

University of Groningen

ADPKD

Messchendorp, Annemarie Lianne

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2019

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Messchendorp, A. L. (2019). ADPKD: Risk Prediction for Treatment Selection. [Groningen]: Rijksuniversiteit Groningen.

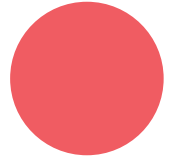
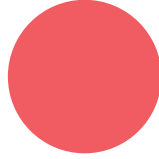
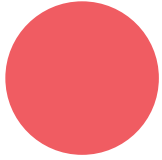
Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.



Nederlandse samenvatting

Voor de geïnteresseerde niet-medicus

ACHTERGROND

Autosomaal dominant polycysteuze nierziekte (ADPKD), ook wel cystenieren genoemd, is de meest voorkomende erfelijke nierziekte. Deze aandoening wordt veroorzaakt door afwijkingen in het DNA, ook wel mutaties genoemd, en dan specifiek in het *PKD1* of *PKD2* gen. De ziekte wordt gekenmerkt door de vorming en groei van cysten (met vocht gevulde blaasjes) in beide nieren vanaf de geboorte. Door deze cystevorming wordt normaal nierweefsel verdrukt en gaat de nierfunctie achteruit. Uiteindelijk kan dit ziekteproces leiden tot nierfalen waarbij de enige behandelingsmogelijkheden dialyse of transplantatie zijn. Echter, niet elke patiënt met ADPKD zal nierfalen ontwikkelen; dit percentage ligt op ongeveer 70%. Daarnaast is er een grote variabiliteit in de leeftijd waarop iemand nierfalen ontwikkelt, zelfs binnen families die dezelfde afwijking in het DNA hebben. Naast cystevorming in de nier, komt bij ongeveer 90% van de ADPKD patiënten ook cystevorming voor in de lever. De lever kan daardoor fors groeien, maar de functie van de lever blijft meestal behouden. Sommige patiënten hebben klachten van een vergrote lever, zoals een bolle buik, snel een vol gevoel, buikwandbreuken, kortademigheid en pijn.

Omdat het ziektebeloop bij patiënten met ADPKD zo verschillend is, is het moeilijk om te voorspellen op welke leeftijd zij nierfalen zullen ontwikkelen. Het is uiteraard belangrijk om dit te kunnen voorspellen, want dit zal patiënten en zorgverleners kunnen helpen ten aanzien van behandel beslissingen. Patiënten met een snel progressieve vorm van de ziekte zullen waarschijnlijk het meeste baat hebben bij een behandeling gericht op het voorkómen van nierfunctieachteruitgang, met name omdat dan de voordelen van een behandeling waarschijnlijk groter zullen zijn dan de nadelen, vooral wanneer de behandeling vroeg wordt gestart.

Op dit moment worden er verscheidene variabelen gebruikt om de snelheid van ziekteprogressie bij ADPKD te voorspellen. Aangezien nierfalen voorkomen moet worden, zou het logisch zijn om nierfunctie, geïndexeerd voor leeftijd, te gebruiken als voorspeller van snelheid van ziekteprogressie. Deze maat is echter minder betrouwbaar vroeg in de ziekte, omdat de nierfunctie in het begin van de ziekte voor langere tijd behouden blijft, terwijl er al wel cysten worden gevormd en nierfilters verloren gaan. Men denkt dat de nierfunctie in dit stadium behouden blijft door een compensatiemechanisme van de nog overgebleven nierfilters, ook wel hyperfiltratie genoemd. Om die reden wordt niervolume veel gebruikt als voorspeller

van ziekteprogressie, omdat de groei in niervolume al op jonge leeftijd begint. Daarnaast is het bekend dat de DNA afwijking die ten grondslag ligt aan het ziektebeeld ADPKD van invloed is op de snelheid van ziekteprogressie. Zo hebben patiënten met een mutatie in het *PKD1* gen over het algemeen een sneller progressieve vorm van ADPKD dan patiënten met een mutatie in het *PKD2* gen. Het nadeel van niervolume en *PKD* mutatie is dat dit vaak niet beschikbaar is in de routine klinische zorg, omdat dit namelijk erg bewerkelijk en daarom duur is om te bepalen. Daarnaast is de voorspellende waarde van niervolume en *PKD* mutatie beperkt op individueel patiënten niveau.

Het doel van dit proefschrift was om te bestuderen of de huidig gebruikte voorspellers van ziekteprogressie verbeterd kunnen worden en om nieuwe voorspellers te ontwikkelen.

RESULTATEN

De gouden standaard om niervolume te meten is door middel van de zogenaamde ‘manual tracing’ methode. Bij deze methode worden, met een speciaal computerprogramma, de nieren handmatig omcirkeld op alle plaatjes (50-60 stuks) van een MRI scan. Dit is een bewerkelijke en tijdrovende bepaling en daarom niet toepasbaar in de routine klinische zorg. In **hoofdstuk 2** hebben we daarom onderzocht of niervolume (in 220 ADPKD patiënten) en groei in niervolume (in 48 ADPKD patiënten) ook bepaald kon worden met behulp van schattingsmethodes. Wij vonden dat met deze schattingsmethodes vergelijkbare resultaten verkregen werden als met de gouden standaard methode. Voor de klinische zorg kan daarom een schattingsmethode gebruikt worden om het niervolume bij een patiënt met ADPKD te bepalen. De voorkeursmethode hiervoor is de ellipsoid methode omdat deze in minder tijd uitgevoerd kon worden en daar geen speciale software voor nodig is.

Naast de methode, is ook de kwaliteit van de MRI plaatjes belangrijk om niervolume goed te kunnen bepalen. In het verleden was T1 gewogen beeldvorming, waarbij gebruikt werd gemaakt van gadolinium (een contrastmiddel wat via de vaten ingespoten wordt om organen beter af te kunnen beelden), de voorkeurssequentie om niervolume op te meten. Het gebruik van gadolinium wordt tegenwoordig afgeraden vanwege mogelijke bijwerkingen. Wanneer gadolinium niet wordt gebruikt, heeft T2 gewogen beeldvorming mogelijk de voorkeur voor het meten van niervolume. Met deze

techniek is er namelijk sprake van een hogere nier-weefsel contrast en worden niercysten hyperintens afgebeeld, waardoor de niergrenzen makkelijker te herkennen zijn tegen het weefsel op de achtergrond. In het verleden was er voor T2 gewogen beeldvorming een langere scantijd nodig, was er vaker sprake van misregistratie, bewegingsartefacten en heterogene weefsel signaalintensiteit wat leidde tot een hoge variatie in scan kwaliteit. Daarom werd T1 gewogen beeldvorming, zonder gadolinium, de voorkeurssequentie om niervolume op te bepalen. De T2 gewogen technieken zijn echter verbeterd gedurende de laatste jaren, waardoor T2 gewogen beeldvorming mogelijk de voorkeur heeft boven T1 gewogen beeldvorming voor het bepalen van niervolume. In **hoofdstuk 3** vergeleken wij niervolumes gemeten op T1 en T2 gewogen beelden bij 40 patiënten met ADPKD met de 'manual tracing' methode. We vonden dat niervolume en groei in niervolume even betrouwbaar en reproduceerbaar gemeten kon worden op T2 als T1 gewogen beelden. T2 gewogen beeldvorming had echter wel kleine voordelen, omdat het niervolume reproduceerbaarder gemeten kon worden en de beelden vaker van voldoende kwaliteit waren om niervolume op te meten vergeleken met T1 gewogen beeldvorming. Dus wanneer er gekozen moet worden voor een specifieke sequentie om niervolume op te meten bij patiënten met ADPKD, gaat de voorkeur uit naar T2 gewogen beeldvorming.

ADPKD is een ziekte van de tubuli (nierbuisjes) met een inflammatoire (ontstekings) component. Daarom was het interessant om tubulaire schade- en inflammatiemarkers te meten in de urine bij patiënten met ADPKD als mogelijke nieuwe voorspellers van ziekteprogressie. Deze markers waren ook aantrekkelijk, omdat deze relatief goedkoop en gemakkelijk zijn om te meten. In **hoofdstuk 4** hebben we in een studie met 104 patiënten met ADPKD, onderzocht of de uitscheiding van bepaalde markers in de urine samenhangt met ziekteprogressie. We vonden dat vooral de schademarker β 2MG en de ontstekingsmarker MCP-1 samenhangen met nierfunctieachteruitgang. We lieten verder in deze studie zien dat deze markers nierfunctieachteruitgang zelfs beter konden voorspellen dan niervolume en PKD mutatie. Tubulaire schade- en inflammatiemarkers in de urine zijn daarom veelbelovend om in de klinische zorg gebruikt te worden om ADPKD patiënten met een snelle ziekteprogressie te identificeren en die daarmee in aanmerking komen voor behandeling.

Om deze resultaten te bevestigen onderzochten we in **hoofdstuk 5** in een onafhankelijke groep patiënten of deze urine schademarkers gebruikt konden worden om ADPKD patiënten met een snelle ziekteprogressie te selecteren. We vonden opnieuw dat

uitscheiding in de urine van met name β 2MG en MCP-1 snelle ziekteprogressie (nierfunctieachteruitgang van meer dan 3.5% per jaar) kon voorspellen in 152 patiënten met ADPKD. We lieten in deze studie bovendien zien dat deze markers een betere voorspellende waarde hadden dan niervolume en PKD mutatie. De uitscheiding in de urine van β 2MG en MCP-1, stofjes die goedkoop en makkelijk te meten zijn, zijn daarom veelbelovend om patiënten te identificeren met een snelle ziekteprogressie in plaats van momenteel gebruikte duurdere en meer bewerkelijke voorspellers.

Zoals eerder genoemd blijft de nierfunctie voor een langere tijd stabiel in een vroeg stadium van ADPKD, terwijl cysten al gevormd worden en daarmee aangenomen wordt dat nierfilters verloren gaan. Nierfunctie, geïndexeerd voor leeftijd, is daarom geen betrouwbare maat voor ziekte ernst in een vroeg stadium van ADPKD. Men denkt dat de nierfunctie in dit stadium behouden blijft door een compensatie mechanisme van de nog overgebleven nierfilters, ook wel hyperfiltratie genoemd. De mate waarin een patiënt hyperfiltreert is daarom mogelijk de vroegste maat van ziekte ernst en voorspeller van toekomstige ziekteprogressie. Hyperfiltratie kan niet direct worden gemeten bij mensen. Daarom worden er verschillende surrogaten gebruikt voor hyperfiltratie. Een van deze surrogaat maten, en misschien wel de betrouwbaarste maat, is het verlies van reservecapaciteit van de nier. Normaal gesproken heeft de nier een reservecapaciteit waarbij de overgebleven nierfilters een deel van de functie van de verloren gegane nierfilters kunnen overnemen door harder te gaan werken. De reservecapaciteit van een nier kan gemeten worden door de nier te stimuleren met stofjes zoals dopamine, waardoor de nierfilters gestimuleerd worden om hun volledige capaciteit te gebruiken. De reservecapaciteit is dan de nierfunctie gestimuleerd met dopamine min de niet gestimuleerde nierfunctie. Wanneer een patiënt hyperfiltreert, zal er al een deel van de reservecapaciteit verbruikt worden. Daarom is het verlies van reservecapaciteit een maat voor hyperfiltratie. In **hoofdstuk 6** onderzochten we bij 150 patiënten met ADPKD of er verlies was van reservecapaciteit vergeleken met leeftijd en geslacht gepaarde gezonde controles. Deze studie liet zien dat ADPKD patiënten, vroeg in de ziekte een nierfunctie hadden die vergelijkbaar was met die van gezonde controles met een vergelijkbare leeftijd, maar al wel vergrootte nieren hadden. Dit suggereert dat deze patiënten hyperfiltreren. Opmerkelijk was dat deze ADPKD patiënten een normale reservecapaciteit hadden. Later in de ziekte was er wel verlies van reservecapaciteit. Hyperfiltratie, gemeten als een verlies van reservecapaciteit, kan daarom niet gebruikt worden als een vroege marker van ziekte ernst. Een andere maat van hyperfiltratie is filtratie fractie; de fractie van het bloed

dat tot urine gefilterd wordt door de nieren. Als er hyperfiltratie aanwezig zou zijn, zou deze verhoogd zijn. Dit was ook niet het geval bij patiënten vroeg in de ziekte. Samenvattend suggereren deze resultaten dat er geen hyperfiltratie plaatsvindt in een vroeg stadium van ADPKD. Het is daarom mogelijk dat nierfunctieachteruitgang en groei in niervolume in dit stadium geen verband met elkaar houden.

Somatostatine is een hormoon dat van nature in het lichaam voorkomt dat meerdere effecten heeft op de nier, waaronder het remmen van groei van niercellen. Daarom is het mogelijk dat somatostatine een gunstig effect heeft op het ziekteproces bij ADPKD. Er zijn inderdaad een aantal klinische studies die suggereren dat het toedienen van geneesmiddelen die lijken op somatostatine (zogenaamde somatostatine analogen) ziekteprogressie kunnen vertragen bij patiënten met ADPKD. Daarom dachten wij dat somatostatine, dat van nature in het lichaam voorkomt, wellicht verband zou kunnen houden met de ziekte ernst en progressie bij patiënten met ADPKD. In **hoofdstuk 7** laten we zien dat somatostatine geen verband hield met nierfunctie in 127 patiënten en nierfunctieachteruitgang in 97 patiënten. We denken dat dit komt doordat somatostatine dat we in het bloed hebben gemeten, niet de ware actieve somatostatine concentratie is die werkzaam is op de nier. Wanneer we lanreotide, een somatostatine analoog, toedienden aan 25 patiënten met ADPKD, zagen we dat somatostatine concentratie in het bloed afnam. Het is mogelijk dat deze verlaging in somatostatine, wanneer lanreotide wordt gegeven, een indirecte weerspiegeling is van de effectiviteit van dit middel bij ADPKD patiënten. De natuurlijke somatostatine concentratie in bloed kan dus mogelijk gebruikt worden om het effect van somatostatine analogen te monitoren in de klinische zorg en kan mogelijk helpen in de beslissing om de therapie te continueren, te stoppen of te intensiveren bij patiënten met ADPKD.

Wij en andere onderzoekers hebben bestudeerd of somatostatine analogen een mogelijke behandelingsoptie bij patiënten met ADPKD kan zijn. Om te begrijpen hoe deze middelen werken geven we een overzicht van de complexe werking van somatostatine in **hoofdstuk 8**. In dit hoofdstuk bediscussiëren we ook de resultaten van studies met somatostatine analogen bij ADPKD. Alhoewel experimentele en klinische studies suggereerden dat somatostatine analogen een behandeloptie zouden kunnen zijn in ADPKD, blijkt uit nieuw onderzoek dat somatostatine analogen mogelijk toch niet de nierfunctieachteruitgang remmen in ADPKD. Deze conclusie is gebaseerd op de resultaten van de meest recente en grootste studie die gedaan is met somatostatine analogen. De DIPAK-1 studie, die door onze onderzoeksgroep is

uitgevoerd, liet overtuigende resultaten zien dat de somatostatine analoog lanreotide de nierfunctieachteruitgang niet kan vertragen bij patiënten met ADPKD. De DIPAK-1 studie liet wel zien dat lanreotide de groei in nier- en levervolume kan vertragen. Gezien deze resultaten, is het aan te raden om somatostatine analogen alleen voor te schrijven aan ADPKD patiënten met volume gerelateerde problemen en niet om verlies van nierfunctie te vertragen.

Recent is het eerste medicijn op de markt gekomen dat effectief nierfunctieachteruitgang bij patiënten met ADPKD kan remmen; tolvaptan. Tolvaptan remt de werking van een bepaald hormoon op de nier, vasopressine. Vasopressine zorgt er normaal voor dat de nier water kan vast houden. Het gebruik van tolvaptan zorgt er dus voor dat de nier geen water meer kan vasthouden, wat zich uit in veel plassen; ongeveer 5 tot 6 liter per dag. Op celniveau wordt door de remming van vasopressine een bepaald proces geremd wat er voor zorgt dat de cystegroei in de nier en daarmee de nierfunctieachteruitgang geremd wordt bij ADPKD. Somatostatine analogen grijpen op hetzelfde proces aan op celniveau. Het zou daarom goed mogelijk kunnen zijn dat er een interactie bestaat tussen beide middelen. Als somatostatine analogen een interactie zouden hebben met tolvaptan, zou het dus ook een effect op de waterhuishouding moeten hebben. Inderdaad zijn er een aantal oudere studies die dit suggereerden. Deze studies waren echter zeer kleinschalig, en soms tegenstrijdig. In **hoofdstuk 9** onderzochten we daarom in 305 ADPKD patiënten, of de somatostatine analoog lanreotide een effect had op de waterhuishouding. In dit hoofdstuk laten we zien dat lanreotide er over het algemeen niet voor zorgde dat ADPKD patiënten meer of minder gingen plassen. In de oudere literatuur, waar er wel een effect werd gezien van somatostatine op de waterhuishouding werden met name mensen onderzocht met een normale nierfunctie. Daarom onderzochten wij vervolgens of de resultaten anders waren als we patiënten selecteerden die nog een relatief behouden nierfunctie hadden. Wij vonden dat deze patiënten inderdaad minder plasten wanneer zij lanreotide gebruikten, maar het effect was beperkt. Omdat lanreotide op dit moment voorgeschreven kan worden aan patiënten met volume gerelateerde klachten, kunnen sommige patiënten in aanmerking komen om behandeld te worden met zowel tolvaptan als lanreotide. Onze gegevens suggereren dat als deze middelen samen worden gebruikt, de grootste bijwerking van tolvaptan, het vele plassen, mogelijk geremd kan worden door lanreotide, met name bij patiënten met nog een behouden nierfunctie.

In 2015 is tolvaptan op de markt gekomen in Europa als de eerste behandeling die nierfunctieachteruitgang bij patiënten met ADPKD kan remmen. De European Medicine Agency (EMA), het agentschap dat toezicht houdt op de ontwikkeling, evaluatie en veiligheid van geneesmiddelen in de Europese Unie, heeft bepaald dat tolvaptan alleen voorgeschreven mag worden aan ADPKD patiënten waarbij er sprake is van een snelle ziekteprogressie. Deze bepaling had verduidelijking nodig op welke leeftijd patiënten in aanmerking zouden komen voor tolvaptan en hoe patiënten met snelle ziekte progressie gedefinieerd zouden moeten worden. Een aantal internationale experts hebben daarom met elkaar samen gewerkt en kwamen met een aanbeveling. De aanbeveling was om tolvaptan alleen voor te schrijven aan patiënten met een nierfunctie boven de 45%, gezien er op dat moment te weinig bewijs was dat tolvaptan ook zou werken bij patiënten met een lagere nierfunctie. Daarnaast kwamen zij met een beslissingsdiagram om patiënten te selecteren met een snelle ziekteprogressie. Dit resulteerde ook in de aanbeveling om tolvaptan niet te starten bij patiënten ouder dan 50 jaar, gezien patiënten die ouder zijn dan 50 jaar met een nierfunctie boven de 45% waarschijnlijk geen snelle ziekteprogressie zullen hebben. Recent zijn de resultaten van een nieuw klinisch onderzoek met tolvaptan bekend geworden, dat laat zien dat tolvaptan ook werkzaam is bij patiënten met een maximale leeftijd van 55 jaar en met een nierfunctie tussen de 30 en 45%. Met deze nieuwe resultaten en aangezien er inmiddels klinische ervaring met tolvaptan was opgedaan, was het nodig dat de eerdere aanbeveling werd bijgewerkt. In **hoofdstuk 10** stellen wij een nieuwe aanbeveling voor het gebruik van tolvaptan in de klinische zorg voor. We laten zien wat de gevolgen zijn van deze nieuwe aanbeveling voor het aantal patiënten wat in aanmerking zal komen voor tolvaptan. In dit hoofdstuk stellen wij voor dat tolvaptan voorgeschreven mag worden aan patiënten met een nierfunctie vanaf 30% met een leeftijd onder de 55 jaar. We hadden vervolgens klinische informatie beschikbaar van 386 ADPKD patiënten en lieten zien dat het percentage patiënten dat in aanmerking komt voor tolvaptan met deze nieuwe aanbeveling van 20% naar 27% steeg. Bovendien lieten we zien dat de beslissingsdiagram versimpeld kan worden naar een algoritme dat zich met name focust op nierfunctie geïndexeerd voor leeftijd.

TOEKOMSTPERSPECTIEF

De resultaten van dit proefschrift brengen ons dichterbij het antwoord op de vraag hoe we patiënten op een klinisch toepasbare manier kunnen identificeren met snel progressieve ADPKD, die in aanmerking komen voor nierfunctie sparende behandelingen. Er is de laatste jaren veel onderzoek gedaan naar de voorspellende waarde van niervolume en dit is daarom uitgegroeid tot een belangrijke voorspeller van nierfunctieachteruitgang. Echter, de manier waarop niervolume altijd werd gemeten, was niet klinisch toepasbaar. Het met de hand intekenen van MRI scans en zo het niervolume bepalen is erg arbeidsintensief en daarmee duur. In hoofdstuk 2 hebben we laten zien dat niervolume veel gemakkelijker en sneller bepaald kan worden door middel van schattingsmethodes. Met name de ellipsoid methode zou het meest geschikt zijn voor de klinische zorg. Nu de eerste behandeling op de markt is gekomen om nierfunctieachteruitgang bij ADPKD te kunnen remmen wordt deze schattingsmethode ook daadwerkelijk in de klinische zorg gebruikt om de snelheid van ziekteprogressie te kunnen inschatten. Maar daarvoor is nog steeds een MRI scan nodig, wat een dure procedure is. In sommige gevallen, wanneer de kwaliteit van de beelden niet afdoende zijn, zal er zelfs een extra MRI scan gemaakt moeten worden. Als er dan een MRI scan gemaakt dient te worden, is het aan te raden om dan alleen een MRI scan met T2 gewogen beeldvorming te maken, gezien deze beelden vaker van hogere kwaliteit zijn (hoofdstuk 3). Er hoeft dan minder vaak een extra MRI scan gemaakt te worden, hetgeen tijd en kosten bespaart.

We hebben in hoofdstuk 4 en 5 laten zien dat met behulp van de relatief goedkope en makkelijk te meten tubulaire schade- en inflammatiemarkers β 2MG en MCP-1 in urine, patiënten geselecteerd konden worden met snel progressieve ADPKD en dit misschien wel beter konden dan andere markers zoals niervolume en *PKD* mutatie. Deze goedkope markers in de urine (rond €3-4 per bepaling) kunnen daarom gebruikt worden om patiënten te selecteren voor behandeling, in plaats van een dure MRI scan (in Nederland rond €300 exclusief het meten van niervolume) of *PKD* mutatie analyse (in Nederland €1675). Voordat deze urine markers in de klinische zorg gebruikt kunnen worden zullen de resultaten uit dit proefschrift eerst bevestigd moeten worden in een groter onafhankelijk cohort.

Alhoewel gesuggereerd wordt dat nierfunctie geen betrouwbare maat is voor toekomstige ziekteprogressie, met name in de vroege stadia van ADPKD, suggereren

resultaten van dit proefschrift dat nierfunctie niet zo'n slechte maat is als altijd werd gedacht. Zo wordt er gezegd dat de nierfunctie behouden blijft in vroege stadia van de ziekte door een compensatiemechanisme van nierfilters die nog niet verloren zijn; hyperfiltratie. Ten eerste zien wij in de klinische praktijk niet dat de nierfunctie behouden blijft vroeg in de ziekte. Bovendien zagen we geen hyperfiltratie bij patiënten vroeg in de ziekte in hoofdstuk 6. We denken daarom dat, in tegenstelling tot wat tot nu toe werd aangenomen, de nierfunctie niet zo goed behouden blijft vroeg in de ziekte en daarom prima gebruikt zou kunnen worden als voorspeller van toekomstige nierfunctieachteruitgang. In hoofdstuk 10 bewijzen wij dat op basis van nierfunctie, geïndexeerd voor leeftijd, dezelfde conclusies worden getrokken of een patiënt snelle ziekteprogressie heeft, als wanneer niervolume of *PKD* mutatie worden gebruikt. Aangezien de nierfunctie in de klinische zorg altijd bepaald wordt bij patiënten met een nierziekte, stellen wij voor dat nierfunctie, geïndexeerd voor leeftijd mee genomen moet worden om de snelheid van ziekteprogressie te bepalen bij patiënten met ADPKD. Idealiter zou er dan een voorspellingsmodel, met nierfunctie, geslacht, leeftijd en urine schademarkers gemaakt moeten worden om een goede, makkelijke en goedkope inschatting te kunnen maken of een patiënt snelle ziekteprogressie zal hebben en dus in aanmerking komt voor behandeling.

Op dit moment kunnen we niet op korte termijn bepalen of een gestarte behandeling effectief zal zijn op de lange termijn. In de klinische zorg worden daarover op dit moment dan ook geen aanbevelingen gedaan. In een eerder onderzoek, dat gedaan is door onze studiegroep, zagen wij dat schademarkers in de urine verlaagden wanneer tolvaptan werd gestart bij 27 patiënten. In dit proefschrift vonden wij dat urine schademarkers samenhangen met de mate van nierfunctieachteruitgang en het is bekend dat tolvaptan de nierfunctieachteruitgang kan vertragen. We vonden ook dat deze urine schademarkers niet verlaagden wanneer de somatostatine analoge lanreotide werd gestart (niet gepubliceerd). Lanreotide bleek uiteindelijk de nierfunctieachteruitgang ook niet te kunnen vertragen. Deze markers zouden dus mogelijk op korte termijn het effect van nierfunctie sparende behandelingen kunnen bepalen. Er zijn echter nog geen studies gedaan die dit kunnen bevestigen. Daarom zullen in de toekomst studies gedaan moeten worden waarbij er gezocht moet worden naar een verband tussen de verlaging van de schademarkers tijdens tolvaptan gebruik op korte termijn en het effect van tolvaptan op lange termijn. Deze markers kunnen dan helpen in de beslissing om de behandeling te stoppen, te continueren of te intensiveren in de klinische zorg. Hetzelfde geldt voor somatostatine

in bloed bij het gebruik van de somatostatine analoog lanreotide. In hoofdstuk 7 lieten we zien dat somatostatine in bloed verlaagde bij het gebruik van lanreotide en lanreotide kan effectief de groei in nier- en levervolume vertragen. Daarom zullen er toekomstige studies gedaan moeten worden, waarbij er onderzocht moet worden of de verlaging van somatostatine in het bloed tijdens gebruik van lanreotide op korte termijn, verband houdt met het effect van lanreotide op lange termijn.

In conclusie, nu de eerste behandelingen op de markt komen om de ziekteprogressie bij patiënten met ADPKD te vertragen, wordt het in de klinische zorg belangrijk een aantal vragen te beantwoorden; Moet deze patiënt behandeld worden? Wanneer moet de behandeling worden gestopt, voortgezet of geïntensiveerd?

Het voorspellen van ziekteprogressie en het effect van therapie vormen de sleutel om deze vragen te beantwoorden. Dit proefschrift heeft er aan bijgedragen deze sleutel te vinden, maar helaas is de deur nog niet volledig geopend.

