

# New developments in peritoneal dialysis

## Citation for published version (APA):

Crossen, T. T. (2012). *New developments in peritoneal dialysis*. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20120329tc>

## Document status and date:

Published: 01/01/2012

## DOI:

[10.26481/dis.20120329tc](https://doi.org/10.26481/dis.20120329tc)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Chapter 10

**General discussion and summary**



## Discussion

Peritoneal dialysis (PD) is a commonly used modality of renal replacement therapy besides hemodialysis and renal transplantation. PD is based upon the removal of excess of waste products and water using the peritoneal membrane as a semi-permeable dialysis filter. Through an abdominal catheter sterile dialysis solutions are installed in and drained from the peritoneal cavity in repeated cycles. Excess of fluid is removed (ultrafiltered) by an osmotic gradient induced by glucose in the dialysis solutions, whereas removal of solutes is based on diffusion and convection over the membrane.

Long-term PD may be complicated by an impaired functioning of the peritoneal membrane, especially with regard to fluid removal, which may be hampered by rapid transport of glucose from the dialysis solution into the capillaries of the peritoneal membrane, leading to rapid dissipation of the osmotic gradient. Regular monitoring of the functional status of the peritoneal membrane transport during follow-up is pivotal for optimal prescription of dialysis solutions. Several relevant aspects regarding the monitoring of peritoneal transport properties are addressed in the first part of the thesis.

The second part focuses on factors regarding the treatment prescription of PD, for which various choices are available. The first regards the prescription of PD modalities, which is most commonly a choice between continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), by which the cycles of drainage and installation of the dialysis solutions are performed manually by the patient, and automated peritoneal dialysis (APD), by which these cycles are performed automatically. Patient preference, but also potential differences in fluid and sodium removal, as well as risk of peritonitis are important factors in treatment decisions regarding the prescription of these modalities. However, more data are needed in order to help the patient and the treatment team in a rational choice for either modality. The same holds true for the prescription of dialysis solutions. Recently, new solutions have become available with a lower concentration of glucose degradation products (GDP) as compared to conventional dialysis solutions. This might result in an improved biocompatibility and lower formation of advanced glycation end-products (AGE), which might in turn improve the membrane integrity for the long-term. However, the evidence of the potential beneficial effects of these novel peritoneal solutions on the peritoneal membrane is still increasing.

The third part of this thesis focuses on the use of PD in emerging indications, notably treatment-resistant congestive heart failure complicated by a severe renal insufficiency. Worldwide there is an increasing incidence and prevalence of patients with heart failure due to a growing number of cardiovascular compromised patients due to risk factors as ageing, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and nicotine abus, but also to the higher survival rates

after cardiac incidents due to continuous development of new medications and better treatment techniques. Heart failure is a progressive disease and with the progress of the disease hospitalizations become usually frequent. PD is a simple choice for daily ultrafiltration. Due to the gradual and continuous fluid removal with PD, the use of this technique for hypervolemic treatment-resistant congestive heart failure would appear a rational option for the long-term treatment. Other arguments for PD in this indication are the hemodynamic instability during hemodialysis and the impact of an arteriovenous fistula on the cardiac performance. However, at the moment only limited data are available on the clinical effects of PD on functional status, quality of life, and factors such as hospitalization in this patient group.

## Monitoring of peritoneal transport

Monitoring of the peritoneal membrane function is of utmost importance during the follow-up of PD patients. In everyday practice, a standardized 4-hour peritoneal equilibration test (PET) with a 3.86%/4.25% glucose solution is performed to measure the dialysate-to-plasma ratio (D/P) of creatinine and the dialysate-to-initial-dialysate ratio ( $D_t/D_0$ ) of glucose at the end of the test for monitoring small solute transport<sup>1</sup>. The ultrafiltration volume is also measured to detect ultrafiltration failure, defined as an ultrafiltration volume of less than 400 ml after a 4-hour PET with a 3.86%/4.25% glucose solution. Ultrafiltration failure often associated with high transport rate of small solutes due to peritoneal membrane damage and neovascularisation in the peritoneal membrane.

Since the introduction of the PET by Twardowski *et al.* in 1987<sup>2</sup>, it is a very commonly used test in daily practice, but there are still some issues remaining. One issue concerns the preceding dwell. In 2001, the International Society of Peritoneal Dialysis proposed to perform a standardized PET with a 3.86%/4.25% glucose solution instead of a 2.27%/2.5% glucose solution<sup>1</sup>. A test with a 3.86%/4.25% glucose solution provides better information on ultrafiltration failure. Part of the standardization of the PET was that it had to be preceded by a long dwell of 8 to 12 hours with the same hyperosmotic glucose solution. This standardized PET was originally developed for patients treated with CAPD. However, with the increasing use of APD, the test is also commonly used for monitoring of the functional status of the peritoneal membrane in APD. Due to the frequent exchanges during night-time, the dwell times in APD are usually 1.5 to 3 hours. Consequently, the preceding dwell times before performance of the PET are significantly shorter in APD than in CAPD. The question arises whether the preceding dwells indeed have a significant influence on the results of the PET, as the continuation of the daily

prescription of APD treatment would be more convenient for the patient. However, from a theoretical point of view, differences in ultrafiltration during the preceding dwell might influence ultrafiltration during the PET due to effects on volume status<sup>3</sup>. In *chapter 2* this issue was investigated. In a study on 13 patients, the net ultrafiltration, small solute transport, sodium sieving and solute transport between a PET preceded by a long night dwell and one preceded by short dwells were compared. The preceding dwell time did not influence the results of the PET, indicating that the duration of the preceding dwell has no/little effect on the interpretation of the PET results and suggesting that the standard treatment prescription in APD could be continued.

In the future, the effect of icodextrin as preceding dwell instead of 3.86%/4.25% glucose solution on the results of a standardized PET could be investigated in CAPD.

Whereas the PET provides invaluable information in monitoring PD treatment, it may be insufficiently sensitive for monitoring subtle changes in peritoneal membrane transport. For example, the standardized 4-hour PET does not provide information on free water clearance and as such, no information on the free water transport rate through the ultrasmall pores or aquaporin-1 channels in the peritoneal capillaries. However, a loss of free water clearance may be an early warning sign for the development of peritoneal sclerosis or ultrafiltration failure in long-term PD<sup>4</sup>. The mini-PET was developed by La Milia *et al.* in order to calculate the free water transport through the aquaporin channels and is based on the sodium kinetics of peritoneal membrane transport<sup>5</sup>. With a healthy peritoneal membrane, 35-45% of the total ultrafiltration volume after one hour occurs through the ultrasmall pores, leading to a temporary decrease in the dialysate sodium concentration through dilution by water present by free water transport, and consequently to a decrease of the ratio between dialysate and plasma sodium<sup>6</sup>. This is known as sodium sieving and indicates adequate free water transport. The maximum dip in dialysate sodium is often reached after one hour induced by the hypertonic glucose solution<sup>7</sup>. The mini-PET of La Milia *et al.* requires drainage of the peritoneal cavity after 1-hour to measure the ultrafiltration volume and calculate the free water transport through the aquaporin channels.

In order to assess also the free water transport, basically 2 PETs should be performed, which is not convenient for the patient or the dialysis staff. In *chapter 3*, it was investigated whether a combination of the standardized and the mini-PET would lead to compatible results as the standard approach. In 10 patients two standardized PETs of 4 hours were performed with a 3.86% glucose solution. One PET was performed with a temporary drainage of the intraperitoneal cavity after 1 hour to determine the ultrafiltration volume at that time by weighing. After taking a dialysate sample, the drained volume was reinfused and left for another 3 hours. No differences were found for net

ultrafiltration and small solute transport compared with the standardized PET without drainage. This suggests that a combination of the mini-PET and standardized PET is indeed feasible. In the new national guideline for monitoring PD treatment by the National Federation of Nephrology in the Netherlands, it is advised to measure the free water transport during the PET.

## Treatment prescription in peritoneal dialysis

In this part of the thesis two aspects of PD treatment were investigated. The first aspect concerned a comparison between APD and CAPD, and the second the use of peritoneal fluids with low concentrations of GDP. Possible advantages of the use of APD, apart from the convenience for the patient, are the reduction in disconnection procedures, possibly leading to a reduced risk of peritonitis, and the possibility for shorter dwell periods, which may be especially indicated for patients with a high transport capacity of the peritoneal membrane. However, in patients with a low transport rate of the peritoneal membrane, more rapid exchanges might lead to an increase in sodium sieving, in turn resulting in an increase in plasma sodium, thirst, and finally overhydration. Overhydration could lead to an increased risk for cardiovascular death, especially in anuric patients<sup>8,9</sup>. Moreover, a faster decline in residual renal function (RRF) has been observed with APD treatment in some studies. Some studies showed a higher incidence in hypertension with APD, while others did not<sup>10-14</sup>. As discussed in the introduction, data on the literature on peritonitis rate and technique survival between APD and CAPD are inconclusive as well<sup>15-21</sup>.

In *chapter 4*, a comparison between APD and CAPD was performed in a large database in collaboration with the Renal Research Institute in New York. In this chapter, treatment survival was higher in APD versus CAPD treated patients, with no differences in blood pressure control, peritonitis rate and decline in RRF. The difference in technique survival between CAPD and APD is in agreement with the US Baxter database report<sup>22</sup>, but are at variance with the NECOSAD and ANTZAS databases in which no difference in technique survival was observed<sup>23,24</sup>. The reason for the differences in technique survival between both modalities observed in *chapter 4*, which are unlikely to be due to differences in infectious complications, could not be deduced definitely from the present data. It cannot be excluded that patient or physician preference, which was not recorded, might play a role in this aspect. Given the magnitude of the database, the data in the *chapter 4* add to the literature given the ongoing controversy on this subject. However, for more definite proof, large randomized trials on this subject would be needed, given the fact that available randomized trials are inconclusive as yet given the small number of patients included<sup>25</sup>.

Importantly, in the study in *chapter 4* no difference in blood pressure control were observed between APD and CAPD patients, although no detailed data on volume status were available.

This aspect was addressed in more detail in *chapter 5*. Overhydration is still a major problem in PD patients, 25% of patients being defined as severely overhydrated according to bioimpedance techniques in a recent European observational study<sup>26</sup>.

In chapter 5, volume status and blood pressure control were compared between CAPD and APD patients in a cross-sectional study, using bioimpedance techniques and biochemical markers, as well as ambulatory blood pressure measurements. Despite a tendency to higher sodium removal in CAPD, no differences in volume status or blood pressure regulation were observed between APD and CAPD treatment. This is in agreement with the data of Davison *et al.*, who also did not observe differences in volume control between CAPD and APD patients despite a lower sodium removal in patients treated with the latter treatment modality<sup>27</sup>. In the study of van Biesen, even a tendency to a lower corrected extracellular volume was observed in APD patients<sup>26</sup>. Why the tendency towards a reduced sodium removal does not translate in impaired volume control remains enigmatic. However, overhydration in PD patients is multifactorially determined, important factors being fluid and sodium intake, peritoneal transport ratio, prescription of polyglucose solutions versus standard glucose solutions, as well as residual diureses<sup>26,28,29</sup>.

Drawbacks of the studies in the present thesis, but also of other studies in the literature is that no clear separation in different groups according to peritoneal transport status could be made, in chapter 4 due to a lack of information on PET test in the database, in chapter 5 due to the relatively small sample size. Therefore, more detailed studies are still needed to definitely address the drawbacks and advantages of APD and CAPD in different patient categories, separated according to peritoneal membrane status.

Apart from the treatment modality, also the prescription of the PD fluids may have important effects on PD treatment. Glucose degradation products (GDP) may have a direct effect on the long-term integrity of the peritoneal membrane, for instance by an effect on the production of AGE, which may contribute to damage of the peritoneal membrane, possibly mediated by RAGE expression and NFkappaB binding activity<sup>30</sup>. The formation of AGEs such as N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)lysine (CML) and N<sup>ε</sup>-(carboxyethyl)lysine (CEL) may be stimulated by GDP products such as methylglyoxal and glyoxal. Also residual renal function has a pronounced effect on the concentration of AGE products such as CML, as shown previously<sup>31</sup>. Treatment with low GDP fluids might be more biocompatible for the peritoneal membrane, and lead to a lesser



formation of AGE products as compared to standard glucose solutions. However, comparative data on AGE formation between standard and low GDP solutions are limited. In a randomized study, described in *chapter 6*, the concentrations of the AGE products CML and CEL were compared between standard and low GDP solutions. Effluent levels of CEL declined with the use of low GDP solutions. However, the change in CML, which was more strongly related to RRF, was less pronounced with the use of low GDP solutions, suggesting different pathways in the formation of these products. The results of this study suggest that low GDP fluids may influence AGE levels in the peritoneal cavity. Whether this translates in increased levels of AGE in plasma was not addressed in the present study, but not unlikely given the significant relation between peritoneal and plasma levels of CML and CEL observed in a previous study<sup>31</sup> and the fact that in children treated with low GDP solutions, reduced systemic AGE products were observed<sup>32</sup>. Interestingly, recently a relation between tissue AGE levels and peritoneal glucose exposure was observed, which would be congruent with this hypothesis<sup>33</sup>. Given the possible relation between peritoneal and plasma AGE levels, it would be interesting to study potential differences in endothelial function between patients treated with low GDP and conventional solutions, given the fact that advanced oxidation products were associated with endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients<sup>34</sup>.

It should be noted that in the study reported in *chapter 5*, as well as in previous studies<sup>31</sup> a significant inverse relationship was observed between AGE products and residual renal function. Therefore, the synthesis of AGEs, which admittedly was not assessed directly in this study, is to be expected a multi-factorial process with probable an important role for the uremic milieu per se. Future studies are needed to focus on the effect of low GDP solutions on membrane integrity and technique survival.

## Peritoneal dialysis in heart failure

The last part of the thesis focused on the use of PD treatment in emerging indications, especially the use of PD in patients with treatment-resistant congestive heart failure complicated by progressive and potentially permanent chronic kidney disease, also known as the cardiorenal syndrome (CRS) type 2<sup>35</sup>. This concerns a very difficult to treat patient group with a very poor prognosis, frequent hospital admissions and high mortality. In *chapter 7*, a short review of the literature is given on the use of PD in congestive heart failure. Although in several studies, mostly case series concerning small patient groups (and retrospective), an improvement in functional status and a reduction in hospitalization rate was suggested. In general, median survival time was

between only 12 and 15 months. At the moment there are no comparative studies with continuous or isolated ultrafiltration techniques available.

In *chapter 8*, the results of a retrospective analysis on the experience in patients with CRS type 2 treated with PD are described. Data of 24 patients could be retrieved. Mean age at start was  $67 \pm 10$  years and mean GFR  $15.4 \pm 9.6$  ml/min. In patients who survived longer than the median survival time of 12 months, a reduction in hospitalization was observed. Age and diabetes, but not left ventricular ejection fraction, were suggested as prognostic poor factors for survival. The median survival rate is comparable to data from the literature<sup>25</sup>. This relatively poor outcome likely reflects the severity of the underlying cardiac disease, given the fact that in a study in patients with end-stage heart failure which were conservatively treated a 1-year mortality rate of 74% was observed<sup>37</sup>. In the retrospective analysis, no data on functional quality and quality of life were available. Nevertheless, these data are pivotal when prescribing a relatively complicated and invasive treatment to patients with a general dismal prognosis.

In *chapter 9* the results of a prospective observational study on the clinical outcome in 23 patients with CRS type 2, treated with either hemodialysis or peritoneal dialysis described. Mean age at start was  $66 \pm 21$  years, mean GFR  $14.6 \pm 12.1$  ml/min and mean Charlson's co-morbidity index  $4.9 \pm 2.1$ . After starting dialysis, the median estimated survival was 16 months, which was longer than expected according the mean Charlson's co-morbidity index at start, but patient survival was still highly variable. No differences were detected between PD and intermittent hemodialysis, but given the small sample size, no firm conclusions can be made in this regard. A recent observational study showed a higher mortality in incident dialysis patients with associated congestive heart failure following treatment with PD as compared to intermittent hemodialysis<sup>38</sup>. In this study, congestive heart failure was defined on clinical grounds only, whereas the primary cause of renal failure in this cohort was due to other causes than heart failure, most commonly renal vascular disease. Therefore, the patient population appears not to be comparable to that of the CRS type 2 patients in the present study, and extrapolation of the results of this to patients with CRS type 2 may be hazardous. Moreover, if defined on clinical grounds only, it may be difficult to differentiate between overhydration at the start of dialysis or associated cardiac disease.

Hospitalization time after start of dialysis was compared with the 2 years before start of dialysis. A significant reduction in hospitalization time was observed for cardiovascular causes, but not for all-causes. Moreover, an improvement of functional status and a tendency in improvement of quality of life was observed, but LVEF did not change during the follow-up period. Moreover, diuresis decreased significantly after 8 months of follow-up, but GFR remained stable.

The results of our studies suggest that renal replacement therapy may be a feasible therapy for a selected group of patients known with CRS type 2. However the number of technical complications associated with the dialysis therapy was relatively high in our population, and greater as compared to our “standard” dialysis population. Probably this might be due to the fact it concerns a sick and relatively old population with multiple co-morbidities, making the patients more prone for complications. Moreover, it should be recognized that patient selection for this indication remains difficult.

The outcome of our prospective study is in line with the results of the one other published prospective study performed by Sanchez *et al.*, in which 17 patients with CRS type 2 were treated with PD<sup>39</sup>. Mean age at start was  $64 \pm 9$  years, mean GFR 35 ml/min and mean Charlson’s co-morbidity index  $6.9 \pm 1.7$ . Despite the same mean age at start, but higher mean GFR and Charlson’s co-morbidity index than in our study, the mean survival was also 16 months. Drawbacks of our studies are the limited number of patients and the relative short follow-up period. In the future, more research is needed on this subject. Especially prospective randomized controlled studies with a larger study population should be performed to compare renal replacement therapy with optimal standardized treatment, and to define well the criteria for starting renal replacement therapy in patients with CRS type 2.

## References

1. Mujais S, Nolph K, Gokal R, Blake P, Burkart J, Coles G, Kawaguchi Y, Kawanishi H, Korbet S, Krediet R, Lindholm B, Oreopoulos D, Rippe B, Selgas R. Evaluation and management of ultrafiltration problems in peritoneal dialysis. International Society of Peritoneal Dialysis ad hoc committee on ultrafiltration management in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000;20(Suppl 4): S5-21.
2. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, Nielsen MP. Peritoneal equilibration test. *Periton Dial Bull* 1987;7:138-147.
3. Selby NM, Fialova J, Burton JO, McIntyre CW. The haemodynamic and metabolic effects of hypertonic-glucose and amino-acid-based peritoneal dialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:870-879.
4. Coester AM, Smit W, Struijk DG, Krediet RT. Peritoneal function in clinical practice: The importance of follow-up and its measurement in patients. Recommendations for patient information and measurement of peritoneal function. *NDT Plus* 2009;2:104-110.
5. La Milia V, Di Filippo S, Crepaldi M, Del Vecchio L, Dell'Oro C, Andrulli S, Locatelli F. Mini-peritoneal equilibration test: a simple and fast method to assess free water and small solute transport across the peritoneal membrane; *Kidney Int* 2005;68:840-846.
6. Zweers MM, Imholz AL, Struijk DG, Krediet RT. Correction of sodium sieving for diffusion from the circulation. *Adv Perit Dial* 1999;15:65-72.
7. Smit W, Struijk DG, Ho-Dac-Pannekeet MM, Krediet RT. Quantification of free water transport in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2004;66:849-854.
8. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, Meeus F, Borrás M, Riegel W, Divino Filho JC, Vonesh E, van Bree M; EAPOS Group. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: the European APD Outcome study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2948-2957.
9. Jansen MA, Termorshuizen F, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten E, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Predictors of survival in anuric peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2005;68:1199-1205.
10. Rodríguez-Carmona A, Fontán MP. Sodium removal in patients undergoing CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002;22:705-713.
11. Ortega O, Gallar P, Carreno A, Gutierrez M, Rodriguez I, Oliet A, Vigil A, Gimenez E: Peritoneal sodium mass removal in continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis: Influence on blood pressure control. *Am J Nephrol* 2001;21:189-193.
12. Boudville NC, Cordy P, Millman K, Fairbairn L, Sharma A, Lindsay R, Blake PG. Blood pressure, volume, and sodium control in an automated peritoneal dialysis population. *Perit Dial Int* 2007;27:537-543.
13. Ateş K, Nergizoğlu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Ertürk S, Duman N, Karatan O, Ertuğ AE. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:767-776.
14. Wang T, Waniewski J, Heimbürger O, Werynski A, Lindholm B. A quantitative analysis of sodium transport and removal during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1997;52:1609-1616.
15. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, Daly C, Vale L, Macleod AM. Automated vs continuous ambulatory peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2991-2998.
16. Holley JL, Bernardini J, Piraino B. Continuous cycling peritoneal dialysis is associated with lower rates of catheter infections than continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1990;16:133-136.
17. Piraino B, Sheth H. Peritonitis - does peritoneal dialysis modality make a difference? *Blood Purif* 2010;29:145-149.
18. Michels WM, Verduijn M, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT; for the NECOSAD Study Group. Similar Survival on Automated Peritoneal Dialysis and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis in a Large Prospective Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:943-949.
19. Badve SV, Hawley CM, McDonald SP, Mudge DW, Rosman JB, Brown FG, Johnson DW. Automated and continuous ambulatory peritoneal dialysis have similar outcomes. *Kidney Int* 2008;73:480-488.

20. Mujais S, Story K. Peritoneal dialysis in the US: evaluation of outcomes in contemporary cohorts. *Kidney Int Suppl* 2006;103:S21-26.
21. Sanchez AR, Madonia C, Rascon-Pacheco RA. Improved patient/technique survival and peritonitis rates in patients treated with automated peritoneal dialysis when compared to continuous ambulatory peritoneal dialysis in a Mexican PD center. *Kidney Int Suppl* 2008;108:S76-80.
22. Guo A, Mujais S. Patient and technique survival on peritoneal dialysis in the United States: evaluation in large incident cohorts. *Kidney Int Suppl* 2003;88:S3-12.
23. Michels WM, Verduijn M, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT; NECOSAD Study Group. Similar survival on automated peritoneal dialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a large prospective cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:943-949.
24. Ateş K, Nergizoğlu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Ertürk S, Duman N, Karatan O, Ertuğ AE. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:767-776.
25. Rabindranath KS, Adams J, Ali TZ, Daly C, Vale L, Macleod AM. Automated versus continuous ambulatory peritoneal dialysis: a systematic review of randomized controlled trials. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2991-2998.
26. Van Biesen W, Williams JD, Covic AC, Fan S, Claes K, Lichodziejewska-Niemierko M, Verger C, Steiger J, Schoder V, Wabel P, Gauly A, Himmele R; EuroBCM Study Group. Fluid status in peritoneal dialysis patients: the European Body Composition Monitoring (EuroBCM) study cohort. *PLoS One* 2011;6:e17148.
27. Davison SN, Jhangri GS, Jindal K, Pannu N. Comparison of volume overload with cycler-assisted versus continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1044-1050.
28. Konings CJ, Kooman JP, Schonck M, Gladziwa U, Wirtz J, van den Wall Bake AW, Gerlag PG, Hoorntje SJ, Wolters J, van der Sande FM, Leunissen KM. Effect of icodextrin on volume status, blood pressure and echocardiographic parameters: a randomized study. *Kidney Int* 2003;63:1556-1563.
29. Quan L, Xu Y, Luo SP, Wang L, LeBlanc D, Wang T. Negotiated care improves fluid status in diabetic peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2006;26:95-100.
30. Kihm LP, Wibisono D, Müller-Krebs S, Pfisterer F, Morath C, Gross ML, Morcos M, Seregin Y, Bierhaus A, Nawroth PP, Zeier M, Schwenger V. RAGE expression in the human peritoneal membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3302-3306.
31. Van de Kerkhof J, Schalkwijk CG, Konings CJ, Cheriex EC, van der Sande FM, Scheffer PG, ter Wee PM, Leunissen KM, Kooman JP. Nepsilon-(carboxymethyl)lysine, Nepsilon-(carboxyethyl)lysine and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in relation to peritoneal glucose prescription and residual renal function; a study in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:910-916.
32. Schmitt CP, von Heyl D, Rieger S, Arbeiter K, Bonzel KE, Fischbach M, Misselwitz J, Pieper AK, Schaefer F; for the Mid European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (MEPPS). Reduced systemic advanced glycation end products in children receiving peritoneal dialysis with low glucose degradation product content. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2038-2044.
33. McIntyre NJ, Chesterton LJ, John SG, Jefferies HJ, Burton JO, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. Tissue-advanced glycation end-product concentration in dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:51-55.
34. Kocak H, Gumuslu S, Sahin E, Ceken K, Gocmen YA, Yakupoglu G, Ersoy FF, Tuncer M. Advanced oxidative protein products are independently associated with endothelial function in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2009;14:273-280.
35. Ronco C, Chionh C, Haapio M, Anavekar NS, House A, Bellomo R. The cardiorenal syndrome. *Blood Purif* 2009;27:114-126.
36. Ryckelynck JP, Lobbedez T, Valette B, Le Goff C, Mazouz O, Levaltier B, Potier JC, Hurault de Ligny B. Peritoneal ultrafiltration and refractory congestive heart failure. *Adv Perit Dial* 1997;13:93-97.

37. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-1443.
38. Sens F, Schott-Pethelaz AM, Labeeuw M, Colin C, Villar E. Survival advantage of hemodialysis relative to peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease and congestive heart failure. *Kidney Int.* 2011 Jul 20. Epub ahead of print.
39. Sanchez JE, Ortega T, Rodríguez C, Díaz-Molina B, Martín M, Garcia-Cueto C, Vidau P, Gago E, Ortega F. Efficacy of peritoneal ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:605-610.



## **Samenvatting**





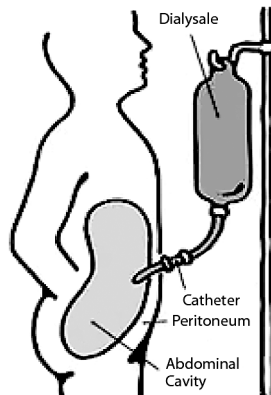
## Samenvatting

Dit proefschrift gaat over enkele nieuwe ontwikkelingen op het gebied van peritoneale dialyse. Eerst zal ik kort toelichten wat peritoneale dialyse is. Daarna zal ik uiteenzetten waar dit proefschrift over gaat.

### Wat is peritoneale dialyse?

De nier heeft verschillende belangrijke functies, onder andere het verwijderen van afvalstoffen en overtollig lichaamsvocht. Indien door de nieren onvoldoende afvalstoffen en/of water worden uitscheiden ('nierfalen'), is nierfunctievervangende behandeling noodzakelijk. Hiervoor bestaan drie mogelijkheden: hemodialyse, peritoneale dialyse en niertransplantatie. Bij hemodialyse wordt het bloed gezuiverd van afvalstoffen en overtollig vocht met behulp van een kunstnier. Bij peritoneale dialyse, ook wel buikvliessoeling genoemd, kunnen afvalstoffen en overtollig vocht via het buikvlies ('peritoneum') uit het lichaam worden verwijderd.

Het buikvlies bekleedt de buikholte en bedekt alle buikorganen. Het buikvlies zelf is bedekt met veel kleine bloedvaten ('capillairen') en kan daardoor functioneren als een semipermeabel membraan ('peritoneale membraan').



Figuur 1: Een patiënt die wordt behandeld met peritoneale dialyse.

Voor deze behandeling wordt in de buikholte van de patiënt een slangetje ('catheter') geplaatst, waarlangs meerdere malen per dag steriele vloeistof de buikholte kan in- en uitlopen (Figuur 1). Tussen de ingelopen steriele vloeistof en de bloedvaten van het buikvlies vindt uitwisseling van verschillende stoffes plaats. De overtollige hoeveelheid lichaamsvocht wordt verwijderd door middel

van een osmotische gradiënt geïnduceerd door de aanwezigheid van glucose in de dialysevloeistof ('ultrafiltratie'), waarbij verwijdering van afvalstoffen plaatsvindt op basis van diffusie en convectie over het buikvlies. Momenteel worden in Nederland ongeveer 1100 (18%) patiënten met nierfalen behandeld met peritoneale dialyse.

Langdurige behandeling met peritoneale dialyse kan worden gecompliceerd door achteruitgang van de kwaliteit van het buikvlies, waarbij in het bijzonder de vloeistofverwijdering wordt belemmerd door het snelle transport van glucose uit de dialysevloeistof naar de capillairen van het buikvlies, welke leidt tot een snelle daling van de osmotische gradiënt. Regelmatige monitoring van de kwaliteit van het transport over het buikvlies gedurende de behandeling is essentieel voor een optimaal behandelvoorschrift van de te gebruiken dialysevloeistoffen. In deel I van dit proefschrift worden verschillende aspecten betreffende de monitoring van het transport over het buikvlies beschreven.

Deel II handelt over verschillende factoren die van belang zijn voor het behandelvoorschrift bij peritoneale dialyse, waarbij verschillende mogelijkheden beschikbaar zijn. Eerst is gekeken naar de twee belangrijkste vormen van peritoneale dialyse; enerzijds de handmatige continue peritoneale dialyse ('CAPD'), waarbij alle vloeistofwisselingen handmatig worden uitgevoerd door de patiënt, en anderzijds de automatische peritoneale dialyse ('APD'), waarbij vloeistofwisselingen automatisch worden uitgevoerd met behulp van een machine. De voorkeur van de patiënt, maar ook mogelijke verschillen in water- en zout ('natrium') verwijdering, als ook het risico op een buikvliesontsteking ('peritonitis') zijn belangrijke factoren in de keuze van peritoneale dialyse.

Op dit moment is er meer onderzoek noodzakelijk om de patiënt en het behandelteam te helpen om een juiste keuze te kunnen maken tussen de twee genoemde vormen van peritoneale dialyse. Dit geldt ook voor het gebruik van de dialysevloeistoffen. Sinds enkele jaren zijn er nieuwe dialysevloeistoffen beschikbaar met een lagere concentratie aan glucose afbraakproducten in vergelijking met de conventionele dialysevloeistoffen. Dit kan mogelijk resulteren in een verbetering van de biocompatibiliteit en minder vorming van advanced glycation end-products (AGE), waardoor de integriteit van het buikvlies mogelijk langer behouden blijft. Er is toenemend bewijs voor de potentiële gunstige effecten op het buikvlies van deze nieuwe dialysevloeistoffen.

In het derde deel van dit proefschrift wordt de toepassing van peritoneale dialyse in acute situaties, in het bijzonder bij therapieresistent congestief hartfalen gecompliceerd door een ernstig verminderde nierfunctie, beschreven. Wereldwijd is er een toename van het aantal patiënten met hartfalen vanwege een toename van hart- en vaatziekten als gevolg van risicofactoren zoals vergrijzing, suikerziekte, hoge bloeddruk, verhoogd cholesterol en roken, maar

ook als gevolg van de toegenomen overleving na een hartprobleem vanwege de continue ontwikkeling van nieuwe medicijnen en verbeterde behandelings-technieken. Daarnaast is hartfalen een progressieve ziekte, waarbij de frequentie van ziekenhuisopnames toeneemt naarmate de ernst van hartfalen. Peritoneale dialyse is een relatief eenvoudige manier om dagelijks overtollig lichaamsvocht te verwijderen. Als gevolg van de geleidelijke en continue vochtonttrekking bij peritoneale dialyse, lijkt deze vorm van dialyse voor patiënten met therapieresistent congestief hartfalen een potentiële behandeloptie voor de langere termijn. Andere argumenten om peritoneale dialyse te starten bij deze patiëntenpopulatie zijn de bloeddrukdalingen die hemodialyse kan veroorzaken en de impact van een arterioveneuze fistel op de pompfunctie van het hart. Op dit moment is er relatief weinig informatie beschikbaar over de klinische effecten van peritoneale dialyse bij congestief hartfalen op de lichamelijke conditie, kwaliteit van leven en andere factoren zoals ziekenhuisopnames.

### Monitoring van peritoneale membraan transport

Monitoren van de functie van het buikvlies is zeer essentieel tijdens de behandeling met peritoneale dialyse. In de dagelijkse praktijk wordt hiervoor een gestandaardiseerde 4 uur durende test gebruikt, de zogenaamde peritoneale equilibratie test (PET). De PET wordt met behulp van een 3,86%/4,25% glucose houdende dialysevloeistof uitgevoerd. Hierbij worden dialysaat-plasma ratio (D/P) van kreatinine en dialysaat-initiële dialysaat ratio (Dt/D0) van glucose aan het einde van de PET gemeten om het transport van de kleinere deeltjes over het buikvlies te meten. De hoeveelheid onttrokken vloeistof ('ultrafiltratie') wordt ook gemeten aan het einde van de test om ultrafiltratiefalen te kunnen vaststellen. Dit wordt gedefinieerd als een ultrafiltratievolume van minder dan 400 ml na 4 uren bij gebruik van een 3.86%/4,25% glucose oplossing. Ultrafiltratiefalen is dikwijls geassocieerd met een snel transport van de kleine deeltjes over het buikvlies ten gevolge van schade en bloedvatnieuwvorming van het buikvlies.

Ondanks dat sinds de introductie van de PET door Twardowski *et al.* in 1987 deze test zeer veel wordt gebruikt in de dagelijkse praktijk, zijn er nog enkele onbegrepen aspecten aan deze test. Een van de vraagstukken betreft het gebruik van de vloeistof voorafgaand aan de test. In 2001 heeft de International Society of Peritoneal Dialysis (ISPD) voorgesteld om de gestandaardiseerde test uit te voeren met een 3,86%/4,25% glucose vloeistof in plaats van een 2,27%/2,3% glucose vloeistofoplossing. Een PET met een 3,86%/4,25% glucose oplossing biedt meer informatie over ultrafiltratiefalen. Hierbij werd geadviseerd voorafgaand aan de PET eenzelfde hyperosmolaire glucose oplossing met een verblijfsduur van 8 tot 12 uren te gebruiken. Deze PET was oorspronkelijk ontwikkeld voor patiënten welke werden behandeld met

handmatige peritoneale dialyse. Aangezien er een toenemend aantal patiënten wordt behandeld met automatische peritoneale dialyse, wordt deze test ook gebruikt voor monitoring van het transport over het buikvlies bij deze laatste patiëntengroep. Als gevolg van de frequente wisselingen tijdens de nacht, zijn de verblijftijden van de dialysevloeistof gewoonlijk slechts 1,5 tot 3 uren bij automatische peritoneale dialyse. Als gevolg hiervan zijn de verblijftijden voorafgaand aan de uitvoer van een PET significant korter bij automatische dan bij handmatige peritoneale dialyse. De vraag is of de verschillen in verblijftijden voorafgaand aan de PET een significante invloed hebben op de resultaten van de PET, aangezien het continueren van het voorschrift van de behandeling voor automatische peritoneale dialyse veel prettiger voor de patiënt is. Theoretisch gezien zullen de verschillen in ultrafiltratie gedurende de voorafgaande vloeistofwisseling mogelijk de ultrafiltratie gedurende de PET kunnen beïnvloeden vanwege de effecten van de volumestatus. In hoofdstuk 2 is dit vraagstuk onderzocht. In een studie van 13 patiënten, was de netto ultrafiltratie, kleine deeltjes transport, 'sodium sieving' en deeltjes transport van een PET voorafgegaan door een lange nachtelijke verblijftijd vergeleken met een PET voorafgegaan door kortere verblijftijden. De voorafgaande verblijftijd lijkt niet de resultaten van de PET te beïnvloeden, waaruit geconcludeerd kan worden dat de verblijftijd van de vloeistof voorafgaand aan de PET de resultaten niet significant beïnvloed. Dit suggereert dat het standaard behandelvoorschrift bij automatische peritoneale dialyse kan worden gecontinueerd.

In de toekomst zou het effect van icodextrin als voorafgaande dialysevloeistof, in plaats van een 3,86%/4,25% glucose oplossing, op de resultaten van de PET kunnen worden onderzocht.

Hoewel de PET waardevolle informatie geeft voor monitoring van de behandeling met peritoneale dialyse, is deze test onvoldoende sensitief voor het monitoren van subtiele veranderingen in het transport over het buikvlies. De gestandaardiseerde 4 uur durende PET geeft bijvoorbeeld geen informatie over vrij water klaring en als gevolg hiervan geen informatie over het vrij watertransport door de waterkanalen ('aquaporine-1') in de haarvaten van het buikvlies. Afname van de vrij water klaring kan een vroegtijdige waarschuwing zijn voor het ontwikkelen van peritoneale sclerose of ultrafiltratiefalen bij langdurige behandeling met peritoneale dialyse. Door LaMilia *et al.* is de mini-PET ontwikkeld met als doel het vrije water transport door de aquaporine kanalen te kunnen berekenen. Deze berekening is gebaseerd op de kinetica van het natriumtransport over het buikvlies. Over een gezond buikvlies wordt over een periode van een uur 35 - 45% van het totale ultrafiltratievolume door de aquaporine kanalen getransporteerd. Hierdoor ontstaat een tijdelijke daling van de natriumconcentratie in de dialysevloeistof als gevolg van verdunning door water, en vervolgens een daling van de verhouding tussen de

natriumconcentratie in de dialysevloeistof in de buikvliesholte en het plasmanatrium. Dit wordt 'sodium sieving' genoemd en duidt op adequaat vrij watertransport. De maximale daling in de natriumconcentratie bij een hypertone glucose oplossing wordt na ongeveer een uur bereikt en wordt 'sodium dip' genoemd. De mini-PET van LaMilia *et al.* vereist een drainage van de buikvliesholte na een uur om het ultrafiltratievolume te kunnen meten en vervolgens het vrije watertransport door de aquaporine kanalen te kunnen berekenen.

Om het vrije watertransport te kunnen monitoren, zouden 2 PETs uitgevoerd moeten worden. Dit is erg belastend voor zowel patiënten als dialyseverpleegkundigen. Daarom is in hoofdstuk 3 gekeken naar de mogelijkheid om de gestandaardiseerde PET en de mini-PET te kunnen combineren. In 10 patiënten zijn 2 gestandaardiseerde PETs uitgevoerd met een 3,86%/4,25% glucose oplossing. Een PET is uitgevoerd met een tijdelijke drainage van de buikholte na een uur om het ultrafiltratievolume te kunnen vaststellen. Na afname van een vloeistofmonster, is de gedraineerde vloeistof terug in de buikholte gelopen en daar nog 3 uren verbleven. Er zijn geen verschillen aangetoond wat betreft ultrafiltratievolume en kleine deeltjes transport in vergelijking met de gestandaardiseerde PET zonder een tijdelijke drainage. Dit suggereert dat de combinatie van de mini-PET en de gestandaardiseerde PET inderdaad mogelijk is. In de nieuwste richtlijn voor "Monitoring adequaatheid en membraanfunctie bij PD", opgesteld door de Nederlandse Federatie voor Nefrologie in 2009, wordt nu ook geadviseerd het vrije watertransport te meten tijdens de PET middels een extra drainage.

## Behandelveorschrift

In deel II worden twee aspecten van behandeling met PD onderzocht. Ten eerste zijn de twee belangrijkste vormen van peritoneale dialyse, de continue handmatige en de automatische peritoneale dialyse, met elkaar vergeleken. Ten tweede zijn dialysevloeistoffen met een lage concentratie glucose afbraakproducten onderzocht.

Potentiële voordelen van automatische peritoneale dialyse, onafhankelijk van het comfort voor de patiënt, zijn ten eerste een gereduceerd aantal connecties (aansluitmomenten), die kunnen leiden tot een verminderd aantal buikvliesontstekingen ('peritonitis'), en ten tweede de mogelijkheid voor korte verblijftijden, die vooral geïndiceerd is voor patiënten met een snel transport over het buivlies. Echter kortere verblijftijden kunnen vooral bij patiënten met een langzame transportsnelheid over het buikvlies leiden tot een toename in 'sodium sieving', zodat er een stijging is van het plasmanatrium, en uiteindelijk dorst en overvulling ontstaan. Overvulling kan leiden tot een verhoogd cardiovasculair risico, in het bijzonder voor patiënten zonder

urineproductie. Verder is in enkele studies aangetoond dat bij automatische peritoneale dialyse de restnierfunctie sneller afneemt, hoewel andere studies dit tegenspreken. Ook zijn er enkele studies waarin is aangetoond dat hypertensie meer zou voorkomen bij automatische peritoneale dialyse, terwijl in andere studies dit weer niet is geobserveerd. Zoals eerder genoemd, zijn de gegevens uit de literatuur over frequentie van buikvliesontstekingen en techniek falen voor handmatige en automatische peritoneale dialyse ook inconclusief.

In hoofdstuk 4 zijn de automatische en handmatige peritoneale dialyse met elkaar vergeleken aan de hand van gegevens afkomstig uit de database van het Renal Research Institute (RRI) in New York. De overleving na starten van automatische peritoneale dialyse was hoger dan met handmatige peritoneale dialyse. Er waren geen verschillen in bloeddruk, incidentie van peritonitis en afname van de gemiddelde restnierfunctie. De verschillen in techniekfalen tussen handmatige en automatische peritoneale dialyse komen overeen met de US Baxter database report, maar zijn verschillend aan die van de NECOSAD en ANTZAS databases waarin geen verschillen in techniek falen zijn aangetoond. De redenen voor de verschillen in techniek falen in hoofdstuk 4, lijken niet infectieus te zijn, echter welke reden wel ten grondslag ligt is niet duidelijk uit de RRI database. Mogelijk dat de behandelende arts met eigen voorkeuren hierin ook een belangrijke rol speelt. Gezien de omvang van de database dragen de resultaten beschreven in hoofdstuk 4 bij aan de continue controverse van dit onderwerp in de literatuur. Grote gerandomiseerde studies over dit onderwerp zijn nodig, aangezien de momenteel beschikbare gerandomiseerde studies inconclusief zijn vanwege het gering aantal geïnccludeerde patiënten. Belangrijk is dat de studie in hoofdstuk 4 geen verschillen aantoonde in bloeddrukcontrole tussen automatische en handmatige peritoneale dialyse, hoewel geen gedetailleerde gegevens over de volumestatus beschikbaar waren.

Dit aspect is nog meer bestudeerd in hoofdstuk 5. Overvulling blijft een belangrijk probleem in patiënten die worden behandeld met peritoneale dialyse. In een recente observationele Europese studie is met behulp van bio-impedantie metingen aangetoond dat 25% van de patiënten die behandeld worden met peritoneale dialyse, ernstig overvuld zijn.

In hoofdstuk 5 zijn volumestatus en bloeddrukregulatie vergeleken tussen handmatige en automatische peritoneale dialyse in een cross-sectionele studie. Hiervoor zijn bio-impedantie metingen uitgevoerd, biochemische markers bepaald en ambulante bloeddrukregistraties verricht. Ondanks een tendens tot een hogere natriumverwijdering bij handmatige peritoneale dialyse, zijn geen verschillen aangetoond tussen beide behandelingen. Deze bevindingen komen overeen met de resultaten van een studie uitgevoerd door Davison *et al.*, waarin ook geen verschillen in volumestatus tussen handmatige

en automatische peritoneale dialyse konden worden aangetoond ondanks het feit dat er een lagere hoeveelheid natrium werd verwijderd bij patiënten die behandeld werden met automatische peritoneale dialyse. In de studie van Van Biesen *et al.* was ook een tendens tot een lager gecorrigeerd extracellulair volume bij patiënten die werden behandeld met automatische peritoneale dialyse. Waarom deze tendens van verminderde natriumverwijdering niet duidelijk leidt tot minder goede volumecontrole blijft tot op heden onvoldoende verklaard. Overvulling in patiënten die worden behandeld met peritoneale dialyse is multifactorieel bepaald waarbij vocht- en zoutinname, transport over het buikvlies, gebruik van polyglucose houdende vloeistoffen versus standaard glucose houdende vloeistoffen, als ook de resterende urineproductie belangrijke factoren zijn.

Tekortkomingen aan de studies beschreven in de hoofdstukken 4 en 5 van dit proefschrift, maar ook in andere studies uit de literatuur, zijn dat er geen duidelijke scheiding in verschillende groepen volgens de transportsnelheid over het buikvlies kon worden gemaakt; in hoofdstuk 4 ten gevolge van te weinig beschikbare informatie met betrekking tot de PETs in de database, en in hoofdstuk 5 vanwege de relatief kleine studiepopulatie. Vanwege deze reden zijn meer gedetailleerde studies nog steeds nodig om de voor- en nadelen van handmatige versus automatische peritoneale dialyse te bestuderen voor de verschillende patiëntencategorieën ingedeeld volgens de transportsnelheid over het buikvlies.

Naast de behandelingsmodaliteit is ook het behandelvoorschrift van de dialysevloeistoffen van groot belang in de behandeling met peritoneale dialyse. Glucose afbraakproducten kunnen op de langere termijn een direct effect hebben op de integriteit van het buikvlies, bijvoorbeeld door vorming van versuikerde eiwitten, ook wel advanced glycation end-products (AGE) genoemd, welke kunnen bijdragen aan schade van het buikvlies. De vorming van AGEs zoals N<sup>ε</sup>-(carboxymethyl)lysine (CML) en N<sup>ε</sup>-(carboxyethyl)lysine (CEL) kan worden gestimuleerd door glucose afbraakproducten zoals methylglyoxal en glyoxal. Zoals eerder is aangetoond heeft ook de restnierfunctie een uitgesproken effect op de concentratie AGE producten zoals CML. Behandeling met vloeistoffen met een lage concentratie glucose afbraakproducten zullen waarschijnlijk beter zijn voor het buikvlies, en leiden waarschijnlijk tot minder productie van AGE producten in vergelijking met standaard glucose houdende dialysevloeistoffen. Op dit moment zijn er beperkte vergelijkende gegevens beschikbaar over AGE vorming tussen de standaardvloeistoffen en dialysevloeistoffen met een lage concentratie glucose afbraakproducten. In een gerandomiseerde studie, beschreven in hoofdstuk 6, zijn de concentraties van de AGE producten CML en CEL vergeleken tussen standaardvloeistoffen en dialysevloeistoffen met een lage concentratie glucose afbraakproducten. De concentratie van CEL daalde bij gebruik van vloeistoffen



met een lage concentratie glucose afbraakproducten. De verandering in CML concentratie was enerzijds sterker gerelateerd aan de restnierfunctie en anderzijds minder uitgesproken bij gebruik van vloeistoffen met lage concentraties glucose afbraakproducten. Dit suggereert dat de vorming van deze producten via verschillende manieren kan plaatsvinden. De resultaten van deze studie suggereren dat vloeistoffen met een lage concentratie glucose afbraakproducten de hoeveelheid AGE in de buikholte kunnen beïnvloeden. Of deze bevinding zich vertaalt naar een toegenomen AGE concentratie in het plasma kunnen we met deze studie niet aantonen, maar is niet onwaarschijnlijk gezien de significante relatie tussen concentraties CML en CEL in het dialysaat en plasma aangetoond in eerdere studie en het feit dat bij kinderen die behandeld werden met lage glucose afbraakproducten vloeistoffen, een gereduceerde hoeveelheid aan systemische AGE producten werden geobserveerd. Recent werd een relatie aangetoond tussen weefsel AGE en blootstelling van het buikvlies aan glucose, welke congruent is met deze hypothese.

Gezien de significante omgekeerde relatie tussen AGE producten en restnierfunctie, zou verwacht kunnen worden dat de verhoging van AGEs, ook aanwezig in de dialysevloeistof, welke niet direct in deze studie werden gemeten, waarschijnlijk verklaard wordt door meerdere factoren met mogelijk een belangrijke rol voor de uremie zelf, naast het effect van de dialysevloeistof. Toekomstige studies zijn noodzakelijk om het effect van dialysevloeistoffen met lage concentratie glucose afbraakproducten te beoordelen op de integriteit van het buikvlies en techniek survival.

## Hartfalen en peritoneale dialyse

In deel III van dit proefschrift is gekeken naar de toepassing van peritoneale dialyse in noodsituaties, in het bijzonder bij patiënten met therapieresistent congestief hartfalen, gecompliceerd door een progressieve en potentieel permanente chronische nierinsufficiëntie. Dit wordt in de literatuur het cardiorenaal syndroom type 2 genoemd. Het betreft meestal ernstig zieke patiënten met een slechte prognose, frequente ziekenhuisopnames en een hoge mortaliteit.

In hoofdstuk 7 is een overzicht gegeven over wat er in de literatuur bekend is over het gebruik van peritoneale dialyse bij therapieresistent congestief hartfalen. Ondanks de schaarste aan informatie in de literatuur, wordt een verbetering van de functionele toestand en een afname in het aantal ziekenhuisopnames gesuggereerd. De mediane overleving is slechts 12 tot 15 maanden. Op dit moment zijn er geen studies beschikbaar die de resultaten van peritoneale dialyse hebben vergeleken met continue of geïsoleerde ultrafiltratietechnieken.

In hoofdstuk 8 worden de resultaten van een retrospectieve studie beschreven naar de toepassing van peritoneale dialyse bij patiënten met cardiorenaal syndroom type 2. Er zijn 24 patiënten geanalyseerd. De gemiddelde leeftijd was 67 jaar en de gemiddelde restnierfunctie 15,4 ml/min. De mediane overleving was 12 maanden. Patiënten die langer dan 12 maanden overleefden toonden een significante afname van het aantal ziekenhuisopnames. Leeftijd en aanwezigheid van diabetes, en niet de pompfunctie van het hart, bij aanvang van de peritoneale dialyse bleken negatief voorspellende factoren te zijn voor de overleving. De mediane overleving is vergelijkbaar met resultaten van andere kleine studies in de literatuur. De relatieve slechte resultaten van deze analyse reflecteren de ernst van het onderliggend hartfalen, waarbij een conservatieve behandeling leidt tot een mortaliteit van 74% na 1 jaar. In onze analyse ontbraken de gegevens betreffende de functionele toestand en kwaliteit van leven.

In hoofdstuk 9 worden de resultaten beschreven van 23 patiënten welke prospectief zijn behandeld met hemodialyse of peritoneale dialyse vanwege het cardiorenale syndroom type 2. Gemiddelde leeftijd was 66 jaar, gemiddelde restnierfunctie 14,6 ml/min en gemiddelde Charlson's co-morbidity index 4,9. De mediane overleving na starten van dialyse was 16 maanden, wat volgens de Charlson's co-morbidity index langer was dan verwacht. Ondanks de gemiddelde overlevingsperiode was de individuele overleving erg variabel. In deze studie konden geen significante verschillen tussen hemodialyse en peritoneale dialyse worden aangetoond, maar aangezien het een kleine studiegroep betreft kunnen aan deze studie geen harde conclusies worden ontleend. Een recente observationele Franse studie toonde een hogere mortaliteit bij patiënten met congestief hartfalen na behandeling met peritoneale dialyse in vergelijking met hemodialyse. Echter in deze studie werd congestief hartfalen uitsluitend gedefinieerd op basis van klinische criteria, en extrapolatie van de resultaten naar patiënten met het cardiorenaal syndroom is moeilijk. Aangezien op basis van klinische criteria alleen patiënten werden geïncludeerd, is het zeer lastig om in de Franse studie te differentiëren tussen overvulling bij aanvang van de dialyse dan wel geassocieerd cardiaal lijden.

Ziekenhuisopnames na het starten van dialyse werden vergeleken met de twee jaren voorafgaand aan de dialyse. Er was een significante afname van de ziekenhuisopnames voor cardiovasculaire redenen, echter niet voor alle oorzaken. Tevens werd er een verbetering van de functionele conditie en een trend tot verbetering in kwaliteit van leven waargenomen. De pompfunctie van het linker ventrikel veranderde niet tijdens de follow-up periode. Verder werd er een significante afname waargenomen in de diurese na 8 maanden, echter de renale klaring bleef ongewijzigd.

De resultaten van de studies beschreven in hoofdstukken 8 en 9 suggereren dat dialyse geschikt is voor een selecte groep patiënten bekend met

cardiorenale syndroom type 2. Het aantal technische complicaties geassocieerd aan de dialyse behandeling was in onze populatie relatief hoog en meer dan in de 'standaard' dialyse populatie. Waarschijnlijk is dit gerelateerd aan het feit dat het een ernstige zieke en relatieve oude patiëntenpopulatie betreft met een hoge co-morbiditeit, waardoor zij meer gevoelig zijn voor complicaties. Daarbij komt dat de patiëntselectie voor deze indicatie ook zeer lastig blijft.

De uitkomsten van deze prospectieve studie komt overeen met de resultaten van een andere recente studie uitgevoerd door Sanchez *et al.*, waarin 17 patiënten met het cardiorenale syndroom type 2 werden behandeld met peritoneale dialyse. De gemiddelde leeftijd was 64 jaar, gemiddelde renale klaring 35 ml/min en gemiddelde Charlson's co-morbiditeit index 6,9. Ondanks dezelfde leeftijd bij aanvang van dialyse, maar een hogere gemiddelde restnierfunctie en Charlson's co-morbiditeit index dan in onze studie, was de gemiddelde overleving ook 16 maanden.

Nadelen van onze studies zijn de beperkte patiëntenaantallen en de relatieve korte follow up duur. Er is zeker veel meer onderzoek nodig. In het bijzonder is er behoefte aan prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studies met grotere patiëntenpopulaties om nierfunctieervangende behandelingen te kunnen vergelijken en om criteria te kunnen definiëren voor het starten van nierfunctieervangende behandeling bij patiënten met het cardiorenale syndroom type 2.

### *Epicrise*

Ten slotte wordt in hoofdstuk 10 de in voorgaande hoofdstukken vergaarde kennis geïntegreerd en gezien in het licht van de recente literatuur.