

Beyond lipids and smoking

Citation for published version (APA):

Brandenburg, V. M. (2019). *Beyond lipids and smoking: the nephrologist's perspective on cardiovascular disease associated with CKD*. ProefschriftMaken Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20190906vb>

Document status and date:

Published: 01/01/2019

DOI:

[10.26481/dis.20190906vb](https://doi.org/10.26481/dis.20190906vb)

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

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

a)

Summary

The scientific work summarized in the present thesis was performed in order to improve our understanding of how CKD influences cardiovascular risk and ascertain which treatment options potentially exist to modify this risk. Two major CKD-related cardiovascular risk factors and biomarkers were specifically selected as research targets for the present thesis, i.e. FGF23 excess and vitamin K deficiency – the latter was presented as closely linked to the calcification disorder calciphylaxis.

The major results of the work are as follows:

We analyzed the potency to predict outcome of the FGF23-klotho axis in the LURIC cohort, a prospective observational cohort consisting of patients undergoing coronary angiography for acute coronary syndrome. Regarding FGF23, the present work confirms that FGF23 (in this case c-term FGF23) is an independent predictor of mortality and morbidity in patients undergoing coronary angiography. Hence, our work investigated the previously well-described association between FGF23 serum levels and outcome, now in a novel type of patient cohort. Interestingly, a closely associated second publication denied such an association for soluble klotho levels, which is important in order to establish a hierarchy within the biomarkers of the FGF23-klotho axis in terms of risk prediction. Our data clearly showed that soluble klotho serum levels failed as risk prediction tool, at least in the LURIC cohort.

On top of these cross-sectional data, we also investigated the influence of i.v. iron (specifically ferric carboxymaltose) on FGF23 and phosphate metabolism in a prospective interventional trial. Results from our study show that ferric carboxymaltose modifies levels of intact as well as c-terminal FGF23 substantially. Noteworthy, ferric carboxymaltose leads to the development of FGF23 serum levels in opposing directions (increase in iFGF23 and decrease in c-term FGF23). Most importantly, these first-in-man data clearly indicate that hypophosphatemia development due to transient increases in intact FGF23 needs to be taken into account when discussing the pros and cons of i.v. iron therapy in heart failure. Further studies are required to evaluate the pathophysiology behind this finding, e.g. down-regulation of the splicing process of intact FGF23. It is currently also unclear, if and to what extent this transient iFGF23 increase might impair myocardial function.

A second key aspect of the thesis is vitamin K deficiency and its clinical consequences with a specific focus on calciphylaxis. Regarding calciphylaxis, the present thesis summarizes ground-breaking clinical work in the area of calciphylaxis, which led to a better understanding of the disease and provided the basis to introduce this rare disease to a broader audience. For this reason, we collected and analyzed data from the German calciphylaxis registry. Noteworthy, our data underline the close link between vitamin K deficiency and the subsequent risk for vascular calcification induced by vitamin K

antagonist treatment. The presented study contributed significantly to the introduction of preventive measures, such as avoidance of VKA treatment in ESRD patients whenever alternatives appear appropriate. In consequence, the Aachen calciphylaxis team was involved in a recent state-of-the-art review about calciphylaxis with a specific focus on treatment options. Moreover, we support these descriptive data about potential benefits of vitamin K in cardiovascular health by publishing results from a randomized, controlled vitamin K interventional pilot study in patients with calcific aortic stenosis. This trial opens up a promising treatment area by showing that vitamin K replenishment slows the progression of valvular calcification in patients with calcific aortic stenosis compared to placebo.

b)

Samenvatting

De onderzoekprojecten die samengevat zijn in deze promotie gaan enerzijds over de invloed van chronische nierziekte (CKD) op het cardiovasculaire risico en anderzijds over de vraag in hoeverre er potentiële behandelopties zijn om dit risico te verminderen. Twee zeer belangrijke CKD gerelateerde risicofactoren en biomarkers werden gekozen om nader te onderzoeken middels deze promotie: FGF23 exces en vitamine K deficiëntie (ook ivm de verkalkingsstoornis calcifylaxie).

De meest belangrijke bevindingen zijn:

- 1) We onderzochten het vermogen van de FGF23-klotho om de prognose te voorspellen in het LURIC cohort. Dat is een prospectief, observationeel cohort m.b.t. patiënten, die een katheterisatie ondergingen voor diagnostiek i.v.m. een acuut coronair syndroom. In feite was deze studie bedoeld om het bekend verband van FGF23 serum spiegel en uitkomst in een verdere patiëntenpopulatie te onderzoeken. Inderdaad kon het onderzoek bevestigen dat FGF23 (in dit geval c-term FGF23) een onafhankelijke voorspeller van mortaliteit en morbiditeit was. In het verleden was er geen associatie gezien tussen de soluble klotho spiegel wat belangrijk is om meer inzicht te hebben in het hiërarchische verband tussen de FGF23-klotho als risico voorspelling. Uiteindelijk was er geen risicoschatting mogelijk in de LURIC studie o.b.v. soluble klotho spiegel.
Vervolgens werd de invloed van i.v. ijzer (namelijk ferric carboxymaltose) op FGF23 en het fosfaat metabolisme in een prospectieve studie onderzocht. Wij konden aantonen dat ferric carboxymaltose een duidelijke invloed op zowel het intacte alsook het c-terminale FGF23 heeft. Bovendien werd duidelijk dat het toedienen van ferric carboxymaltose tot averechtse effecten namelijk verhoging van iFGF23 en afname van het c-term FGF23 leidde. Het is belangrijk om te benadrukken dat deze eerste resultaten in patiënten duidelijk laten zien dat een hypofosfatemie zich kan ontwikkelen vanwege een passagère afname van het intacte FGF23. Deze bevindingen moeten afgewogen worden ten opzichte van de voordelen van een i.v. ijzerbehandelingen. Hoe dan ook, er zijn meer studies nodig om de pathofysiologie (bijvoorbeeld down-regulatie van het splicing proces van het intacte FGF23) beter boven water te halen. Tot op heden is het niet duidelijk in hoeverre het passagère intacte FGF23 de cardiale functie belemmert.
- 2) Het tweede aspect van de promotie was het onderzoek naar de klinische consequenties van een vitamine K deficiëntie met een klemtoon op calcifylaxie. Vooral m.b.t. calcifylaxie vat deze promotie baanbrekend klinisch werk samen wat

tot betere inzichten in deze zeldzame aandoening geleidt en tegelijkertijd deze ziekte in een groter publiek van artsen geïntroduceerd heeft. Data uit het Duitse calcifylaxie register was voor deze analyses toegankelijk. Onze resultaten laten duidelijk het verband tussen vitamine K deficiëntie en het risico op vasculaire verkalkingen o.b.v. behandeling met vitamine K antagonist zien. Ons onderzoek heeft een belangrijke bijdrage geleverd om alternatieve strategieën en preventieve maatregelen te implementeren (bijvoorbeeld vermijden van vitamine K antagonist in patiënten met eindstadium nierfalen). Vervolgens werd het calcifylaxie team uit Aken uitgenodigd om een state-of-the-art review over calcifylaxie en de behandelopties van dien te schrijven.

Bovendien hebben wij een prospectieve, gerandomiseerde studie gedaan om de positieve effecten van vitamine K m.b.t. cardiovasculaire gezondheid bij patiënten met een verkalkte aortaklepstenose te onderzoeken. Omdat er een afname van de snelheid van progressie van klepverkalking door de suppletie van vitamine K te zien was, wijzen deze resultaten op nieuwe, potentiële behandelopties.