



Wilhelmina Kinderziekenhuis

Over nierproblemen bij tubereuze sclerose complex

Dr M.R. Lilien, kinderarts-nefroloog

STSN contactdag

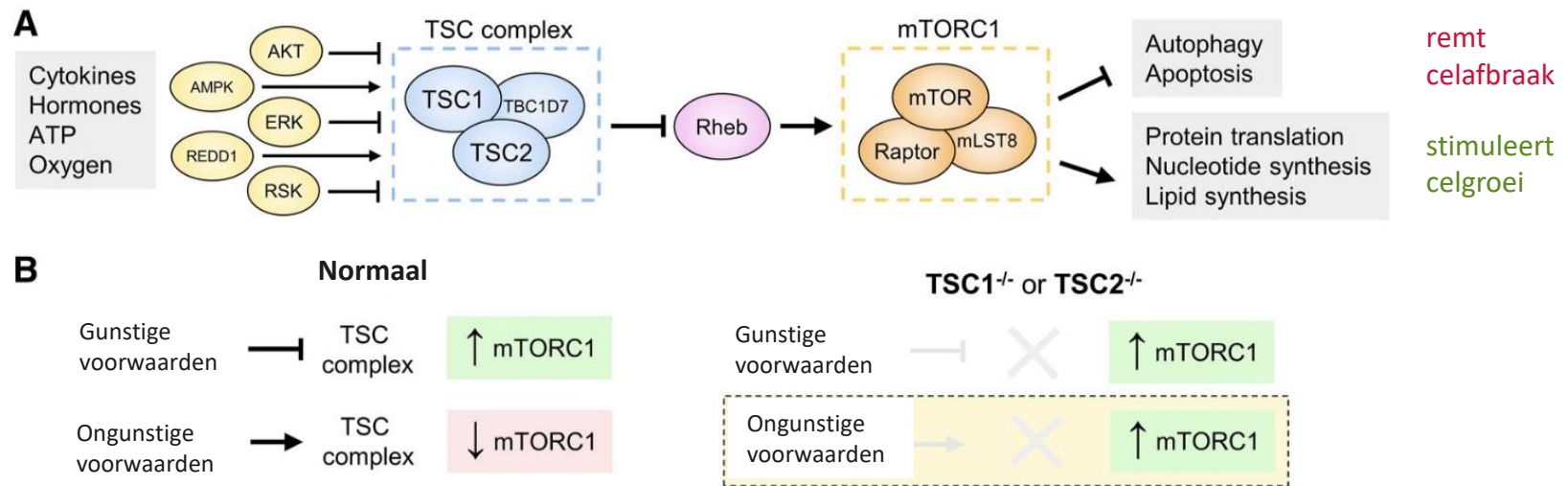
17 mei 2025

Inhoud

- Wat is er aan de hand bij TSC?
- Wat zijn angiomyolipomen (in de nieren)?
- Wanneer ontstaan ze?
- Hoe kun je ze behandelen?
- Wat weten we over behandeling bij kinderen met TSC?
- Wat staat er in de nieuwe behandelrichtlijnen?



Tubereuze sclerose is het gevolg van ontremming van het mTORC1 (mammalian target of rapamycin complex 1)



Aangepast van:

JASN 00: 1–15, 2023. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000146>



Hoe ontstaan goedaardige gezwellen bij tubereuze sclerose?

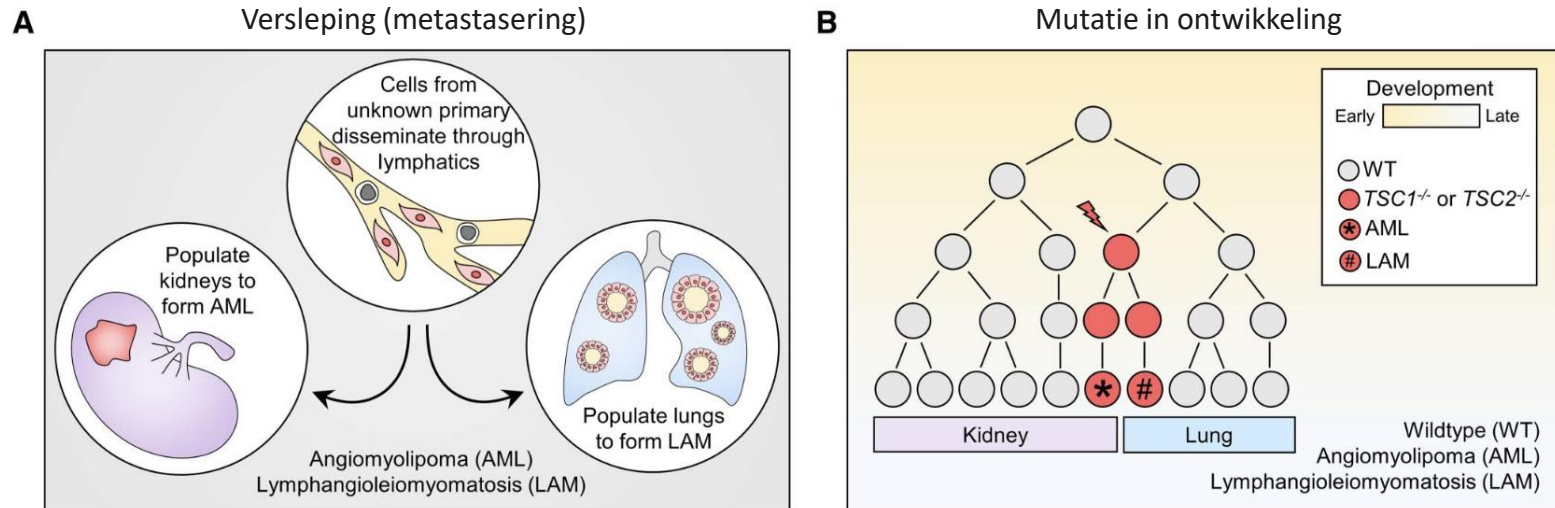


Figure 4. Candidate models which offer explanation for data reported on TSC multisystem genetics. (A) The benign metastasizing model stipulates that AML and LAM lesions arise from a third unknown primary site, which metastasizes to both kidneys and lungs. (B) The developmental mutagenesis model describes loss of *TSC1* or *TSC2* as occurring early in development in a progenitor that forms constituents of both lung and kidney, leading to spatially distinct lesions of identical genetics.



Afwijkingen in de nier bij TSC

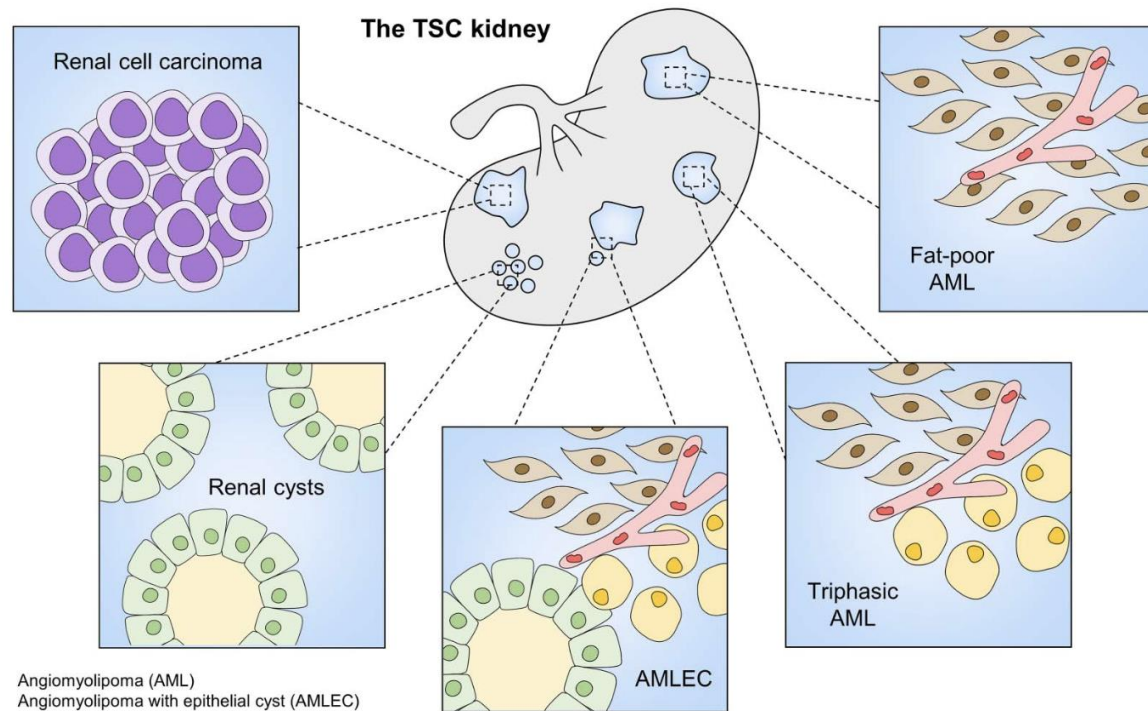


Figure 2. Types of lesions found in the kidneys of patients with TSC. Note that AML lesions may exhibit any varying composition of fat, smooth muscle-like cells, and vasculature, and thus are much more heterogeneous than the "triphasic" and "fat-poor" varieties presented in this figure.



Groei van angiomyolipomen in de nieren

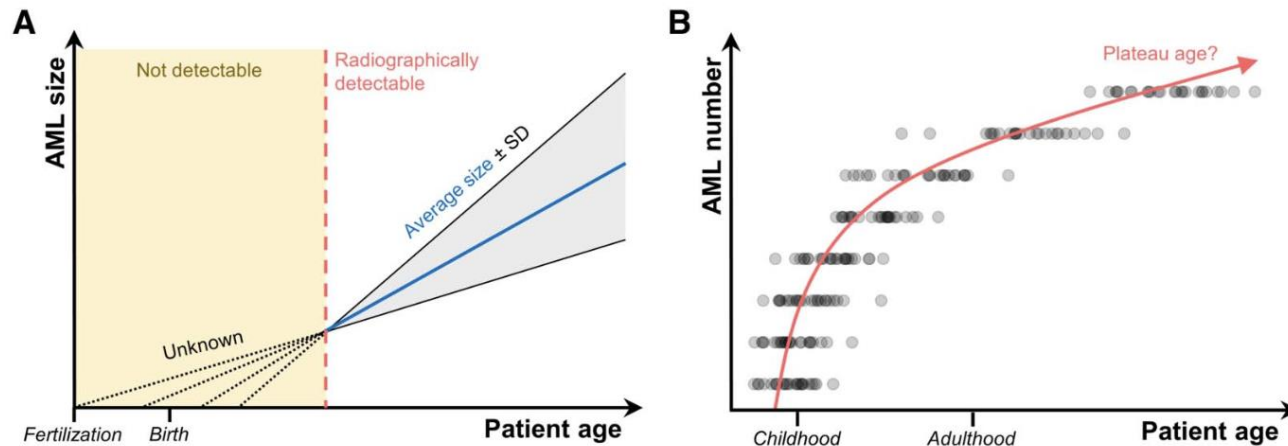


Figure 3. Evolution of AML lesion characteristics with patient age. (A) Change in AML size with age, noting the threshold at which lesions grow large enough to be radiographically detectable (albeit this threshold differs depending on the modality used). Before this, lesion size—and hence, timing of lesion initiation—is unknown. (B) The number of AML lesions across patient age, simulating data from multiple TSC patients. The fastest rate of new lesion formation is in childhood and adolescence and slows in adulthood.



Angiomyolipomen kunnen bloeden

Box 4 | Risicofactoren voor bloeding in angiomyolipomen

- TSC2* pathogene variant
- Vrouwelijk geslacht
- Leeftijd tussen 15 and 50
- Symptomen (flank-/buikpijn, bloed in de urine, misselijkheid/braken)
- Angiomyolipoom grootte >30 mm
- Aanwezigheid van micro-vaatverwijdingen (aneurysmata) >5 mm
- Toegenomen aanwezigheid van bloedvate
- Groei buiten de niergrens (exophytische groei)

nature reviews nephrology:

<https://doi.org/10.1038/s41581-024-00818-0>



TOSCA registry

Renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex: findings from the TuberOus SClerosis registry to increase disease Awareness

J. Chris Kingswood¹, Elena Belousova², Mirjana P. Benedik³, Tom Carter⁴, Vincent Cottin⁵, Paolo Curatolo⁶, Maria Dahlin⁷, Lisa D' Amato⁸, Guillaume Beaure d'Augères⁹, Petrus J. de Vries¹⁰, José C. Ferreira¹¹, Martha Feucht¹², Carla Fladrowski^{13,14}, Christoph Hertzberg¹⁵, Sergiusz Jozwiak^{16,17}, John A. Lawson¹⁸, Alfons Macaya¹⁹, Ruben Marques^{8,20}, Rima Nabbout²¹, Finbar O'Callaghan²², Jiong Qin²³, Valentin Sander²⁴, Matthias Sauter²⁵, Seema Shah²⁶, Yukitoshi Takahashi²⁷, Renaud Touraine²⁸, Sotiris Youroukos²⁹, Bernard Zonnenberg³⁰ and Anna C. Jansen³¹, on behalf of the TOSCA Consortium and TOSCA Investigators

Nephrol Dial Transplant (2019) 34: 502–508
doi: 10.1093/ndt/gfy063



TOSCA registry

Table 1. Baseline patient demographics and clinical characteristics
(*N* = 2216)

Characteristics	Baseline data
Age at diagnosis of TSC ^a , years, median (range)	1 (<1–69)
Gender, <i>n</i> (%)	
Male	1062 (47.9)
Female	1154 (52.1)
Patients with molecular testing, <i>n</i> (%)	1000 (45.1)
Genetic testing, <i>n</i> (%) ^b	
No mutation identified	144 (14.4)
<i>TSC1</i> mutation ^c	197 (19.7)
<i>TSC2</i> mutation ^c	644 (64.4)
Both <i>TSC1</i> and <i>TSC2</i> mutations	6 (0.6)
Variation type, <i>n</i> (%) ^d	
Pathogenic mutation	678 (67.8)
Variant of unknown significance	66 (6.6)
Patients with prenatal diagnosis, <i>n</i> (%)	144 (6.5)
Patients with at least one blood relative participating in TOSCA, <i>n</i> (%)	230 (10.4)

^aData available for 2216 patients.

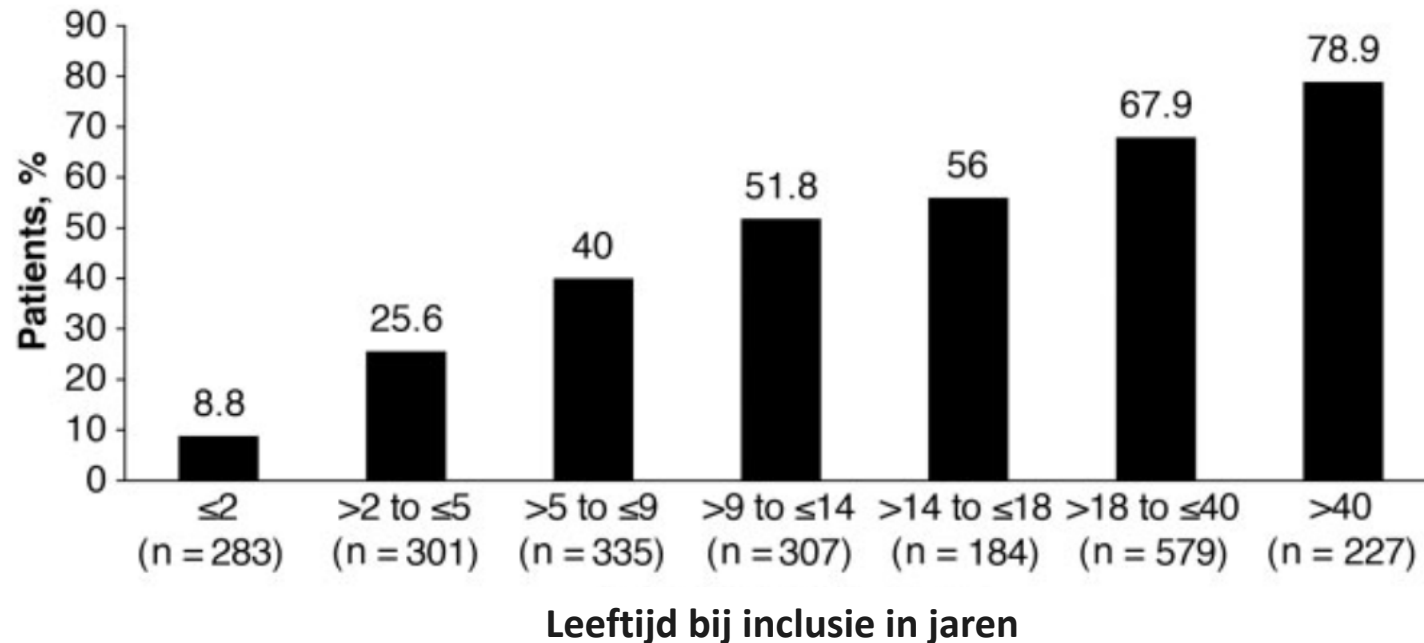
^bInformation on the type of mutation was missing for nine patients.

^cThe count (*n*) includes six patients who had both *TSC1* and *TSC2* mutations.

^dThe count (*n*) includes 23 patients who had both variation types.



TOSCA registry: percentage met AML



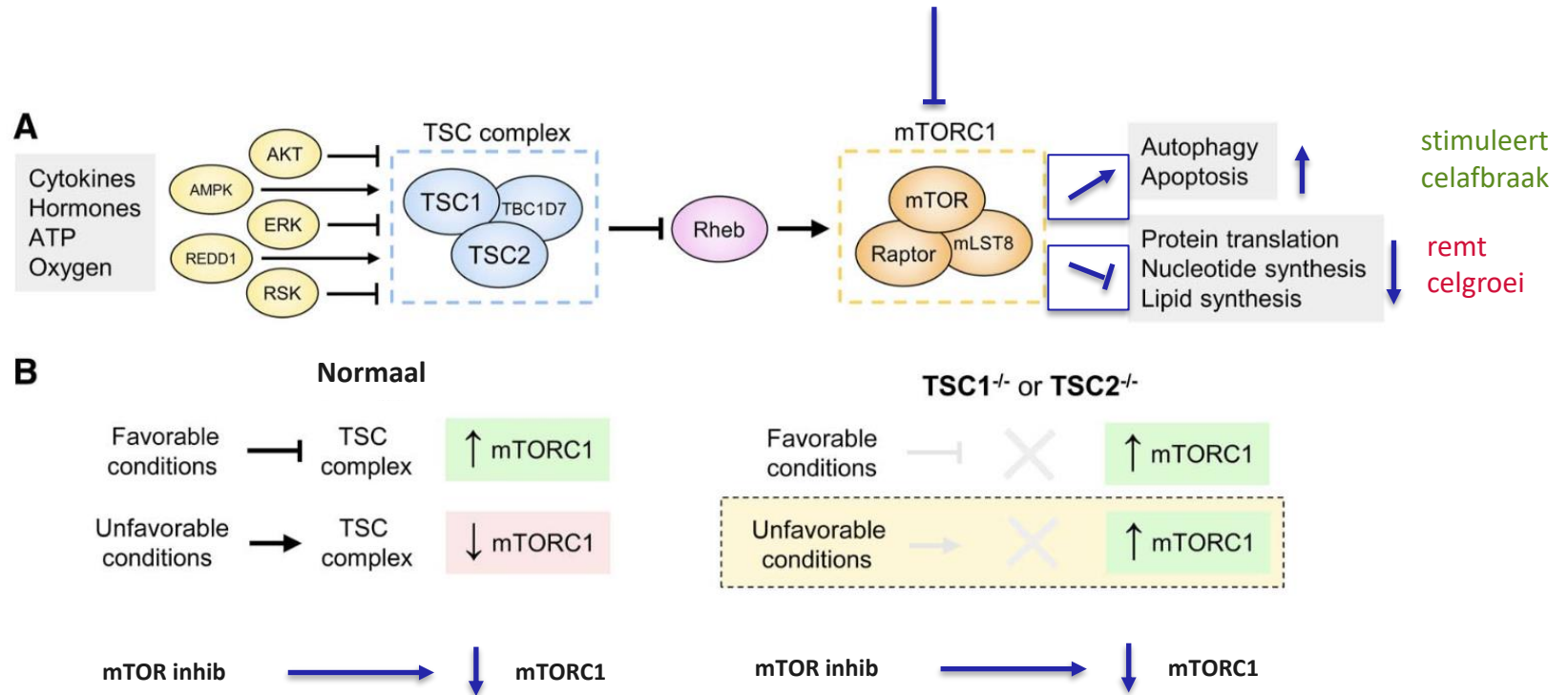
Nephrol Dial Transplant (2019) 34: 502–508

doi: 10.1093/ndt/gfy063



mTOR remmers: rapamycine en sirolimus

mTOR remmers



Adapted from:

JASN 00: 1–15, 2023. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000146>



EXIST-2 trial: everolimus voor angiomyolipoom

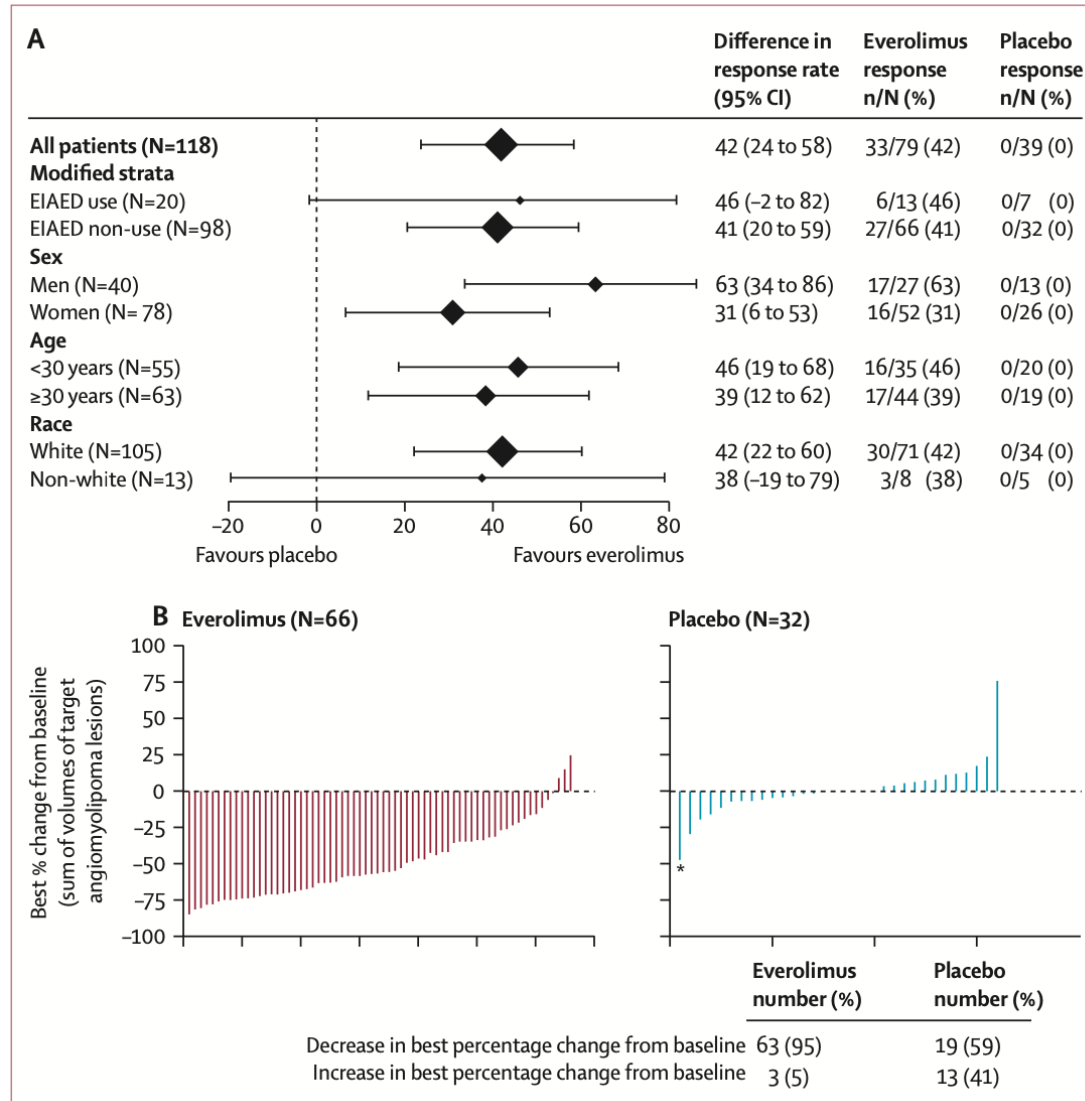
Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

John J Bissler, J Christopher Kingswood, Elżbieta Radzikowska, Bernard A Zonnenberg, Michael Frost, Elena Belousova, Matthias Sauter, Norio Nonomura, Susanne Brakemeier, Petrus J de Vries, Vicky H Whittemore, David Chen, Tarek Sahmoud, Gaurav Shah, Jeremie Lincy, David Lebowitz, Klemens Budde

	Everolimus (n=79)	Placebo (n=39)
Age in years, median (range)	32 (18–61)	29 (18–58)
Age		
<30 years	35 (44)	20 (51)
≥30 years	44 (56)	19 (49)
Sex		
Men	27 (34)	13 (33)
Women	52 (66)	26 (67)
Race		
White	71 (90)	34 (87)
Asian	7 (9)	4 (10)
Other	1 (1)	1 (3)
Diagnosis of tuberous sclerosis complex*	77 (97)	36 (92)
Longest diameter of largest angiomyolipoma lesion		
≥8 cm	22 (28)	12 (31)
≥4 cm and <8 cm	45 (57)	19 (49)
≥3 cm and <4 cm	6 (8)	4 (10)
<3 cm	5 (6)	2 (5)
Unknown§	0	1 (3)
Not applicable¶	1 (1)	1 (3)
Bilateral angiomyolipoma	65 (83)	27 (71)
Number of target angiomyolipoma lesions		
0	1 (1)	1 (3)
1–5	32 (41)	15 (38)
6–10	46 (58)	23 (59)
Sum of volumes of target angiomyolipoma lesions		
Number of patients with one or more target angiomyolipoma, n	78	37
Median (range), cm ³	85 (9–1612)	120 (3–4520)



EXIST-2 trial: everolimus voor angiomyolipoom



EXIST-2 trial: everolimus voor angiomyolipoom

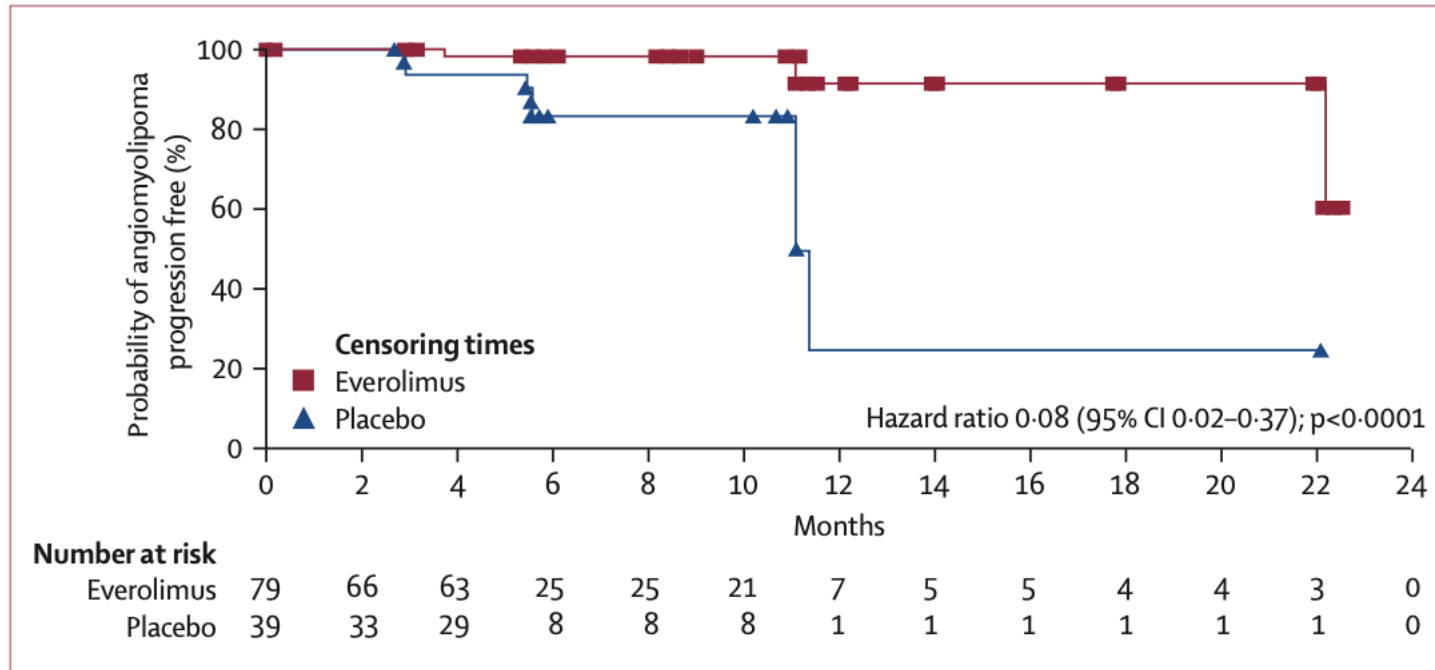


Figure 3: Kaplan-Meier plot showing time to angiomyolipoma progression, as assessed by central review

The median time to angiomyolipoma progression was not reached for patients in the everolimus treatment arm and was 11.4 months in the placebo treatment group, as of data cutoff. The hazard ratio and 95% CI were obtained from the Cox model, stratified by the modified stratification factor (use vs non-use of enzyme-inducing antiepileptic drug). The p value was obtained from the one-sided log-rank test, stratified by use vs non-use of enzyme-inducing antiepileptic drug.



EXIST-2: bijwerkingen

Mondontsteking

Hoog cholesterol

Aften

Zweertjes in de mond

Laag fosfaat in het bloed

	Everolimus (n=79)			Placebo (n=39)		
	All grades	Grade 3	Grade 4*	All grades	Grade 3	Grade 4*
Stomatitis	38 (48)	1 (1)	0	3 (8)	0	0
Nasopharyngitis	19 (24)	0	0	12 (31)	0	0
Acne-like skin lesions	17 (22)	0	0	2 (5)	0	0
Headache	17 (22)	0	0	7 (18)	1 (3)	0
Cough	16 (20)	0	0	5 (13)	0	0
Hypercholesterolaemia	16 (20)	0	0	1 (3)	0	0
Aphthous stomatitis	15 (19)	2 (3)	0	4 (10)	0	0
Fatigue	14 (18)	1 (1)	0	7 (18)	0	0
Mouth ulceration	13 (16)	2 (3)	0	2 (5)	0	0
Nausea	13 (16)	0	0	5 (13)	0	0
Urinary tract infection	12 (15)	0	0	6 (15)	0	0
Vomiting	12 (15)	0	0	2 (5)	0	0
Anaemia	10 (13)	0	0	1 (3)	0	0
Arthralgia	10 (13)	0	0	2 (5)	0	0
Diarrhoea	10 (13)	0	0	2 (5)	0	0
Abdominal pain	9 (11)	0	0	3 (8)	1 (3)	0
Blood lactate dehydrogenase increased	9 (11)	0	0	2 (5)	0	0
Hypophosphataemia	9 (11)	0	0	0	0	0
Eczema	8 (10)	0	0	3 (8)	0	0
Leucopenia	8 (10)	0	0	3 (8)	0	0
Oropharyngeal pain	8 (10)	0	0	4 (10)	0	0
Upper respiratory tract infection	8 (10)	0	0	2 (5)	0	0

Data are n (%). A patient with multiple occurrences of an adverse event is counted only once in that adverse event category. *Four grade 4 adverse events were reported in the everolimus group: two were laboratory abnormalities reported by the central laboratory (blood uric acid increased and neutropenia), one was a convulsion, and one was a hypertensive crisis. One grade 4 adverse event occurred in the placebo group (volvulus).

Table 2: Adverse events of any cause experienced by 10% or more patients in the everolimus treatment group, by grade



EXIST-2 extension study

Baseline characteristics

A total of 118 patients with renal angiomyolipoma associated with TSC or sporadic LAM were enrolled from 24 centers in 11 countries between 28 April 2009 and 30 December 2010; seventy nine were randomized to everolimus and 39 to placebo in the double-blind phase. Overall, 112 patients received everolimus at any time during the study, including the 79 patients originally randomized to everolimus, and 33 patients who switched to open-label everolimus from placebo. Ninety-eight (87.5%) patients continued to receive everolimus and 14 (12.5%) had discontinued treatment at the cutoff date of 1 May 2013. The most common reason for everolimus discontinuation was AEs (including abnormal laboratory values), reported in nine patients (8%). Two patients withdrew due to

Everolimus exposure

The median duration of everolimus exposure was 28.9 (range 0.5–46.2) months, and the median dose intensity was 8.91 (range 2.3–19.0) mg/day. Eighty patients (71.4%) required dose interruptions or reductions, with AEs being the most common reason (50.0 and 58.9% for dose reductions and dose interruptions, respectively).



EXIST-2 extension study (29 maanden)

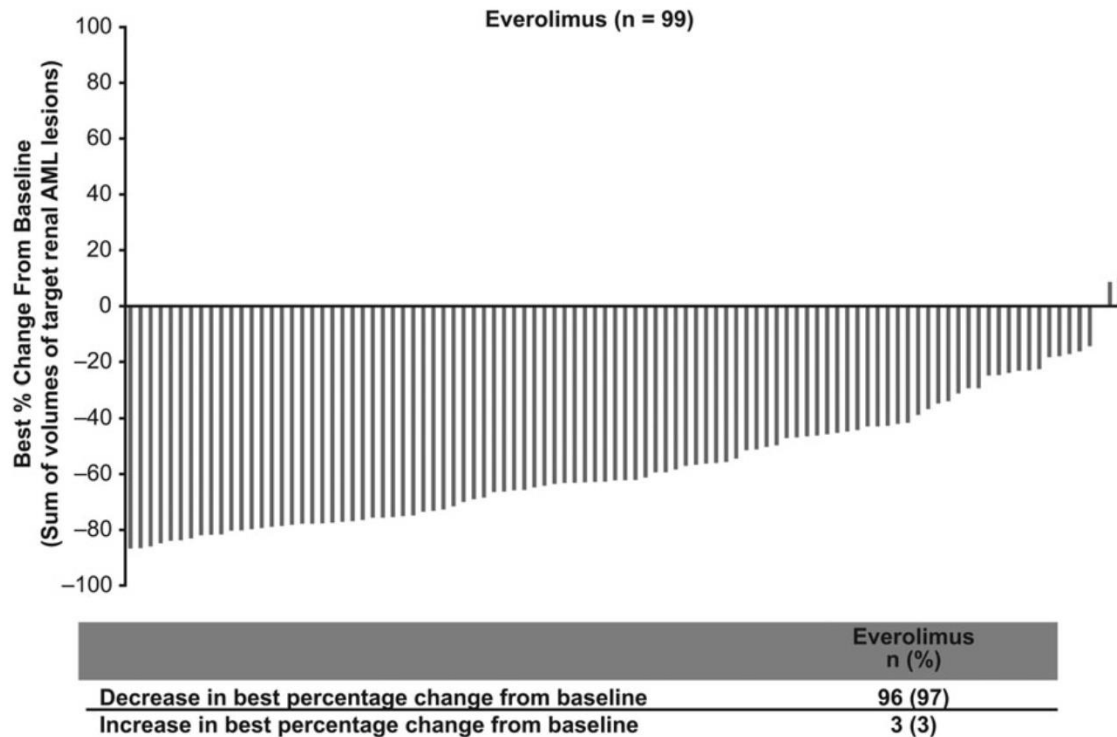


FIGURE 1: Best percentage change from baseline in renal angiomyolipoma volume. Excluded from the graph were patients for whom best percentage change in sum of volumes of target angiomyolipoma lesions was not available and patients with overall nonevaluable angiomyolipoma response.



EXIST-2 extension study

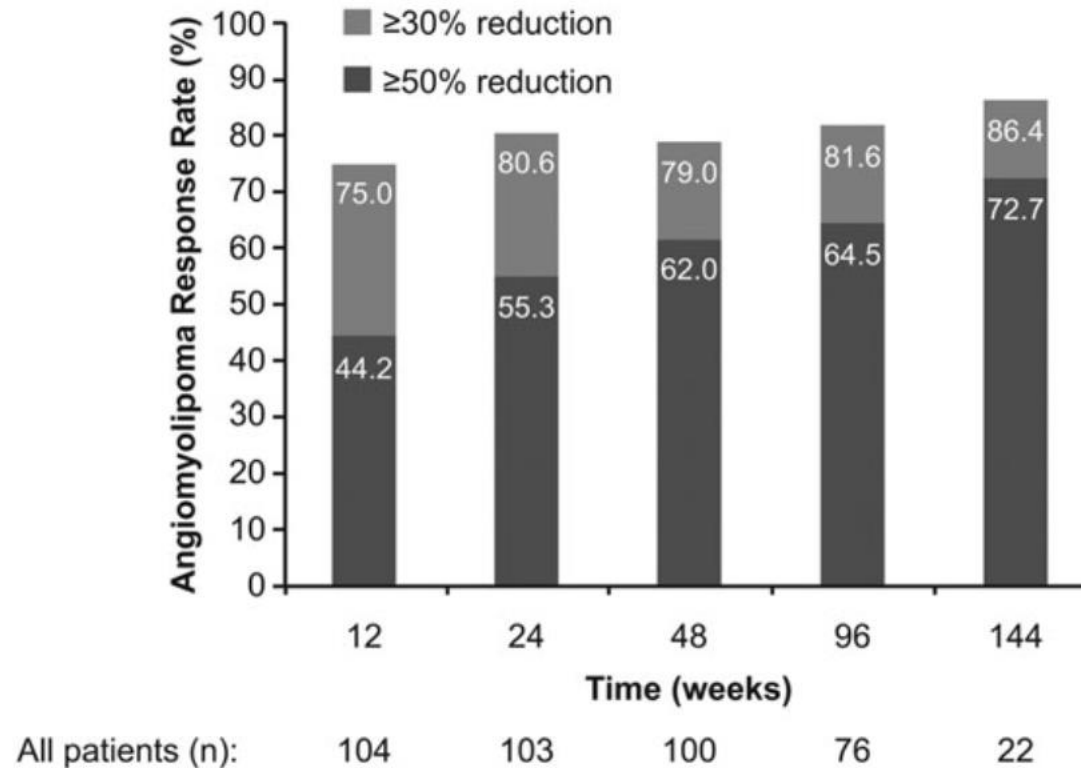


FIGURE 2: Effect of everolimus on renal angiomyolipoma volume over time.

Nephrol Dial Transplant (2016) 31: 111–119
doi: 10.1093/ndt/gfv249



Wat doen we met de kinderen? EXIST-1 trial

The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in pediatric patients with tuberous sclerosis being treated for subependymal giant cell astrocytoma

John J. Bissler¹ • David N. Franz² • Michael D. Frost³ • Elena Belousova⁴ •
E. Martina Bebin⁵ • Steven Sparagana⁶ • Noah Berkowitz⁷ • Antonia Ridolfi⁸ •
J. Christopher Kingswood⁹

Methods This was a post hoc analysis of pediatric patients being treated for subependymal giant cell astrocytomas (SEGAs) during the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EXIST-1 trial. Patients were initially randomly assigned to receive everolimus 4.5 mg/m²/day (target blood trough 5–15 mg/dl) or placebo and could continue in an open-label extension phase. Angiomyolipoma response rates were analyzed in patients aged <18 years with ≥1 target angiomyolipoma lesion at baseline. Response was defined as the proportion of patients with a ≥50% reduction in the sum



Wat doen we met de kinderen? EXIST-1 trial

Table 1 Baseline demographics of patients aged <18 years with renal angiomyolipoma

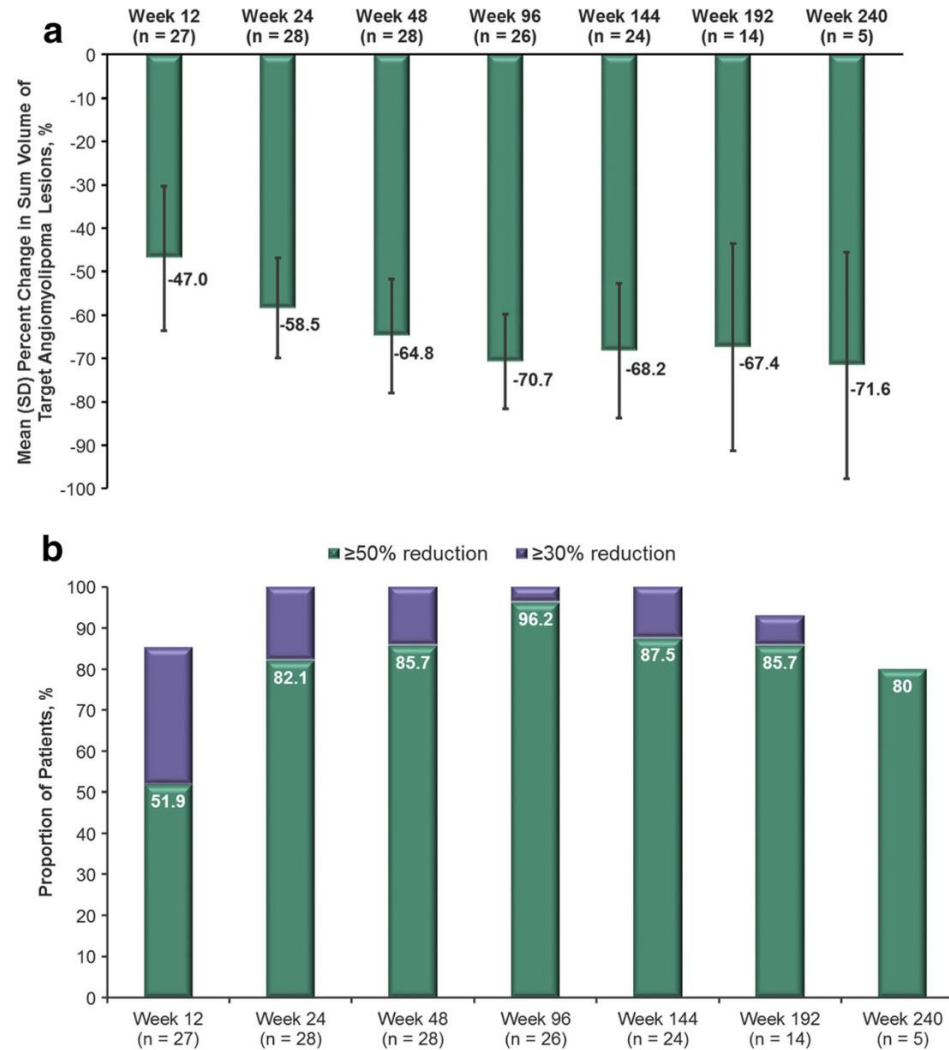
Everolimus (<i>n</i> = 33)	
Age (years)	
Mean (SD)	11.5 (3.54)
Median (range)	11.5 (5.4–17.5)
Age category	
3 to <10 years	13 (39.4)
10 to <18 years	20 (60.6)
Male	18 (54.5)
Race	
White	30 (90.9)
Black	2 (6.1)
Other	1 (3.0)
Lesion size ^a	
<3 cm	27 (81.8)
≥3 cm	6 (18.2)
Body surface area (m ²)	
Mean (SD)	1.32 (0.38)
Median (range)	1.28 (0.8–2.2)

Data are presented as the number of patients, with the percentage given in parenthesis, the mean ± standard deviation (SD), or the median, with the range given in parenthesis, as appropriate

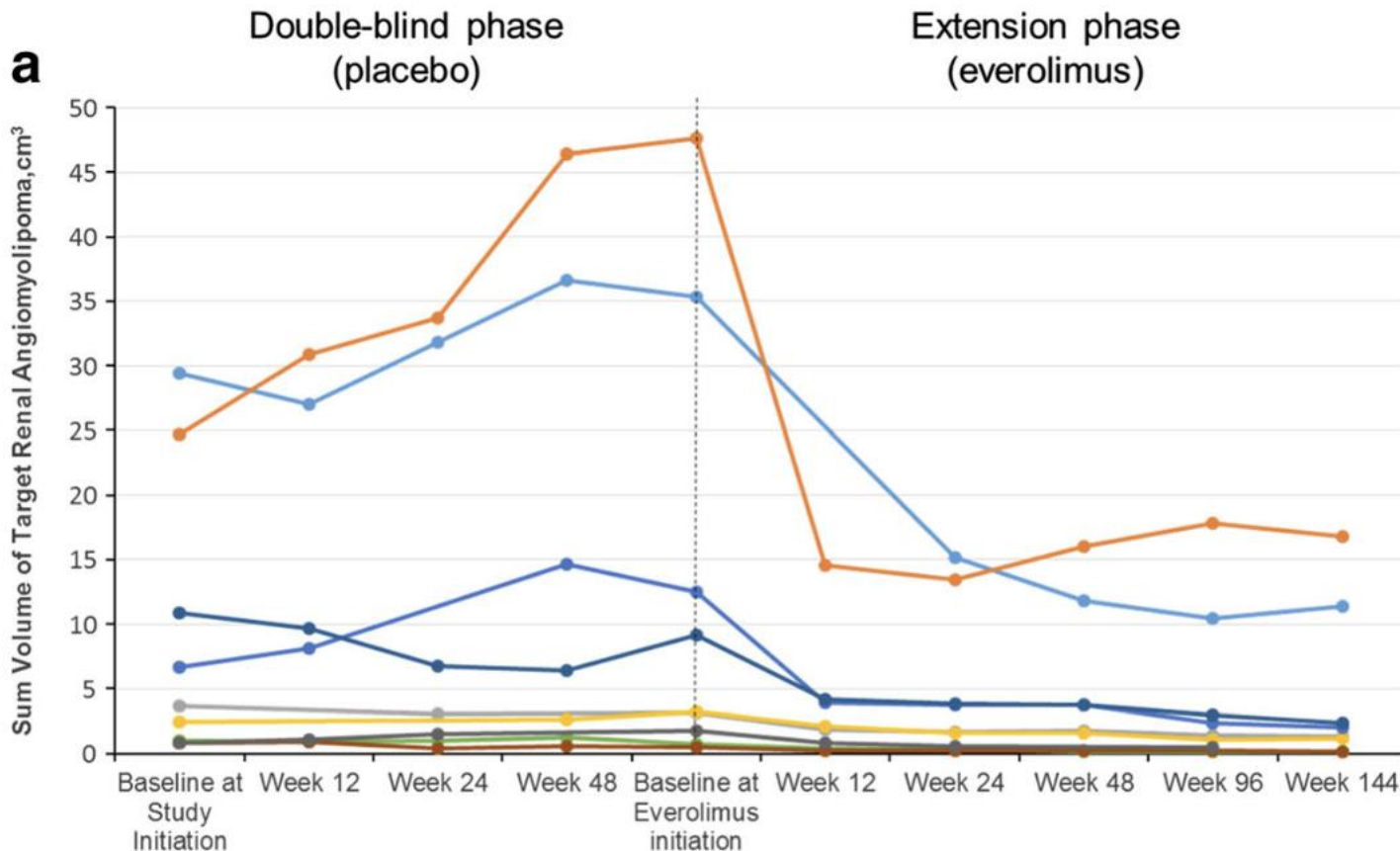
^a Lesion size was measured by the maximum major axis axial or all-plane diameter of the largest lesion



Wat doen we met de kinderen? EXIST-1 trial



Wat doen we met de kinderen? EXIST-1 trial



Only includes patients who received everolimus in extension phase and were originally assigned to placebo in the double-blind phase (n=9).



Wat doen we met de kinderen? EXIST-1 trial

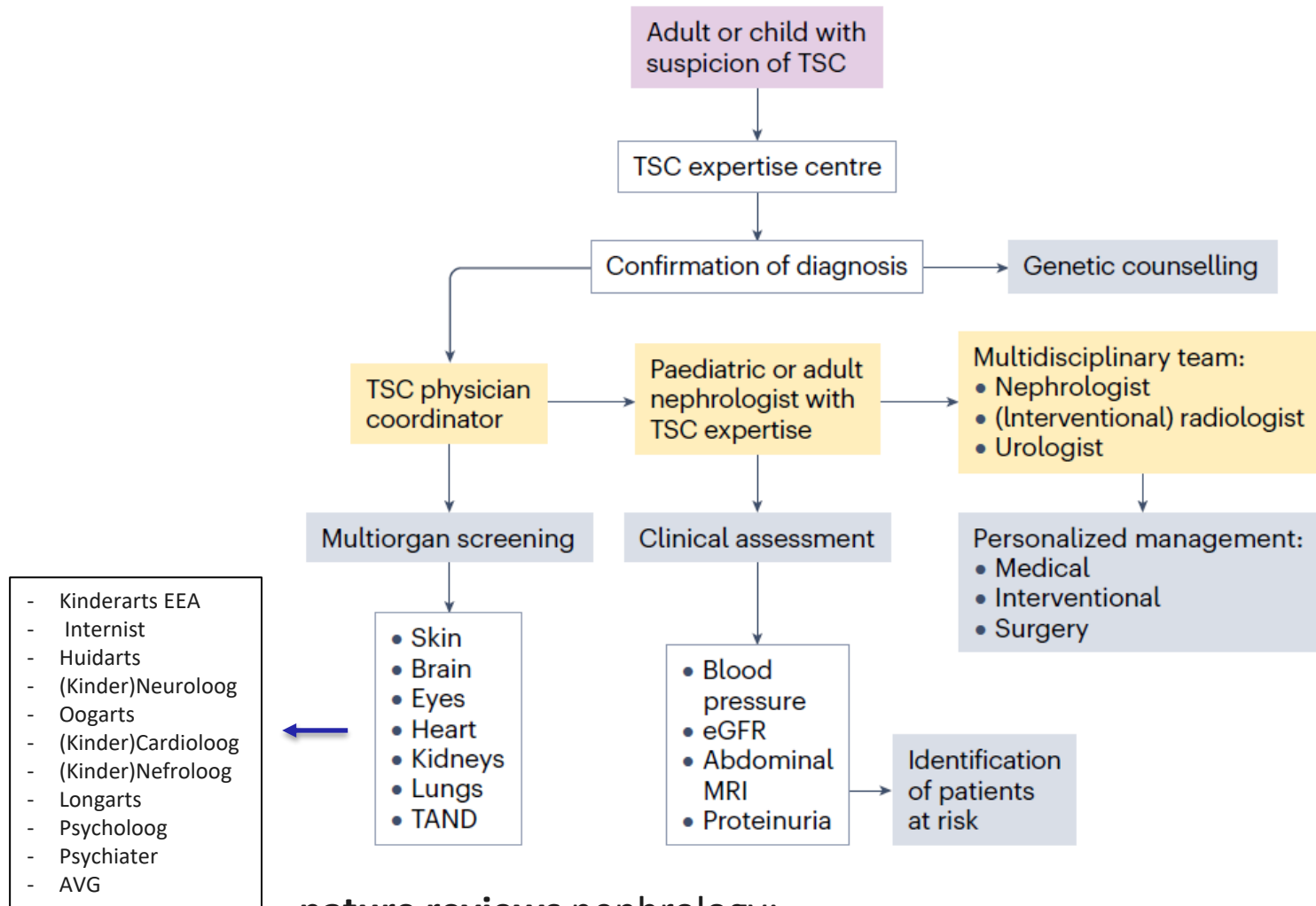
Table 2 Adverse events (AEs) of any grade occurring in >15% of patients

AE	Everolimus (<i>n</i> = 33)
Any	33 (100)
Convulsion	15 (45.5)
Mouth ulceration	15 (45.5)
Stomatitis	14 (42.4)
Cough	9 (27.3)
Nasopharyngitis	8 (24.2)
Headache	7 (21.2)
Sinusitis	7 (21.2)
Upper respiratory tract infection	7 (21.2)
Blood cholesterol increase	6 (18.2)
Otitis media	6 (18.2)
Pyrexia	6 (18.2)
Vomiting	6 (18.2)
Acne	5 (15.2)
Aggression	5 (15.2)
Bronchitis	5 (15.2)
Diarrhea	5 (15.2)
Fatigue	5 (15.2)
Pneumonia	5 (15.2)
Rash	5 (15.2)
Streptococcal pharyngitis	5 (15.2)
Viral gastroenteritis	5 (15.2)

Data are presented as the number of patients with the percentage given in parenthesis



Medische begeleiding van patiënten met TSC

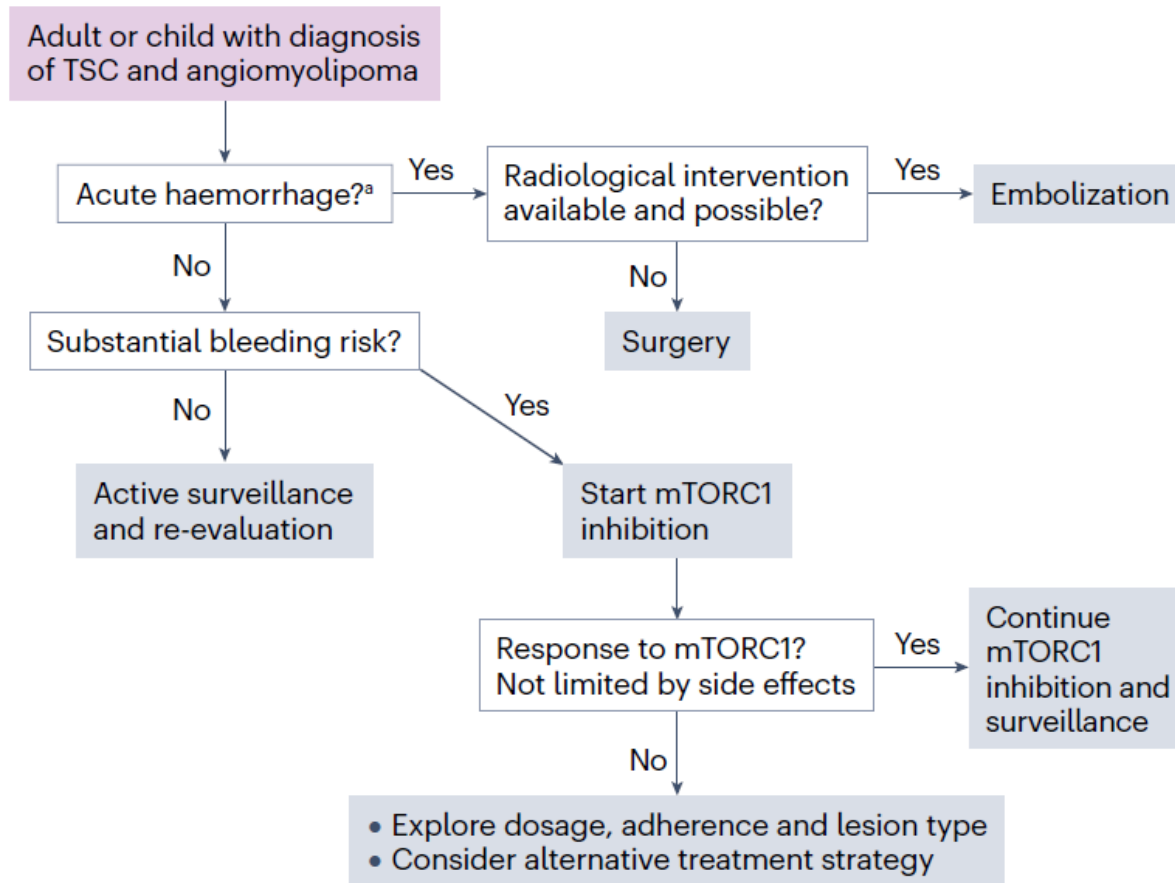


nature reviews nephrology:

<https://doi.org/10.1038/s41581-024-00818-0>



Beleid bij angiomyolipomen bij patiënten met TSC



nature reviews nephrology:

<https://doi.org/10.1038/s41581-024-00818-0>



Aanbeveling voor het starten van behandeling met een mTORC1 remmer

Box 7 | Aanbevelingen over wanneer te starten van behandeling met een mTORC1 remmer

Aanbeveling 1:

Wij bevelen aan om behandeling met een mTORC1 remmer aan te bieden als eerste keus voor de behandeling van angiomyolipomen (in de nier) die geen spoedbehandeling nodig hebben (niveau A, sterk bewijs).

Aanbeveling 2:

Voor kinderen en volwassenen met TSC, bevelen wij aan om behandeling met een mTORC remmer aan te bieden aan diegenen met een angiomyolipoom met een duidelijk risico voor bloeding (niveau A, sterk bewijs).

Aanbeveling 3:

Wij stellen voor om behandeling met een mTORC1 remmer te overwegen voor alle kinderen en volwassenen met TSC met een groeiend angiomyolipoom met een doorsnee van meer dan 3 cm (niveau D, zwak bewijs).

Aanbeveling 4:

Wij stellen voor om als afweeronderdrukkende medicijnen een mTORC1 remmer te overwegen voor patiënten met TSC na niertransplantatie, rekening houdend met het individuele risico van de met TSC samenhangende afwijkingen (in de eigen nieren) (niveau D, zwak bewijs).



TOSCA registry

Table 3. Treatment modalities according to age

Treatment modalities	Age at consent for patients with history of renal angiomyolipoma, <i>n</i> = 1070						
	≤2 (<i>n</i> = 25)	>2 to ≤5 (<i>n</i> = 77)	>5 to ≤9 (<i>n</i> = 134)	>9 to ≤14 (<i>n</i> = 159)	>14 to ≤18 (<i>n</i> = 103)	>18 to ≤40 (<i>n</i> = 393)	>40 (<i>n</i> = 179)
Patients received treatment, <i>n</i> (%)	1 (4.0)	1 (1.3)	11 (8.2)	24 (15.1)	27 (26.0)	158 (40.2)	87 (48.6)
Type of treatment ^a , <i>n</i> (%)							
Dialysis	0	0	0	0	0	2 (1.3)	1 (1.1)
Embolization	0	0	0	2 (8.3)	7 (25.9)	83 (52.5)	50 (57.5)
Nephrectomy	0	0	0	2 (8.3)	3 (11.1)	29 (18.4)	28 (32.2)
Resection	0	0	1 (9.1)	1 (4.2)	3 (11.1)	10 (6.3)	5 (5.7)
mTOR inhibitor	1 (100.0)	1 (100.0)	11 (100.0)	17 (70.8)	16 (59.3)	67 (42.4)	21 (24.1)
Others	0	0	0	0	0	9 (5.7)	4 (4.6)

^aUsed alone or in combination with other treatment modalities.

Nephrol Dial Transplant (2019) 34: 502–508

doi: 10.1093/ndt/gfy063

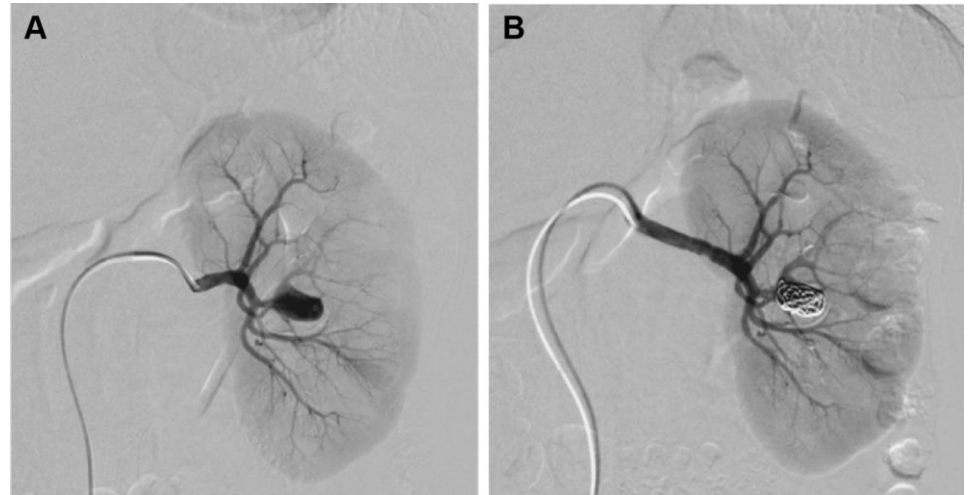
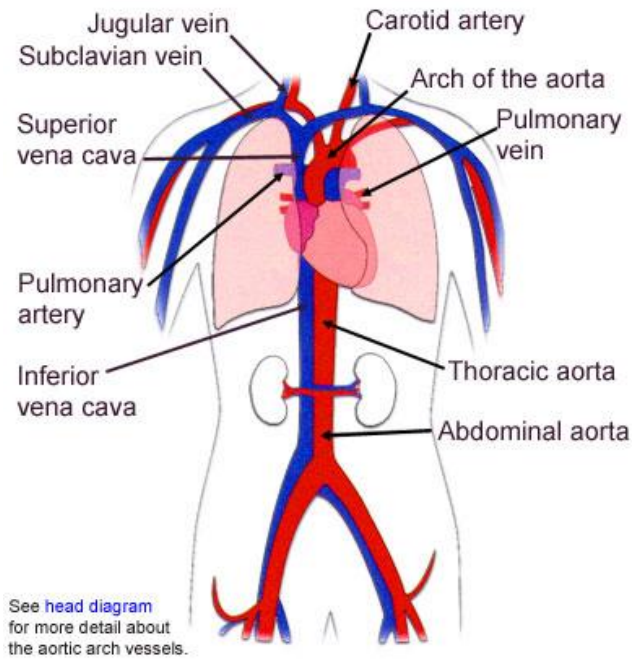


(Nederlandse) problemen

- Bijwerkingen bij kinderen (met psychomotore retardatie)
 - Stomatitis, eetproblemen
 - Infecties
 - Groei en ontwikkeling secundaire geslachtskenmerken
 - Vruchtbaarheid
- Niet geregistreerd voor deze indicatie
- Geen vergoeding!



Alternatieven? Arteriële embolisatie



jvascsurg.org

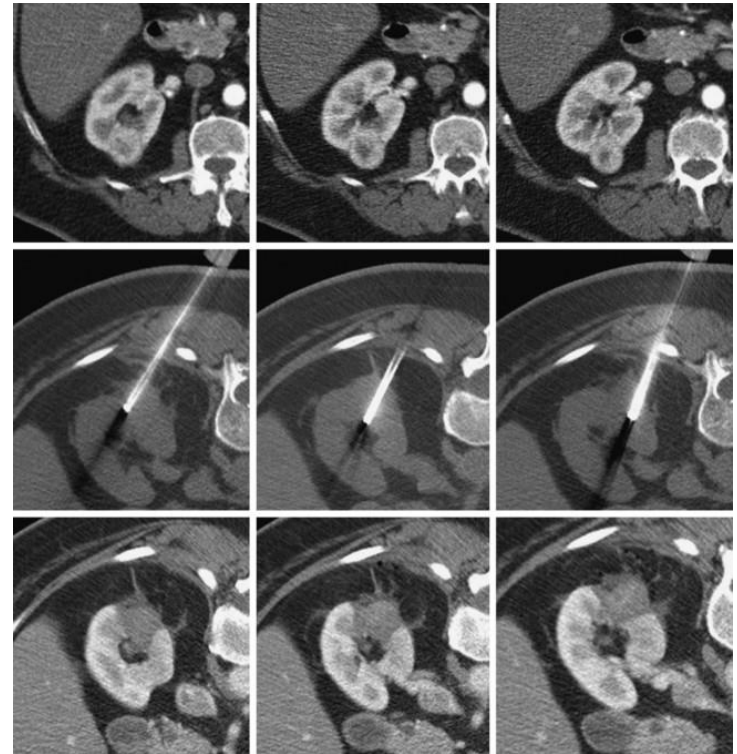


Alternatieven?

- Dichtstoppen van een slagader (Arteriële embolisatie)
 - Narcose
 - Post-embolisatie syndroom
 - Succeskans afhankelijk van de locatie in de nier
 - Verlies van normaal nierweefsel
 - Uitstel van mTORi behandeling



Alternatieven? Radiofrequentie ablatie



Radiologykey.com



Alternatieven?

- Radiofrequentie ablatie (koken met de magnetron)
 - Narcose
 - Post-ablatie syndroom
 - Succeskans afhankelijk van vorm en diameter van AML
 - Uitstel van mTORi behandeling



Clinical practice recommendations for kidney involvement in tuberous sclerosis complex: a consensus statement by the ERKNet Working Group for Autosomal Dominant Structural Kidney Disorders and the ERA Genes & Kidney Working Group

Djalila Mekahli^{1,2}✉, Roman-Ulrich Müller^{3,4,5}, Matko Marlais⁶, Tanja Wlodkowski⁷, Stefanie Haeberle⁷, Marta López de Argumedo⁸, Carsten Bergmann^{9,10}, Luc Breysem¹¹, Carla Fladrowski^{12,13}, Elizabeth P. Henske¹⁴, Peter Janssens¹⁵, François Jouret^{16,17}, John Christopher Kingswood¹⁸, Jean-Baptiste Lattouf¹⁹, Marc Lilien²⁰, Geert Maleux²¹, Micaela Rozenberg^{13,22}, Stefan Siemer²³, Olivier Devuyst^{24,25}, Franz Schaefer⁷, David J. Kwiatkowski²⁶, Olivier Rouvière^{27,28} & John Bissler^{29,30,31}✉

nature reviews nephrology:

<https://doi.org/10.1038/s41581-024-00818-0>





[dreamstime.com](https://www.dreamstime.com)

ID 182622307 © Iuri Cazac



Samenvatting

- Angiomyolipomen bij TSC presenteren zich meestal op de kinderleeftijd
- Angiomyolipomen kunnen spontaan tot een ernstige bloeding leiden
- Het bleedingsrisico is te stratificeren aan de hand van een aantal kenmerken, waaronder de grootte
- mTOR remmers zijn effectief in het remmen van de groei van renale angiomyolipomen, ook bij kinderen
- Gebruik van mTOR remmers gaat gepaard met bijwerkingen, dosisafhankelijk
- Er is ruimte voor een individueel behandelplan met embolisatie of mTOR remmers



Aanbevelingen voor de diagnose, het vervolgen en behandelen van hoge bloeddruk

- Jaarlijks meten van de bloeddruk bij kinderen en volwassenen met TSC
- Zo mogelijk aangevuld met 24-uurs bloeddrukmeting
- Thuis bloeddrukmeting kan een alternatief zijn
- De eerste keus voor behandeling van te hoge bloeddruk zijn ACE-remmers (*pril) of ARB's (*sartan)
- Vaker bloeddruk meten bij kinderen of volwassenen met TSC met ernstige nierschade, veel/grote AML's, behandeling met ACTH voor epilepsie of corticosteroiden voor infantiele spasmen.
- De adviezen voor het beleid bij hoge bloeddruk bij patiënten met TSC is niet anders dan voor andere patiënten



Aanbevelingen voor de diagnose en het vervolgen van de nierfunctie (1)

- Voor kinderen en volwassenen met TSC en nierbetrokkenheid wordt aanbevolen om minstens eenmaal per jaar complicaties door AML's in kaart te brengen, waaronder pijn, risico voor bloeding, bloeddruk en onderzoek van de nierfunctie
- Voor volwassenen met TSC wordt aanbevolen om jaarlijks onderzoek van de nierfunctie en van eiwituitscheiding in de urine te doen
- Voor kinderen met TSC zonder nierbetrokkenheid kan onderzoek van de nierfunctie worden uitgesteld tot zij volwassen zijn
- Voor kinderen met TSC en niercysten die last hebben van bedplassen is het misschien beter om niet te behandelen met desmopressine



Aanbevelingen voor de diagnose en het vervolgen van de nierfunctie (2)

- Controleer de bloeddruk en de nierfunctie vaker bij kinderen en volwassenen die het TSC2-PKD1 syndroom hebben
- De behandeling van chronische nierziekte bij patiënten met TSC is niet anders dan voor andere oorzaken van chronische nierziekte
- De behandeling van nierstenen, complicaties van niercysten of urineweginfecties bij patiënten met TSC is niet anders dan voor andere patiënten
- Bij kinderen met het TSC2-PKD1 syndroom dient op het moment van de diagnose volledig onderzoek van de nierfunctie en beeldvorming van de nieren gedaan te worden



Aanbevelingen voor beeldvorming van de nieren bij patiënten met TSC

- Breng de nieren in beeld bij patiënten met TSC ten tijde van het stellen van de diagnose
- De aanbevolen manier van beeldvorming voor het vaststellen en vervolgen van nierafwijkingen is MRI scanning
- Bij kinderen is beeldvorming van nierafwijkingen met echografie door een radioloog die ervaren is in niertumoren een goed alternatief
- Bij volwassenen met TSC is CT met contrast een goed alternatief voor MRI
- Combineer bij kinderen met TSC een MRI van de nieren met een MRI van de hersenen
- Herhaal beeldvorming van de nieren bij kinderen en volwassenen met TSC eens in de 1-3 jaar, pas de frequentie aan aan het soort en type nierafwijkingen



Aanbevelingen voor weefselonderzoek (nierbiopsie) bij patiënten met TSC

- Het wordt niet aanbevolen om altijd een nierbiopsie te doen van vet-arme veranderingen in de nieren bij kinderen of volwassenen met TSC
- Een nierbiopsie zou gedaan kunnen worden als een vet-arme afwijking sneller groeit dan 5 millimeter per jaar of als de afwijking niet kleiner wordt onder behandeling met een mTORC-remmer
- Behandeling met een mTORC-remmer is de behandeling van eerste keuze voor vet-arme afwijkingen in de nier waarvoor geen spoedbehandeling nodig is

