

Intensive and home hemodialysis : acute effects and long-term outcomes

Citation for published version (APA):

Cornelis, T. (2015). *Intensive and home hemodialysis : acute effects and long-term outcomes*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20150610tc>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150610tc](https://doi.org/10.26481/dis.20150610tc)

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.



Samenvatting

Samenvatting

Hemodialyse (HD) werd routinematig in de thuissituatie uitgevoerd in de jaren zeventig van de twintigste eeuw. Daarna werd, om logistieke en economische redenen, in-centrum conventionele HD de standaardzorg voor patiënten met eindstadium nierfalen (ESRD). In de jaren negentig van de vorige eeuw onderging thuis HD een aanzienlijke revival onder impuls van Uldall en Pierratos uit Toronto, die thuis (nachtelijke) HD programma's herintroduceerden vooral vanwege klinische voordelen en lagere kosten. Thuis HD faciliteert intensieve (verhoogde frequentie en/of duur van de HD-sessie) HD, omdat het de noodzaak voor het vervoer naar het dialysecentrum wegneemt. De voordelen van intensieve HD variëren van verbeterde bloeddruk- en fosfaatcontrole en vermindering van linker ventrikel hypertrofie (LVH) tot een betere slaapkwaliteit, hogere levenskwaliteit en potentieel betere overleving in vergelijking met conventionele HD, zoals besproken in **HOOFDSTUK 1**. Anderzijds kan intensieve HD ook geassocieerd zijn met een aantal risico's zoals vaattoegangscomplicaties (vanwege veelvuldig aanprikken) en versneld verlies van restnierfunctie [zoals onlangs aangetoond in de nachtelijke arm van de Frequent Hemodialysis Network (FHN) trial]. Zowel klinische voordelen als risico's-barrières van intensieve (thuis) HD bieden een platform voor initiatieven rondom research en kwaliteitsverbeteringsprojecten om de toepassing van intensieve thuis HD uit te breiden zowel in de algemene dialyse bevolking als in specifieke patiëntengroepen. In deze optiek hebben we in dit proefschrift gekozen om zowel acute effecten als lange termijn resultaten van intensieve en thuis HD te bestuderen.

In het **EERSTE DEEL** van het proefschrift hebben we de acute effecten van intensieve HD bestudeerd in prevalentie conventionele HD patiënten in de *acute INTHEMO* (INTensieve HEMOdialyse) studie. In deze gerandomiseerde cross-over studie, ondergingen 13 prevalentie conventionele HD patiënten in willekeurige volgorde een enkele sessie van 4 uur HD, een enkele sessie van 4 uur hemodiafiltratie (HDF), een enkele sessie van 8 uur HD, en een enkele sessie van 8 uur HDF met een 2-weken interval tussen de studiesessies waarin ze hun routine conventionele HD behandelingen ontvingen. In **HOOFDSTUK 2** werden de acute effecten op de hemodynamiek en op uremische toxines [kleine opgeloste stoffen en middelgrote moleculen zoals bèta-2-microglobuline (B2M) en FGF-23] van de betreffende vier sessies vergeleken. In **HOOFDSTUK 3** werden de acute effecten op niet-traditionele uremische toxines [eiwitgebonden uremische toxines, dicarbonyl stress-verbindingen, en advanced glycation endproducts (AGE's)] van de vier modaliteiten geëvalueerd.

In **HOOFDSTUK 2** vonden we dat langere dialyse (8 uur HD en 8 uur HDF) geassocieerd was met een verbeterde intra-dialytische stabiliteit van perifere en centrale bloeddruk. Er werden geen verschillen in hemodynamische stabiliteit waargenomen tussen HD en HDF. Verbeterde hemodynamische controle was waarschijnlijk gerelateerd aan een beter behoud van cardiac output (CO) in langere dialyse, hetgeen leek te berusten op een langzamere daling van relatief bloedvolume (RBV) veroorzaakt door een betere capillaire refill. Deze laatste bevinding is in overeenstemming met het onderzoek van Basile et al. die beter behoud van plasmavolume heeft aangetoond met lange HD. Dit was niet eerder gekoppeld aan de stabiliteit van CO en geen enkele studie heeft voordien de effecten van lange HDF op RBV en CO behoud en op intra-dialytische bloeddruk-stabiliteit geanalyseerd. Sommige eerdere studies suggereerden dat conventionele hemofiltratie en HDF tot een verbeterde cardiovasculaire stabiliteit leiden, terwijl andere studies hebben aangetoond dat bij lage temperatuur HD dezelfde hemodynamische stabiliteit kan worden verkregen zoals in hemofiltratie en HDF. Donauer en collega's toonden aan dat online HDF een meer uitgesproken koeleffect op het lichaam heeft door extra energieverlies via het extracorporeel systeem (dialyselijnen en kunstnier). Wij vonden geen verschil in snelheid van energieoverdracht tussen de verschillende behandelingen, met inbegrip van korte en lange HDF. Het gebrek aan verschil tussen HD en HDF in onze studie is waarschijnlijk te wijten aan het gebruik van koel dialysaat in vergelijking met eerdere studies, waarin het effect van extra energieverlies via het extracorporeel systeem allicht minder uitgesproken is geweest.

In **HOOFDSTUK 2** hebben we ook de klaring van kleine en middelgrote moleculen in de 4 verschillende dialysemodaliteiten bestudeerd. We vonden geen verschillen in total solute removal (TSR) (totale verwijdering) van ureum, creatinine, urinezuur en fosfaat tussen HD en HDF, maar langere behandelingen resulteerden wel in de hoogste waarden. Het gebrek aan verschil in fosfaatverwijdering tussen HD en HDF in onze studie, in tegenstelling tot eerdere analyses, kan worden verklaard door het gebruik van high-flux membranen, en door het gebruik van relatief lage convectievolumes in HDF. Gebaseerd op de bijdrage van convectie aan klaring van middelgrote moleculen, waren de reductie ratio's (RR) van B2M en FGF-23 hoger in HDF dan in HD en superieur voor lange HDF. Total solute removal van B2M was superieur in de lange HDF sessies.

In **HOOFDSTUK 3** onderzochten we RR en TSR van eiwitgebonden uremische toxines, dicarbonyl stress-verbindingen en AGE's in de acute INTHEMO Study. Deze niet-traditionele uremische toxines zijn geassocieerd met inflammatie (ontsteking), oxidatieve stress en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met chronische nierziekte (CKD). Wij toonden voor het eerst verhoogde RR en TSR aan van

deze niet-traditionele uremische toxines door verlengen van de dialyseuduur, tenminste als bloed- en dialysaatflow behouden blijven zoals bij conventionele HD. Deze bevinding is in tegenstelling met de gegevens van Basile et al., die bij slow flow lange HD geen verhoogde verwijdering van indool-3 azijnzuur (IAA), indoxyl sulfaat (IS), hippuurzuur (HA) en homocysteïne zagen. De klaring van hippuurzuur, indolische en fenolische eiwitgebonden uremische toxines berust voornamelijk op diffusie en is dus afhankelijk van bloed- en dialysaatflow. Verlengen van de dialyseuduur samen met behoud van bloedflow zal resulteren in lagere spiegels van eiwitgebonden uremische toxines hetgeen de dissociatie van gebonden toxines van albumine faciliteert. Dit leidt tot voortdurende beschikbaarheid van deze toxines voor diffusie naar het dialysaat. Terwijl in hoofdstuk 2 een grote toename van RR en / of TSR van de middelgrote moleculen FGF23 en B2M door toevoeging van convectie in HDF ten opzichte van HD werd aangetoond, zowel voor korte als lange behandelingstijden, was het additieve effect van convectie voor de reductie en klaring van eiwitgebonden uremische toxines kleiner. Dit kan worden verklaard door het feit dat HDF in het bijzonder bijdraagt tot optimalisatie van verwijdering van middelgrote moleculen terwijl het extra effect op kleine moleculen (zoals de vrije fractie van eiwitgebonden uremische toxines) beperkt is. RR en TSR van dicarbonyl producten en vrije AGE's werden ook aanzienlijk verbeterd door het verlengen van de behandelingstijd. Convectie had een extra effect op de RR van de vrije dicarbonyl stress-verbindingen CML [N^{ϵ} -(Carboxymethyl)lysine] en CEL [N^{ϵ} -(Carboxyethyl)lysine]. Een recente meta-analyse toonde een significante vermindering van pre-dialytische plasmaspiegels van pentosidine aan bij high-flux HD of HDF in vergelijking met low-flux HD, maar geen verhoogde RR van pentosidine en AGE's, wat suggereert dat andere mechanismen (zoals een afname van inflammatie) betrokken zijn bij de gunstige effecten van deze behandelingen op AGE spiegels. De lange-termijn effecten van lange HD en HDF op het vlak van deze niet-traditionele uremische toxines en hun mogelijke associatie met betere cardiovasculaire bescherming en hogere overlevingskansen in intensieve HD vergen nader prospectief onderzoek.

In het *TWEEDE DEEL* van dit proefschrift hebben we de lange termijn effecten van intensieve HD geëvalueerd. Omdat de meeste eerdere studies over de voordelen en barrière-risico's van intensieve HD werden uitgevoerd in de algemene dialysebevolking, hebben we gekozen om de lange termijn effecten van intensieve HD te evalueren in drie specifieke kwetsbare patiëntengroepen.

De eerste groep van kwetsbare patiënten bestudeerd in dit proefschrift, waren patiënten die ESRD ontwikkelden na niet-renale solide orgaantransplantatie (NRSOT). Deze patiënten hebben vaak meerdere co-morbiditeiten zoals diabetes mellitus, hypertensie en arteriële hypertensie. De impact van de keuze van de dialysemodaliteit

bij NRSOT patiënten met ESRD is onbekend. Renale registratiegegevens suggereren dat de optie van thuisdialyse inclusief peritoneale dialyse (PD) onvoldoende benut is in de setting van ESRD na NRSOT, mogelijk als gevolg van percepties van infectieuze complicaties en een slechte techniekoverleving. Heterogene resultaten ten gunste van PD en HD bieden geen uniforme aanbeveling voor deze kwetsbare patiëntenpopulatie, en tot voordien had geen enkele studie de mogelijkheid van thuis HD bij patiënten met ESRD na NRSOT geëvalueerd. De tweede groep van kwetsbare dialysepatiënten bestudeerd in dit proefschrift, zijn vrouwen met ESRD die zwanger willen worden of die zwanger zijn. De eerste succesvolle zwangerschap gerapporteerd bij een chronische HD patiënt dateert van 1970. Het aanvankelijke enthousiasme werd getemperd door latere studies die erop wezen dat zwangerschap bij vrouwen met ESRD ongewoon is als gevolg van verminderde vruchtbaarheid, en vaak geassocieerd is met slechte resultaten zoals lager levende geboortecijfer, een laag geboortegewicht en pre-eclampsie. Uit recente gegevens blijkt dat frequente nachtelijke HD resulteert in verminderde maternale en foetale complicaties bij zwangere ESRD patiënten. De derde en laatste groep van kwetsbare ESRD patiënten bestudeerd in dit proefschrift, zijn oudere dialysepatiënten. Het aantal oudere patiënten met terminale nierinsufficiëntie dat dialyse start, neemt gestaag toe. ESRD en dialyse initiatie bij ouderen gaan vaak gepaard met het verlies van onafhankelijkheid. Dit suggereert dat oudere patiënten minder goed veranderingen rondom de start van dialyse verdragen in vergelijking met jongere patiënten. De gebeurtenissen die tot functieverlies kunnen leiden, zijn dialysegerelateerde hypotensie, cerebrale en cardiale gebeurtenissen, evenals ondervoeding en een verhoogd infectierisico. Wij speculeerden in dit proefschrift dat frequentere en / of langere HD-sessies de ontregeling van het intern milieu kunnen verzachten, en om die reden vooral ook bij oudere ESRD patiënten van nut kunnen zijn, zeker ook als deze behandelingen in de thuissituatie kunnen plaatsvinden.

In **HOOFDSTUK 4** beschreven we onze ervaring met thuisdialyse (intensieve thuis HD en PD) bij patiënten die ESRD ontwikkelden na NRSOT. Dit onderzoek leverde de langste follow-up (mediaan 24 maanden) van thuisdialyse in NRSOT ontvangers. De gegevens toonden aan dat thuisdialyse een haalbare en duurzame modaliteit is bij patiënten die ESRD ontwikkelen na NRSOT, en ook dat thuisdialyse potentieel specifieke voordelen voor deze patiëntenpopulatie biedt. Nachtelijke thuis HD is inderdaad geassocieerd met een aantal voordelen, waaronder verbeterde bloeddrukcontrole, regressie van LVH en verbeterde linker ventrikel ejectiefractie, optimalisering van fosfaatcontrole, en een verbeterde overleving in vergelijking met conventionele HD. Onze thuisdialyse cohort had bloeddruk- en laboratoriumparameters binnen de K / DOQI streefwaarden gedurende de eerste twee jaar van follow-up. Deze voordelen van thuisdialyse zijn

cruciaal voor de behandeling van NRSOT patiënten die baat hebben bij hemodynamische stabiliteit en metabole controle (hetgeen essentieel is in het kader van de metabole bijwerkingen van calcineurineremmers). Op basis van onze resultaten, dient thuisdialyse te worden overwogen als een eerste lijn therapie voor NRSOT patiënten die ESRD ontwikkelen. Patiënten dienen te worden voorgelicht over de mogelijkheid van thuisdialyse zodat ze de nierfunctie vervangende therapie kunnen kiezen die het best beantwoordt aan hun levensstijl en medische problematiek. De bevordering van thuisdialyse in deze kwetsbare populatie kan ook helpen om hun levenskwaliteit te verbeteren.

In **HOOFDSTUK 5** werden de effecten van intensieve HD op vruchtbaarheid en zwangerschap onderzocht. In **HOOFDSTUK 5.1** werden verbeterde zwangerschapsresultaten waargenomen bij intensieve HD in vergelijking met conventionele HD. Het percentage levende geboorten in de intensieve HD cohort (86.4%) was significant hoger dan in de conventionele HD cohort (61.4%; $P=0,03$). Bovendien was de zwangerschapsduur in de intensieve huis HD cohort 36 weken (IQR, 32-37) tegenover 27 weken (IQR, 21-35) in de conventionele HD cohort ($P=0,002$). Maternale en neonatale complicaties waren zeldzaam en controleerbaar in de intensieve thuis HD cohort. Ook werd een dosis-respons relatie tussen dialyse intensiteit en zwangerschapsuitkomsten (percentage levend geboren kinderen, zwangerschapsduur en geboortegewicht) vastgelegd. We speculeren dat verhoging van de dialysedosis een beschermende rol kan spelen bij de ontwikkeling van een normale placenta. e voordelige effecten van intensieve HD op het vlak van klinische (bloeddruk, LVH), biochemische (uremische toxines, anemie) en biologische parameters (endotheelfunctie, ontsteking), kunnen hierbij een rol spelen. Het succes van intensieve HD lijkt rechtstreeks verband te houden met het verwijderen van kleine uremische toxines zoals ureum, hoewel dit de effecten van grotere toxines niet uitsluit. In een reeks van 28 zwangere HD patiënten, werd een significante negatieve relatie waargenomen tussen ureum enerzijds en geboortegewicht ($r=-0,53$, $P=0,02$) en zwangerschapsduur ($r=-0,50$, $P=0,02$) anderzijds. Bovendien kan de resterende nierfunctie zwangerschapsuitkomsten verbeteren. Onze studie bevestigt het belang van optimalisatie van klaring van uremische toxines met verbeterde levende geboortecijfers onder vrouwen met resterende nierfunctie en intensieve HD regimes. De dialysedosis dient aldus te worden getitreerd om een optimale metabole controle te realiseren, waarbij vrouwen met meer residuele nierfunctie allicht minder intensief hoeven te dialyseren in vergelijking met vrouwen die anuur zijn.

In **HOOFDSTUK 5.2** hebben we aangetoond dat intensieve HD de kans op conceptie verhoogt in vergelijking met conventionele HD. We beschreven elf zwangerschappen bij vrouwen die stabiel waren op nachtelijke HD. Tot en met december 2011 werden 50 vrouwen in de vruchtbare leeftijd (≤ 45 jaar) in Toronto, Canada behandeld in het nachtelijk HD programma resulterend in 22% kans op bevruchting. Vrouwen met ESRD hebben gonadale dysfunctie dewelke zich manifesteert als anovulatie, onregelmatige menstruatie en vroege menopauze. Zwangerschap is derhalve ongebruikelijk bij vrouwen aan dialyse met conceptie ratio's in de literatuur variërend van $<1\%$ tot 7.9% . De meest complete gegevens verzameld van alle HD eenheden in België in 1996, met inbegrip van alle 32 dialysecentra (totaal van 4135 patiënten waarvan 1472 in de vruchtbare periode), toonde een zwangerschapsincidentie na het eerste trimester van slechts 0.3 per 100 patiëntjaren. In de meest recente analyse uit Australië en Nieuw-Zeeland, was de kans op zwangerschap in gedialyseerde vrouwen in het tijdperk 1996-2008 3.3 per 1000 patiëntjaren. Op deze manier tonen onze data de hoogste concepties in de literatuur tot op heden. Ook in hoofdstuk 5.2 worden de resultaten beschreven van de verloskundige follow-up van de zwangerschappen tijdens nachtelijke thuis HD. We toonden hierbij aan dat de volgende parameters grotendeels binnen de normale waarden van normale zwangerschappen vielen: mediane resultaten van individuele first trimester screen (FTS) en van maternal serum screen (MSS) parameters, de lengte en dikte van de placenta evenals mediane uteriene en umbilicale pulsatiliteitsindices en mediane cervixlengte. Hieruit blijkt dat er bij deze bestudeerde zwangerschappen een adequate groei en perfusie van de placenta was. Ook seriële bepalingen van foetale groei toonde waarden rondom de 50^{ste} percentiel, behalve voor 1 zwangerschap gecompliceerd door intra-uteriene groeivertraging. Placentapathologie was beschikbaar in 8 gevallen, en de overgrote meerderheid liet geen opvallende afwijkingen zien. Deze normale resultaten van verloskundige parameters tijdens de zwangerschap follow-up passen bij de verbeterde resultaten van de zwangerschap tijdens intensieve thuis HD zoals aangetoond in hoofdstuk 5.1.

Verbeterde endotheelfunctie kan helpen bij gezonde placenta-implantatie en bij preventie van pre-eclampsie. Nachtelijke HD heeft een bewezen vasculair voordeel, waaronder significante vermindering van perifere vasculaire weerstand, samen met verbeteringen in de markers van endotheelfunctie zoals baroreceptor gevoeligheid, herstel van endotheliale voorlopercellen en endotheel-afhankelijke vaatverwijding. Endotheel-afhankelijke vasodilatatie kan niet worden uitgelokt bij patiënten tijdens conventionele HD, maar wel kort (2 maanden) na de initiatie van intensieve nachtelijke HD; dit illustreert het belang van adequate dialyse vóór de conceptie om de kans op normale placenta-implantatie te vergroten. In **HOOFDSTUK 5.3** illustreerden we de

beschermende effecten van intensieve HD op endotheelfunctie en bloeddrukcontrole in een patiënt die met intensieve HD begon in week 26 van de zwangerschap. Deze patiënt had stabiele resultaten van de wekelijkse 24-uurs bloeddrukmetingen en hemodynamische en arteriële stijfheid parameters, in combinatie met vergelijkbare seriële resultaten van de angiogene factoren soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) en placental growth factor (PlGF) als bij normale zwangerschappen. Vooral in de anure zwangere dialysepatiënt, kan de klinische diagnose van pre-eclampsie zeer uitdagend zijn. Bij deze patiënten kan het bepalen van (anti-) angiogene factoren dus een rol hebben. Shan et al. rapporteerde een zwangere dialysepatiënt met oncontroleerbare hypertensie bij 29 weken zwangerschap. Er werd een keizersnede uitgevoerd. Verrassend genoeg liet de placenta pathologie geen afwijkingen compatibel met pre-eclampsie zien, en retrospectieve analyse van antepartum sFlt-1 en oplosbare endoglinespiegels toonde waarden vergelijkbaar met normale zwangerschappen. Er werd geconcludeerd dat volume overbelasting en dus niet pre-eclampsie aan de grondslag lag van hypertensie bij deze patiënt. Twee andere studies bevestigden het gebruik van anti-angiogene factoren als een betrouwbaar hulpmiddel bij de beoordeling van pre-eclampsie. Bovendien werd onlangs op elegante wijze aangetoond dat (anti-) angiogene factoren zeer nuttig kunnen zijn om het onderscheid te maken tussen CKD en pre-eclampsie. Het serieel gebruik van de beschreven cardiovasculaire metingen in combinatie met een seriële follow-up van (anti-) angiogene factoren kan een waardevolle toevoeging zijn aan het arsenaal van klinische en technische middelen die momenteel worden gebruikt in de zorgvuldige opvolging van deze gecompliceerde patiënten. Grote prospectieve studies zijn weliswaar nodig om het potentieel extra voordeel van seriële meting van anti-angiogene factoren, evenals van 24-uurs bloeddruk en centrale hemodynamiek in het beleid van zwangere dialysepatiënten te onderzoeken.

In **HOOFDSTUK 6** werd de mogelijke rol van intensieve en thuis HD voor oudere patiënten met terminale nierinsufficiëntie besproken. In **HOOFDSTUK 6.1** speculeerden wij over de mogelijke onderliggende mechanismen van de ontwikkeling van geriatrische syndromen waaronder zwakheid bij ouderen na de start van de dialyse. Deze mechanismen kunnen onder meer intra-dialytische hemodynamische instabiliteit, cardiale gebeurtenissen en cerebrale stoornissen betreffen. Ook ondervoeding, infecties, slaapproblemen en psychische complicaties van het starten van dialyse kunnen bijdragen tot verlies van functionaliteit in deze kwetsbare patiëntenpopulatie. Onze hypothese is dat intensieve HD oudere patiënten met terminale nierinsufficiëntie tegen deze geriatrische syndromen kan beschermen door de vermindering van de incidentie van de hiervoor genoemde dialysecomplicaties op basis van de bestaande

voordelen van intensieve HD. Deze voordelen van intensieve HD omvatten lagere ultrafiltratie ratio's (snelheid van ontwatering), verlaging van de arteriële bloeddruk en LVH, verbetering van de endotheelfunctie en het autonoom zenuwstelsel, bescherming tegen myocardiale stunning (wandbewegingsstoornissen van het hart door verminderde doorbloeding van de kleine bloedvaten van het hart), alsook vermindering van slaapapnoe.

In **HOOFDSTUK 6.2** werden de praktische aspecten en de toekomstperspectieven van intensieve thuis HD bij ouderen besproken. Oudere ESRD patiënten hebben een lagere tendens tot self-care dialyse vanwege toegenomen co-morbiditeiten, een hoger risico op cognitieve dysfunctie, verhoogde kwetsbaarheid en potentiële sensorische stoornissen. Overleving van oudere patiënten aan thuisdialyse is vooral onderzocht bij PD. In een kleine studie uit Nieuw-Zeeland hadden 25 self-care thuisdialyse (PD en HD) patiënten vergelijkbare overlevingscijfers als de landelijke gemiddelde overleving van dialysepatiënten. Recente studies hebben aan het licht gebracht dat bij ouderen de impact van ziekte en behandeling bij thuisdialyse (vooral PD) lager ligt dan bij in-centrum HD behandelingen. De haalbaarheid van thuisdialyse bij oudere dialysepatiënten blijkt uit relatief hoge aantallen thuisbehandelingen in Australië en Nieuw-Zeeland, waar 24% (respectievelijk 4 en 20%) en 47% (respectievelijk 8 en 39%) van de oudere patiënten thuisdialyse doen (respectievelijk thuis HD en PD). Daar waar oudere patiënten dienen gemotiveerd te worden om meer betrokken te zijn bij hun behandeling, verhoogt de mogelijkheid van thuishulp het in aanmerking komen voor thuisdialyse. Bij het overwegen van thuisbehandelingen bij ouderen, is het uiterst belangrijk om ook rekening houden met de mantelzorg van de dialysepatiënt. Mantelzorgers ervaren vaak emotionele stress, angst, depressie en een verslechtering van de gezondheid, en ze melden ook gevoelens van isolatie en uitputting. Om die reden is pre-dialyse beoordeling van de thuissituatie door de maatschappelijk werker van cruciaal belang om de veerkracht van de patiënt, maar ook van de mantelzorg van de ESRD patiënt in te schatten om aldus onnodige beproevingen te voorkomen en in plaats daarvan professionele zorgverleners in te schakelen. Veel oudere ESRD patiënten verblijven in een zorginstelling. Dialysepatiënten uit eenzelfde regio kunnen bijvoorbeeld worden opgenomen in hetzelfde verpleeghuis waar dialyseudkundigheid aanwezig is. HD in het verpleeghuis kan de last voor de patiënt van transport naar en van het dialysecentrum wegnemen. Dit transport verlaagt overigens drastisch de levenskwaliteit van deze patiënten door interferentie met waardevolle revalidatie, sociale interactie en maaltijden. Bovendien kan HD in het verpleeghuis de kosten van de HD-behandelingen drastisch verlagen, gezien gespecialiseerde busjes voor rolstoelvervoer of ambulances vaak nodig zijn voor de verpleeghuispatiënten. Ook laat

nachtelijke HD een minimum aantal dialyseverpleegkundigen toe om deze behandeling uit te voeren. De haalbaarheid van HD in verpleeghuizen werd aangetoond in een groot cohort in de VS. Het succes van hun programma werd aangetoond door een hoog percentage (40%) van patiënten in het revalidatieprogramma alsook evolutie richting ontslag naar de thuissituatie. De dialysebehandelingen werden er uitgevoerd door dialysetechnologen (medewerkers van de instrumentele dienst) die minstens 3 jaar ervaring hadden met dialyse, en een geregistreerde verpleegkundige was beschikbaar voor noodsituaties. De nefrologen kwamen naar de verpleeghuizen om er de patiënten te zien. In een andere studie hadden HD patiënten die in een verpleeghuis verblijven, meer kans op intra-dialytische hypotensie dan andere patiënten. In dit verband kan intensieve HD bijdragen tot het voorkomen van dialyse-gerelateerde hypotensie door de ultrafiltratiesnelheid te verlagen, door bescherming tegen myocardiale stuning, door reductie van LVH en verbetering van de voedingstoestand, autonome functie en arteriële compliantie. Ook in de studie van Reddy et al hadden nieuwe verpleeghuis dialysepatiënten meer myocardiale infarcten, infecties en een lager serum albumine en hemoglobine in vergelijking met patiënten die er reeds langer verbleven. Ook hier kan intensieve HD de ideale strategie zijn om deze potentiële ESRD en dialyse complicaties tegen te gaan via dezelfde mechanismen als hierboven beschreven. Assistentie van oudere patiënten en hun partners en/of mantelzorgers in combinatie met revalidatie lijken noodzakelijke activa om de implementatie van deze modaliteit bij oudere patiënten met terminale nierinsufficiëntie te faciliteren. Ook de mogelijkheid van verpleeghuis HD verdient verdere evaluatie.

In **HOOFDSTUK 6.3** hebben we de haalbaarheid van thuis HD bij oudere patiënten bestudeerd. Hiervoor hebben we een internationale multicentrische retrospectieve studie uitgevoerd van thuis HD patiënten die tussen 1 januari 1970 en 31 december 2012 met thuis HD zijn gestart toen ze 65 jaar of ouder waren. Het primaire eindpunt van de studie was de tijd tot techniek falen (onvermogen om thuis HD te continueren) of tot overlijden tijdens de periode vanaf de start van thuis HD. Negenenzeventig patiënten van 65 jaar of ouder werden geïncludeerd. Event-vrije (zonder techniek falen of overlijden) overleving bij 1, 2 en 5 jaar was resp. 85%, 77% en 24%, en techniekoverleving was resp. 92%, 83% en 56%. Gevorderde leeftijd was een niet-gecorrigeerde risicofactor voor overlijden en techniek falen. Onze gegevens documenteren de haalbaarheid van thuis HD in een oudere ESRD bevolking. Event-vrije en techniekoverleving in deze oudere ESRD cohort was lager dan bij de jongere thuis HD bevolking, maar lijkt vergelijkbaar met de Nieuw-Zeelandse thuisdialyse ouderencohort die een 1-, 2- en 3-jaars overleving van 90%, 84% en 56% rapporteerde (gecombineerd voor PD en thuis HD), en een 1-, 2- en 3-jaars techniekoverleving van

83%, 73% en 36% (voor alleen thuis HD). Deze self-care thuisdialysepatiënten in Nieuw-Zeeland hadden overlevingskansen vergelijkbaar met landelijke gemiddelden, en techniekoverlevingskansen vergelijkbaar met in-centrum HD behandelingen. De overlevingscijfers van ons studiecohort waren superieur aan de overlevingskansen van incidentie dialyse (PD, in het centrum HD en thuis HD) patiënten uit de 2001-2005 ERA EDTA Registry. De resultaten lijken ook in dezelfde lijn te liggen als die van de andere thuisdialyse modaliteit, PD, bij oudere ESRD cohorten. Yang et al. vermeldden een overleving na 1, 3 en 5 jaar van respectievelijk 84%, 56% en 38% bij patiënten van 65-74 jaar. De techniekoverleving na 2 jaar was 88% bij patiënten van 65 jaar of ouder. De Canadese Organ Replacement Register (CORR) rapporteerde een ongecorrigeerde 1-jaars, 3-jaars en 5-jaars patiënten overleving van respectievelijk 83.9%, 52.6% en 32.2% bij patiënten van 65-74 jaar. Daar waar thuis HD haalbaar is bij oudere patiënten met terminale nierinsufficiëntie (ESRD), zijn ze allicht ook zeer geselecteerd. Negentien van de 79 (24%) patiënten die thuis HD startten op een leeftijd ouder dan 65 jaar, kregen een niertransplantatie, wat een illustratie is van de relatief goed bewaard gebleven algemene toestand van de patiënten in dit cohort. Verder hadden de meeste patiënten in dit internationale cohort een arterioveneuze fistel als vaattoegang, wat opnieuw een weerspiegeling van optimale pre-dialyse voorbereiding en case selectie kan zijn. De resultaten van onze analyse onthullen ook een aantal potentiële valkuilen voor de verdere implementatie van thuis HD bij oudere patiënten met terminale nierinsufficiëntie, zoals belasting van de mantelzorgers en noodzaak voor verlengde trainingstijden. Meer dan de helft van de patiënten in ons cohort vereiste thuishulp hetzij door de partner of door een dialyse-assistent. Het potentieel van de uitbreiding van thuis HD naar assisted (ondersteuning van een dialyse verpleegkundige of andere medewerker) intensieve thuis HD zal een aanzienlijke investering in infrastructuur vergen die moet worden afgewogen tegen de verwachte voordelen. Interessant is dat 35% van onze patiënten werd bijgestaan door een familielid. In deze context weten we, zoals eerder vermeld, dat de mantelzorgers evenveel aandacht en zorg behoeft als de patiënt. In een recente cross-sectionele studie uit Toronto onder 36 prevalentie nachtelijke thuis HD patiënten en 31 zorgverleners, voldeed 25% van de mantelzorgers aan depressie criteria. De gemiddelde leeftijd in dit Toronto cohort was 52 jaar voor patiënten en 51 jaar voor de zorgverleners, en we kunnen dus verwachten dat de depressie prevalentie bij oudere patiënten en hun verzorgers aanzienlijk hoger zal zijn. Dit benadrukt opnieuw de noodzaak van adequate multidisciplinaire ondersteuning door artsen, verpleegkundig personeel, psychologen en maatschappelijk werkers van deze kwetsbare patiënten en hun zorgverleners. Meer onderzoek is nodig om de impact van thuis HD op de overleving, kwaliteit van leven, hospitalisatie, vasculaire toegang en kostenproblemen bij ouderen vast te stellen. Toekomstig onderzoek zal zich

ook moeten richten op de specifieke behoeften in de infrastructuur van thuis HD afdelingen om oudere thuis HD patiënten maximaal te ondersteunen, zoals bij voorbeeld op het vlak van trainingstijd, de beschikbaarheid van back-up dialyse, en de ontwikkeling van gebruiksvriendelijke thuis HD toestellen.

In **HOOFDSTUK 7** tot slot, voerden we een grondige review uit van de beschikbare studies in de literatuur over vaattoegang bij patiënten die frequente HD doen in vergelijking met conventionele HD. Eén van de barrières van intensieve thuis HD is inderdaad het creëren en onderhouden van een goede toegang tot de bloedbaan. Als intensieve HD gepaard zou gaan met frequentere complicaties van de vaattoegang, kan het leiden tot een verhoogde morbiditeit, verminderde kwaliteit van leven, en toegenomen kosten. In een van de vroege studies van dit onderwerp, meldde Woods et al. in 1999 dat het aantal vaattoegangscomplicaties verminderde na omschakeling van conventionele HD naar dagelijkse HD. Deze bevinding werd een jaar later bevestigd door Quintaliani et al. Echter, meer recente studies, met inbegrip van de FHN studies, hebben deze vaststelling doen wankelen. In de dagelijkse FHN studie ondervonden patiënten gerandomiseerd in de intensieve HD arm significant meer interventies ter hoogte van de arterioveneuze toegang dan de patiënten gerandomiseerd in de conventionele HD arm. Zij het niet significant, werden vergelijkbare trends waargenomen in de nachtelijke FHN trial. Deze ietwat dubbelzinnige situatie motiveerde ons om de bestaande studies over vaattoegangsuitkomsten bij intensieve HD patiënten op een rijtje te zetten. Onze analyse consolideerde 1540 vaattoegangs jaren voor intensieve HD en 2284 vaattoegangs jaren voor conventionele HD, en toonde aan dat intensieve HD geassocieerd is met een hogere vaattoegangscomplicatierisico in vergelijking met conventionele HD (verschil=6.7 gevallen per 100 patiëntjaren, $P=0.009$ voor alle opgenomen studies). Globale event ratio's in de arterioveneuze graft (AVG) groep (61.0 gevallen per 100 patiëntjaren in de conventionele HD en 98.6 gevallen per 100 patiëntjaren in de intensieve HD groep) en in de katheter groep (36.0 gevallen per 100 patiëntjaren in de conventionele HD en 52.9 gevallen per 100 patiëntjaren in intensieve HD) waren hoger dan in de arterioveneuze fistel (AVF) groep. Ook waren de vaattoegangsevent ratio's hoger, hoewel niet significant, bij intensieve HD patiënten vergeleken met conventionele HD zowel voor de AVG-groep (verschil = 37.6 gevallen per 100 patiëntjaren, $P=0.139$) als de kathetergroep (verschil = 16.9 gebeurtenissen per 100 patiëntjaren, $P=0.133$); het verschil in de AVF groep was kleiner (verschil 2.7, $P=0.162$). AVG's in het bijzonder vroegtijdig falen in intensieve HD, omdat frequentere cannulatie (prikken in de vaattoegang) leidt tot verzwakking van het prothesemateriaal. Aan de andere kant kan de behoefte voor meer frequente manipulatie bij intensieve HD het risico van katheter-

gerelateerde infecties verhogen. In lijn met de huidige aanbevelingen voor conventionele HD, kan men in de verleiding zijn om deze resultaten te interpreteren als ondersteunende data voor de Fistula First Strategie ook bij intensieve HD patiënten. Echter, tot op heden werd geen enkele gerandomiseerde studie verricht die verschillende vaattoegangsvormen direct met elkaar vergeleek bij intensieve HD patiënten.

Conclusies van dit proefschrift

Deel I: Acute effecten van intensieve hemodialyse

1. Verlengen van de dialyseduur verbetert de stabiliteit tijdens de dialyse van de perifere en centrale systolische en diastolische bloeddruk, alsook van cardiac output en relatief bloedvolume. Er werden geen verschillen in hemodynamische stabiliteit gevonden tussen HD en HDF, allicht omdat met koel dialysaat werd gedialyseerd.
2. Verlengen van de dialyseduur verhoogt de reductie en verwijdering van kleine en middelgrote moleculen (zoals beta2-microglobuline en FGF-23) ten opzichte van conventionele (4-uurs) HD. HDF heeft een significant bijkomend voordeel op de reductie en verwijdering van middelgrote moleculen ten opzichte van HD.
3. Verlengen van de dialyseduur verhoogt ook de reductie en verwijdering van de meeste eiwitgebonden uremische toxines, dicarbonyl-stress verbindingen en vrije AGE's ten opzichte van conventionele (4-uurs) HD, tenminste als de bloedflow en de dialysaatflow behouden blijven. HDF heeft slechts beperkte bijkomende winst in vergelijking met HD in de reductie en verwijdering van deze non-traditionele uremische toxines.

Deel II: Lange-termijn resultaten van intensieve en thuis hemodialyse

1. Thuisdialyse is mogelijk bij patiënten die terminaal nierfalen ontwikkelen na niet-renale solide orgaantransplantatie. Bovendien zou thuisdialyse aan deze patiëntenpopulatie bepaalde voordelen kunnen bieden ten opzichte van in-centrum conventionele HD, vooral op hemodynamisch en metabool vlak.
2. Intensieve thuis HD is geassocieerd met verbeterde zwangerschapsresultaten zoals zwangerschapsduur en geboortegewicht ten opzichte van conventionele HD. Dit valt ook samen met vergelijkbare resultaten bij zwangere patiënten tijdens intensieve HD van obstetrische en hemodynamische monitoring als bij zwangeren

met normale nierfunctie. Tot slot resulteert intensieve HD in verbeterde conceptie in vergelijking met conventionele HD.

3. Intensieve thuis HD zou ook bepaalde voordelen kunnen bieden bij oudere patiënten met terminaal nierfalen. Wij speculeerden hoe intensieve thuis HD de oudere dialysepatiënt zou kunnen beschermen tegen frailty en het ontwikkelen van geriatrische syndromen. Verder toonden we in een internationale analyse aan dat thuis HD mogelijk is bij patiënten die 65 jaar of ouder zijn op het moment dat ze thuis HD opstarten. Deze resultaten kunnen gebruikt worden om verder onderzoek naar de voordelen van thuis HD bij ouderen op het vlak van levenskwaliteit, functionaliteit, overleving, vaattoegang en kosten te stimuleren.
4. Frequentie HD is geassocieerd met een verhoogde kans op complicaties van de vaattoegang in vergelijking met conventionele HD. Toekomstig onderzoek is noodzakelijk om na te gaan of arterioveneuze fistels ook bij intensieve HD de eerste keuze zijn.