

Chapter 5.3

Nederlandse samenvatting



HOOFDSTUK 1: ALGEMENE INLEIDING EN OVERZICHT THESIS

Algemene inleiding

Onze nieren spelen een belangrijke rol in het lichaam. Zo zorgen ze voor het verwijderen van afvalstoffen uit het bloed, de regulatie van de vocht- en zoutbalans, het aanmaken van hormonen – zoals bijvoorbeeld erythropoietine (EPO) - en regulatie van de vitamine D huishouding. Chronische nierschade kan daarom tot allerlei problemen leiden, waaronder verstoringen in de aanmaak van rode bloedcellen, het botmetabolisme en de vochtbalans. Als de nierschade dusdanig ernstig is dat nierversgiftiging optreedt en een patiënt chronisch nierfunctievervangende therapie nodig heeft, zijn er drie opties: niertransplantatie, buikvliesdialyse (peritoneaal dialyse, PD) en extracorporele behandelingen waarbij het bloed van de patiënt buiten het lichaam (extra = buiten, corpus = lichaam) wordt gezuiverd middels een kunstnier. Hoewel transplantatie absoluut de voorkeur heeft, komt helaas niet iedereen hiervoor in aanmerking en zijn er bovendien niet genoeg organen beschikbaar om iedereen een transplantaatnier aan te kunnen bieden. Het is daarom van belang onderzoek te blijven doen naar dialyse. De studies die staan beschreven in dit proefschrift bevatten onderzoek met patiënten die meermaals per week een extracorporele behandeling ondergaan. Aan het einde van 2013 werden wereldwijd ongeveer 2.250.000 patiënten met eindstadium nierfalen op deze manier behandeld. Ondanks de term 'nierfunctievervangende therapie' kan dialyse toch niet goed worden vergeleken met de normale functie van onze nieren. Dialysepatiënten hebben een minder goede overleving dan gezonde mensen en ondervinden soms meerdere problemen zoals chronische (micro)ontsteking, protein-energy wasting (zie hieronder), minerale botziekte en bloedarmoede. Deze thesis richt zich op 3 aspecten in deze populatie: (1) hoe moet protein-energy wasting worden gemeten, (2) wat is de relatie tussen bepaalde risicofactoren voor hart- en vaatziekten en sterfte en (3) wat is de rol van het convectievolume voor wat betreft klinische uitkomst bij patiënten die worden behandeld met post-dilutie online hemodiafiltratie en kunnen we dit volume optimaliseren. Hieronder wordt de betekenis van ieder onderwerp en de doelen van de verschillende onderzoeken kort uiteengezet.

Protein-energy wasting

Protein-energy wasting (PEW) wordt gedefinieerd als een toestand van verminderde lichaamsreserves van energie en eiwitten. Oorzakelijk gezien kunnen een mindere voedselinname, ontstekingsverschijnselen, een hogere lichaamszuurgraad, hormonale afwijkingen, de dialyseprocedure zelf en een verhoogd verbruik van energie tijdens rust een rol spelen. Aangezien patiënten met dit syndroom wellicht baat

hebben bij het nemen van (voedings)supplementen, is het belangrijk om dit syndroom adequaat te kunnen meten. Helaas is er geen gouden standaard voor PEW. In hoofdstuk 2 van dit proefschrift wordt daarom de relatie van verschillende PEW-testen met sterfte, infectie, hart- en vaatziekten en kwaliteit van leven vergeleken. Aangezien PEW zou kunnen bijdragen aan het ontstaan van deze problemen, is een betrouwbare definiëring van PEW dringend noodzakelijk.

Risicofactoren voor hart- en vaatziekten

De hoge kans op sterfte van dialysepatiënten kan voor een deel worden toegeschreven aan een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. In hoofdstuk 3 van dit proefschrift wordt de relatie tussen drie hart- en vaatziekten gerelateerde factoren en het risico op sterfte beschreven. Deze drie factoren zijn serum magnesium, serum sclerostine en de vorm en massa van de linkerhartkamer.

Hemodialyse en hemodiafiltratie

De bovengenoemde extracorporele behandelingen voor nierfunctievervanging kunnen worden onderverdeeld in drie technieken: hemodialyse (HD), hemofiltratie (HF) en de combinatie van deze twee technieken, hemodiafiltratie (HDF). De meeste patiënten in Nederland worden behandeld met HD, waarbij het bloed buiten het lichaam wordt gebracht en door een kunstnier geleid. Deze kunstnier bestaat uit duizenden dunne vezels waardoorheen het bloed stroomt. De wand van deze vezels, ook wel capillairen genoemd, wordt gevormd door een semi-permeabele membraan, die is gemaakt van kunststof en is voorzien van kleine poriën. Aan de ene kant van dit membraan stroomt het bloed en aan de andere kant de dialysevloeistof. Aangezien bij nierversgiftiging de concentratie van schadelijke deeltjes in het bloed hoger is dan in de dialysevloeistof, verplaatsen deeltjes met een moleculair gewicht tot ongeveer 500 Dalton zich vanuit het bloed door het membraan naar de dialysevloeistof (diffusief transport). Grotere stoffen kunnen een standaard membraan (low-flux) niet passeren.

Bij HF bestaat er tussen het bloedcompartiment en het dialysevloeistof-compartiment een verschil in druk, waardoor vocht, waarin grotere moleculen zijn opgelost, wordt verplaatst van het bloed naar de spoelvloeistof (convectief transport) en vervolgens afgevoerd naar het riool. Bij deze techniek is het aantal kleine deeltjes wat wordt gezuiverd beperkt in vergelijking met HD. Logischerwijs is er voor dergelijke grotere stoffen een membraan met grotere poriën nodig (high-flux) en moet de hoeveelheid vocht die uit het bloed van een patiënt wordt 'getrokken' worden vervangen door schoon vocht om de volumebalans van het lichaam te handhaven.

Behandeling met HDF is de combinatie van de twee beschreven technieken, diffusie en convectie. Het vocht dat moet worden toegediend voor de volumebalans kan gegeven worden vóór de kunstnier (pre-dilutie), in het midden van de kunstnier (mid-dilutie), na de kunstnier (post-dilutie) of zowel voor als na de kunstnier (mixed-dilutie). Ook van belang om te weten is dat het vocht dat wordt toegediend ofwel uit zakken met een steriele vloeistof kan komen (*offline* HDF) of vanuit een machine die continue schoon 'ultrapuur' vocht maakt dat via een vaste leiding naar de dialysemachine gaat (*online* HDF). In deze thesis gaat het over deze laatste techniek. Kort gezegd spreken we dan over *online post-dilutie* HDF. Patiënten die worden behandeld met deze vorm van dialyse lijken langer te leven als er veel vocht met afvalstoffen (het *convectievolume*) kan worden onttrokken, zogenoemd 'hoog-volume HDF', al hebben de studies die dat laten zien wel enige methodologische beperkingen. In hoofdstuk 4 van deze thesis bespreken we de rol van het convectievolume met betrekking tot de klinische uitkomst van patiënten die worden behandeld met online post-dilutie HDF. Voorts worden factoren besproken die van belang zijn om hoge volumina te halen en wordt een onderzoek beschreven naar de haalbaarheid van hoge volumes in de dagelijkse praktijk.

HOOFDSTUK 2: PROTEIN-ENERGY WASTING

Hoofdstuk 2.1

Zoals hierboven al is genoemd, bestaat er voor PEW geen gouden standaard. Daarom bekijken we in dit hoofdstuk welke PEW test uit een selectie van acht de overleving, hart-en vaatziektes en infecties het beste voorspelt. Zoals gezegd wordt gedacht dat PEW bijdraagt aan het ontstaan van deze problemen. De geselecteerde testen zijn de volgende: Malnutrition Inflammation Score (MIS), Subjective Global Assessment (SGA), Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI), composite score on Protein-Energy Nutritional Status (cPENS), normalized Protein Nitrogen Appearance (nPNA), Body Mass Index (BMI), serum creatinine (sCr) en serum albumine (sAlb). Uit een analyse met 489 dialysepatiënten blijkt dat de MIS en sAlb de overleving het beste voorspellen. Zij voorspellen ook het ontstaan van een infectie even goed, maar de MIS is beter in het voorspellen van hart- en vaatziektes.

Hoofdstuk 2.2

Voortbordurend op voorgaand hoofdstuk is er onderzocht welke van de 8 genoemde scores de grootste relatie heeft met kwaliteit van leven. Kwaliteit van leven kan in patiënten met nierziekten worden gemeten met een speciaal hiervoor ontwikkelde scorelijst, de zogenoemde Kidney Disease Quality of Life Short Form. Hieruit

volgen scores voor 8 algemene domeinen van kwaliteit van leven en 12 nierziekte-specifieke domeinen. De 8 algemene domeinen kunnen worden samengevat in 2 scores. Er blijven dan dus 14 kwaliteit van leven scores over. Aangezien vragen over seksuele functie door minder dan 10% van de 489 onderzochte patiënten werden beantwoord, wordt er in dit onderzoek gerapporteerd over de overige 13 scores, wat neerkomt op 104 (8x13) getallen die een relatie tussen een test en een domein van kwaliteit van leven voorstellen. Uit analyses op twee verschillende tijdpunten blijkt de MIS de beste relatie te hebben met de verschillende domeinen van kwaliteit van leven.

HOOFDSTUK 3: VASCULAIRE SCHADE

Hoofdstuk 3.1

Dialysepatiënten hebben een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (cardio-vasculaire ziekte). De rol die magnesium hierin speelt is niet volledig bekend. In een groep dialysepatiënten (uit de CONTRAST studie, een studie waarin HD met HDF is vergeleken) is daarom magnesium gemeten op verschillende tijdstippen. Vervolgens is de relatie onderzocht tussen de magnesiumconcentratie in het bloed en (oorzaak-specifieke) sterfte. Ook is het verloop van de magnesiumconcentratie in de tijd bekeken. Voor elke 0.1 mmol/L hoger magnesium blijkt de kans op algemene sterfte 12% lager en het risico op sterfte door een cardiovasculaire oorzaak of plotse dood zelfs respectievelijk 26% en 21% lager. Belangrijk is dat statistische correctie voor factoren die de gevonden relatie tussen magnesium en uitkomst zouden kunnen verstoren (zogenoemde confounders) geen relevante invloed had op de resultaten uit de ruwe analyse. In de tijd genomen daalt de concentratie magnesium, maar niet heel snel. Misschien is het dus zo dat als we de concentratie magnesium bij deze patiënten verhogen, het risico op (cardiovasculaire) sterfte daalt. Toekomstige studies zullen dit moeten uitwijzen.

Hoofdstuk 3.2

Een andere mogelijke risicofactor voor sterfte en cardiovasculaire problemen is sclerostine. Dit eiwit speelt een rol in de bothuishouding en mogelijk ook bij vercalcificatie buiten het bot (met name de vaten). Daarom is onderzocht wat de relatie is tussen sclerostine en (cardiovasculaire) sterfte. Ook van deze stof is bekeken wat het verloop in de tijd is. Gezien de moleculaire grootte van dit eiwit (22 kilo Dalton) zou het theoretisch niet met (low-flux) HD geklaard kunnen worden, maar wel met HDF. Daarbij zou de klaring het hoogst moeten zijn in HDF patiënten die de hoogste volumina halen (zie boven). Dit was de derde vraagstelling van dit hoofdstuk.

Voor de overlevingsanalyse zijn de onderzochte patiënten (n=396) verdeeld in vier groepen met een gelijk patiëntenaantal (kwartielen). In de groep met het hoogste sclerostine (kwartiel 4) blijkt de kans op algemene sterfte 55% lager te zijn dan bij patiënten in het laagste kwartiel na statistische correctie voor mogelijk versturende variabelen. De kans op sterfte door een cardiovasculaire oorzaak was in kwartiel 4 zelfs 81% lager dan in kwartiel 1 na correctie. De serum sclerostine concentratie bleef stabiel in HD en daalde in patiënten die worden behandeld met HDF. De relatieve daling over jaar was groter in HDF patiënten met een hoger convectievolume. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of een interventie op serum sclerostine gevolgen heeft voor het hoge risico op sterfte van deze patiëntengroep.

Hoofdstuk 3.3

Het is meermaals aangetoond dat het hebben van een hogere massa van de linkerhartkamer dan normaal, zogenoemde linkerventrikel hypertrofie (LVH), een verhoogd risico geeft op sterfte in zowel de algemene populatie als in dialysepatiënten. Het onderzoek dat staat beschreven in dit hoofdstuk richtte zich op de vraag of het type LVH van belang is voor de klinische uitkomst in de laatstgenoemde groep. De twee mogelijke types zijn 'excentrische' LVH, waarbij de linkerhartkamer naast de verhoogde spiermassa ook is uitgerekt, en 'concentrische' LVH, waarbij de hartspier verdikt is, maar de hartkamer niet uitgerekt. Van de 328 onderzochte dialysepatiënten bleken er 233 (71%) LVH te hebben. Van deze groep hadden 87 patiënten het concentrische type en 146 het excentrische type. Patiënten met een excentrische LVH hadden een 5 maal zo hoge kans op plotse dood dan patiënten met concentrische LVH. Misschien heeft de groep met excentrische LVH daarom baat bij implantatie van een ICD, een apparaat dat het aansturende signaal van de hartslag 'reset' als dit afwijkt van normaal. Hiervoor is wel eerst meer onderzoek nodig.

HOOFDSTUK 4: HEMODIAFILTRATIE

Hoofdstuk 4.1

In dit hoofdstuk wordt een overzicht gegeven van de belangrijkste literatuur op het gebied van online post-dilutie HDF, de dialysetechniek die staat beschreven in de inleiding van deze samenvatting. Er zijn drie grote gerandomiseerde studies gepubliceerd die HD met online post-dilutie HDF hebben vergeleken. Twee van deze studies (de Nederlandse CONvective TRANsport STudy [CONTRAST] en de Turkse Online HDF Studie) lieten geen verschil zien in overleving tussen de twee behandelingsgroepen. De derde studie (ESHOL) liet wel een voordeel zien voor

patiënten die werden behandeld met HDF. De interpretatie van de resultaten van de Turkse studie en ESHOL wordt bemoeilijkt doordat sommige patiënten stopten met de toegewezen behandeling door een andere oorzaak dan overlijden, bijvoorbeeld bij het krijgen van een donornier, een verhuizing of een overgang van HD naar PD. Opvallend is dat alle drie de studies in analyses achteraf laten zien dat patiënten die werden behandeld met HDF en daarbij hoge convectievolumes (zie inleiding) haalden, langer leven. Dit fenomeen werd ook al eerder vastgesteld in observationele studies. Het convectievolume lijkt dus van vitaal belang te zijn om een effect van HDF te bewerkstelligen.

Hoofdstuk 4.2

Het genoemde convectievolume wordt, zo bleek uit eerdere studies, voornamelijk bepaald door behandeling-gerelateerde variabelen en niet zozeer door patiëntkarakteristieken (hoe oud is iemand, geslacht, enzovoorts). De voornaamste determinanten van het volume zijn namelijk de behandelduur (hoe lang wordt een patiënt per sessie behandeld), de bloedflow (hoeveel bloed gaat er per tijdseenheid door de kunstnier) en de filtratiefraction (wat is het percentage vocht met afvalstoffen dat je uit het bloed 'trekt'). Men zou dus kunnen denken dat het overlevingsvoordeel van HDF patiënten die worden behandeld met hoog convectievolume te verklaren is door een langere behandelduur in deze groep. In de studie die staat beschreven in dit hoofdstuk blijkt echter dat, na het berekenen van de gemiddelde behandelduur per patiënt, de hoog convectievolume HDF groep ook na correctie voor tijd een minder groot risico op sterfte heeft dan patiënten die worden behandeld met HD.

Hoofdstuk 4.3

De genoemde determinanten van het convectievolume (behandelduur, bloedflow en filtratiefraction) zijn gemakkelijk te beïnvloeden. De behandelduur spreekt voor zich en de andere twee kunnen worden ingesteld op de dialysemachine. Optimalisatie van het volume is wenselijk gezien de relatie tussen een hoog volume en een verbeterde overleving (zie hoofdstuk 4.1 en 4.2). In dit beschrijvende hoofdstuk worden praktische en technische factoren beschreven die van belang lijken bij het streven naar hoge volumina. Naast de juiste kunstnier, waarvan de poriën groot genoeg moeten zijn om stoffen van middel moleculair gewicht door te laten, en een moderne HDF machine met geavanceerde software, zijn zaken als antistolling, naalddikte en de dosering van EPO (de stof die de aanmaak van rode bloedcellen stimuleert) van belang.

Hoofdstuk 4.4

Dit hoofdstuk beschrijft een studie waarin is onderzocht of hoge convectievolumes (arbitrair gedefinieerd als $\geq 22\text{L/sessie}$), die, zoals eerder vermeld, van belang lijken te zijn voor een betere overleving bij de behandeling met HDF, haalbaar zijn in de meerderheid van de patiënten ($>75\%$). Hiertoe werd een protocol opgesteld waarin stapsgewijs de behandelduur, bloedflow en filtratiefraction werden opgehoogd. Aan het einde van dit protocol en 4 en 8 weken later is bekeken welk percentage patiënten hoog volume HDF haalde, en hoe hoog het convectievolume was. Ongeveer 80% haalde consequent een hoog volume met een gemiddelde van 26L/sessie. Aangezien geen enkele patiënt akkoord ging met een wijziging in de behandelduur, komt dit resultaat door een verhoging in bloedflow en filtratiefraction. Niet alleen kan de meerderheid van de patiënten dus permanent een hoog convectievolume halen, ook kan een hoger convectievolume worden bereikt vergeleken met de grote RCTs (CONTRAST, THDFS en ESHOL), waarin het gemiddelde volume respectievelijk 20.7, 19.8 en 23.1L/behandeling was.

HOOFDSTUK 5.1: ALGEMENE DISCUSSIE

In de algemene discussie worden de bevindingen uit dit proefschrift in perspectief geplaatst. Allereerst blijkt uit hoofdstuk 2 dat de MIS de meest veelbelovende kandidaat is om PEW te meten, aangezien deze test de beste relatie heeft met sterfte, het ontstaan van hart- en vaatziekten, het ontstaan van een infectie en kwaliteit van leven. Hoewel hoofdstukken 2.1 en 2.2 een bepaalde richting op wijzen, moeten nog vele vragen worden beantwoord voordat er een definitieve gouden standaard voor dit syndroom kan worden vastgesteld.

Ten tweede zijn er in het derde hoofdstuk drie risicofactoren voor (oorzaak-specifieke) sterfte in de dialysepopulatie geïdentificeerd, te weten serum magnesium, serum sclerostine en het type LVH. Het is belangrijk dat er vervolgonderzoek wordt gedaan of interventie op deze factoren inderdaad leidt tot een betere overleving in deze groep.

Tenslotte is in hoofdstuk 4 de rol van het convectievolume in patiënten, die worden behandeld met HDF, beschreven en onderzocht. Ook is onderzocht of hoge volumina in de dagelijkse praktijk haalbaar zijn. De studie waaruit bleek dat hoog volume HDF inderdaad haalbaar is in de meerderheid van de dialysepatiënten, maakt de weg vrij om onderzoek te doen naar de gesuggereerde 'dose-response' relatie tussen volume en overleving. Uit deze zogenoemde meta-analyse van individuele

patiëntengegevens blijkt wederom dat toepassing van hoge convectievolumes leidt tot het beste resultaat. Deze uitkomst, opgeteld bij de haalbaarheid van hoog volume HDF in de meerderheid van de patiënten en het feit dat de extra kosten die hiervoor gemaakt moeten worden minimaal zijn, maakt dat het mijns inziens tijd is om patiënten met eindstadium nierfalen die drie maal per week in een centrum worden behandeld met een extracorporele behandeling, primair HDF aan te bieden.

