

NEDERLANDSE SAMENVATTING VOOR NIET INGEWIJDEN

Voor patiënten met eindstadium nierfalen zijn er verschillende behandelingsmogelijkheden beschikbaar. De voorkeur gaat uit naar niertransplantatie, maar omstandigheden kunnen ertoe leiden dat een andere vorm van nierfunctievervanging nodig is, zoals dialyse. Er zijn twee vormen van dialyse, te weten hemodialyse (spoelen van bloed direct vanuit de bloedbaan) en peritoneale dialyse (buikdialyse). Bij peritoneale dialyse (PD) wordt het buikvlies gebruikt als vervangend filter om afvalstoffen en overtollig vocht uit het lichaam te verwijderen als de eigen nieren hiertoe niet meer in staat zijn. Peritoneale dialyse is een geleidelijk proces en heeft als belangrijk voordeel dat deze behandeling thuis door de patiënt, al of niet met hulp van thuiszorg, kan worden uitgevoerd. In Nederland maakt ongeveer 15% van de dialyse patiënten gebruik van peritoneale dialyse.

Bij patiënten die deze therapie kiezen, wordt chirurgische een permanent slangetje (catheter) in de buikholte geplaatst. Via deze katheter wordt gemiddeld 2 liter dialyse vloeistof de buikholte ingebracht, die na enkele uren weer wordt verwijderd. Het verwisselen van deze vloeistof kan handmatig (CAPD) en machinaal (APD) plaatsvinden. Gedurende de tijd, een aantal uren, dat de dialyse vloeistof zich in de buikholte bevindt, functioneert het buikvlies als een filter tussen bloed dat door het buikvlies stroomt en de dialyse vloeistof. De afvalstoffen en het overtollige vocht worden uit het bloed getransporteerd en komen terecht in de dialyse vloeistof en kunnen dan na het uitlaten lopen van de verontreinigde dialyse vloeistof het lichaam verlaten. Dit proces wordt ultrafiltratie genoemd en gebeurt op basis van een osmotische gradiënt. In de meeste gevallen wordt suiker (glucose) of lange suikerketens (icodextrine) gebruikt om de osmotische gradiënt te verkrijgen. Naast glucose bevat dialyse vloeistof een buffer om de zuurgraad van het lichaam op peil te houden. De duur en efficiëntie van deze behandeling is sterk afhankelijk van de kwaliteit van het buikvlies (peritoneum). We weten dat juist de samenstelling van dialyse vloeistof ook schadelijk kan zijn voor het peritoneum. Daarom zijn er verschillende soorten dialysevloeistoffen ontwikkeld waarvan de gedachte is dat ze een minder schadelijke werking hebben op het peritoneum en meer passend zijn bij de lichaamseigen eigenschappen van het lichaam (biocompatibel).

Het belangrijkste doel van dit proefschrift is het onderzoek naar de wijze waarop de schade aan het peritoneum ontstaat tijdens het prille begin van de PD behandeling bij gebruik van verschillende dialyse vloeistoffen vanaf de plaatsing van de katheter en de weken daarna, en of het zin heeft voor patiënten die reeds met peritoneale dialyseren, om over te gaan van de ene op de andere, meer biocompatibele dialysevloeistof. Naast veranderingen aan de samenstelling van het vloeistof bestaat de hypothese dat het mogelijk zou kunnen zijn om met behulp van medicatie de kwaliteit van het peritoneum zo optimaal mogelijk te houden. In dit kader werd onderzocht of vitamine D een gunstig effect kan hebben op het peritoneum.

In **hoofdstuk 1** wordt een overzicht gegeven van de studies uitgevoerd buiten het lichaam, met dieren en met mensen die de afgelopen decennia inzicht hebben gegeven

in de anatomie van het peritoneum en de processen die plaats vinden in de buikholte ten tijde van peritoneale dialyse. Door de jaren heen hebben verbeteringen van deze behandeling plaatsgevonden die hebben geleid tot vergelijkbare en zelfs betere overleving dan in het geval van behandeling met hemodialyse. Helaas zijn er nog wel gevaren verbonden aan peritoneale dialyse. Een van de bedreigingen van de integriteit van het peritoneum blijkt voort te komen uit de samenstelling van dialysevloeistoffen. De aanwezigheid van glucose, glucose afbraakproducten, zuurgraad en de hoeveelheid vloeistof kan een reactie veroorzaken van het peritoneum. Deze reactie bestaat uit het activeren van ontstekingscellen (inflammatie), verdikking van het peritoneum (fibrose) en de ontwikkeling van nieuwe bloedvaten (neoangiogenese). In dierstudies blijkt ook de aanwezigheid van een katheter in de vrije buikholte van invloed te zijn op deze effecten. Een manier om de mate van activiteit van deze processen te meten is de bepaling van ontstekingscellen, cytokines en zogenaamde biomarkers in de verontreinigde dialysevloeistof (effluent). Belangrijke voorbeelden hiervan zijn respectievelijk leucocyten, interleukines, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), hyaluronzuur (HA), vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor β 1 (TGF β -1) en cancer antigen-125 (CA-125). Door de eerder genoemde reactie van het peritoneum kan een situatie ontstaan waarin minder afvoer van afvalstoffen en overtollig vocht plaatsvindt en dus ophoping hiervan in het lichaam. In een dergelijke situatie is peritoneale dialyse niet meer mogelijk en zal worden overgegaan op hemodialyse. Deze kennis heeft geleid tot de ontwikkeling van biocompatibele dialysevloeistoffen. Deze vloeistoffen bevatten glucose, maar een alternatieve wijze van steriliseren leidt tot minder afbraakproducten van glucose en gebruik van een andere buffer resulteert in een hogere, meer lichaamseigene zuurgraad (minder zuur). Uit het overzicht in dit hoofdstuk blijkt dat met name in de studies uitgevoerd buiten het lichaam, dierstudies en relatief korte humane studies de biocompatibele vloeistoffen een gunstiger effect lijken te hebben. Echter, tot op heden is het nog niet gelukt om voldoende kwalitatief hoogstaande lang lopende onderzoeken op te zetten die de conventionele dialysevloeistoffen vergelijken met de nieuwere biocompatibele vloeistoffen op relevante uitkomstmaten zoals de kans op (peritonitis) buikvliesontsteking, rest urine productie, peritoneale transport karakteristieken en overleving.

In **hoofdstuk 2 en 3** werd onderzocht hoe het peritoneum van startende PD patiënten reageert op de plaatsing van (een lichaamsvreemde) katheter en het eerste contact met dialysevloeistof tot en met de eerste zes weken van de behandeling. Dit werd onderzocht bij gebruik van zowel conventionele als biocompatibele dialyse vloeistoffen. Uit dit onderzoek blijkt dat in de buikholte het peritoneum na plaatsing van de katheter direct een aanmerkelijke reactie ontstaat met hoge waarden van ontstekingscellen, cytokines en biomarkers. Deze reactie wordt versterkt na het inlopen van dialysevloeistof in de buikholte. Opvallend is dat er geen verschil is in de reactie van het peritoneum bij gebruik van conventionele of biocompatibele vloeistof. Voorts toont dit onderzoek dat de restnierfunctie daalde na starten van PD met de conventionele vloeistof en een

minder snelle doorlaatbaarheid voor het stofje creatinine bij gebruik van biocompatibele vloeistoffen 6 weken na start dialyse. Deze laatste bevinding zou kunnen wijzen op een beter herstel van het peritoneum.

In **hoofdstuk 4** werd in een cohort bestaande PD patiënten onderzocht wat het effect is van het overstappen van conventionele dialyse vloeistof naar biocompatibele vloeistof vergeleken met patiënten die deze overstap niet maken. Het cohort werd derhalve in 2 groepen verdeeld tijdens een gerandomiseerd klinisch onderzoek, uitgevoerd in meerdere medische centra, waarbij de patiënten gedurende 2 jaar werden vervolgd. Na 2 jaar was er geen verschil in restnierfunctie tussen de groepen maar de achteruitgang in ultrafiltratie tijdens de peritoneale equilibrium test (PET) was minder in de groep die biocompatibele vloeistof gebruikten. Daarnaast kwam peritonitis minder vaak voor in deze groep. Andere uitkomstmaten zoals de functie van het peritoneum en de mate van inflammatie markers en biomarkers waren niet verschillend tussen de 2 groepen.

Naast ontwikkeling van biocompatibele dialyse vloeistoffen is ook veel onderzoek gedaan naar potentiële medicamenteuze toevoegingen die schade aan het peritoneum zouden kunnen doen verminderen. In **hoofdstuk 5** wordt een overzicht gegeven van studies verricht met verschillende farmacologische mediators. De rationale achter hun gebruik en gevonden effecten op het peritoneum worden beschreven. Een middel dat speciale aandacht heeft in dit proefschrift is Vitamine D. Mensen krijgen vitamine D binnen via zonlicht op de huid en door middel van het eten van bepaalde voedingsmiddelen zoals vette vis, eigeel en zuivelproducten waar vitamine D aan wordt toegevoegd. Om dit vitamine D werkzaam te maken dient het geactiveerd te worden hetgeen bij gezonde mensen in de nieren plaatsvindt. Patiënten met nierfalen worden daarom behandeld met actief vitamine D. Klassieke eigenschappen van vitamine D betreft het regelen van de bot- en mineraalhuishouding. Vitamine D blijkt echter ook een rol te spelen in anti-inflammatoire, anti-fibrotische en anti-neoangiogenetische processen hetgeen voordelig zou kunnen werken op het peritoneaal membraan van PD patiënten. In **hoofdstuk 6** wordt een dierenstudie beschreven met ratten die PD ondergingen waarbij we de effecten van toediening van een actieve vorm van vitamine D, paricalcitol, vergeleken met ratten die dit middel niet kregen. De ratten die paricalcitol hadden gekregen hadden meer ultrafiltratie capaciteit, minder fibrose en minder vaatnieuwvorming. Ook de hoogte van inflammatie marker IL-5 was lager in deze groep. Deze resultaten waren de basis voor de vertaalslag naar een humane studie. De studie in **hoofdstuk 7** beschrijft een gerandomiseerd klinisch pilot-onderzoek, waarbij we de patiënten 6 maanden volgden. Het doel van dit onderzoek was het verzamelen van klinisch relevante data in een vergelijking van twee vormen actief vitamine D, paricalcitol en calcitriol, om een eventueel groter klinisch onderzoek te rechtvaardigen. We zagen geen verschil tussen de twee vormen van vitamine D met betrekking tot transport karakteristieken van afvalstoffen en overtollig vocht over het peritoneum. Opvallend was wel dat in beide groepen geen peritonitis werd gerapporteerd gedurende de studie hetgeen geïnterpreteerd zou kunnen worden als een gunstig effect op het afweersysteem in de buikholte maar aangezien dit niet een

pre-gedetermineerd eindpunt was aan het begin van de studie, dient deze bevinding met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd. In **hoofdstuk 8** werd onderzocht of het gebrek aan een duidelijker effect op transport karakteristieken van vitamine D op het peritoneum, werd veroorzaakt door een verlies van vitamine D via het peritoneum. In deze studie werd vitamine D gemeten in de effluenten van de patiënten die hadden deelgenomen aan de studie in hoofdstuk 7. Er bleek inderdaad $25(\text{OH})\text{D}_3$ in effluent van patiënten te zitten maar de hoeveelheden leiden niet tot een systemisch tekort hetgeen voor de patiënt en behandelaar een belangrijke bevinding is. In **hoofdstuk 9** worden de resultaten van de studies in dit proefschrift samengevat en bediscussieerd.

Het beschreven onderzoek in dit proefschrift betreft een poging om kennis toe te voegen aan de reeds bestaande wetenschap met als doel het verder verbeteren van de therapie peritoneale dialyse. Binnen PD onderzoek bestaat een gebrek aan hoogstaand klinisch onderzoek met voldoende patiënten die over een langere periode worden vervolgd en vervolgens resulteren in antwoorden op klinisch relevante vragen. Aan de vraag of biocompatibele vloeistoffen beter zijn voor het behoud van het peritoneum wordt in dit proefschrift een bijdrage geleverd. De beschreven bevindingen tonen in ieder geval geen toename van schade en mogelijk een gunstig effect op ultrafiltratie en het voorkomen van peritonitis. Overtuigend en onomstotelijk bewijs in voordeel van biocompatibele vloeistoffen is niet verkregen. Mogelijk is dit deels het gevolg van de gekozen onderzoeksopzet en ondanks de relatief lange vervolg periode toch kleine groepen onderzochte patiënten. Vitamine D als farmacologisch additief ter bescherming van het peritoneum ziet er in de preklinische situatie veel belovend uit. Echter in de humane studie zien we geen belangrijke effecten, behoudens een opvallende afwezigheid van peritonitis bij gebruik van actief vitamine D. Ook hier is het mogelijk dat een gunstig effect van vitamine D wellicht pas zichtbaar is in grotere groepen patiënten en gedurende een langere onderzoeksperiode. Duidelijk is wel dat de processen die zich afspelen in de buikholte tijdens peritoneale dialyse complex zijn met veel onderlinge samenhang en dat verbeteringen waarschijnlijk zich dienen te richten, niet op 1 proces maar op meerdere processen. Daarmee gepaard zullen we waarschijnlijk in de toekomst ons voor voorspellende biomarkers over de vitaliteit van het peritoneum niet moeten richten op individuele markers maar op combinaties van markers. Samenwerking van onderzoeksgroepen binnen de PD gemeenschap is van cruciaal belang voor het tot stand komen van deze onderzoeken met als doel patiënten langer te kunnen behandelen met peritoneale dialyse als nierfunctie vervangende behandeling.