusammenfassung

Das *Alport-Syndrom* führt unbehandelt schon im jungen Erwachsenenalter an die Dialyse. Jedem Arzt fällt bei den jungen Patienten in der Früherkennung eine besonders wichtige Rolle zu, denn das Alport-Syndrom ist bei früher Diagnose gut behandelbar. Das Nierenversagen kann um viele Jahre verzögert werden und damit wird auch die Lebenserwartung verbessert. Aufgrund der Therapiemöglichkeiten sollte die Verdachtsdiagnose bei jedem Heranwachsenden anhand der renalen Hämaturie und Mikroalbuminurie frühzeitig gestellt werden und zur Überweisung an den (Kinder-)Nephrologen führen. Verursacht wird das Alport Syndrom durch Mutationen in Typ IV Kollagen-Genen. Bei dieser Krankheit mitchronisch fortschreitender Nierenvernarbung, bei der alle Prinzipien der nephroprotektiven Therapie erforscht und zum Nutzen aller Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen angewandt werden können.

Einleitung

Das Alport-Syndrom (AS) ist eine erbliche Nierenerkrankung, die zur Vernarbung der Niere, Innenohrschwerhörigkeit und typischen Augenveränderungen führt [1, 2]. Diese Veränderungen werden durch Gendefekte im Typ IV Kollagen verursacht. Die Nieren der betroffenen Patienten versagen meist schon im jungen Erwachsenenalter. Mittel- bis langfristig entwickelt sich eine glomeruläre und interstitielle Fibrose.

Früher galt das AS als schicksalhafte Erkrankung. Heute ist das Alport Syndrom mit ACE-Hemmern behandelbar, die das Nierenversagen um Jahre herauszögern können. Kinder mit AS sind bei Geburt gesund und entwickeln erst in den nächsten Lebensjahren den Kollagendefekt. Dies beinhaltet die Chance auf eine frühe Therapie, bevor die Niere zu sehr geschädigt ist. Leider wird die Diagnose meist erst weit über 10 Jahre nach Auftreten der

ersten Symptome gestellt zu einem Zeitpunkt, zu dem die Therapie nicht mehr so wirksam ist. Mütter als Überträgerinnen der Erkrankung werden oft gar nicht therapiert oder behandelt, obwohl mutmaßlich mehr Überträger des Alport-Syndroms im hohen Alter an der Dialyse sind als junge AS-Patienten.

Klinik und Genetik

Das AS wird in 85% der Fälle X-chromosomal vererbt und in 10-15% autosomal [3]. Das X-chromosomale AS hat eine Häufigkeit von ca. 1:5.000, das autosomale AS ist mit ca. 1:50.000 seltener. Dennoch sind fast 1% der Bevölkerung heterozygote Anlageträger für Mutationen in den autosomalen Alport-Genen *COL4A3/4* [4]. Diese Symptome der heterozygoten Anlageträger wurden früher (in Unkenntnis der klinischen Zusammenhänge mit dem AS) als familiäre benigne Hämaturie (FBH) oder thin basement membrane disease bezeichnet (Abb. 1). Typischerweise haben die heterozygoten Merkmalträger des X-chromosomalen und autosomal-rezessiven AS „nur“ eine (Mikro-) Hämaturie, seltener eine Proteinurie. Allerdings führt die familiäre benigne Hämaturie - konträr zu ihrem Namen - bei bis zu 40% der Patienten im höheren Alter zur Nierenfunktionseinschränkung.

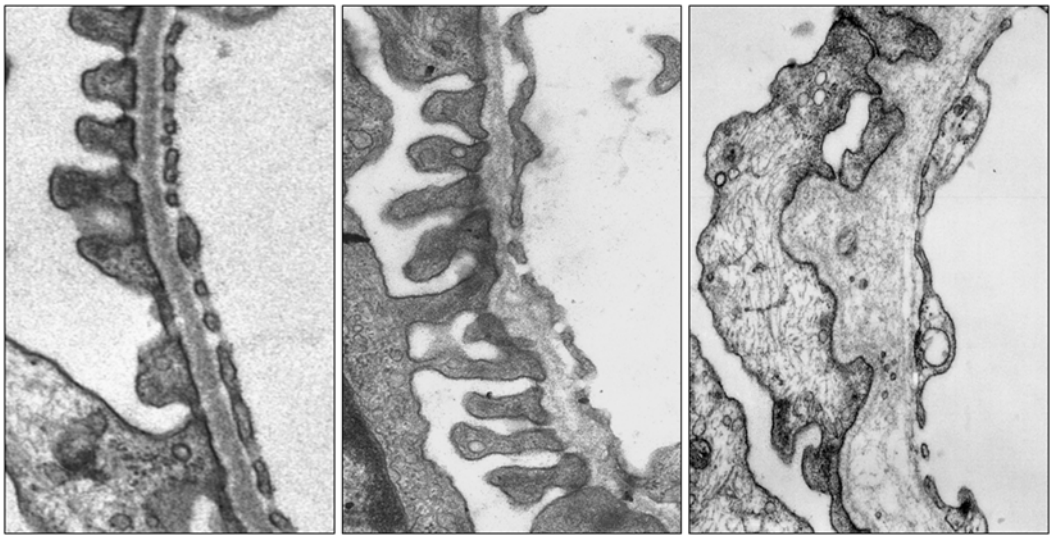


Abb. 1

Veränderungen der glomerulären Basalmembran beim Alport-Syndrom

Elektronenmikroskopie der regulären glomerulären Basalmembran (GBM) (links) im Vergleich zum heterozygoten Mutationsträger mit familiärer benigner Hämaturie (Mitte) mit Verschmälerungen, teils auch Aufsplitterungen der GBM. Beim homozygoten Alport-Syndrom (rechts) zeigt die GBM deutliche Verbreiterungen und – ebenso wie die Podozyten - Einbau von Narbenkollagen.

Von der Pathogenese des Alport-Syndrom als Modellerkrankung zu den Prinzipien der Organprotektion bei der chronischen Nierenfibrose

Wesentlicher Bestandteil des Grundgerüstes aller Gefäß-Basalmembranen ist das Typ IV Kollagen. Besonders mechanisch beanspruchte Organe wie die glomeruläre Basalmembran (GBM), das Innenohr und die Augenlinse erfordern ein speziell verwobenenes Typ IV Kollagen-Netzwerk aus $\alpha 3/\alpha 4/\alpha 5$-Ketten. Die Flexibilität des Netzwerkes wird durch eine Triple-Helix-Struktur erreicht, die enge Verdrillung des Kollagenschwanzes wird durch Glycin ermöglicht. Beim AS führen Glycin-Mutationen zum Abknicken der Tripel-Helix-Struktur, andere Mutationen zum vorzeitigen Kettenabbruch [4].

Die Molekulargenetik ermöglicht die frühe Diagnose noch vor Ausbruch der Erkrankung im Kleinkindesalter und eröffnet so die Möglichkeit einer präemptiven Therapie. Die *Col4a3* -/- Maus erkrankt am Vollbild des AS und erlaubt so Therapieversuche [5-8]: die präemptive Gabe von Ramipril verlängerte das Überleben der Tiere um mehr als 100% [6] (Abb. 2). Der Effekt ist stark abhängig vom Zeitpunkt des Beginns der Therapie – je früher desto besser. Für AT1-Antagonisten, HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren und Vitamin D Analoga konnte ebenfalls eine – allerdings geringer ausgeprägte – nephroprotektive und antifibrotische Wirkung nachgewiesen werden [8,9].

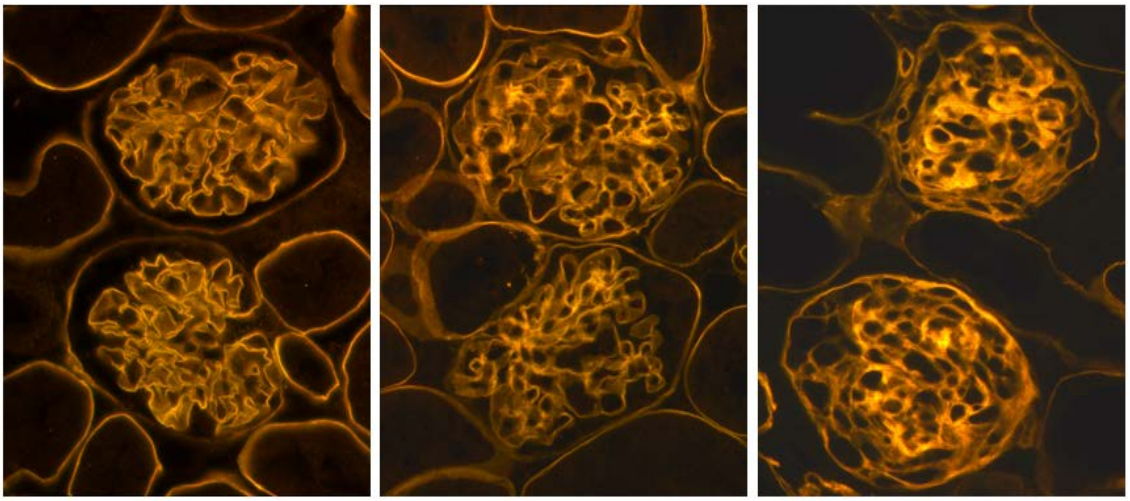


Abb. 2
Nephroprotektion durch ACE-Hemmung
Die Laminin-Färbung zeigt im Vergleich zur gesunden Kontrolle (links) in den Glomeruli von Alport-Mäusen eine ausgeprägte Vermehrung extrazellulärer Matrix (rechts). Eine nephroprotektive Therapie kann zwar den Gendefekt nicht verhindern, verzögert aber über Senkung von profibrotischen Faktoren die glomeruläre Fibrosierung deutlich (Mitte) ebenso wie die tubulointerstitielle Fibrose.

Zeitpunkt und Methoden der Frühdiagnose

Wegen der Ausreifung der GBM sollte das Screening auf Mikrohämaturie bei AS ab dem 2. Lebensjahr, spätestens bei der U8 erfolgen. Jede Mikrohämaturie renalen Ursprungs oder Mikroalbuminurie sollte zur Überweisung zum Kindernephrologen führen. Das Alport-Syndrom ist zunächst eine klinische (Verdachts-)Diagnose des erfahrenen Internisten, die häufig schon durch sorgfältige Untersuchung und (Familien-)Anamnese gestellt werden kann (Abb.1). Jeder Verdacht auf AS ist wegen der Therapiemöglichkeiten mittels vollständiger Diagnostik durch Überweisung an den (Kinder-)Nephrologen abzuklären (Abb. 3). Leider liegen oft viele Jahre zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung [22] mit einem traurigen Gipfel der zu spät erkannten Fälle zwischen dem 10. und 25., teils auch 30. Lebensjahr (trotz eindeutiger Symptome wie Proteinurie und Ödemen). Die Molekulargenetik ist Goldstandard für die Diagnose von Typ IV Kollagen-Erkrankungen, besonders im kindernephrologischen Bereich. Jedes Kind, auch heterozygote Mädchen, sollten bereits im Kindesalter diagnostiziert werden, da die Diagnose therapeutische Konsequenzen hat. Jede Familie sollte humangenetisch beraten werden.

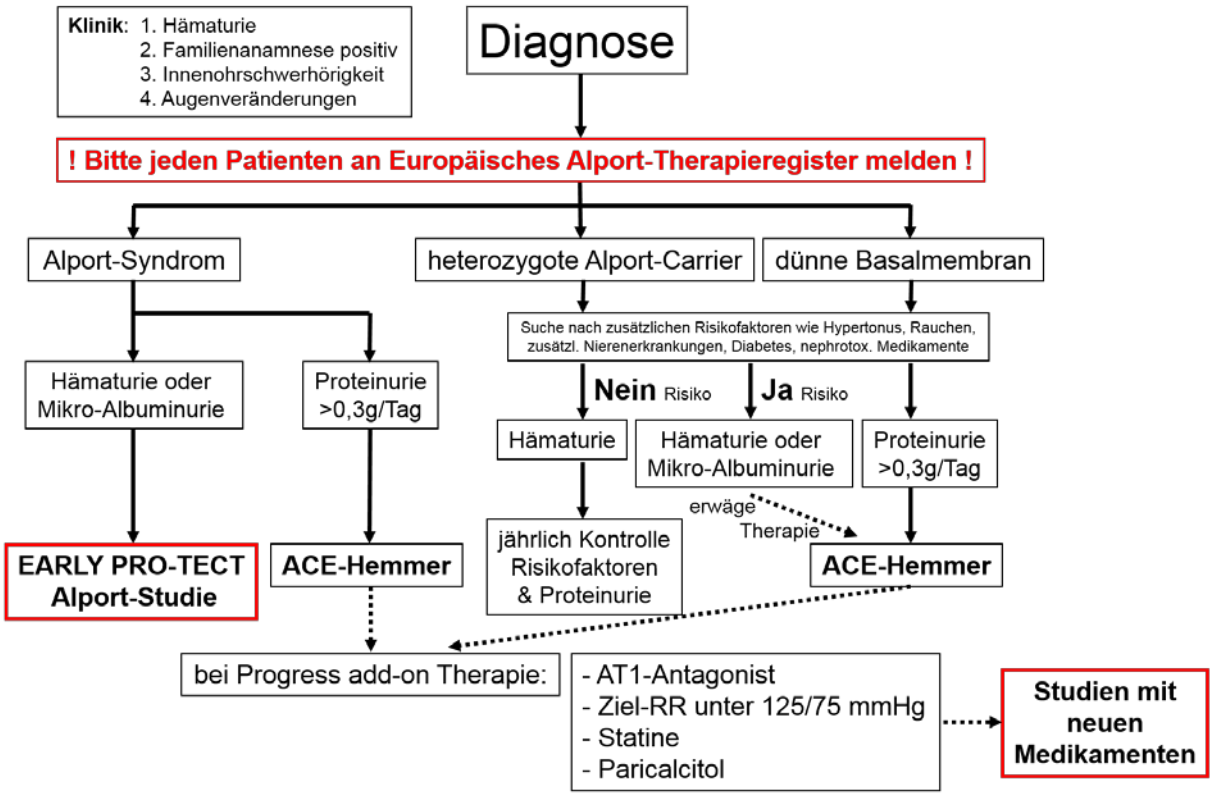


Abb. 3. Synopsis der Diagnose- und Therapieempfehlungen
Zur Diagnostik gehören neben der nephrologischen Standarddiagnostik eine **vollständige** Familienanamnese (einschließlich Untersuchung der Angehörigen auf Mikro-Hämaturie) und die Abklärung auf Innenohrschwerhörigkeit und Augenveränderungen (Spaltlampenuntersuchung).

Vorgehen bei Hämaturie renalen Ursprungs

Der Begriff benigne (familiäre) Hämaturie ist insbesondere bei Kindern und jungen Erwachsenen irreführend und wiegt den Internisten und den Patienten in falscher Sicherheit: Die Patienten mit renaler Hämaturie sind bei positiver Familienanamnese klassischerweise ***heterozygote Träger*** des X-chromosomalen (XLAS) oder autosomal-rezessiven Alport-Syndroms (ARAS) mit einer dünnen Basalmembran. Sie sind darüber aufzuklären, dass der klinische Verlauf nicht immer benigne ist. Bis zu 40% der Patienten entwickeln im höheren Alter eine Nierenfunktionseinschränkung, bis zu 20% müssen an die Dialyse. Mutmaßlich ist die Dialyse bei den heterozygoten Trägern durch frühzeitige RAAS-Blockade komplett vermeidbar. Heterozygote Träger sollten daher **ab Diagnosestellung jährlich und lebenslang vom Internisten** auf weitere Risikofaktoren untersucht werden. Erwachsene heterozygote Träger sollten bereits ab dem Auftreten einer Mikroalbuminurie behandelt werden, Kinder erst ab dem Auftreten einer Proteinurie. In späteren Stadien unterscheidet sich die Therapieeskalation nicht vom „normalen" Alport-Patienten.

Patienten, die **hemizygote**, **compound-heterozygote** oder **homozygote Mutationen** aufweisen, entwickeln zu 100% eine terminale Niereninsuffizienz. Die Zeitspanne bis zur Dialyse ist abhängig von dem Therapiebeginn und der Mutation, Patienten mit Glycin-Missense-Mutationen zeigen einen langsameren Verlauf der Erkrankung. Daher sind diese Patienten **ab Diagnosestellung mindestens halbjährlich und lebenslang vom Internisten** unter nephrologischer Mitbetreuung auf Mikroalbuminurie und Risikofaktoren zu untersuchen.

Für **den Arzt** bedeutet dies, dass jeder Patient mit Mikrohämaturie glomerulären Ursprungs nach Diagnosestellung durch den Nephrologen schriftlich über sein potentielles Risiko aufgeklärt und jährlich auf Mikroalbuminurie untersucht werden sollte. Bei Auftreten von Mikroalbuminurie sollte sofort eine erneute nephrologische Vorstellung erfolgen. Jedes Kind mit persistierender Mikrohämaturie glomerulären Ursprungs, insbesondere bei weiteren betroffenen Familienmitgliedern, sollte frühzeitig durch den **Kindernephrologen** einer genetischen Diagnostik auf AS zugeführt werden.

Ausschöpfung des nephroprotektiven Potentials durch optimalen Therapiebeginn

In Beobachtungsstudien verzögern ACE-Hemmer die Dialyse im Median um 18 Jahre und verbessern die Lebenserwartung *(Abb. 4)* [23]. Die nachfolgende Empfehlung gibt eine Orientierung für die Off-Label-Therapie, solange klinische Studien noch keine

Entscheidungsgrundlage liefern. Jeder Patient sollte im Register erfasst werden, weil die Off-Label-Therapie ohne wissenschaftliche Auswertung als unethisch angesehen wird.

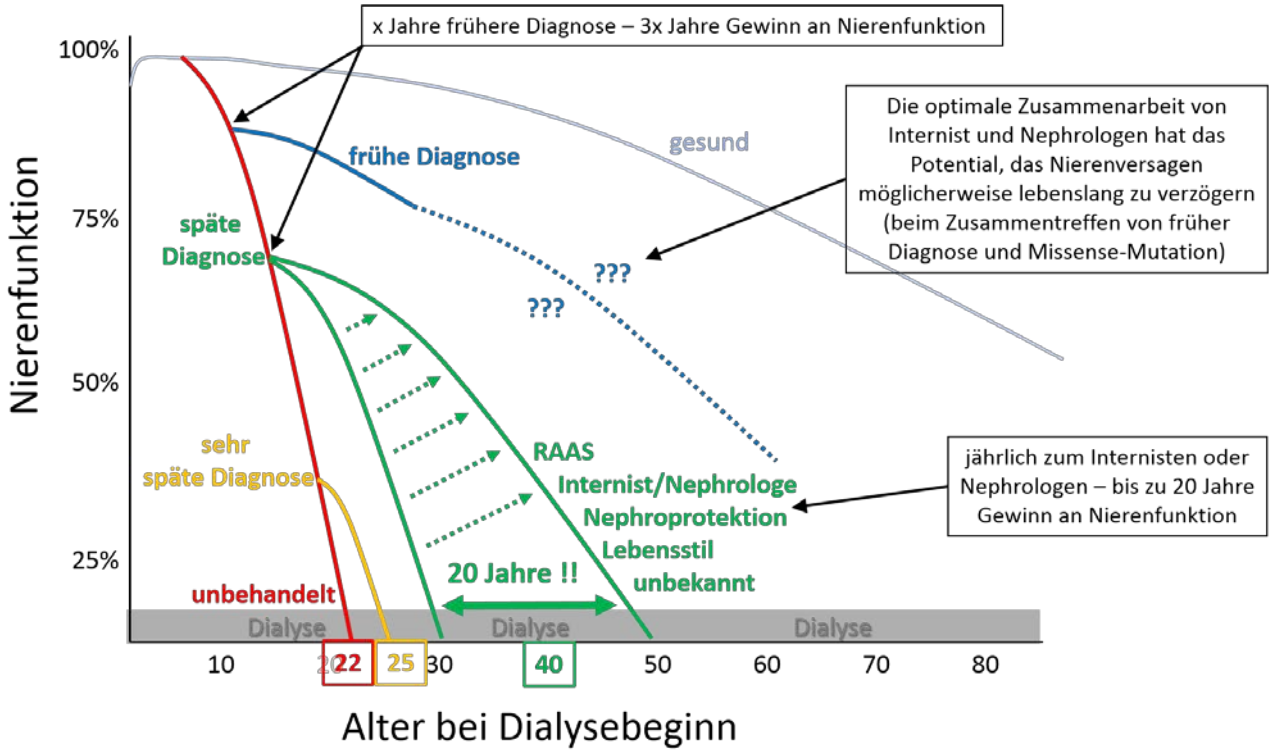


Abb. 4. Wissenschaftliche Rationale der Diagnose- und Therapieempfehlungen

ROT: Natürlicher Verlauf des Alport-Syndroms in Europa. Abhängig vom Genotyp muss der unbehandelte Patient im Median mit 22 Jahren an die Dialyse.

GELB: Der Beginn der RAAS-Blockade bei einer GFR <60ml/min/1,73m² verzögert das Nierenversagen „nur" noch um 3 Jahre.

GRÜN: Der Beginn der RAAS-Blockade bei proteinurischen Patienten mit normaler GFR verzögert die Dialyse im Median um 18 Jahre. Der nephroprotektive Effekt in dieser Gruppe ist stark abhängig von Umweltfaktoren: am effektivsten scheint die Kombination von RAAS-Blockade, regelmäßigen Nephrologenbesuchen mit strenger Einstellung aller zusätzlichen Risikofaktoren, gesunder Lebensstil und Nicht-Rauchen.

BLAU: 10 Jahre Registerarbeit deuten an, dass möglicherweise Patienten mit sehr früher Diagnose und „günstigerem" Missense-Genotyp bei optimaler Therapie und nephrologischer Betreuung in Zukunft kein terminales Nierenversagen mehr erleiden werden. Diese Gruppe könnte durch Therapien mit neuen Medikamenten noch deutlich anwachsen.

Im klinischen Alltag wird das Fortschreiten der Mikroalbuminurie zur Proteinurie oft mit Verzögerung festgestellt und die RAAS-Blockade auch erst verzögert eingeleitet. Bei Kindern mit „schweren" Mutationen kann man eine Therapie bereits ab dem Stadium der Mikroalbuminurie erwägen, bei allen anderen Patienten spätestens bei Auftreten der Proteinurie [24,25]. Die Frage nach einem noch früheren Therapiebeginn wird die EARLY PRO-TECT Alport-Studie 2019 hoffentlich beantworten. Möglicherweise ist die Dialyse bei der Mehrzahl der Patienten mit Missense-Mutationen vermeidbar. Von Brüderpaaren wissen wir,

dass jedes Jahr, welches die Diagnose früher gestellt wird, dem Patienten mehrere zusätzliche Jahre mit erhaltener Nierenfunktion bringt [23].

Spezifische Therapie des Alport-Syndroms als chronische Niereninsuffizienz

Die Pathogenese des AS bietet wie oben gezeigt besondere therapeutische Targets wie die Senkung des intraglomerulären Filtrationsdrucks und Hemmung des lokalen Angiotensinsystems. Dennoch entsprechen die Therapieprinzipien letztlich denen von jeder anderen chronischen Nierenerkrankung. **Patienten mit Alport-Syndrom:** ACE-Hemmer werden ab einer Proteinurie von größer 0,3g/Tag empfohlen, AT1-Antagonisten sind second-line [27-31]. Empfohlen wird Ramipril bis 10 mg/Tag bzw. 6 mg/m^2. Kinder in frühen Stadien sollten nur in Studien wie EARLY PRO-TECT Alport behandelt werden [26].

Bei **heterozygoten Anlageträger und Patienten mit dünner Basalmembran bzw. familiärer benigner Hämaturie** sollten ACE-Hemmer bei volljährigen Patienten mit Mikroalbuminurie und bei allen Patienten mit Proteinurie eingesetzt werden [21,24,25,27]. Auch Patienten mit Hämaturie sollten jährlich untersucht werden, insbesondere auf Risikofaktoren [28]. Heterozygote XLAS- oder ARAS-Anlageträger (mit dünner Basalmembran) werden hier nicht unterschieden, denn beide haben ein – therapierbares - erhöhtes renales Risiko!

Wertigkeit von supportiven Maßnahmen zur Organprotektion am Beispiel des Alport-Syndroms

Auch wenn die Pathogenese des AS hochkompliziert erscheint, ist sie letztlich aber Folge eines simplen mechanischen Stabilitätsproblems der GBM. **Die Effektivität von supportiven Maßnahmen beim AS zum Schutz der GBM wird unterschätzt**. Studien an Jugendlichen mit AS lassen vermuten, dass rezidivierende bakterielle Infekte, schlechter Zahnstatus, hoher Salzkonsum, hoher Konsum von tierischem Eiweiß, extremer Kraftsport, Rauchen, Grenzwerthypertonie und Übergewicht sich negativ auf die GBM auswirken [8]. Eine Änderung der Lebensgewohnheiten verzögert wahrscheinlich das Nierenversagen um mehrere Jahre. Damit haben die supportiven Maßnahmen therapeutisch einen sehr hohen Stellenwert – wie auch bei allen anderen chronischen Nierenerkrankungen. Mit anderen Worten, die regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen beim Internisten und Nephrologen und Optimierung aller Begleiterkrankungen sind effektiver als viele teure Medikamente. Wir versuchen derzeit, den negativen Einfluss des Übergewichtes und des hohen Salzkonsums auf chronische Nierenerkrankungen am Alport-Tiermodell wissenschaftlich zu beweisen (DFG GR 1852/6-1).

Möglichkeiten der Therapieeskalation bei zunehmender Proteinurie

Die Nierenerkrankung schreitet beim AS letztlich trotz RAAS-Blockade dennoch fort. Bei *zunehmender Proteinurie* werden in Deutschland in erster Linie zum ACE-Hemmer additiv AT1-Antagonisten eingesetzt (die doppelte RAAS-Blockade wird natürlich nicht beim Typ 2 Diabetiker eingsetzt). Bei *steigendem Blutdruck und/oder zunehmender Proteinurie* können alle Antihypertensiva-Klassen verwendet werden, vorzugsweise langwirksame Ca-Antagonisten, Diuretika und ggf. Spironolacton. Der Ziel-Blutdruck liegt bei unter 125/75 mmHg. Ziele sind hier die Reduktion der Proteinurie und **zu jedem Krankheitsstadium der Schutz der restlichen Glomeruli vor Hyperfiltration**. Diese Hypothese ist wissenschaftlich gut begründbar und gilt für die meisten chronischen Nierenerkrankungen.

Therapiemöglichkeiten und -ziele bei Sekundärkomplikationen

Die Sekundärschäden der Niereninsuffizienz beim AS entsprechen denen von anderen Nierenerkrankungen. Speziell werden aufgrund der im Alport-Tiermodell antifibrotischen Eigenschaften bei (*großer Proteinurie) Dyslipoproteinämie* bei Erwachsenen Statine empfohlen und bei *Hyperparathyreoidismus* Paricalcitol [20,21]. Beide Maßnahmen verzögern möglicherweise auch beim Menschen das Nierenversagen um Monate bis wenige Jahre und verringern das kardiovaskuläre Risiko.

Besonderheiten bei Dialyse und bei Transplantation

Patienten mit AS haben unter Hämodialyse, besonders unter Bauchfelldialyse, eine bessere Lebenserwartung als gleichaltrige Dialysepatienten mit anderen Nierenerkrankungen [29]. Auch das das Nierentransplantatüberleben und die Lebenserwartung nach Transplantation ist besser als von gleichaltrigen Patienten mit anderen Nierenerkrankungen [29], auch wenn die AS-Patienten ein erhöhtes Risiko einer Posttransplantations-anti-GBM-Nephritis haben. Spendewilligen Anlageträgern mit einer heterozygoten Mutation in einem der *COL4A*-Gene ist von der Lebendspende abzuraten, akzeptabel sind Spender über 40 Jahre mit einer heterozygoten Mutation in einem *COL4A*-Gen und mit isolierter Hämaturie ohne Mikroalbuminurie. Dennoch sollten Anlageträger mit Mikrohämaturie vor der Spende biopsiert werden, um einen höhergradigen Nierenschaden durch eine fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) auszuschließen.

Ausblick

Bei Kindern mit AS ist die frühzeitige Off-Label-Therapie mit ACE-Hemmern mittlerweile medizinischer Standard. Jedem Patienten mit AS kann die Teilnahme an weltweiten klinischen Studien angeboten werden, die in den nächsten Jahren weitere Therapiemöglichkeiten aufzeigen werden. Das Ziel künftiger Studien ist nicht nur der Beleg des klinischen Nutzens, sondern insbesondere auch die Sicherheit neuer Medikamente. Die Effektivität und Sicherheit von Ramipril bei Kindern in sehr frühen Krankheitsstadien wird derzeit in der deutschlandweiten EARLY PRO-TECT Alport-Studie untersucht [26]. Noch dieses Jahr wird Regulus Therapeutics (in Kooperation mit Genzyme-Sanofi) unter deutscher Beteiligung die randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Phase 2-Studie HERA mit anti-micro-RNA21 beginnen [10,11]. Ebenfalls 2017 startet Reata Pharmaceuticals unter deutscher Beteiligung die randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Phase 2/3-Studie CARDINAL mit Bradoxolone Methyl [12]. Die Blockade von Kollagenrezeptoren wie Integrine sowie Discoidin Domain Rezeptor 1 (DDR1) hemmen die Produktion von Typ IV Kollagen und verlangsamt im Alport-Mausmodell den Verlauf der Nierenfibrose [13-16]. Eine klinische Studie hierzu kann derzeit (noch) nicht angeboten werden. Letztlich kann der dem Alport-Syndrom zugrundeliegende Gendefekt nur durch Gen- und Zell-basierte Therapien geheilt werden [17-20]. Die unklare Datenlage rückt die Knochenmarktransplantation als mögliche kurative Therapie noch in weite Ferne.

Fazit für die Praxis

- Nehmen Sie die renale Hämaturie ernst: Ebenso wie das AS ist auch die familiäre benigne Hämaturie nicht benigne. Beide Erkrankungen benötigen eine lebenslange internistische Betreuung und Therapie.
- Schöpfen Sie die Möglichkeiten der frühen nephroprotektiven Therapie bei dieser Modellerkrankung für die chronische Nierenfibrose aus: Die Stufentherapie umfasst ACE-Hemmer, Ziel-RR unter 125/75 mmHg, AT1-Antagonisten und andere Antihypertensiva, Statine und Paricalcitol.
- Nützen Sie die Möglichkeiten der Früherkennung mittels Urinanalyse: Die frühe Diagnose durch den Internisten ist entscheidend und verbessert durch die frühere RAAS-Blockade die Prognose des AS um viele Jahre!

- Optimaler Therapiebeginn, Stufentherapie und supportive Maßnahmen haben bei vielen Patienten das Potential, einen dialysepflichtigen Erkrankungsverlauf zu vermeiden. Bitte melden Sie Ihre Patienten an die Register. Vielen Patienten mit AS können aktuell klinische Interventions-Studien mit neuen Medikamenten angeboten werden.

Addendum

Die Universitätsmedizin Göttingen erhält Aufwandsentschädigungen von Reata Pharmaceuticals und Regulus Therapeutics für die Beratertätigkeit von O. Gross. Die Arbeiten wurden bzw. werden unterstützt durch die DFG GR 1852/4-1, 4-2 und 6-1, das NIH, die Alport Syndrome Foundation und Kidney Foundation of Canada, die Deutsche Nierenstiftung, die KfH-Stiftung Präventivmedizin, die Französische Gesellschaft für erbliche Nierenerkrankungen (AIRG) und die Alport Selbsthilfe e.V. Die GPN-gestützte EARLY PRO-TECT Alport-Studie wird gefördert durch das BMBF/DFG-Programm „Klinische Studien“ (01KG1104), Sanofi-Aventis Deutschland GmbH stellt die Prüfmedikamentation kostenlos zur Verfügung.

Mehr Informationen zum Thema

Kontakt Studienzentrale gross.oliver@med.uni-goettingen.de
Patientengruppe http://www.alport-selbsthilfe.de

Literatur

1. Alport AC (1927) Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Br Med J 1:504-506
2. Hudson B, Tryggvason K, Sundaramoorthy M, Neilson EG (2003) Alport’s Syndrome, Goodpasture’s Syndrome, and Type IV Collagen. N Engl J Med 348(25):2543-56
3. Flinter FA, Cameron JS, Chantler C et al (1988) Genetics of classic Alport’s syndrome. Lancet ii:1005-1007
4. Gross O, Netzer K-O, Lambrecht R et al (2002) Meta-analysis of genotype - phenotype correlation in X-linked Alport Syndrome: Impact on genetic counseling. Nephrol Dial Transpl 17:1218-1227
5. Cosgrove D, Meehan DT, Grunkemeyer JA et al (1996) Collagen COL4A3 knockout: a mouse model for autosomal Alport syndrome. Genes Dev 10(23):2981-92
6. Gross O, Beirowski B, Koepke M-L et al (2003) Preemptive ramipril therapy delays renal failure and reduces renal fibrosis in COL4A3-knockout mice with Alport Syndrome. Kidney Int 63:438-446
7. Beirowski B, Weber M, Gross O (2006) Chronic renal failure and shortened lifespan in COL4A3+/- mice: an animal model for thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol 17(7):1986-94
8. Gross O, Perin L, Deltas C (2014) Alport syndrome from bench to bedside: the potential of current treatment beyond RAAS-blockade and the horizon of future therapies. Nephrol Dial Transplant Suppl 4:iv124-30
9. Rubel D, Stock J, Ciner A et al (2013) Antifibrotic, nephroprotective effects of Paricalcitol vs. Calcitriol on top of ACE-inhibitor therapy in the COL4A3-knockout mouse-model for progressive renal fibrosis. Nephrol Dial Transplant 29(5):1012-9
10. Krügel J, Rubel D, Gross O (2013) Alport Syndrome – Recent insights in basic and clinical research. Nature Reviews Nephrology 9(3):170-8

11. Gomez IG, MacKenna DA, Johnson BG et al (2015) Anti-microRNA-21 oligonucleotides prevent Alport nephropathy progression by stimulating metabolic pathways. J Clin Invest 125(1):141-56
12. de Zeeuw D, Akizawa T, Audhya P et al (2013) BEACON Trial Investigators. Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease. N Engl J Med 369(26):2492-503
13. Gross O, Girgert R, Beirowski B et al (2010) Loss of collagen-receptor DDR1 delays renal fibrosis in hereditary type IV collagen disease. Matrix Biol 29:346–356
14. Girgert R, Martin M, Krügel J et al (2010) Integrin alpha2 deficient mice provide insights into specific functions of collagen receptors in the kidney. Fibrogenesis&Tissue Repair 3:19
15. Rubel D, Kruegel J, Martin M et al (2014) Collagen receptors integrin alpha2beta1 and discoidin domain receptor 1 regulate maturation of the glomerular basement membrane and loss of integrin alpha2beta1 delays kidney fibrosis in COL4A3 knockout mice. Matrix Biol 34:13-21
16. Borza CM, Su Y, Tran TL et al (2016) Discoidin domain receptor 1 kinase activity is required for regulating collagen IV synthesis. Matrix Biol doi:10.1016/j.matbio.2016.11.009 [Epub ahead of print]
17. Heikkilä P, Tryggvason K, Thorner P (2000) Animal models of Alport syndrome: advancing the prospects for effective human gene therapy. Exp Nephrol 8(1):1-7
18. Ninichuk V, Gross O, Segerer S et al (2006) Multipotent mesenchymal stem cells reduce interstitial fibrosis but do not delay progression of chronic kidney disease in collagen4A3-deficient mice. Kidney Int 70(1):121-9
19. Gross O, Borza DB, Anders HJ et al (2009) Stem cell therapy for Alport syndrome: the hope beyond the hype. Nephrol Dial Transplant 24(3):731-4
20. Miner J, Baigent C, Flinter F et al (2014) The 2014 International Workshop on Alport Syndrome. Kidney Int 86(4):679-84
21. Gross O, Kashtan CE, Rheault MN et al (2016) Advances and Unmet Needs in Genetics, Basic and Clinical Science in Alport syndrome. Report from the 2015 International Workshop on Alport Syndrome. Nephrol Dial Transplant 32(6): 916-924, 2017
22. Stock J, Kuenanz J, Glonke N et al (2017) Potential of RAAS-blockade to halt renal disease in heterozygous carriers of Alport-mutations: a 4-year prospective study. Ped Nephrol 32(1):131-137
23. Gross O, Licht C, Anders HJ et al (2012) Early angiotensin converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. Kidney Int 81:494-501
24. Kashtan CE, Ding J, Gregory M et al (2013) Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Alport Syndrome. A Statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. Ped Nephrol 28(1):5-11
25. Savige J, Gregory M, Gross O et al (2013) Expert Guidelines for the management of Alport syndrome and TBMN. J Am Soc Nephrol 24(3):364-75
26. Gross O, Friede T, Hilgers R et al (2012) Safety and Efficacy of the ACE-Inhibitor Ramipril in Alport Syndrome: The Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Phase III EARLY PRO-TECT Alport Trial in Pediatric Patients. ISRN Pediatrics: 436046
27. Temme J, Peters F, Lange K et al (2012) Incidence of renal failure and nephroprotection by RAAS-inhibition in heterozygous carriers of X-chromosomal and autosomal-recessive Alport-mutations. Kidney Int 81:779-783
28. Nagel M, Gross O (2016) Das Alport-Syndrom als wichtige Differentialdiagnose einer Hämaturie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 45(7):267-272
29. Temme J, Kramer A, Jager KJ et al (2012) Outcomes of male patients with Alport syndrome on renal replacement therapy. Clin J Am Soc Nephrol 7(12):1969-76