

Nierfunctievervangende therapie bij kinderen: Late gevolgen en huidige praktijk



Jaap Groothoff
kindernefroloog
Emma Kinderziekenhuis
Amsterdam UMC



disclosures

- Grants Alnylam en Dicerna hyperoxalurie onderzoek



1955: 1st dialyse bij kinderen VS

Late jaren 60: 1st kinderen dialyse & transplantatie in Europe

1972: opening 1st officiële NL kinderdialyse centrum

2000: 1st generatie jong volwassenen met ESKD sinds kinderleeftijd
Gevolgen voor volwassen leven??

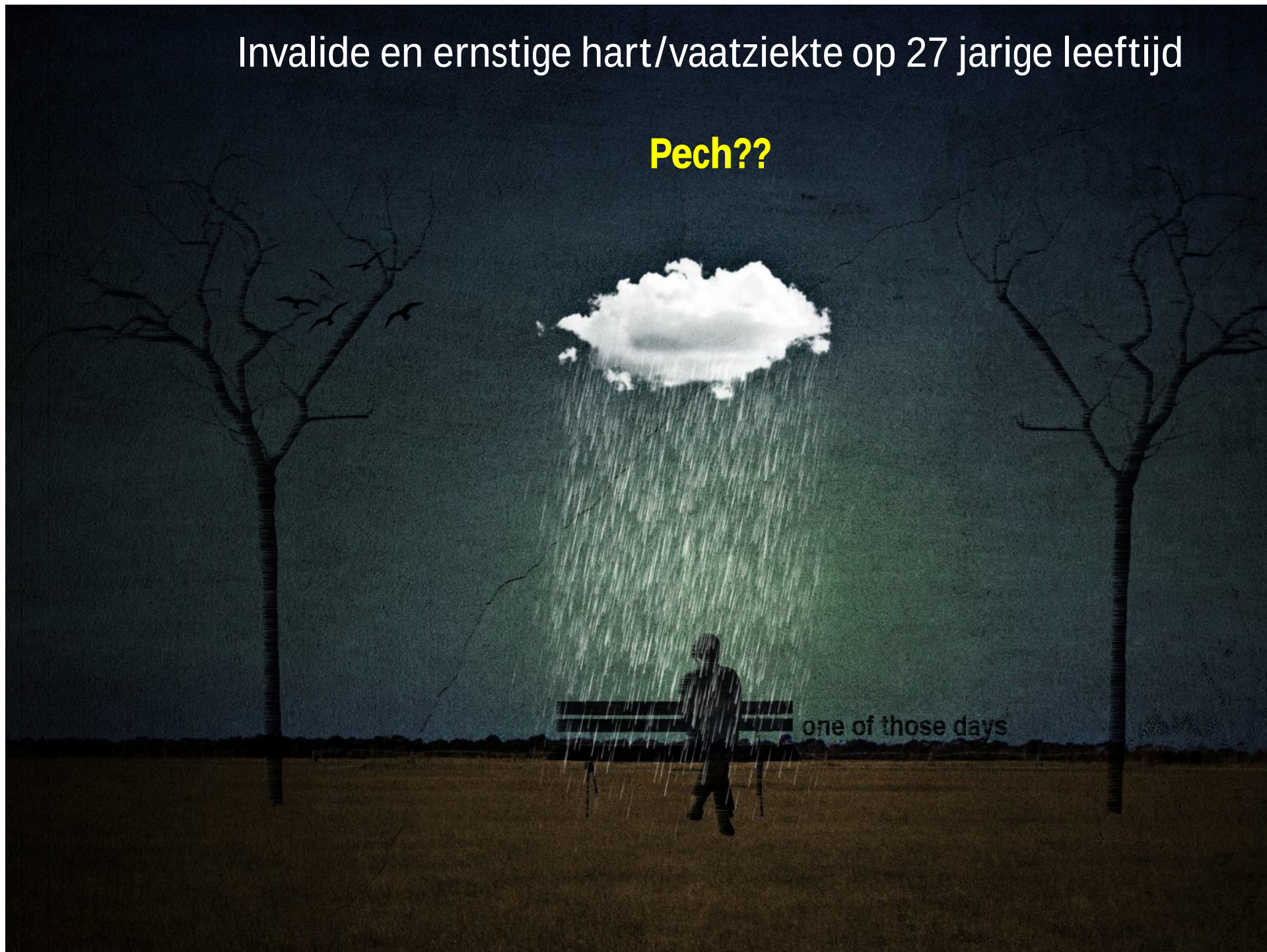


Kinderdialyse jaren 80 AMC



Invalide en ernstige hart/ vaatziekte op 27 jarige leeftijd

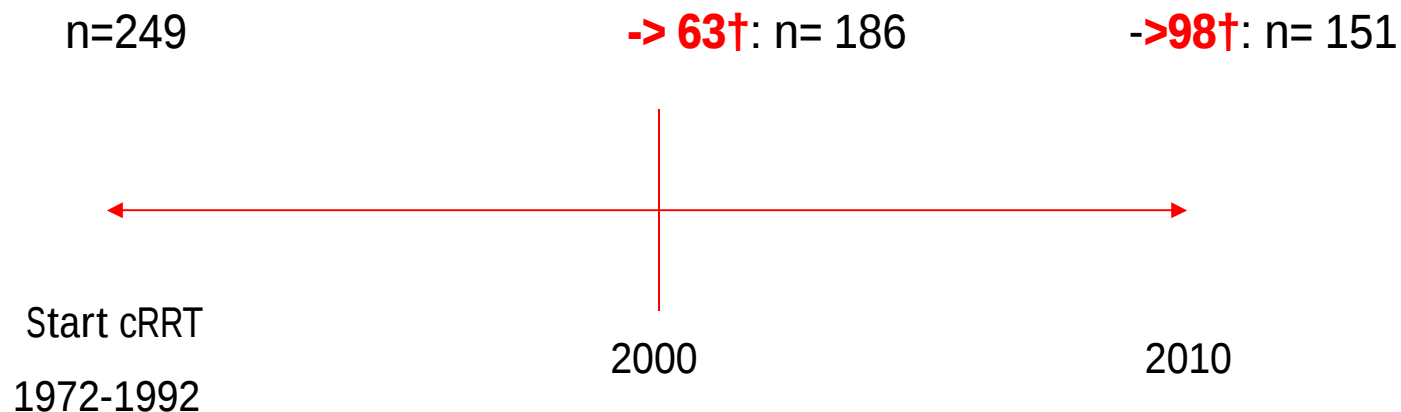
Pech??





Late Effecten van nierinsufficiëntie bij kinderen (LERIC)

- LERIC (2000): alle NL patiënten:
 - Begin RRT <15 jaar 1972-1992 en geboren < 1979: n= 249
 - Mortaliteit en doodsoorzaken: incl. >1979 geboren: n= 381
- LERIC follow-up (2010): n =186





LERIC: total cohort: n=249
overleden in 2000: n= 63

Cross-sectionionele studie in 2000

	<i>Participanten (n=144)</i>	<i>Niet- participanten (n=42)</i>
Leeftijd start RRT	10,9 (SD 2.8) j.	11,0 (SD 3.1) j.
Leeftijd in 2000 in jaren	29,3 (20-40) j.	30,0 (SD 5.4) j.
Duur dialyse in jaren	4,4 (SD 4.8) j.	3,7 (SD 4.2) j.
% patiënten op dialyse in 2000	21%	23%
% co-morbiditeit	43,8%	48,8%
% met handicap	18%	16,3%

Geen verschillen participanten vs. niet-participanten



somatische uitkomsten in 2000

- 63/249 (25%) overleden
- Mortaliteit **30x verhoogd**
- Veel **hartvaatziekte** onder overlevenden:
 - 47% mannen, 39% vrouwen **linker ventrikel hypertrofie**
 - Sterk toegenomen **vaatwandstijfheid**
 - Hoge prevalentie hypertensie
- Ruim 40% co-morbiditeit: moeheid, botziekte, neurologisch
- 36% dagelijks klachten botziekte
- 66% kleiner dan $< -2,5$ SD
- **20% fysiek gehandicapt** door metabole botziekte
- Kanker 10x verhoogd



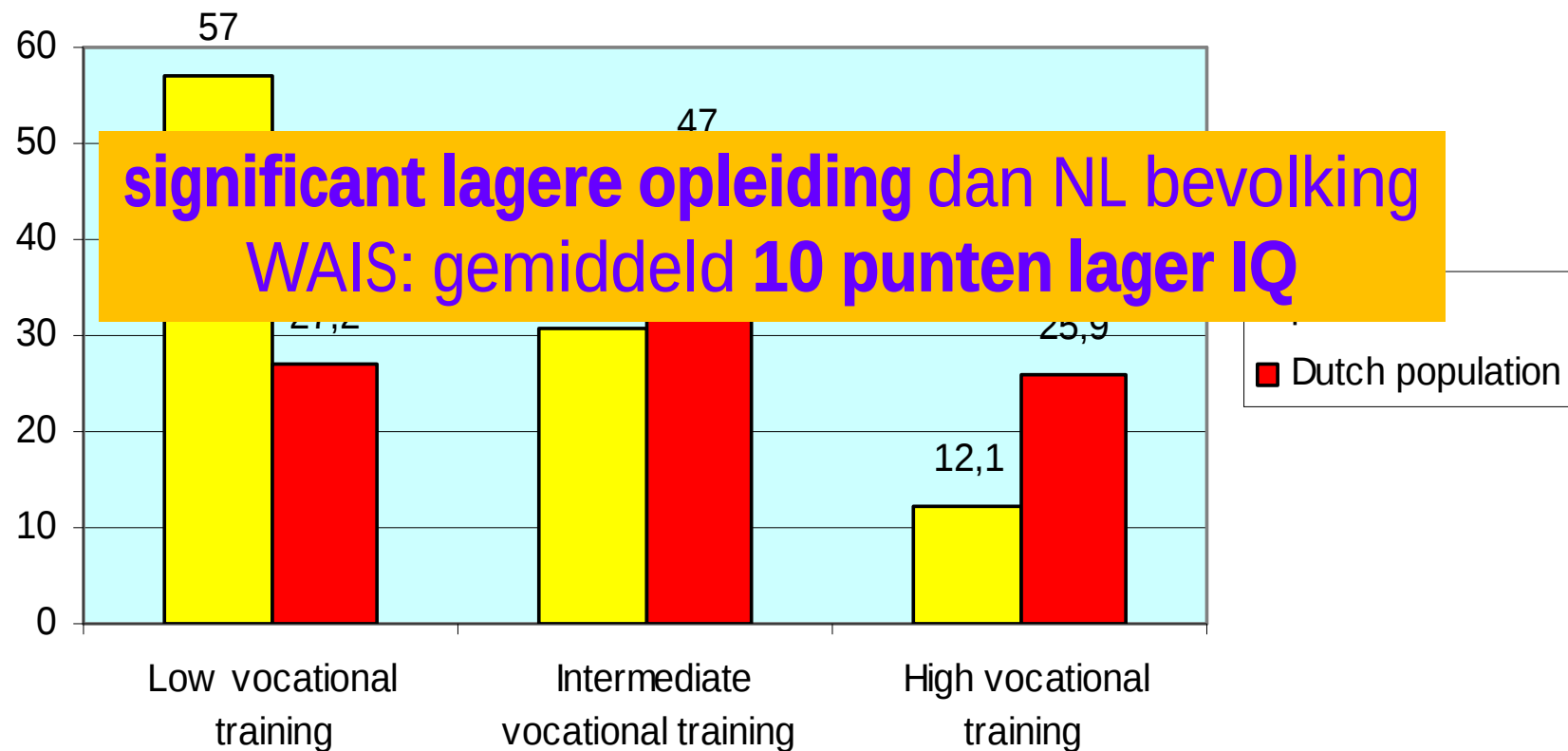


QOL: RAND-36 scores Tx en dialyse patienten

	<i>LERIC Tx patients (n=107)</i> % 95% CI	<i>Impaired QOL</i>	<i>LERIC Dx patients (n=28)</i> % 95% CI	<i>Impaired QOL</i>
Physical Functioning	22 14-30	No	57 38-75	Yes
Social Functioning	36 27-45	Yes	61 43-79	Yes
Role limitations Physical	25 17-33	No	54 32-76	Yes
Goede mentale kwaliteit van leven dx en tx patienten				
Physical Component Summary	30 21-40	No	64 46-82	Yes
Role limitations Emotional	17 10-24	No	18 4-32	No
Mental Health	23 15-31	No	21 6-36	No
Vitality	34 25-43	No	39 21-57	No
Bodily Pain	23 15-31	No	26 10-42	No
Mental Component Summary	23 15-31	No	12 0-24	No

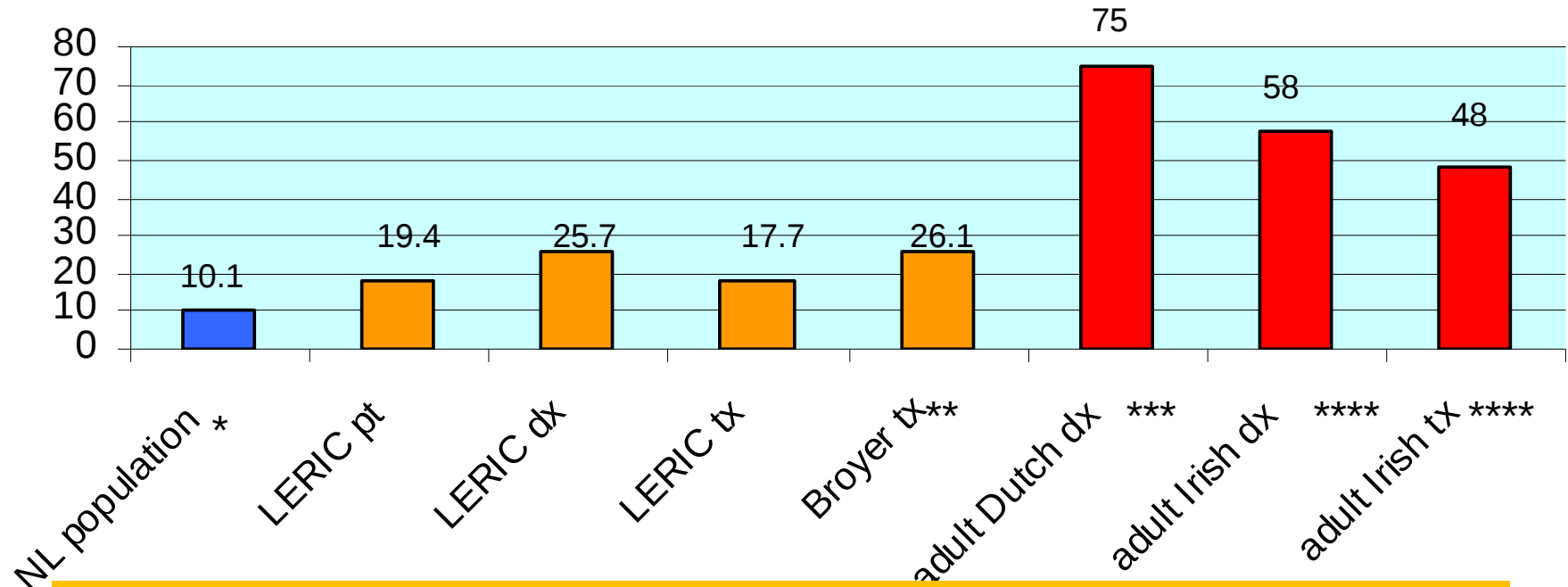


Opleiding in 2000: laag geschoold





% werkloosheid jonge volwassen patienten met RRT: start RRT **kinder** vs. **volwassen** leeftijd in 2000



-> veel minder hoog dan patienten met dx volwassen leeftijd

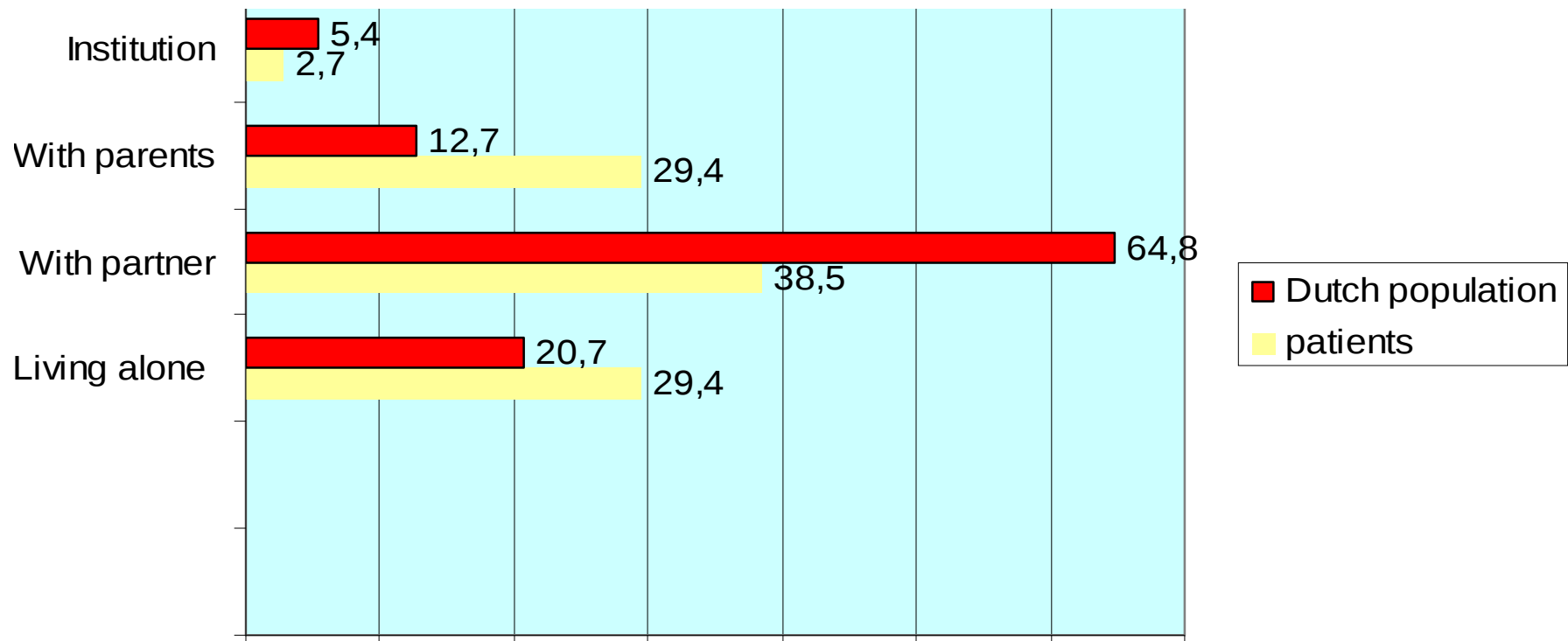
* Dutch National Bureau Statistics (CBS);

** Broyer et al Transplantation 2004 (233 pt: 6.4% unemployed, 19.7% disability pension & inactive)

v Manen et al, PDI, 2001; * Blake et al, J Nephrol 2000



woonsituatie:
LERIC patienten vs. NL populatie in 2000
Minder autonomie dan NL bevolking



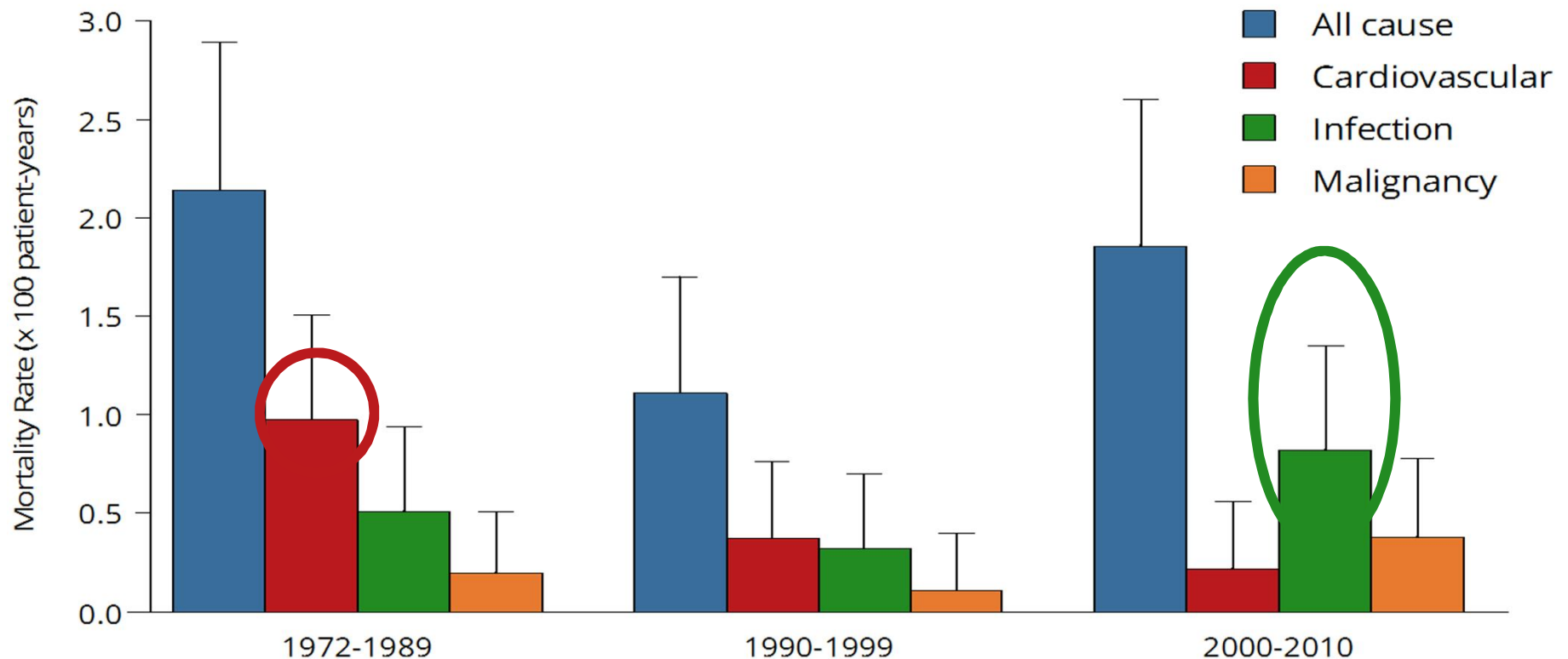


Verandering in 10 jaar overlevenden gemiddeld 40 jaar oud in 2010

	2000	2010
Overleden patienten	63 (25%)	95 (38%)
Lost to FUP	Geen	2
Leeftijd overlevers	29,3 (20-42) j	40,6 (32-52) j
Duur RRT	1 patient 37 jaar 1e nier	
Duur dialyses	4.4	5.4 (0-36) j
Duur Tx	15,6	23,7 (0,2-39) j
Tx: aantal patienten 1 Tx >20 achtereenvolgende jaren		71
Aantal getransplanteerde patienten	79%	92%



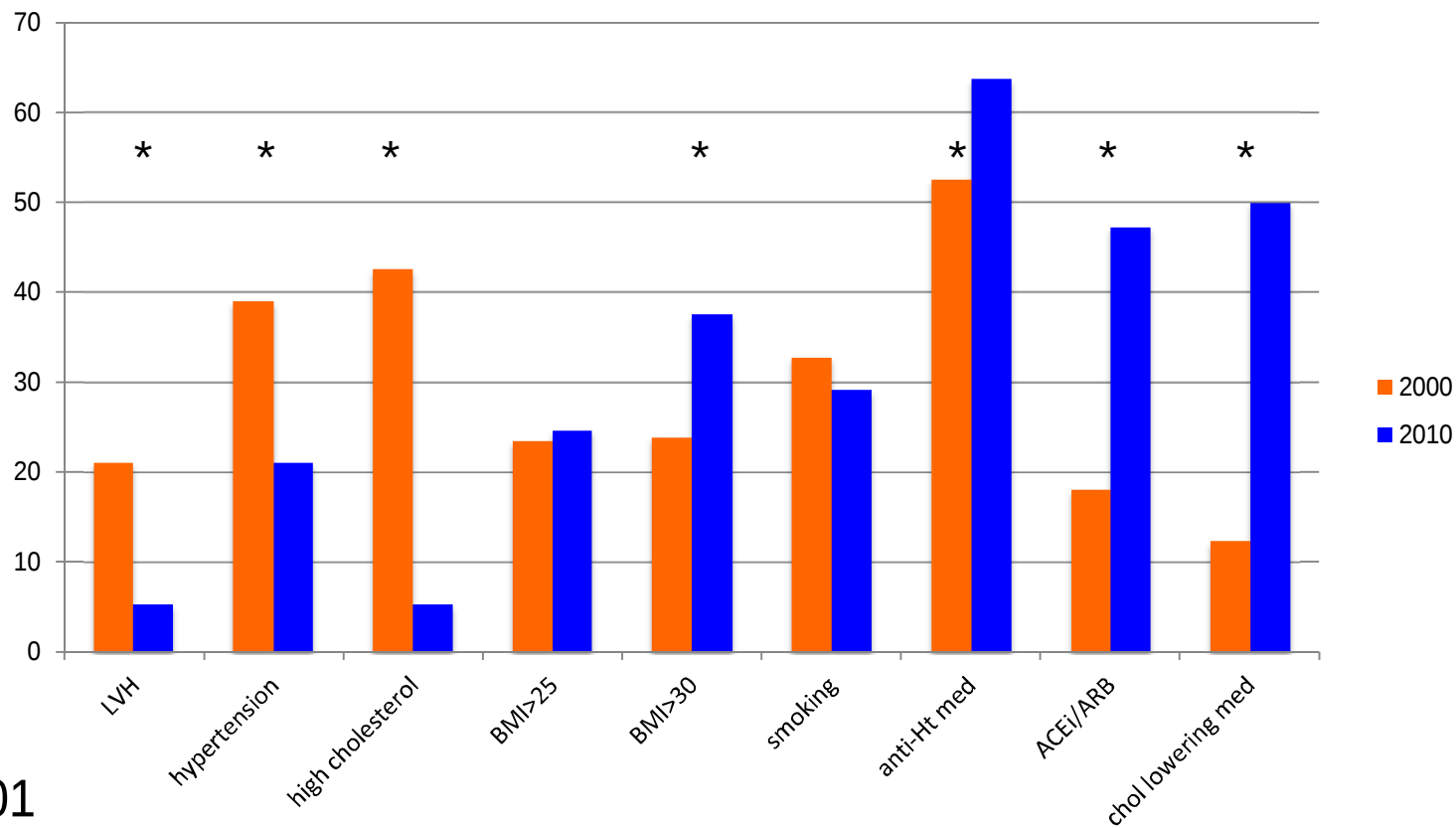
2010: Mortaliteit/100 patienten jaren: Shift van hart-vaatziekte naar **infectie**!



* $P < 0.05$ compared to 1972-1989



Verandering tussen 2000 & 2010
minder LVH, hypertensie, hypercholesterolemie
meer ACEi/ARB & anti-hypercholesterol medicatie, vaker hoge BMI



*p<0.01



maligniteiten

- Overleden door kanker: 12% (Follow-up 29% > 30 years)
- Aantal patienten: 53
- Aantal maligniteiten: 105
 - 80% huid
 - PTLD meest prevalent non-cut.
- Mediane leeftijd 33,5 jaar
- Mediane Tx exposure 18,4 jaar

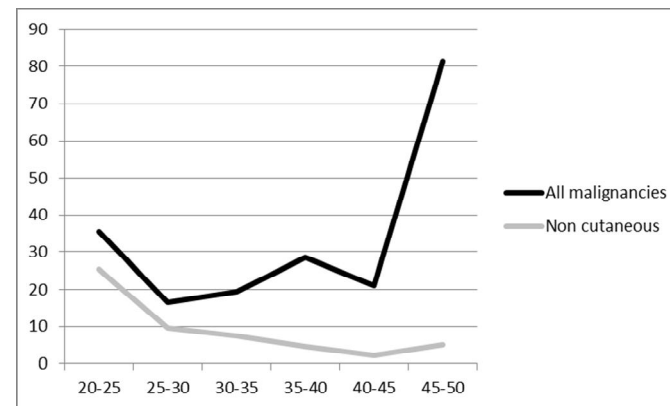


Huidkanker: meestal plaveisel cel carcinoom (SCC) zeer agressieve vorm

	Pt	N	leeftijd	Interval Tx – M	†
Niet-melanoom huidkanker	40	82	39,1 (21,8 – 50,4)	26,2 (5,5 – 36,2)	2
Basaal Cel Carcinoom	21	29	38,8 (21,8 – 49,3)	26,7 (5,5 – 36,1)	0
Plaveiselcel carcinoom*	29	53	39,9 (22,5 – 50,4)	26,2 (10,2 – 36,2)	2
Maligne Melanoom	5	5	31,1 (14,3 – 37,6)	22,5 (15,7 – 25,8)	1

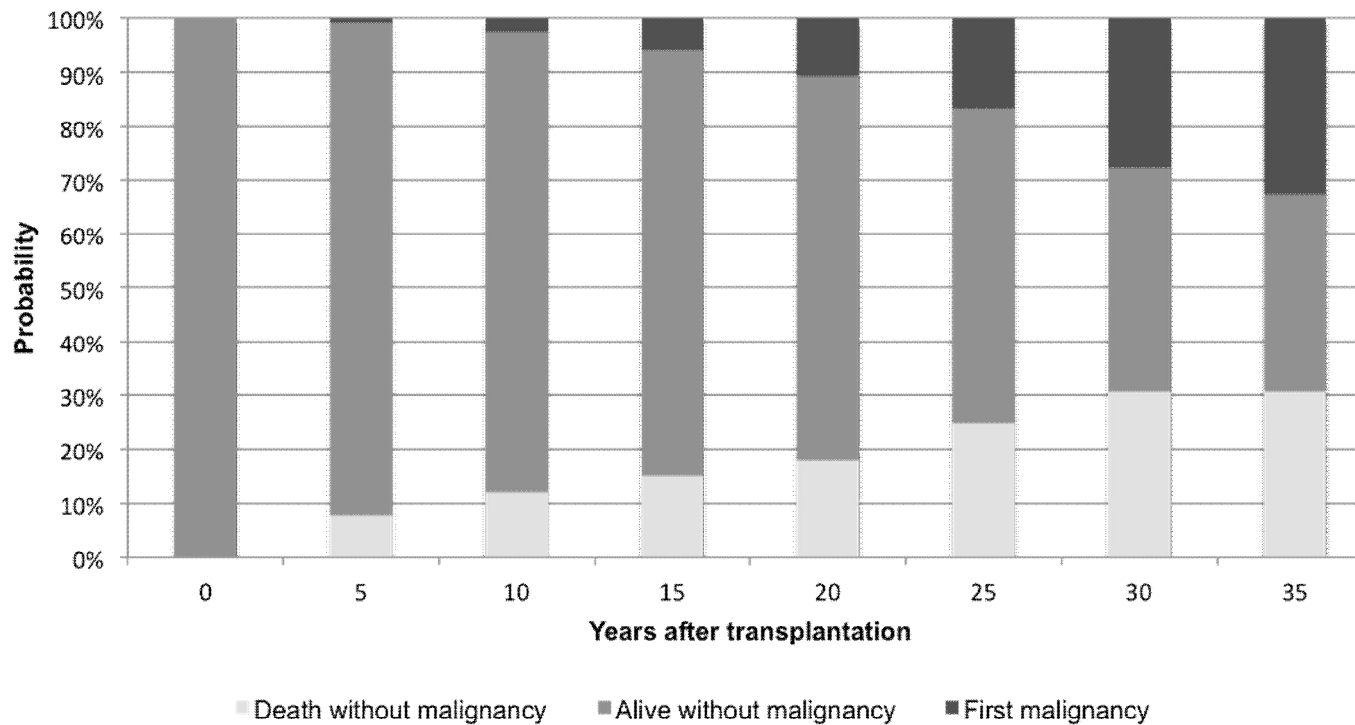


Plaveiselcel carcinoom na tx





Kans om 1e maligniteit te krijgen:
na 35 jaar RRT **slechts 30% levend zonder maligniteit**

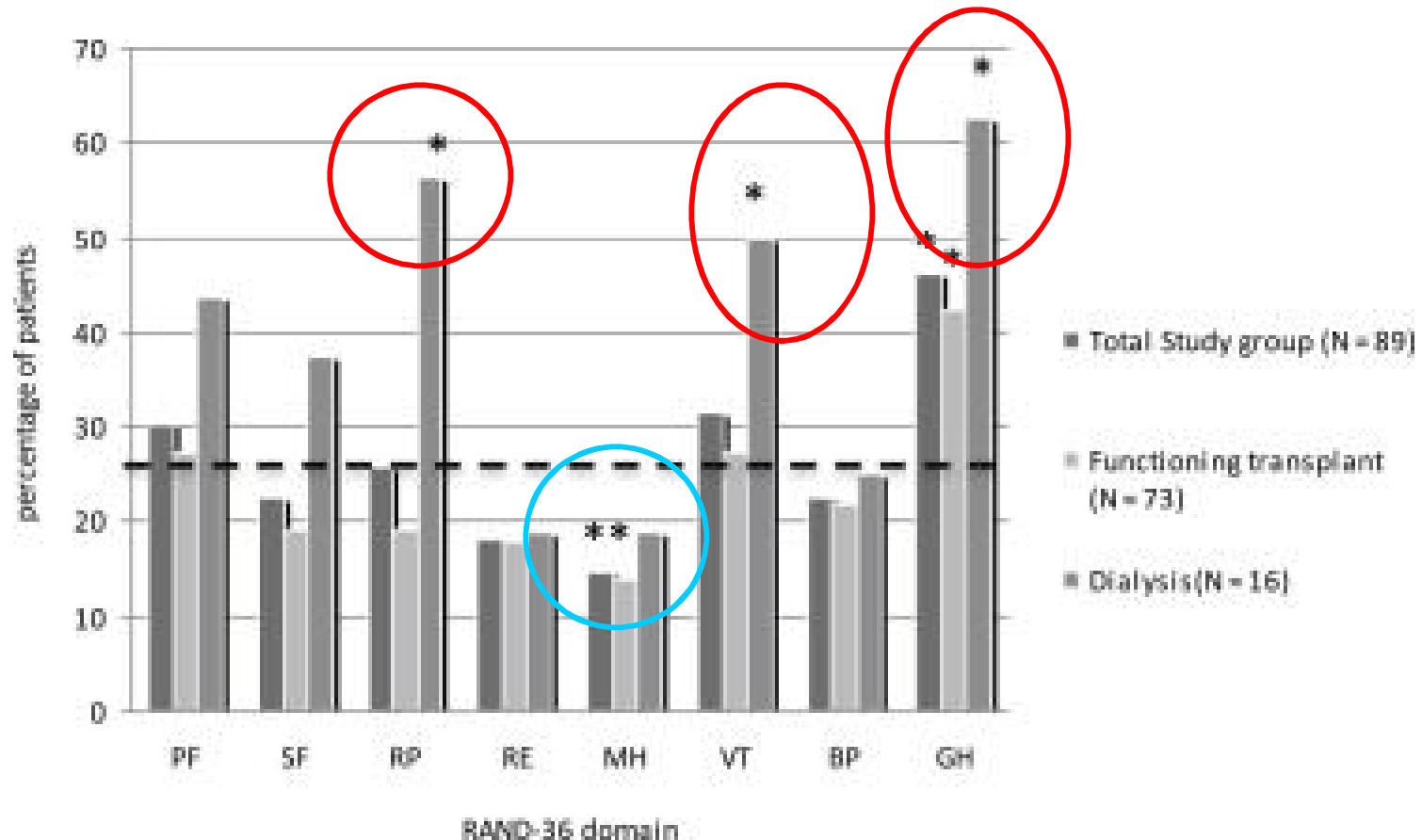


Plaveiselcel carcinoom:

- **Incidence Rate Ratio bij > 40 jaar: 2610!**
 - Soms 8 recidieven
- Potentiele beïnvloedbare determinanten: **UV & Human Papilloma Virus**



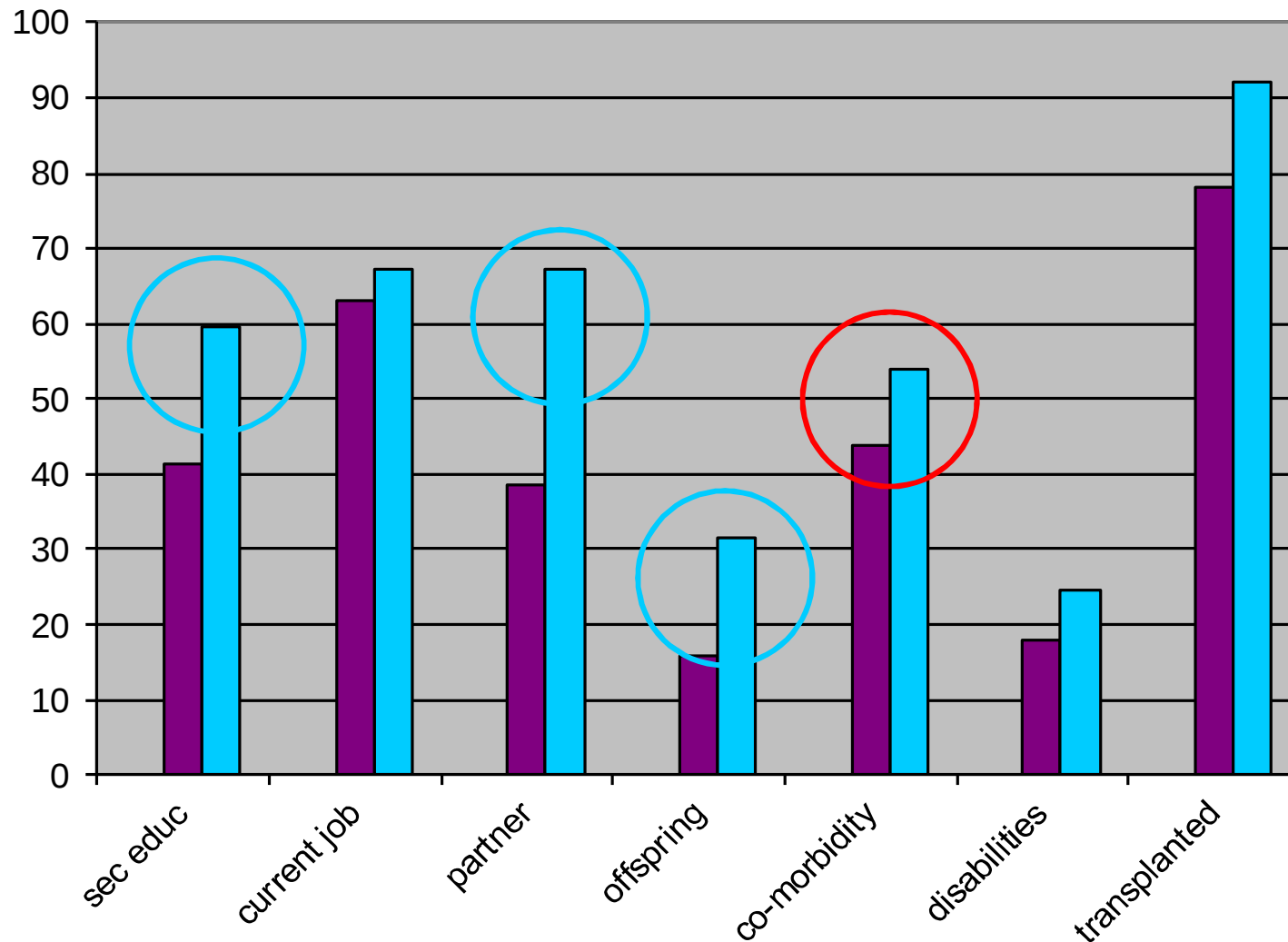
percentage patienten gestoorde QOL in 2010:
toename afwijkende fysieke scores, mentaal nog steeds goed





2000-2010:

beter opgeleid, vaker met partner, vaker kinderen, meer co-morbiditeit





Conclusies

Lager gemiddeld IQ, opleiding & niveau baan

Verschillen later minder uitgesproken: inhaal effect of selectie?

Patienten met hoge opleiding relatief goede prognose

Toenemende onafhankelijkheid nog na 30e jaar

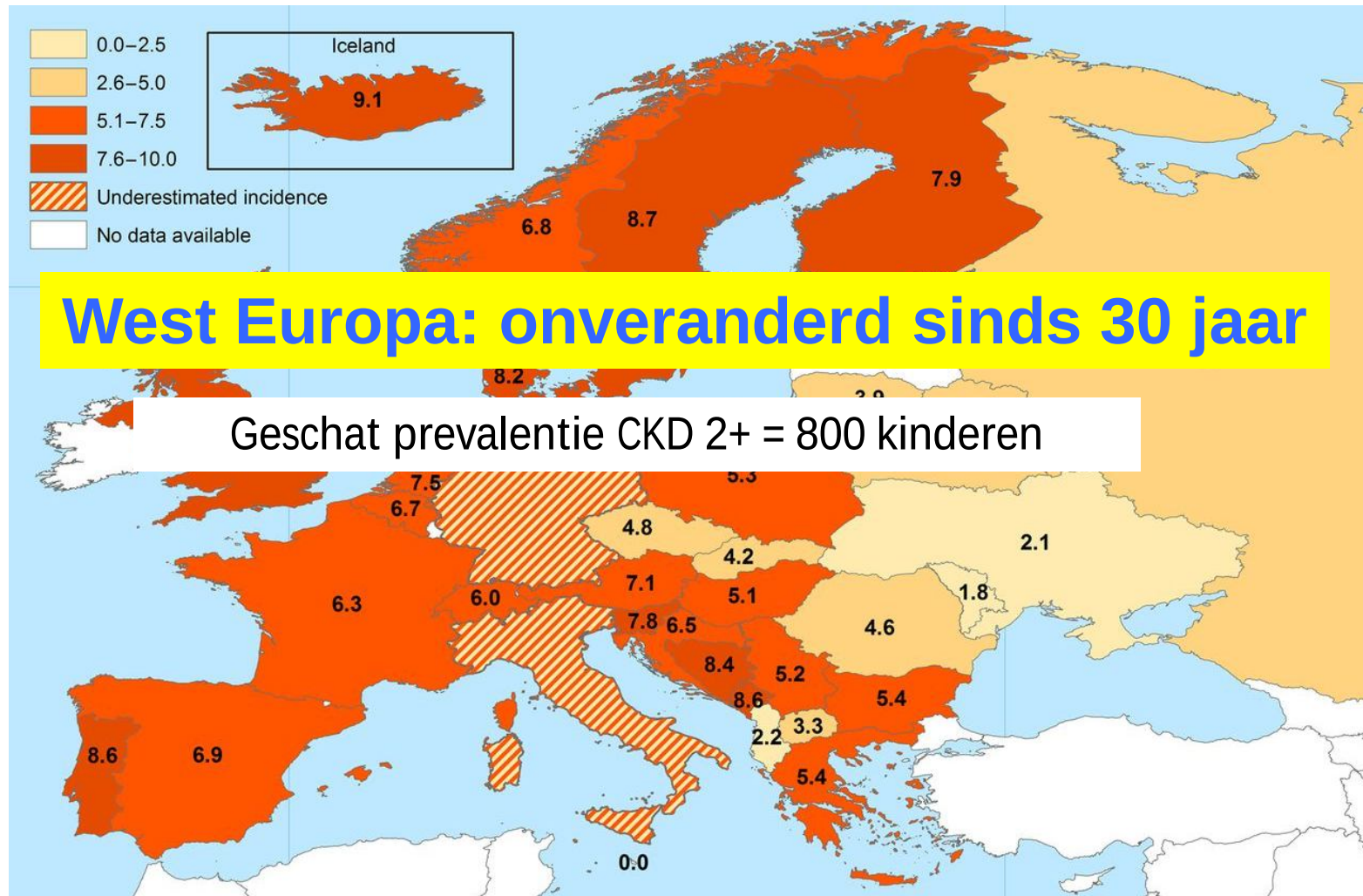
een **lange dialyse duur** is geassocieerd met:

- Een laag IQ (2000)
- Een lage opleiding (2000)
- werkloosheid (2000 & 2010)
- Medische afkeuring (2010)
- Minder kans op het krijgen van kinderen (2010)

**Hoe goed doen we
het nu?**

35 Landen die data
aanleveren aan de
ESPN/ERA-EDTA
database

Aantal nieuwe patienten <19j per miljoen kinderen in 2007–2011: gemiddeld = **5.2** → **NL 30/jaar**



USRDS 2014: Incidentie
ESRD kinderen (0-19j)
= **12 pm kinderen**

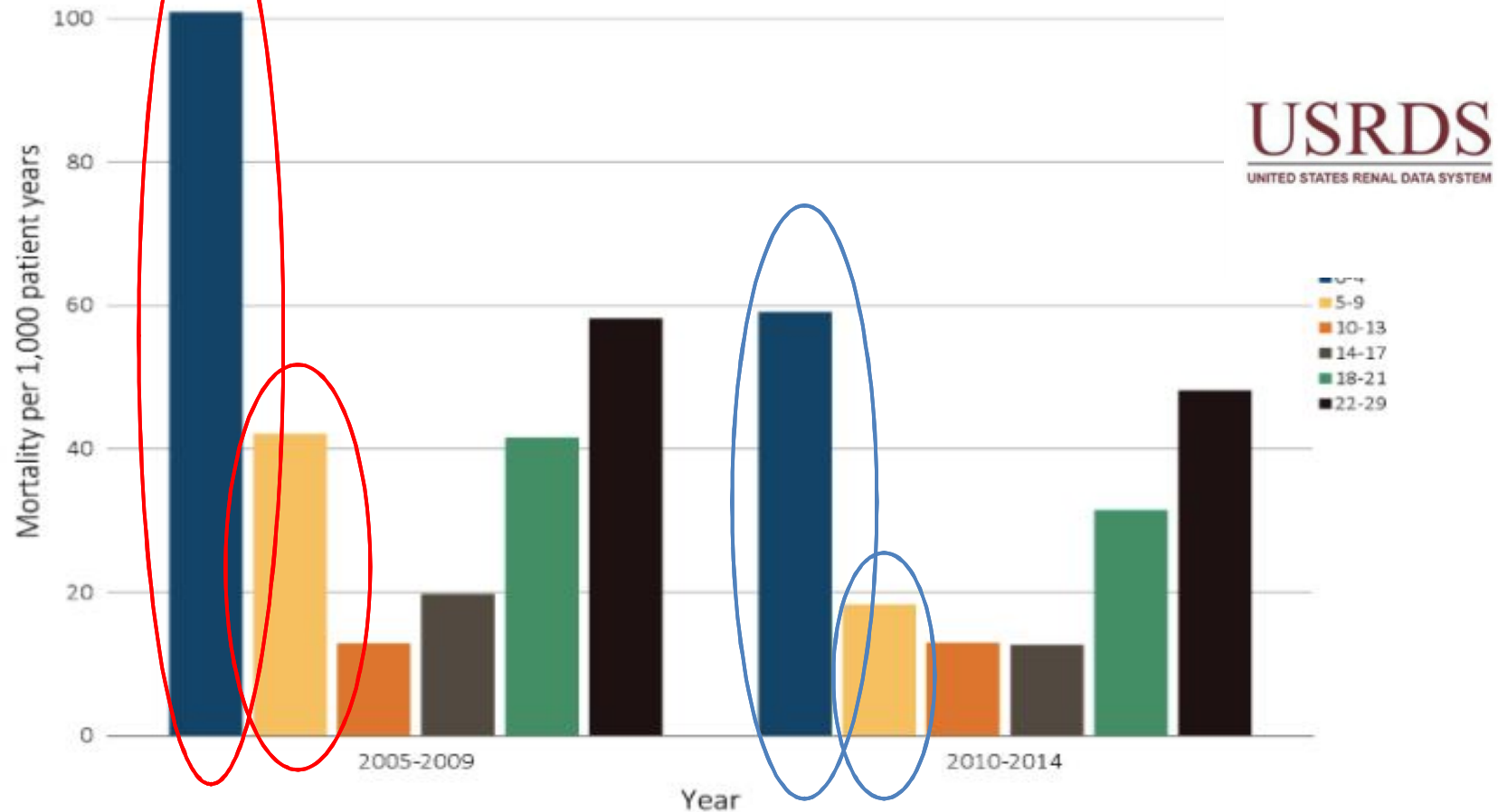
Chesnaye NC et al. Nephrol. Dial. Transplant. 2015;30:1377-1385



mortaliteit in VS

-> **nog steeds dalende trend 0-10 j**

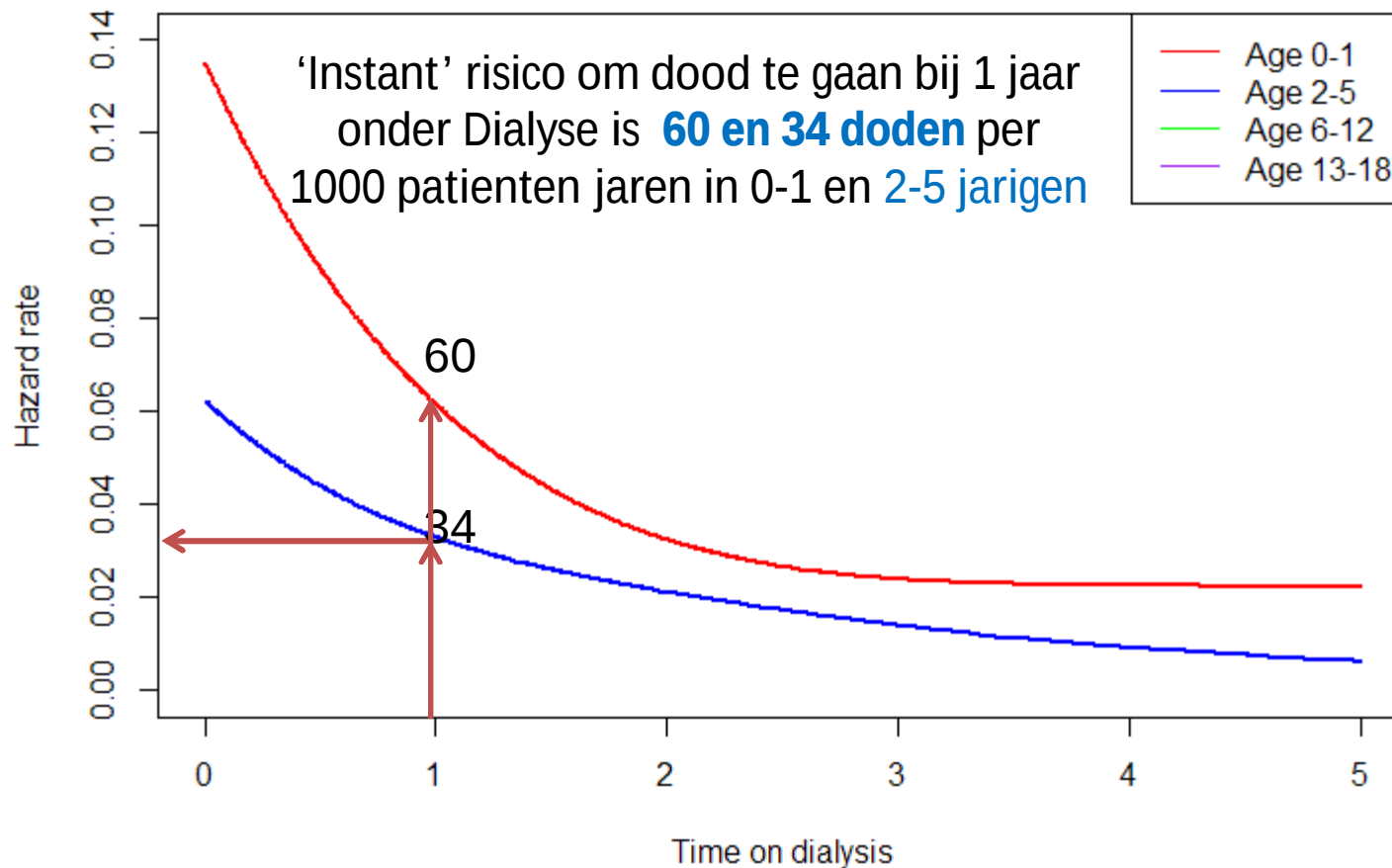
(1 j mortaliteit 05-09 vs. 10-14)





Risico vroegtijdig overlijden n= 5704, 35 EU landen 2000-2012

Risico lager dan VS

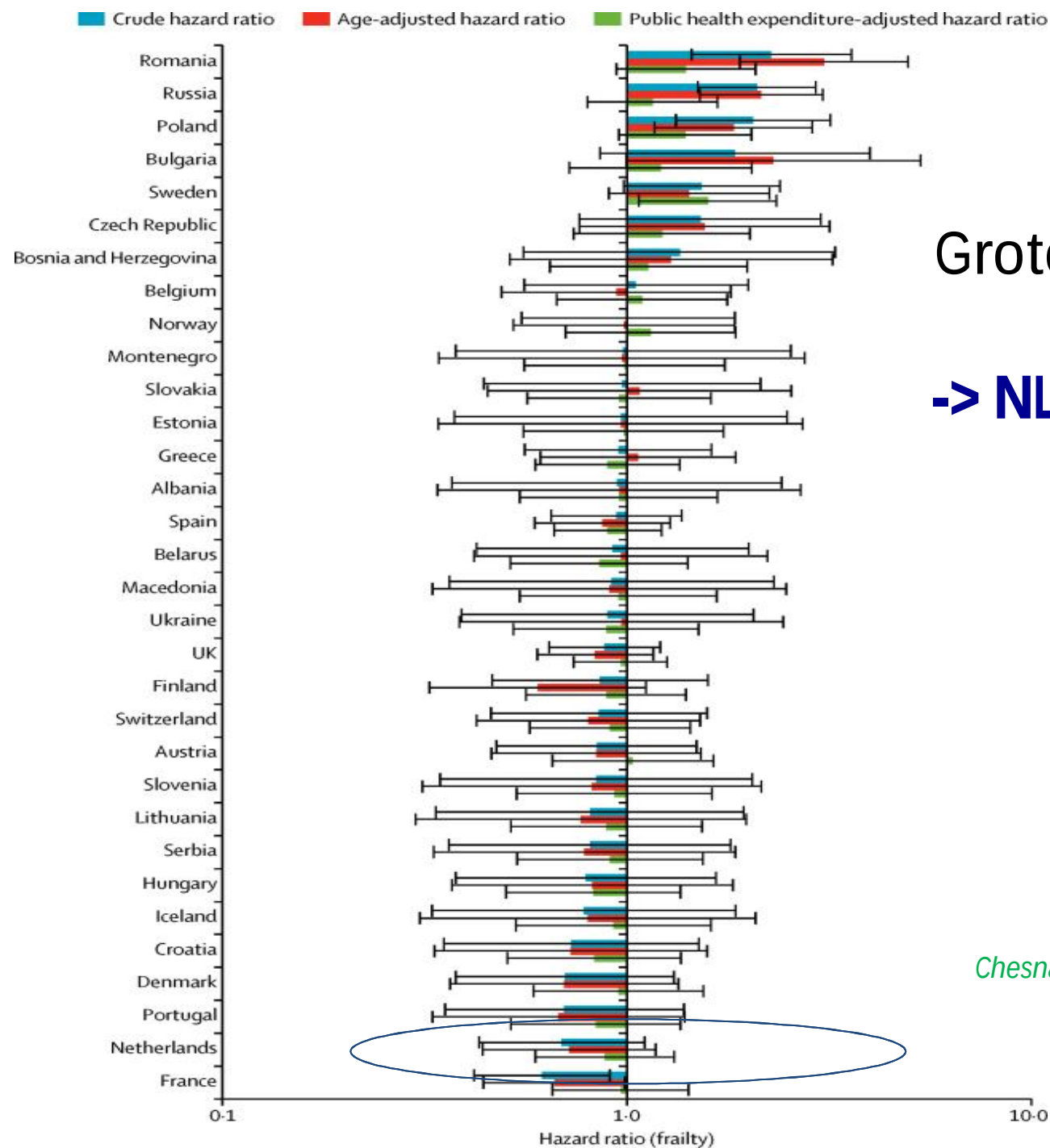


USRDS
UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM

85

0-4y

Chesnaye NC et al Nephrol Dial Transplant 2015

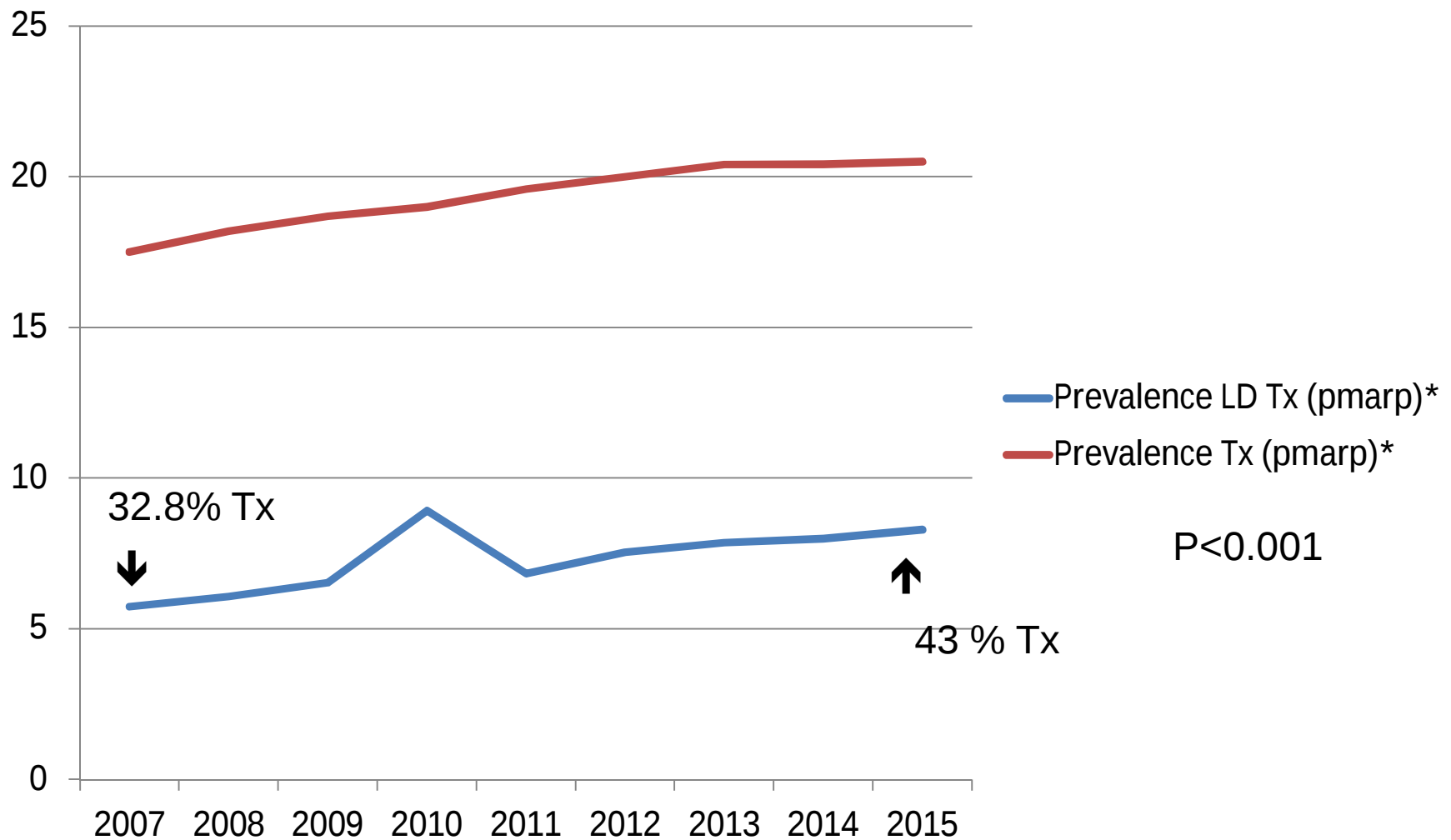


Mortaliteit
 Grote verschillen per
 land in EU
-> NL relatief gunstig

*Chesnaye NC et al Lancet. 2017 May
 27;389:2128-2137*

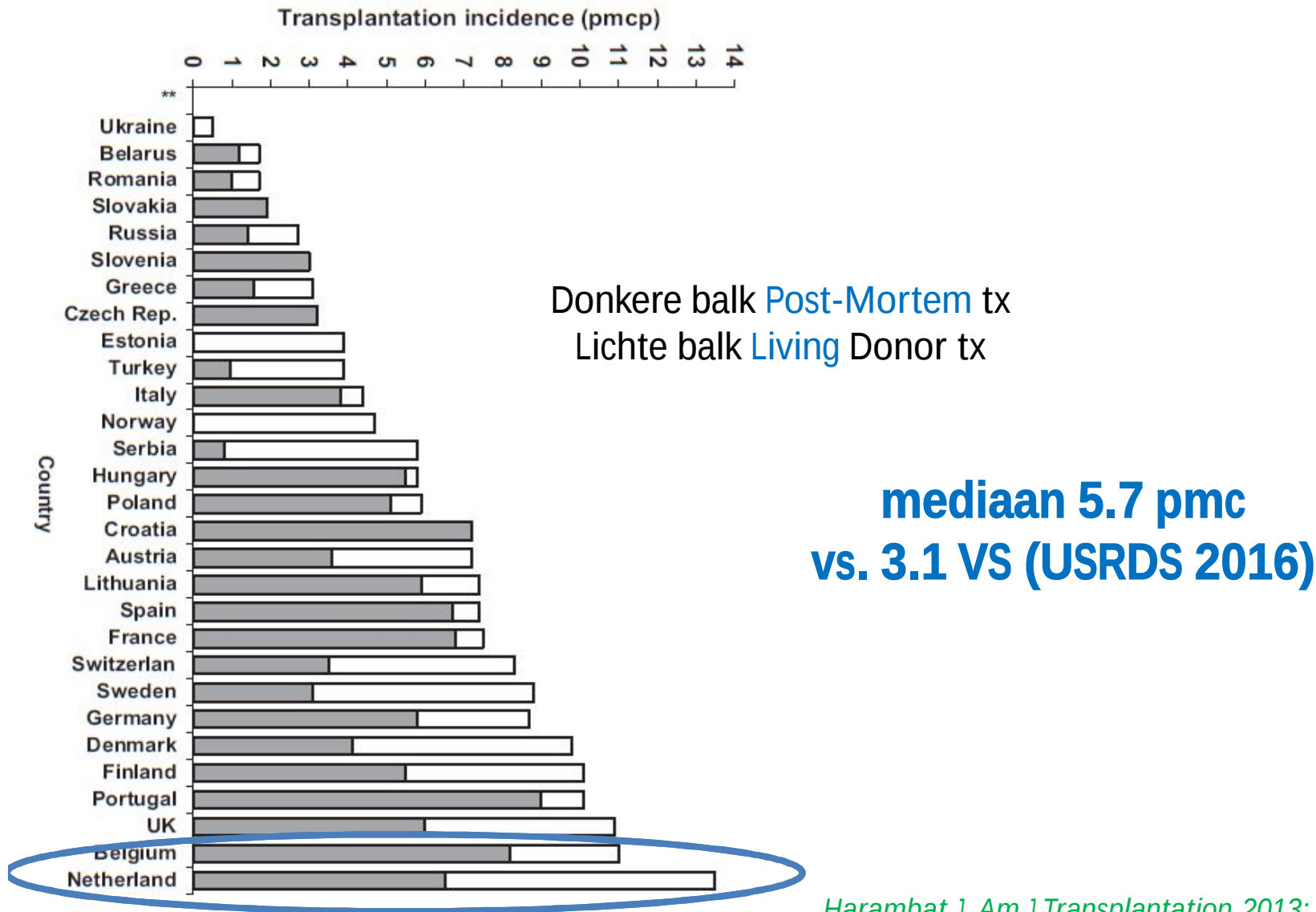


ESPN: Trend in transplantatie laatste jaren: toename Tx & %LD-Tx





Transplantatie in EU: NL best presterend! (pmcp) in 2008



Harambat J, Am J Transplantation 2013; 13: 2066–2074



Chronische dialyse bij **neonaten** (<1^e mnd): ESPN, ANZDATA, IPPN, Japanse database

- 2000-2011
- **N=264**
- Follow up ten minste 2 jaar

Table 1 | Patient characteristics at the start of RRT

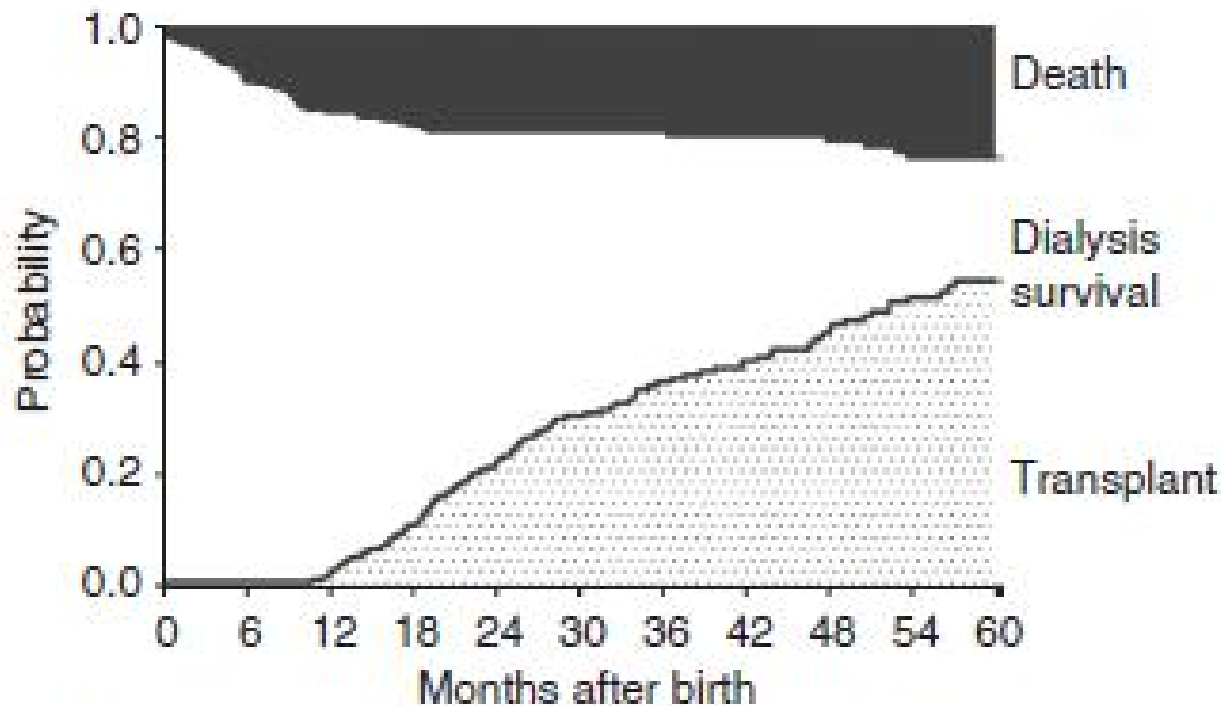
	Patients, N = 264 (%)
<i>Data source</i>	
ESPN/ERA-EDTA registry	202 ^a
IPPN	60 ^a
Japan	18
ANZDATA	4
<i>Age at start of RRT</i>	
Days 1–7	141 (53.4%)
Days 8–14	57 (21.6%)
Days 15–21	32 (12.2%)
Days 22–31	34 (12.9%)
<i>Gender</i>	
Male	171 (64.8%)
<i>Treatment modality at the start of RRT</i>	
PD	242 (91.7%)
HD	21 (8.0%)
Tx	1 (0.4%)



v Stralen K, et al *Kidney Int* 2014; 86, 168-174



Overleving patiënten 1^e dialyse voor 1^e levensmaand aantal overleden patiënten



- 45/264 (17%)
- Infectie 35%
- onbekend 40%

v Stralen K, et al Kidney Int 2014: 86, 168-174



Praktijk verandering kinderdialyse AMC 1992-2019



1992-1999

- 1^e RRT **80% dialyse**
- **16-20** kinderen dialyse, **66% PD**
- **HD: 3/week**
- vnl. **post-mortem Tx**
- **Geen samenwerking**

2007-2019

- 1^e RRT **45% transplantatie**
- **6-8** kinderen dialyse,
- Vaker **frequente HD 4-6x**
- '98-16: 15 kinderen **thuis HD**, waarvan 2 nachtelijk
- **LD-Tx 70%**
- **Samenwerking 12** centra NL, B & D voor dx en tx (**RICH Q**)
- **Samenwerking volwassen centra (UMCG)**

RICH-



2007-2017: 12 centra: 4 NL, 6 B, 2 D: 34M (?)



Nefrovisie
Zicht op nierzorg



Acknowledgements: collaborators of LERIC.

LERIC team

Jaap Groothoff

Mariken Gruppen

Yvette Kauffman

Mirthe de Vries-Halverhout

Hannah Coutinho

Bella Drost

Janneke van den Broek

Jeroen Hutten

Anouk van der Graaf

Martin Offringa

Hugo Heymans

Lidwien Tjaden (Leric 2)

Judith Vogelzang (Leric 2)

Sophie Ploos van Amstel (Leric 2)

Danilo Lofaro (Leric 2)

Lara Heesterman (Leric 2)

Martha Grootenhuis

Heleen Stam

Kitty Jager (Leric 2)

Karlijn van Stralen (Leric 2)

LERIC advise board

Menno Kooistra

Ronald Hené

Marc Liliën

Nicole van de Kar

Eric Wolff



Data collection was made possible by the co-operation of the following internist-nephrologists and paediatric nephrologists:

RJ Hene, Medical Centre University Utrecht, JJ Homan van der Heide, Academic Hospital Groningen; MR Lilien, Wilhemina Children's Hospital, Utrecht; NJ van der Kar, St Radboud Hospital, Nijmegen; M Kooistra, Dianet, Utrecht; JW van der Pijl, Medical Centre University Leiden; EJ Rischen-Vos, Dijkzigt Hospital, Rotterdam; S Surachno, Academic Medical Centre, Amsterdam; ED Wolff, Sophia Children's Hospital, Rotterdam; AJ Apperloo, St Elisabeth Hospital, Tilburg; M Boekhout, Rijnland Hospital, Leiderdorp; J Boonakker, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft; MHL Christiaans, Academic Hospital, Maastricht; PPNM Diderich, St Franciscus Gasthuis, Rotterdam; MA van Dorpel, St Clara Hospital, Rotterdam; WT van Dorp, Kennemer Gasthuis, Haarlem; WJ Fagel, Medical Centre Leeuwarden PG Gerlag, St Joseph Hospital, Veldhoven; A van Es, Dialysis Centre 't Gooi, Hilversum; AB Geers, St Antonius Hospital, Nieuwegein; EG Hagen, Hospital De Lichtenberg, Amersfoort; SJ Hoorntje, Catharina Hospital, Eindhoven; RM Huisman, Dialysis Center Groningen; K Jie, Groene Hart Hospital, Gouda; GMTh de Jong, Drechtsteden Hospital, Dordrecht; AJ Hoitsma, St Radboud Hospital Nijmegen; G Kolster, Isala Clinics, Zwolle; I Keur, Dianet Buitenveldert, Amsterdam; WAH Koning-Mulder, Medical Spectre Twente, Enschede; AG Lieveerse, Diaconessenhuis, Eindhoven; PB Leurs, Oosterschelde Hospital, Goes; N vd Lely, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft; MJ Nubé, Medical Center Alkmaar; C Oldenbroek, Westfries Gasthuis, Hoorn; MJM Smit, Juliana Children's hospital, The Hague; G Vastenburg, Scheper Hospital, Emmen; RM Valentijn, Red Cross Hospital, The Hague, JAE v Wijk, Hospital Free University, Amsterdam.