

University of Groningen

Familiaire cystenieren

Kramers, B J; Storm, Marjolein; Gansevoort, R T

Published in:
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

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:
 2017

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

Citation for published version (APA):

Kramers, B. J., Storm, M., & Gansevoort, R. T. (2017). Familiaire cystenieren: Jongvolwassen familieleden screenen of niet? *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 161, Artikel D1942.
<https://www.ntvg.nl/artikelen/familiaire-cystenieren-jongvolwassen-familieleden-screenen-niet>

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).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

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.

TER DISCUSSIE

Familiaire cystenieren: jongvolwassen familieleden screenen of niet?

Bart J. Kramers, Marjolein Storm en Ron T. Gansevoort

Bij veel erfelijke aandoeningen kunnen tegenwoordig familieleden gescreend worden op aanwezigheid van de ziekte, voordat deze ziekte tot klachten leidt. Of pre-symptomatische screening al dan niet geadviseerd moet worden, is een vraag die speelt voor meerdere ernstige, overerfbare aandoeningen en die afhangt van meerdere factoren. Dat geldt voor bijvoorbeeld *BRCA*-genmutaties of de ziekte van Huntington, maar ook voor familiale cystenieren, ook wel autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (ADPKD) genoemd.

De beslissing om al dan niet tot screening over te gaan wordt gebaseerd op inzichten die kunnen veranderen door nieuwe medische ontwikkelingen. In dit artikel gaan wij aan de hand van nieuwe ontwikkelingen in op de vraag of het verstandig is om familieleden van patiënten met ADPKD te screenen op cystenieren.

HET ZIEKTEBEELD

ADPKD is de meest voorkomende erfelijke nierziekte met een prevalentie van 3 tot 4 per 10.000 mensen in de algemene bevolking.¹ De aandoening is het gevolg van genmutaties, meestal in het *PKD1*- of *PKD2*-gen.² Zo'n mutatie gaat gepaard met progressieve vorming van talloze cysten in beide nieren (figuur). De ziekte leidt bij 70% van de aangedane patiënten tot het eindstadium van nierfalen op een mediane leeftijd van 58 jaar.³

Patiënten met ADPKD kampen niet alleen met achteruitgang van de nierfunctie, maar ook met veel andere complicaties, zoals pijn, bloedingen en infecties van cysten, en nierstenen.² Ook gaat ADPKD bij veel patiënten gepaard met cystevorming in de lever.² De nierinsufficiëntie leidt bovendien tot cardiovasculaire problemen, waaronder hypertensie en aneurysmata.²

Tot voor kort bestond de behandeling uit bloeddrukcontrole, zoutbeperking en leefstijladviezen. Deze maatregelen zijn vooral gericht op de cardiovasculaire complicaties; er waren namelijk geen therapeutische opties om de progressieve achteruitgang van de nierfunctie tegen te gaan.² Strenge bloeddrukregulatie wordt niet geadviseerd.⁴ Hiervan kon niet worden aangetoond dat het de snelheid van de nierfunctieachteruitgang afremt, hoewel het wel een klein remmend effect had op cystegroei.⁵

NIEUW MIDDEL REMT ACHTERUITGANG VAN DE NIERFUNCTIE

Sinds 1 februari 2017 is tolvaptan op recept beschikbaar. Dit medicament is een antagonist van de vasopressine V₂-receptor. De theorie is dat tolvaptan ziektemodulerend werkt via remming van cystecelproliferatie.⁶ In onderzoek werd een aanhoudend remmend effect op nierfunctieachteruitgang gezien gedurende 5 jaar behandeling.^{6,7} Dit effect was onafhankelijk van leeftijd, ernst van het nierlijden en duur van behandeling. Hoewel er geen formeel bewijs is, is het op basis van deze ervaringen aannemelijk dat het ziektemodulerend effect zich voortzet tijdens langdurige behandeling. Dit zou betekenen dat vroeger beginnen met behandelen leidt tot het uitstellen van nierfalen. Door tolvaptan wordt nierfunctieachteruitgang geremd met 26% per jaar, wat zich laat vertalen naar 1 jaar uitstel van nierfunctievervangende therapie voor elke 4 jaar gebruik van tolvaptan.⁶ De belangrijkste bijwerking is verhoogde aquarese en bijbehorende problematiek, zoals polyurie, dorst en nycturie. Screening van personen bij wie ADPKD in de familie voorkomt is al vanaf jonge leeftijd mogelijk met echografie.² DNA-analyse wordt slechts zelden toegepast als screeningsinstrument, omdat de technieken hiervoor tijdrovend, complex en duur zijn. Dit kan in de toekomst gaan veranderen wanneer nieuwe methodieken beschikbaar komen.

Tot op heden werd screening van jongvolwassenen niet geadviseerd omdat er geen oorzakelijke behandeling beschikbaar was. Met het recent beschikbaar komen van het eerste medicijn, en met andere therapeutische opties die mogelijk op komst zijn,² is er voor ADPKD-patiënten een nieuw tijdperk aangebroken. Dit stelt ons voor een dilemma: vragen nieuwe behandelingsmogelijkheden ook om nieuwe adviezen over de screening op ADPKD?

Rijksuniversiteit Groningen-Universitair Medisch Centrum
Groningen, afd. Nefrologie, Groningen.

Drs. B.J. Kramers, promovendus nefrologie;

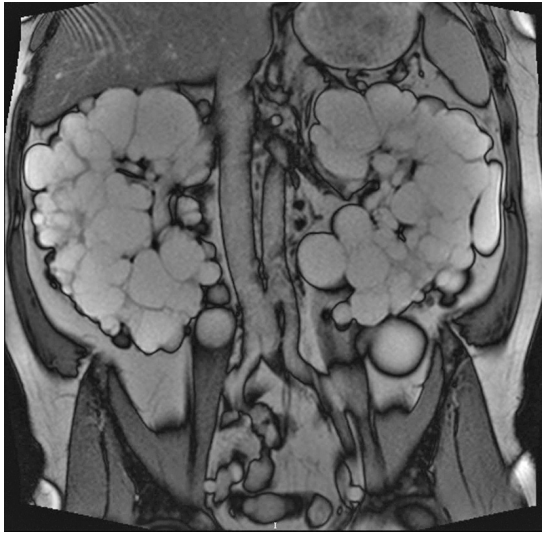
prof.dr. R.T. Gansevoort, nefroloog

Nierpatiënten Vereniging Nederland, Bussum.

Drs. M. Storm, coördinator.

Contactpersoon: prof.dr. R.T. Gansevoort

(R.T.Gansevoort@umcg.nl).



FIGUUR MRI-scan (coronale coupe) van het abdomen van een patiënt met cystenieren.

TEGEN

Een van de redenen dat screenen van jongvolwassen familieleden van patiënten met cystenieren tot nog toe niet geadviseerd werd, is de psychosociale belasting die een positieve diagnose kan opleveren. Presymptomatische screening maakt van een persoon die zich gezond achtte in één keer een patiënt. Dit is met name een belangrijk aspect bij deze categorie patiënten, omdat zij door ervaringen van familieleden hebben meegemaakt wat het betekent om in dialyse te geraken. Ze kennen de daaraan gerelateerde toename in morbiditeit en mortaliteit, en de impact op het dagelijks leven. De psychische belasting die dit in sommige gevallen kan opleveren moet niet worden onderschat.⁸

PRAKTISCHE CONSEQUENTIES

Buiten de psychosociale impact die een diagnose kan hebben zijn er ook een aantal praktische consequenties. Zo is men verplicht de diagnose 'ADPKD' op te geven bij de verzekeraar bij het aanvragen van levensverzekeringen en arbeidsongeschiktheidsverzekeringen wanneer het te verzekeren bedrag een bepaalde grens overschrijdt.⁹ Dit alles kan weer invloed hebben op het aanvragen van een hypotheek. Ook kan ernaar gevraagd worden bij het afsluiten van een aanvullende zorgverzekering. Screening op ADPKD mag geen onderdeel uitmaken van een eventuele medische keuring, wel mag er gevraagd worden naar aandoeningen die voorkomen bij eerstegraads familieleden.

TOCH GEEN BEHANDELING

Een derde bezwaar tegen screenen is dat een positieve diagnose niet altijd leidt tot behandeling met tolvaptan. Tolvaptan is effectiever bij een ernstiger ziekteprofiel, is duur en heeft een zwaar bijwerkingenprofiel. De 24-uur-surineproductie neemt sterk toe bij de meeste patiënten die dit middel gebruiken, tot een totaal van gemiddeld 6 liter per dag. Om al deze redenen is de indicatiestelling streng en komen alleen patiënten met snel progressieve vorm van ADPKD in aanmerking voor het middel. Aan de hand van recent opgestelde criteria kan een risicoprofiel geschetst worden, en wordt de indicatie gesteld.¹⁰ Het is dus mogelijk dat een persoon zich laat screenen een zware diagnose krijgt, maar nog steeds geen behandelindicatie heeft.

VOOR

In de VS is het al langer gebruikelijk om screening op ADPKD te adviseren aan jongvolwassen familieleden van patiënten met deze ziekte. Daar vindt men dat de tegenargumenten niet opwegen tegen het voordeel dat voor patiënten kan worden bereikt met bloeddrukregulatie en leefstijladviezen.⁸ Ook spelen in de VS, meer dan in Nederland, zogenaamde 'utilitaristische argumenten' een rol.⁸ Hierbij gaat het om de kosten van een uitgestelde individuele diagnose voor de samenleving, denk aan de beslissing om wel of niet kinderloos te blijven, of de extra kosten door schade bij een uitgestelde hypertensiebehandeling. Van oudsher viel de afweging in Nederland anders uit, maar in de laatste jaren zijn er argumenten voor screening bijgekomen.

PRE-IMPLANTATIE GENETISCHE DIAGNOSTIEK

Voor een deel van de patiënten is het risico dat hun kinderen ADPKD zullen hebben een reden om niet voor kinderen te kiezen. Voor deze groep patiënten is er sinds enkele jaren pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) beschikbaar; deze wordt voor patiënten met ADPKD volledig vergoed. Bij PGD wordt een ivf-procedure uitgevoerd waarbij alleen de embryo's zonder de genetische aandoening in de baarmoeder worden geplaatst. Tot en met 2015 hebben slechts 4 koppels van wie een van de twee partners ADPKD heeft, voor PGD gekozen.¹¹ Toch moet deze optie besproken worden met jongvolwassen familieleden van ADPKD-patiënten; de mogelijkheid van PGD kan een reden zijn om tijdig tot screening over te gaan.

BIJKOMENDE RISICO'S

Verder geeft ADPKD een verhoogd risico op cerebrale aneurysmata.² Screening hierop wordt in het algemeen niet geadviseerd, aangezien de aneurysmata die hierbij

gevonden worden voor het overgrote deel klein zijn met lage kans op een ruptuur. Wanneer de familieanamnese echter een bloedig CVA op jonge leeftijd bij een familielid vermeldt, stijgt het risico op een subarachnoidale bloeding en wordt geadviseerd om hier vanaf 30-jarige leeftijd eens per 5 à 10 jaar op te screenen.²

Er is enig bewijs dat exogeen oestrogeen of progesteron leidt tot extra groei van levercysten.⁴ Vrouwen met ADPKD moet daarom worden afgeraden orale anticonceptie te gebruiken. Dit is overigens geen belangrijke overweging bij de beslissing al dan niet te screenen; het aanraden van alternatieve vormen van anticonceptie kan ook zonder zeker te zijn van de diagnose.

BEHANDELING MOGELIJK

Het belangrijkste argument vóór screening is de mogelijkheid tot behandelen met tolvaptan. Dagelijks 4-8 liter urineproductie als gevolg van de behandeling is veel, maar deze patiënten zijn door hun ervaring met familieleden in nierfunctieervangende behandeling vaak uitzonderlijk gemotiveerd om een behandeling te krijgen die de achteruitgang van de nierfunctie afremt. In de TEMPO 3:4-studie waren dergelijke bijwerkingen voor slechts 8,3% van de patiënten reden om behandeling te stoppen.⁶

De winst in de vorm van remming van de nierfunctieachteruitgang met 26% per jaar is vergelijkbaar met die van andere gevestigde renoprotectieve behandelingen binnen de nefrologie, zoals ACE-remming bij diabetische nefropathie.¹⁰ Wanneer de behandeling vroeg wordt ingezet bij patiënten die een groot risico lopen hard achteruit te gaan, kan dit mogelijk een behoorlijke winst opleveren in dialysevrije jaren.

DE BALANS

SCREENEN OF NIET?

De beslissing om jongvolwassenen al dan niet te screenen op aanwezigheid van een erfelijke ziekte kan per individu verschillen. Daarbij spelen verschillende factoren mee. Om te screenen moet er de motivatie zijn om actie te verbinden aan de diagnose. Bij patiënten met cystenieren kan die actie bestaan uit beginnen met

renoprotectieve behandeling of een PGD-procedure. Betrokkenen moeten daar zelf een goede keus in kunnen maken. Het lijkt daarom opportuun deze screening niet aan minderjarige kinderen aan te bieden.

Ons inziens moeten patiënten met cystenieren hun jongvolwassenen kinderen adviseren eenmaal op de polikliniek te komen om te bespreken wat de voor- en nadelen zijn van screening, renoprotectieve behandelingen en een PGD-procedure. Op de polikliniek kan ook gewezen worden op andere informatiebronnen, zoals die vanuit de patiëntenvereniging. Over het algemeen zal deze bespreking door een nefroloog gebeuren, al dan niet in een expertisecentrum. De nefroloog is door zijn of haar klinische ervaring met het ziektebeeld, en soms door bekendheid met familieleden, goed geoutilleerd om hierin advies te geven. Vanzelfsprekend moet laagdrempelig verwezen worden naar een klinisch geneticus in geval van vragen.

De screening op ADPKD bij jongvolwassenen heeft 3 mogelijke uitkomsten: (a) de betrokkene heeft geen cystenieren, (b) hij of zij heeft wel de ziekte maar niet in een snel progressieve vorm, of (c) er is sprake van snel progressieve cystenieren. De helft van de gescreende jongvolwassenen zal geen cystenieren hebben. Bij deze groep wordt geruststelling bereikt. Een kwart heeft waarschijnlijk geen snel progressieve ziekte. Dit is deels geruststellend. Tot slot krijgt een kwart weliswaar de diagnose 'snel progressieve cystenieren', maar juist deze groep komt in aanmerking voor renoprotectieve behandeling en is dus gebaat bij een vroege diagnose. Voor jongvolwassenen met interesse in behandeling slaat de balans dus uit in het voordeel van screening.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: Er zijn mogelijke belangen gemeld bij dit artikel. ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.

Aanvaard op 20 september 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1942

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D1942**

LITERATUUR

- 1 Willey CJ, Blais JD, Hall AK, Krassa HB, Makin AJ, Czerwiec FS. Prevalence of autosomal dominant polycystic kidney disease in the European Union. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32:1356-63.
- 2 Torres VE, Harris PC, Pirson Y. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *Lancet*. 2007;369:1287-301.
- 3 Spithoven EM, Kramer A, Meijer E, et al; ERA-EDTA Registry; EuroCYST Consortium; WGIKD; EuroCYST Consortium; WGIKD. Analysis of data from the ERA-EDTA Registry indicates that conventional treatments for chronic kidney disease do not reduce the need for renal replacement therapy in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2014;86:1244-52.
- 4 Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU, et al; Conference Participants. Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int*. 2015;88:17-27.
- 5 Schrier RW, Abebe KZ, Perrone RD, et al; HALT-PKD Trial Investigators. Blood pressure in early autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2014;371:2255-66.
- 6 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al; TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367:2407-18.
- 7 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al; TEMPO 4:4 Trial Investigators. Multicenter, open-label, extension trial to evaluate the long-term efficacy and safety of early versus delayed treatment with tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: the TEMPO 4:4 Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 31 maart 2017 (epub).
- 8 Kielstein R, Sass HM. Genetics in kidney disease: how much do we want to know? *Am J Kidney Dis*. 2002;39:637-52.
- 9 Verzekeringen en erfelijke ziektes. www.erfelijkheid.nl/erfelijk-en-dan/verzekeringen-en-erfelijke-ziektes, geraadpleegd op 13 oktober 2017.
- 10 Gansevoort RT, Arici M, Benzing T, et al. Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31:337-48.
- 11 PGD Nederland. Jaarverslag 2015. www.heritage.azm.nl/afbeeldingen/ebooks/PGD_Jaarverslag_2015/index.html#/1/, geraadpleegd op 7 augustus 2017.