



Samenvatting proefschrift W.Y. van der Plas

“End-stage renal disease related hyperparathyroidism: towards a patient-tailored journey”

**Promotie: 3 februari 2021
Rijksuniversiteit Groningen**

Promotor:
Prof. dr. M.H. de Borst
Prof. dr. G.M. van Dam

Copromotor:
Dr. S. Kruijff
Dr. A.F. Engelsman

Wereldwijd lijden 850 miljoen mensen aan chronische nierschade. Eén op de 100 mensen met chronische nierschade ontwikkelt uiteindelijk eindstadium nierfalen. In dit stadium werken de nieren onvoldoende, waardoor de patiënt nierfunctievervangende behandeling behoeft. Nierfunctievervangende therapie omvat hemodialyse, peritoneale dialyse en niertransplantatie. Het aantal patiënten dat nierfunctievervangende therapie nodig heeft in Nederland is de afgelopen jaren met 137% gestegen. In 2018 ontvingen 17.657 Nederlanders nierfunctievervangende therapie. Helaas gaat eindstadium nierfalen gepaard met een breed scala aan complicaties en bijwerkingen. Hyperparathyreoïdie is een veelvoorkomende aandoening die optreedt als secundair gevolg van eindstadium nierfalen. In het Engels wordt deze aandoening end-stage renal disease related hyperparathyroidism genoemd, afgekort ESRD-related HPT. Daarom zal in de Nederlandse samenvatting van dit proefschrift hyperparathyreoïdie gerelateerd aan eindstadium nierfalen afgekort worden als ESRD-gerelateerde HPT. Er zijn verschillende behandelmogelijkheden voor patiënten met ESRD-gerelateerde HPT, waaronder vitamine D analogen, fosfaatbinders, calcimimetica en chirurgische verwijdering van de bijnieren (parathyreoïdectomie). In de afgelopen jaren is het behandelalgoritme van patiënten met ESRD-gerelateerde HPT aanzienlijk veranderd. Hoofdstuk 1 van dit proefschrift geeft een algemene introductie over ESRD-gerelateerde HPT en schetst de probleemstelling van dit proefschrift. Het doel van dit proefschrift is het leveren van wetenschappelijk onderbouwde aanbevelingen voor de behandeling van patiënten met nierfalen en de daaraan gerelateerde hyperparathyreoïdie (ESRD-gerelateerde HPT). Deel I: Hyperparathyreoïdie gerelateerd aan eindstadium nierfalen
In hoofdstuk 2 van dit proefschrift geven we een overzicht van de pathofysiologie, klinische presentatie, benodigde diagnostiek, en de indicatie, strategieën en



uitkomsten van de beschikbare behandelopties voor patiënten met ESRD-gerelateerde HPT. We onderzochten in hoofdstuk 3 de invloed van verstoringen in de calciumfosfaat homeostase op de overleving van het niertransplantaat en van de patiënt. Zowel patiënten met fosfaatwaarden boven als onder de referentiewaarde hadden een significant verhoogd risico op transplantaatfalen (gecorrigeerd voor overlijden) ten opzichte van patiënten met fosfaatwaarden binnen het referentieberoek. Daarnaast bleek dat patiënten met hypercalciëmie en hyperfosfatemie ook een verhoogd mortaliteitsrisico hadden ten opzichte van respectievelijk patiënten met normocalciëmie en normofosfatemie.

Deel 2: Chirurgische behandeling van hyperparathyreoïdie gerelateerd aan eindstadium nierfalen

In hoofdstuk 4 onderzochten we de veiligheid en effectiviteit van parathyreoïdectomie in 187 dialyse- en niertransplantatiepatiënten in vier academische ziekenhuizen in Nederland. Geen van de geopereerde patiënten overleed binnen 30 dagen postoperatief en ook het postoperatieve complicatierisico bleek laag. De mediane serum PTH-concentratie daalde met 93% en de gemiddelde serum calcium en fosfaatconcentraties daalden tot binnen het referentieberoek. We gebruikten daarom voor hoofdstuk 5 patiëntgegevens verzameld door de Dutch Hyperparathyroidism Study Group (DHSG) om de invloed van het moment van parathyreoïdectomie in de tijd – voor of na niertransplantatie – op de functie van de donornier te onderzoeken. Middels dit multicenteronderzoek hebben we laten zien dat er geen significant verschil in nierfunctie was tussen de patiënten die een parathyreoïdectomie ondergingen voorafgaand aan de niertransplantatie, in vergelijking met patiënten die een parathyreoïdectomie ondergingen na de niertransplantatie.

We onderzochten in hoofdstuk 6 of er een verschil was in de verschillende operatieve benaderingen en het effect op kwaliteit van leven. In samenwerking met de Universiteit van Sao Paulo (Brazilië) bestudeerden we het effect van de drie verschillende operatieve benaderingen op kwaliteit van leven in 69 dialysepatiënten in een gerandomiseerd onderzoek. Er bleek geen significant verschil te zijn in de postoperatieve kwaliteit van leven tussen patiënten verschillende typen parathyreoïdectomie.

hoofdstuk 7 rapporteren we de chirurgische en biochemische uitkomsten van drie chirurgische strategieën: beperkte parathyreoïdectomie (“limited PTx”: <3 bijschildklieren verwijderd), subtotale PTx (3-3.5 bijschildklieren verwijderd) en totale parathyreoïdectomie (4 bijschildklieren verwijderd).

Deel III: Evaluatie van de rol van parathyreoïdectomie en calcimimetica in een veranderend behandelingsperk van hyperparathyreoïdie gerelateerd aan eindstadium nierfalen

Wat de invloed is van zowel cinacalcet als parathyreoïdectomie op de kwaliteit van leven van deze patiëntengroep onderzochten we in hoofdstuk 8, middels literatuuronderzoek. Vijf studies lieten ten opzichte van preoperatieve metingen significante verbetering zien van de kwaliteit van leven van patiënten die een parathyreoïdectomie ondergingen. Geen van de studies die het effect van cinacalcet op kwaliteit van leven onderzochten, toonden significante verbetering aan. Hoofdstuk 9 beschrijft het verschil tussen parathyreoïdectomie en



cinacalcet op het gebied van overleving van het niertransplantaat en van de patiënt. Er bleek geen verschil te zijn in de overleving van het niertransplantaat bij de patiënten die een niertransplantatie ondergingen. Daarnaast zagen wij ook geen verschil in de totale overleving van de twee groepen patiënten. Wel observeerden we significant meer ernstige complicaties na niertransplantatie in de groep patiënten die cinacalcet kreeg ten opzichte van patiënten die reeds een parathyreoïdectomie hadden ondergaan.

In hoofdstuk 10 vergeleken we patiënten die een parathyreoïdectomie ondergingen voorafgaand aan de introductie van cinacalcet in 2004 met patiënten die na dit jaartal werden geopereerd. Patiënten in de laatstgenoemde groep werden gemiddeld bijna 2 jaar later geopereerd in vergelijking met patiënten die voor 2004 geopereerd werden. De preoperatieve serum PTH-waarden waren, ondanks cinacalcet gebruik in de geopereerde groep na 2004, niet significant verschillend. Dit betekent dat patiënten in het cinacalcet tijdperk gemiddeld 2 jaar langer worden blootgesteld aan de hyperparathyreoïdie en de daaraan verbonden consequenties ten opzichte van voor de introductie van cinacalcet. Wij herhaalden daarom het onderzoek beschreven in hoofdstuk 10, waarbij we een derde vergelijkingsgroep toevoegden: de patiënten die geopereerd werden na 2015 (hoofdstuk 11). Het aantal patiënten dat voor chirurgie verwezen werd, nam duidelijk af na 2007 en steeg snel na de publicatie van de EVOLVE-trial. Ondanks cinacalcetgebruik zagen we ook een significante stijging van preoperatieve PTH-waarden. In hoofdstuk 12 uiten we onze zorgen over het behandelalgoritme van ESRD-gerelateerde HPT dat aan het veranderen is zonder wetenschappelijk bewijs. Parathyreoïdectomie, ondanks het feit dat het een invasieve procedure is, een veilige ingreep in deze kwetsbare patiëntengroep, zoals we aantonen in hoofdstuk 4 van dit proefschrift.

Toekomstperspectieven

Met het toenemende aantal patiënten dat lijdt aan eindstadium nierfalen, zal het een uitdaging blijven om hyperparathyreoïdie te behandelen. Omdat de patiënt met nierfalen door voortschrijdende stadia van chronische nierziekte gaat, inclusief de mogelijkheid tot niertransplantatie, kunnen verschillende behandelmodaliteiten voor hyperparathyreoïdie geschikt zijn. Op basis van de resultaten van dit proefschrift, dat zich richt op het verbeteren van patiënt-specifieke besluitvorming, stellen wij een behandelalgoritme voor de hyperparathyreoïdie, zowel voor dialysepatiënten als voor patiënten die een niertransplantatie hebben ondergaan. In de afgelopen jaren is de gemiddelde wachttijd voor een niertransplantatie voor patiënten met nierfalen aanzienlijk afgenomen (gemiddeld 4.2 jaar in 2005 tot 2.6 jaar in 2016) en het aandeel preëemptieve transplantaties is in tien jaar tijd verdubbeld. Dialyseuduur is een belangrijke bepalende factor voor de ernst van hyperparathyreoïdie na niertransplantatie. Voor patiënten die een niertransplantatie zullen ontvangen, zal hyperparathyreoïdie daarom een probleem worden van meer tijdelijke aard. Hiermee verandert het doel van de behandeling van hyperparathyreoïdie bij nierdialysepatiënten van directe genezing naar een overbruggingsstrategie. Voor deze patiënten zullen calcimimetica, inclusief de nieuwe geneesmiddelen etelcalcetide en evocalcet, een belangrijke tijdelijke rol gaan spelen. We adviseren parathyreoïdectomie in deze fase te reserveren voor dialysepatiënten met hardnekkige



hyperparathyreoïdie die niet reageren op calcimimetica en transplantatiepatiënten bij wie de hyperparathyreoïdie niet spontaan geneest. Voor dialysepatiënten die (op korte termijn) niet in aanmerking komen voor een niertransplantatie en een ernstige vorm van hyperparathyreoïdie ontwikkelen, is parathyreoïdectomie een veilige en effectieve en de beste mogelijkheid. De chirurgische strategie zal mogelijk wel veranderen in de toekomst naar een minder agressieve benadering. Factoren zoals de ernst van de ziekte, operabiliteit, en comorbiditeit kunnen uiteraard ook de patiënt en de behandelend arts doen besluiten om conventionele therapie toe te passen in dit stadium. Tot op heden geniet parathyreoïdectomie de voorkeur bij aanhoudende hyperparathyreoïdie na niertransplantatie.

Conclusie

De complexiteit van hyperparathyreoïdie als gevolg van eindstadium nierfalen vereist een patiënt-specifieke en multidisciplinaire aanpak waarbij rekening gehouden moet worden met vele beïnvloedende factoren. Voortdurende samenwerking tussen nefrologen, endocrien chirurgen en transplantatiechirurgen zal leiden tot een verbeterd en op de individuele patiënt afgestemd behandelalgoritme. Factoren als kwaliteit van leven, de voorkeur van de patiënt, transplantaatfunctie, risico op cardiovasculaire complicaties en overleving zouden het debat moeten drijven over de optimale behandeling van de individuele patiënt in plaats van biochemische waarden met onbekende klinische relevantie.