

NIEUW AANVULLEND ONDERZOEK VAN START

Remmen diabetes- medicijnen ernstige nierschade?

Een medicijn tegen diabetes, dapagliflozine, helpt bij nier- en hartproblemen. Maar voor mensen met ernstige nierschade, onder wie dialyse- en transplantatiepatiënten, is het middel nog niet goedgekeurd. Dat gaat mogelijk veranderen door onderzoek van UMC Groningen (UMCG).

Wetenschappers doen niet snel ferme uitspraken. Toch stellen onderzoekers van het Universitair Medisch Centrum in Groningen (UMCG) dat de ontwikkeling van een specifiek soort medicijnen, SGLT2-remmers, 'de belangrijkste vooruitgang is geweest in de behandeling van nierpatiënten in de afgelopen twintig jaar.' Dat staat in het onderzoeksvoorstel waarvoor ze 3,3 miljoen euro subsidie krijgen via de Nierstichting. De

'Het middel moet beschikbaar komen voor nierpatiënten die dit het hardst nodig hebben'

studie, *Renal Lifecycle Trial* geheten, is recent gestart. En deze maand begint de werving van de 1.500 deelnemers (zie: de kadertekst op de volgende bladzijden).

De Groningers zijn zo stellig omdat eerdere onderzoeken hoopvolle resultaten lieten

zien. Zo werd in een onderzoek onder mensen met diabetes bij toeval ontdekt dat SGLT2-remmers zorgen voor minder hart- en vaatproblemen, vooral minder hartfalen. Ook toonde deze studie aan dat de medicijnen nierschade remmen.

Minder kans op overlijden

Er volgde een onderzoek naar SGLT2-remmers onder nierpatiënten zonder diabetes en met een redelijk goede nierfunctie (boven 30%). Hieruit kwam naar voren dat de medicijnen ook bij deze groep verergering van nierschade tegengaan. Bovendien bleek dat SGLT2-remmers de kans op overlijden verkleinen: onder de onderzoeksdeel-

nemers die een SGLT2-remmer kregen, stierven 31 procent minder mensen dan onder deelnemers die een placebo (nepmedicijn) kregen. Vanwege deze onderzoeksuitkomsten mogen artsen sinds augustus 2021 SGLT2-remmers, vaak dapagliflozine, voorschrijven aan nierpatiënten die meer dan 30 procent nierfunctie hebben. Maar: waarom zijn SGLT2-remmers niet voor alle nierpatiënten toegestaan? 'Het antwoord is dat het middel nog niet is onderzocht bij mensen met ernstige nierschade', vertelt drs. Heleen Nijmeijer (UMCG). Zij is coördinator van het nieuwe, aanvullende onderzoek. 'Vanwege hun zwakke gezondheid worden mensen die dialyse- ren, transplantatiepatiënten en mensen die minder dan 30% nierfunctie hebben, altijd uitgesloten van het testen van nieuwe behandelingen. Terwijl juist zij baat kunnen hebben bij SGLT2-remmers.'

Feiten
en cijfers

Diabetes en nierfalen

Door diabetes kunnen je nieren minder goed gaan werken. Ongeveer 30% van de mensen met diabetes heeft last van nierschade. Door hoge bloeddruk en diabetes heb je meer kans op hart- en vaatziekten. Nierschade maakt dat risico nog groter.

Nierherstel door SGLT2-remmers?

Medisch bioloog Roel Bijkerk (LUMC) onderzoekt of SGLT2-remmers de nieren helpen zichzelf te herstellen. Zijn onderzoek staat los van de Groningse studie. Vroeger dachten we dat schade in de nieren onherstelbaar was. Maar dat lijkt onjuist. Nierherstel is in muizen al aange-

toond. En eerder is ontdekt dat bepaalde niercellen (die het hormoon renine afgeven) kunnen veranderen in zogeheten stamcellen. Dat betekent dat ze weer een 'basisniercel' worden die nog kan ontwikkelen naar een bepaald type niercel. Zulke stamcellen kunnen

kapotte cellen in het nierfilter vervangen en schade helpen herstellen. Hoe je de verandering naar stamcel 'aan' zet, is onbekend. Bijkerk vermoedt dat SGLT2-remmers dit kunnen. Met subsidie van de Nierstichting zoekt hij uit of dat zo is.



De diabetesmedicijnen kunnen al wel worden voorgeschreven aan mensen met een nierfunctie van meer dan 30%.

Wat ook meespeelt, is dat SGLT2-remmers oorspronkelijk zijn ontwikkeld voor de behandeling van diabetes. Je gaat er suiker van uitplassen, waardoor de hoeveelheid suiker in het bloed daalt. Dit komt door een stof die florzin heet en afkomstig is uit de bast van appelbomen. Pas recent, in 2015, bleek onverwacht dat SGLT2-remmers niet alleen de bloedsuikers verlaagden, maar ook de kans om te overlijden aan hart- en vaatziekten en nierfalen.

Eerdere testen

Heleen Nijmeijer: 'Daarop volgde gericht onderzoek onder mensen met diabetes die ook nierschade hadden. En daarna die studie onder nierpatiënten zónder diabetes met een nierfunctie boven 30%.' Dat laatste onderzoek kwam trouwens niet zo maar van de grond. Wetenschappers discussieerden of het wel veilig was om SGLT2-remmers te geven aan mensen zónder diabetes. De vrees was dat ze zouden leiden tot gevaarlijk lage

bloedsuikerspiegels. 'Maar via kleinschalige onderzoeken met mensen zonder diabetes was bekend dat de bloedsuiker gelijk bleef,' aldus Heleen. 'Het onderzoek ging dus door en bewees dat SGLT2-remmers ook bij mensen zonder diabetes veilig zijn en het risico op sterfte verlagen.' De studie wees verder uit dat SGLT2-remmers de druk in de nierfilters verlagen. 'Hoge filterdruk is een belangrijke oorzaak van nierschade. En doordat ze die verlagen, remmen

Daarom Renal Lifecycle Trial

Onderscheid tussen mensen met ernstige nierschade en mensen die dialyseren of een transplantatie hebben gehad, vinden de Groningse onderzoekers bij deze studie 'nogal kunstmatig'. Veel patiënten doorlopen alle drie deze fases van nierfalen: als de nierfunctie verslechtert, moeten ze dialyseren, na een wachttijd krijgen ze een donornier, en als de donornier achteruitgaat moet dialyse weer starten, etcetera. Het onderzoek van UMC Groningen is het eerste waaraan deelnemers meedoen uit alle drie de fases. Vandaar de naam van deze studie, de *Renal Lifecycle Trial* ofwel in Nederlands vertaald: *Nierlevencyclus-studie*.

'Het medicijn verlaagt de druk in de nierfilters. Hoge filterdruk is een belangrijk oorzaak van nierschade'



De gedroomde uitkomst voor nierpatiënten is dat het onderzoek aantoonde dat het medicijn de achteruitgang van de nierfunctie stopt en hartfalen en sterfte voorkomt. Onderzoeksleider Ron Gansevoort: 'Als dat gebeurt, gaan mensen niet meer richting dialyse en transplantatie. Ook mensen met een donornier leven dan langer en gezonder. De hoop is dus dat bij mensen met ernstige nierschade de behandelingen kunnen verbeteren.'

→ SGLT2-remmers waarschijnlijk verdere nierschade.' Daarnaast lijken SGLT2-remmers ook hartproblemen tegen te gaan. 'Toen bekend werd dat we nader onderzoek zouden gaan starten, kregen we internationaal verzoeken voor kleine aanvullende studies hiernaar.'

Net als elk medicijn kennen SGLT2-remmers ook bijwerkingen. Bij gebruik is er een verhoogde kans op infecties van de urinewegen en geslachtsdelen. 'Extra hygiëne helpt dit tegengaan,' aldus Heleen Nijmeijer. Ook kan een te lage bloeddruk ontstaan. Bij mensen met diabetes kan de bloedsuiker te ver dalen. Heleen: 'En in heel uitzonderlijke gevallen kan diabetische ketoacidose ontstaan bij mensen met diabetes type 2. Dat is een vergiftiging die ontstaat als het lichaam vet gaat verbranden in reactie op tekort aan suiker als energiebron voor de cellen.'

Deelnemers gezocht

Voor het medisch-wetenschappelijk onderzoek dat nu gaat starten, op initiatief van het UMCG, zoeken de onderzoekers zo'n 1.500 deelnemers (zie: het kader hiernaast): 500 mensen met een donornier, 500 mensen die dialyseren en 500 met een nierfunctie onder 30%. 1.250 deelnemers komen uit Nederland, de rest uit België, Duitsland en Australië. De meeste ziekenhuizen en dialysecentra in Nederland zijn enthousiast om mee te doen: zij gaan helpen bij de werving van deelnemers en het verzamelen van data. De financiering van zo'n grote studie door de Nierstichting was mogelijk dankzij een grote donatie van het Piet Poortman Fonds (lees meer hierover op www.nierstichting.nl). Het resultaat laat nog een paar jaar op zich wachten. Vanaf deze maand kunnen deelnemers zich aanmelden. In 2025 verwacht Nijmeijer resultaten. '1.500 deelnemers zijn voldoende om

Doe je mee?

Dialyseer je, heb je een donornier of een nierfunctie van minder dan 30%? Dan kom je mogelijk in aanmerking om mee te doen aan de *Renal Lifecycle studie*. Overweeg je deelname? Laat dat dan weten aan je nefroloog of dialysecentrum. Je arts of dialyseverpleegkundige meld je aan. Doet je centrum niet mee aan het onderzoek, vraag je zorgverlener dan een e-mail te sturen naar renal.lifecycle.trial@umcg.nl.

Deelname duurt vier jaar.

- Deelname kan veelal vanuit je eigen ziekenhuis of dialysecentrum.
- Ongeveer eens per zes maanden vinden metingen en controles plaats, gedurende een uur.
- Extra afspraken zijn niet of nauwelijks nodig: bezoeken worden afgestemd op je bestaande afspraken.
- Verandert je situatie? Moet je bijvoorbeeld met dialyse starten of krijg je een donornier? Je mag dan blijven meedoen.
- Aan deelname hangen voorwaarden. Eén daarvan is dat je dagelijks minstens 500 ml urine hebt.

met zekerheid iets te kunnen zeggen over het effect bij deze mensen. We verwachten vergelijkbare resultaten als bij de eerdere studie. En hopen daarna op een snelle aanpassing van de (internationale) medische richtlijnen. Dan mogen artsen het voorschrijven aan mensen met ernstig nierfalen.'

Aanvullend onderzoek: hartfunctie

Aanvullend op de *Renal Lifecycle studie*, ondergaan deelnemers in Australische en Amsterdamse ziekenhuizen mogelijk extra hart-onderzoek. Australische onderzoekers willen met MRI-scans kijken welk effect SGLT2-remmers hebben op de linker hartkamer. Bij nierfalen wordt dit deel van het hart groter dan

gebruikelijk, wat risico geeft op hartfalen. In Amsterdam willen onderzoekers een hartecho maken (echocardiogram) om het effect van SGLT2-remmers te meten op de hartfunctie. Of dit gebeurt, is nog niet zeker: de onderzoeksvoorstellen wachten nog op goedkeuring.



Wetenschapsdag

Op de Wetenschapsdag van de NVN en de Nierstichting gaf nefroloog en onderzoeker prof. dr. Ron Gansevoort begin deze maand een presentatie over de *Renal Lifecycle Trial*. Kijk deze terug op www.nvn.nl > Activiteiten > Terugblik themadagen.

WEBINAR
TERUGKIJKEN

