



Chapter 12: Nederlandse samenvatting

Chapter 12

Nederlandse samenvatting voor niet-
ingewijden

Marc Vervloet

De behandeling van een gestoord metabolisme van bot en mineralen bij chronisch nierfalen

De best herkende functie van de nieren is het in de urine uitscheiden van afvalstoffen, die ofwel via de voeding zijn ingenomen, of die het gevolg zijn van de stofwisseling. Gezonde nieren kunnen samen per minuut meer dan honderd milliliter plasmawater (de vloeibare component van bloed) volledig van afvalstoffen ontdoen, een proces dat klaring wordt genoemd. Bij achteruitgang van de nierfunctie neemt de hoeveelheid die de nieren per minuut kunnen klaren af, en het gevolg daarvan is dat afvalstoffen zich in het bloed kunnen ophopen. Bij afwezige nierfunctie, en ook bij zeer ernstig gestoorde nierfunctie, bereiken die afvalstoffen dermate hoge waarden dat patiënten dat niet kunnen overleven. De uitvinding van dialyse bracht daarin grote verandering, want sindsdien is vele jaren doorleven zonder eigen nierfunctie mogelijk geworden. In de jaren die na deze belangrijke uitvinding volgden bleek helaas al snel dat daarmee lang niet alle problemen voor deze patiënten opgelost waren. Deze dialyse-patiënten bleken ondanks steeds verbeterende dialyse-technieken een zeer grote kans te hebben op allerlei complicaties, vooral infecties en aandoeningen van hart en bloedvaten. Vervolgens bleek dat ook veel minder ernstige afname van de nierfunctie leidt tot een sterk verhoogd risico van hart en vaatziekte. Dit hoge risico wordt slechts voor een deel veroorzaakt door het stijgen van afvalstoffen in het bloed. Overmatige lekkage van eiwit in de urine, het vaak optreden van bloedarmoede bij nierziekten, stoornissen in de regulatie van vitamine D, het calcium en fosfaatgehalte en veel andere zaken blijken een belangrijke rol te spelen bij het ontstaan van al deze complicaties. Veel van deze bijkomende problemen bij een nierziekte, dus los van het stapelen van afvalstoffen in het bloed, kunnen niet door dialyse-behandelingen worden opgelost, ook niet als dat veel intensiever wordt gedaan, of veel eerder start dan gebruikelijk is. Zelfs een niertransplantatie, in veel opzichten

een succesvollere behandeling dan dialyse, kan een belangrijk deel van de bijkomende problemen niet oplossen.

Behalve het verwijderen van overtollige afvalstoffen, heeft de nier een zeer belangrijke taak in het gezond houden van de botten, het reguleren van het calcium en fosfaatgehalte in het bloed, en het naar behoefte activeren van vitamine D. Een deel van deze nierfunctie verloopt via de bijnierschors. Behalve de te verwachten invloed op de gezondheid van de botten, zijn afwijkingen in de regulatie hiervan ook direct van invloed op het functioneren en de structuur van het hart en de bloedvaten. Stoornissen in deze regulatie gaat dan ook gepaard met duidelijke toename van hart en vaatziekte, en zelfs toegenomen sterfte door deze aandoeningen. Omdat afwijkingen in de regulatie van deze aspecten, in het Engels genoemd: Chronic Kidney Disease – Mineral Bone Disorders, CKD-MBD, al vroeg ontstaan in het beloop van nierziekte, kan vroegtijdig behandelen van deze aspecten veel voordelen hebben. In de afgelopen jaren zijn de behandelmogelijkheden voor deze aspecten van nierziekte toegenomen, maar er bestaat nog veel onduidelijkheid of deze opties leiden tot verbeteringen voor de patiënten.

Dit proefschrift bestaat uit twee delen. In het eerste deel ligt de nadruk op het optimaliseren van bestaande behandelopties voor CKD-MBD. Het tweede deel handelt over nieuwe inzichten in het ziekteproces van CKD-MBD, die mogelijkheden kunnen bieden voor nieuwe therapieën. Deel I begint na de algemene inleiding met **hoofdstuk 2**. In dit hoofdstuk wordt ingegaan op het belang van het gebruik van actief vitamine D bij dialyse-patiënten. Om functioneel te kunnen zijn, moet vitamine D, zoals dat via zonlicht of voeding in ons lichaam terecht kan komen, door de nieren worden geactiveerd. Omdat dit niet meer voldoende gebeurt bij nierziekte, gebruiken dialyse-patiënten al decennia lang actief vitamine D als supplement. Veel onderzoekers hebben in het verleden aangetoond dat dialyse-patiënten die dit actieve vitamine D gebruiken een kleiner sterfte-risico hebben dan niet-gebruikers. De interpretatie van die bevinding is echter lastig, omdat er allerlei redenen kunnen zijn waardoor de ene patiënt wel en de andere nooit vitamine D voorgeschreven heeft gekregen. Een duidelijk voorbeeld is het bestaan van een te hoog calcium. De meeste artsen zullen om dat probleem niet groter te maken, geen vitamine D voorschrijven. Vervolgens is onduidelijk of nu het hoge calcium, of het niet krijgen van vitamine D voor een toegenomen risico zorgt,

en zo zijn er vele factoren die de interpretatie bemoeilijken. In de genoemde studies zijn complexe statistische methodes gebruikt, om zo veel mogelijk het “netto” effect, van al dan niet gebruik van actief vitamine D, op de sterftkans te beoordelen. In hoofdstuk 2 hebben wij deze methoden kritisch beoordeeld en kwamen tot de conclusie dat, hoewel via inderdaad complexe berekeningen, het inderdaad aannemelijk is dat het gebruik van actief vitamine D, gunstig is voor dialyse-patiënten.

Zoals hierboven gemeld is de bij schildklier betrokken bij de regulatie van CKD-MBD. Bij bijna alle patiënten met een achteruitgaande nierfunctie ontstaat een te hard werkende bij schildklier. De belangrijkste functie van de bij schildklier is het op peil brengen van een te laag calcium. Het blijkt dat ook een te hard werkende bij schildklier de kans op hart- en vaatziekte voorspelt, en om die reden is het gerechtvaardigd om te proberen het bij schildklierhormoon (PTH genaamd) te laten dalen tot acceptabele waarden. Dit is mogelijk met het geneesmiddel cinacalcet. In **hoofdstuk 3** hebben wij de gegevens verzameld van 144 Nederlandse dialyse-patiënten, bij wie hun behandelend nefroloog had besloten om een behandeling te starten met cinacalcet, doorgaans omdat er geen andere mogelijkheden meer bestonden om dit te bereiken. Dit onderzoek was onderdeel van de veel grotere Europese ECHO studie. Uit de bloedsuitslagen die werden verzameld gedurende een jaar na het starten van cinacalcet bleek dat een groter aantal patiënten de behandeldoelen haalden wat betreft de streefwaarden voor PTH en calcium.

In **hoofdstuk 4** hebben wij het gebruik van cinacalcet vergeleken tussen verschillende Europese landen die deelnamen aan de ECHO studie. Het bleek dat er grote verschillen bestaan tussen deze landen, onder andere in de hoogte van de PTH-waarde waarbij cinacalcet werd gestart. Nederland behoorde met het verenigd koninkrijk tot de landen waar relatief laat gestart werd met dit middel. Het PTH daalde tussen de 38 en 58%, maar vooral in die landen waar cinacalcet werd gestart bij relatief lage waarden van PTH, werden de internationaal geldende behandeldoelen voor PTH vaker gehaald. Behalve een daling van het PTH werd bij de meeste patiënten ook een daling van het calcium en het fosfaat waargenomen. Mogelijke verklaringen in het verschil in toepassing van cinacalcet kunnen hebben berust op een verschil in vergoeding door ziektekostenverzekeraars van dit middel,

verschil in gewoontes, terwijl ook verschillen in dieet tussen verschillende landen een rol kan hebben gespeeld.

Van de verschillende metabole gevolgen van CKD-MBD (een verhoogd calcium, fosfaat en PTH, en een verlaagde spiegels van vitamine D), is een verhoogd fosfaat zeer waarschijnlijk de meest riskante afwijking. Hoewel cinacalcet oorspronkelijk was ontwikkeld om het PTH te verlagen, suggereerden verschillende studies, waaronder de ECHO studie zoals beschreven in hoofdstuk 4, dat ook het fosfaat door deze behandeling kan dalen. In de praktijk echter worden vaak meer interventies verricht die tot doel hebben om het fosfaat te verlagen zoals dieetmaatregelen, het gebruik van fosfaatbindende medicijnen en soms het verlagen van de doseringen van vitamine D preparaten, of zelfs het stoppen daarvan, omdat een fosfaatverhoging een ongewenst neveneffect van vitamine D kan zijn. In **hoofdstuk 5** beschrijven wij in de Europese ECHO studie, die bestond uit ruim 1600 mensen, welke factoren van invloed zijn geweest op het dalen het fosfaatgehalte na een observatieperiode van een jaar. Het bleek dat bij een substantieel deel van deze mensen een fosfaatlaling optrad, die niet het gevolg leek te zijn geweest van veranderingen in de doseringen van vitamine D of fosfaatbindende medicijnen, maar het gevolg van een daling van het PTH-gehalte. Hoewel in het algemeen het dieet de belangrijkste bron van de hoge fosfaatbelasting is, konden wij uit deze studie concluderen dat bij een belangrijk deel van de dialyse-patiënten met een overmatig actieve bij schildklierfunctie, het bot een belangrijke bron is van het hoge fosfaat in het bloed. Dat fosfaat komt vrij uit het bot onder de invloed van de overactieve bij schildklieren. Om die reden kan van PTH-verlaging met behulp van cinacalcet bij sommige patiënten een belangrijke verbetering van hun fosfaatwaarden worden verwacht.

In het tweede deel van dit proefschrift ligt de nadruk op nieuwe ontwikkelingen op het gebied van CKD-MBD. In **hoofdstuk 6** worden fibroblast growth factor 23 (FGF23) en klotho geïntroduceerd, twee recent ontdekte stoffen met onder andere hormonale functies, die beiden van groot belang blijken bij de regulatie van calcium, fosfaat, PTH en vitamine D. Bovendien blijkt dat vooral de hoogte van FGF23 een vrij goede voorspeller te zijn voor sterfte en het optreden van verschillende complicaties in de toekomst van patiënten met een nierziekte. Van klotho zijn de laatste jaren veel effecten op vooral de bloedvaten

ontdekt die mogelijk een grote rol spelen in het ontstaan van deze complicaties. Wij concluderen dat de tijd rijp is, om de mogelijke gunstige effecten van het gericht verlagen van FGF23 in een goed uitgevoerde studie te toetsen. Een basisvoorwaarde om dit te kunnen doen is dat er een betrouwbare bloedtest bestaat om de hoogte van deze waarde te meten. Om deze reden hebben wij in **hoofdstuk 7** de commercieel beschikbare laboratoriumtesten voor het bepalen van FGF23 onderzocht. Hierbij bleek dat een test onbetrouwbaar was, en niet moet worden gebruikt in de praktijk. Twee anderen testen voldeden wel aan redelijke betrouwbaarheidseisen, mits bij het gebruik van een van deze twee een aangepaste procedure wordt gebruikt.

In **hoofdstuk 8** hebben wij de twee betrouwbare FGF23 bepalingen gebruikt om de effecten na te gaan van een dieet dat ofwel veel, ofwel juist weinig fosfaat bevat. Omdat de belangrijkste functie van FGF23 het verlagen van fosfaat is, was de verwachting dat dit meetbaar zou kunnen zijn, bij gezonde proefpersonen. Inderdaad bleek dat fosfaatrijke maaltijden, in vergelijking met fosfaatbeperkt dieet, aanleiding gaf tot een belangrijke stijging van het FGF23. Omdat al bekend was uit cel-experimenten, dat FGF23 ook tot een daling van de waarde van actief vitamine D kan leiden, hebben wij ook dat bij de gezonde proefpersonen gemeten. Inderdaad bleek dat verschijnsel ook bij verder gezonde mensen op te treden. Wij concludeerden dat de ongunstige effecten van fosfaatrijke maaltijden deels zouden kunnen worden veroorzaakt door een stijging van FGF23 en een daling van de spiegel van actief vitamine D.

Zoals hierboven al gemeld, blijkt FGF23 een goede voorspeller te zijn van voortijdige sterfte en complicaties van hart- en vaatziekte. Nog onvoldoende duidelijk echter is hoe de samenhang is tussen FGF23 en verschillende andere risicofactoren, die al vele jaren bekend zijn zoals hoge bloeddruk, verhoogd cholesterolgehalte, overgewicht, diabetes mellitus en eiwitverlies in de urine. Dit hebben wij onderzocht in de Masterplan studie en beschreven in **hoofdstuk 9**. In deze studie van 607 Nederlandse patiënten met een matig gestoorde nierfunctie vonden wij een zeer duidelijke relatie tussen de hoogte van FGF23 en eiwitverlies in de urine. Hoe meer eiwitverlies er was, hoe hoger de waarde van FGF23. Daarnaast vonden wij dat rokers een hogere waarde van FGF23 hadden. Hoewel onze studie niet kon aantonen of eiwitverlies een hoger FGF23 veroorzaakt, of dat andersom FGF23 eiwitverlies

veroorzaakte, suggereert dit wel dat de nadelige effecten van eiwitverlies deels zouden kunnen worden verklaard door een ongunstige stijging van FGF23. Voor het effect van roken op FGF23 zou dan hetzelfde kunnen gelden.

Mogelijk kan in de toekomst worden bewezen dat te hoge FGF23 waarden, en te lage klotho en vitamine D spiegels daadwerkelijk bijdragen aan de vele ernstige complicaties die mensen met nierziektes vaak treffen. Om daarvoor gerichte behandelingen te kunnen ontwikkelen is grondige kennis van factoren die deze drie stoffen reguleren, van groot belang. In **hoofdstuk 10** bestudeerden wij in de bestaande literatuur aanwijzingen dat FGF23, klotho en vitamine D worden beïnvloed door het zogenaamde renine-angiotensine systeem, het RAS. Dit systeem is al decennia bekend en bestaat uit verschillende hormonen die het lichaam beschermen in geval van ernstige bloeddrukdalingen, en bij het ontstaan van zout- en vochttekort. Bij verschillende aandoeningen, zoals hartziektes en sommige nierziektes is dit systeem overmatig actief, en kan dan in plaats van bescherming bieden, juist schade berokkenen. Vooral bij mensen met hartfalen en eiwitverlies in de urine blijkt het afremmen van het RAS een bijzonder succesvolle maatregel te zijn. Er blijken belangrijke verbanden te bestaan tussen het RAS en de regulatie van FGF23, klotho en vitamine D. De kruisverbindingen tussen deze twee complexe systemen, kunnen mogelijke aanknopingspunten bieden voor het ontwikkelen van toekomstige behandelingen.

De beschreven studies laten mogelijkheden zien om bestaande behandelingen verder te optimaliseren, en bieden een blik op mogelijke toekomstige richtingen voor verdere verbeteringen van de behandeling van patiënten met nierziekten.