



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Under construction: improving arteriovenous fistula maturation

Laboyrie, S.L.

Citation

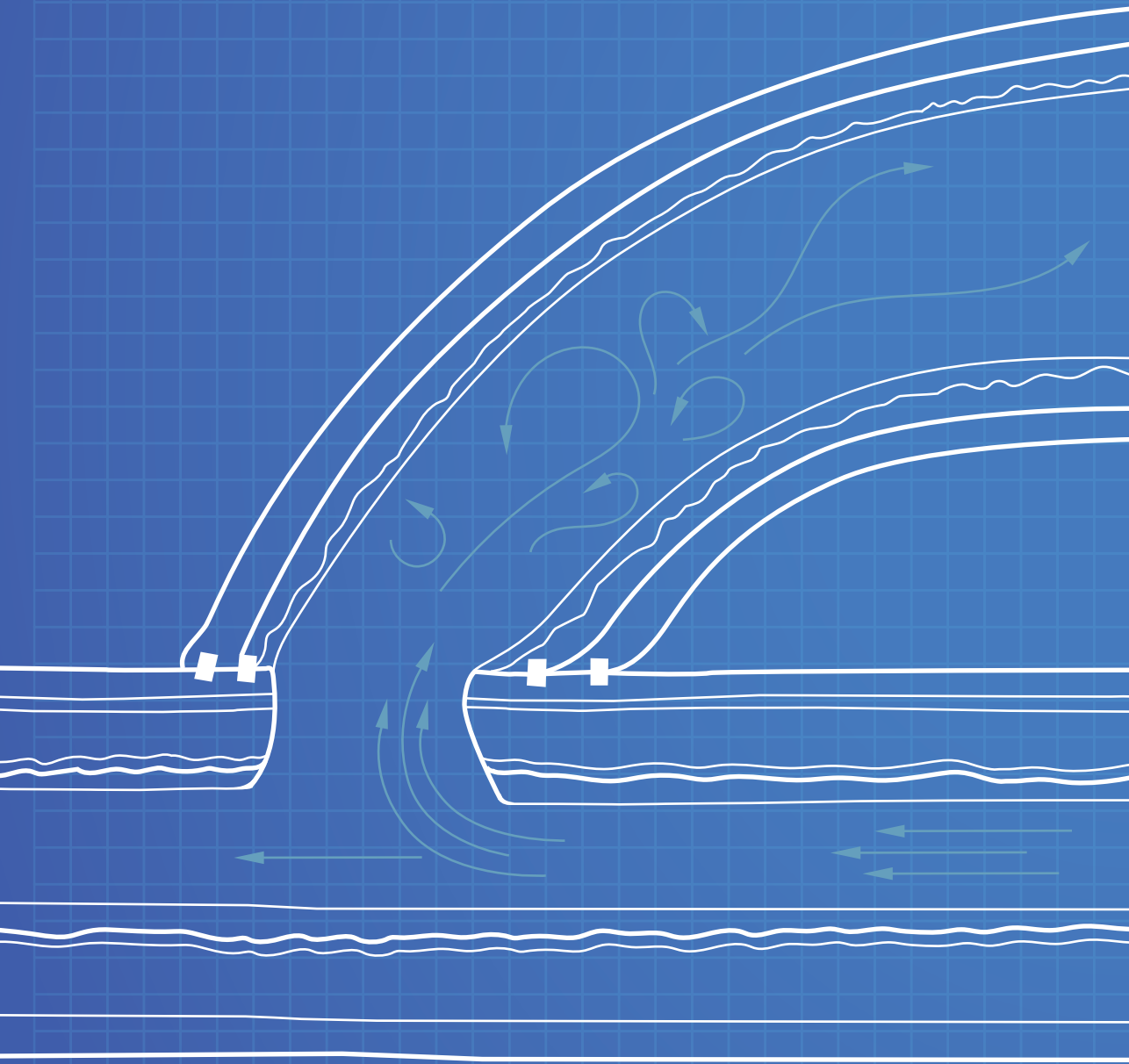
Laboyrie, S. L. (2025, October 17). *Under construction: improving arteriovenous fistula maturation*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/4270719>

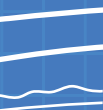
Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/4270719>

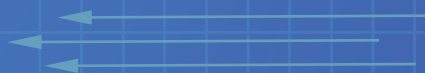
Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).





Hoofdstuk 8

Nederlandse samenvatting



In Nederland heeft 10% van de bevolking chronisch nierfalen, en jaarlijks worden 2.000 mensen gediagnosticeerd met eindstadium nierziekte. Vanwege een tekort aan donornieren wordt de meerderheid van de patiënten met eindstadium nierziekten behandeld door middel van hemodialyse. Hierbij verwijdert het dialyse apparaat afvalstoffen uit het bloed. Dit kan door het dialyse apparaat aan te sluiten op de bloedbaan via een zogenaamde vaattoegang. De meest voorkomende vorm van vaattoegang is de arterioveneuze fistel (AVF), ook wel een shunt genoemd. Een AVF is een chirurgische verbinding tussen een ader (vene) en een slagader (arterie), die zorgt voor een hoge bloedstroom die nodig is voor effectieve dialyse. Na de creatie van een AVF moet het veneuze bloedvat zich aanpassen aan de nieuwe hoge druk en bloedstroom die uit de slagader komt, een proces dat bekend staat als maturatie. Dit proces omvat zowel de verdikking van de vaatwand als de vergroting van het vat, ofwel uitwendige remodelleren, wat de lumenale diameter vergroot. Helaas mislukt dit proces vaak door complicaties zoals trombose en intimale hyperplasie (IH), waarbij het vat naar binnen in plaats van naar buiten groeit, wat leidt tot vernauwing van de AVF en onvoldoende bloedstroom om te dialyseren. Dit kan resulteren in AVF falen, waarbij de AVF niet gebruikt kan worden voor dialyse. Deze thesis richt zich op het begrijpen van AVF falen om nieuwe therapieën te ontwerpen om AVF-maturatie te optimaliseren. Door te begrijpen welke processen nodig zijn voor AVF maturatie, of wat juist nadelig werkt, kunnen we hopelijk ervoor zorgen dat patiënten snel een werkende shunt hebben. Zo hebben ze geen extra ingrepen nodig en kunnen ze sneller gebruik maken van de AVF voor levensreddende dialyse.

Het onderzoeken van de onderdelen van de vaatwand helpt bij het beter begrijpen van de verschillende onderdelen die een rol kunnen spelen in AVF maturatie. Een belangrijk onderdeel van de vaatwand is de extracellulaire matrix (ECM), wat besproken wordt in **hoofdstuk 2**. De ECM is een 'stellage' die zowel structureel als mechanisch ondersteuning biedt aan bloedvaten. Zo is de ECM in slagaders anders opgebouwd dan bij aders, vanwege de verschillende taken van deze soorten bloedvaten. Naast het geven van ondersteuning aan het vat, kan de ECM helpen in de communicatie met andere cellen in de vaatwand, en daarmee hun functie beïnvloeden, bijvoorbeeld die van de gladde spiercel. Hoofdstuk 2 bespreekt deze rollen van het ECM, en hoe het kan veranderen na AVF-chirurgie om de maturatie te verbeteren. Als laatste bespreekt het stuk de dynamische balans tussen ECM-afbraak en -opbouw: dit is een essentieel proces voor het bevorderen van AVF-maturatie en het verminderen van complicaties op de lange termijn.

Naast de ECM is de gladde spiercel een belangrijk onderdeel van de vaatwand, en daarbij ook AVF maturatie. In **hoofdstuk 3** bespreken we het effect van de von Willebrand Factor (VWF) op AVF maturatie, en onderzoeken het effect van VWF op gladde spiercellen. VWF staat vooral bekend om zijn rol tijdens de bloedstolling, maar heeft daarnaast vele andere functies. Ons onderzoek toont aan dat een tekort aan VWF leidt tot verminderd delen van gladde spiercellen, met zowel minder IH als verminderde uitwendige remodelleren van de AVF, wat resulteert in een lagere bloedstroom door de AVF. Dit benadrukt het belang van celdeling van gladde spiercellen om uitwendige remodelleren te stimuleren.

Naast het effect van VWF tekort bij AVF maturatie, keken we in **hoofdstuk 4** ook hoe AVFs VWF zelf beïnvloeden. Omdat de aanleg van een AVF een grote verandering veroorzaakt in het bloed, zoals de stroming en krachten op de vaatwand, kan dit eiwitten zoals VWF in het bloed beïnvloeden. VWF is opgebouwd uit allemaal kleine VWF deeltjes, die samen zogenaamde multimeren vormen. De grote multimeren zijn het meest geschikt om bloedplaatjes te binden en bloedstolling te ondersteunen. De verandering in bloedstroom na het aanleggen van een AVF zou de grootte van de multimeren kunnen beïnvloeden, doordat de multimeren door de kracht worden afgebroken in kleinere deeltjes. Ons onderzoek toont aan dat patiënten met eindstadium nierziekte hoge niveaus van kleinere multimeren hebben, zowel voor als na AVF-chirurgie, wat kan wijzen op een verhoogde bloedingsneiging omdat deze multimeren minder goed bloedplaatjes binden en dus minder snel stolsels vormen. De hemodynamische veranderingen door AVF-chirurgie hadden geen duidelijk effect op de functie van VWF, wat ook kan komen doordat het hemodialyse apparaat zelf al effect heeft op VWF.

Naast de opbouw van de vaatwand en de rollen van de specifieke bouwstenen en cellen in de AVF is het ook belangrijk om te kijken naar de individuele patiënt en diens karakteristieken. Dit kan namelijk een groot effect hebben op de remodelleren en uitkomst van de AVF. Door te onderzoeken wat voor factoren een effect hebben op de functionaliteit van de AVF, kunnen we beter inschatten wie baat heeft bij bepaalde therapeutische interventies. In **hoofdstuk 5** hebben we daarom gekeken naar het effect van de nierziekten die het nierfalen en dus de noodzaak tot hemodialyse veroorzaakt. Hierbij focussen we op Autosomaal-dominante polycysteuze nierziekten, ook wel ADPKD genoemd. ADPKD is een erfelijke nierziekte die grote cystes in de nieren veroorzaakt, die daardoor uiteindelijk niet goed genoeg functioneren. Bijna 10% van de mensen die niervervangende therapie, zoals hemodialyse, nodig hebben, hebben ADPKD. Een deel van de mensen met een AVF heeft dan ook ADPKD. Naast verlies van nierfunctie

hebben patiënten met ADPKD ook symptomen in de bloedvaten, namelijk een hoge bloeddruk en veel voorkomen van aneurysmas, waarbij een slagader te groot wordt, de vaatwand uiteindelijk te dun is en dus kans heeft om te scheuren of knappen. Om te onderzoeken of deze ziekte ook de uitkomsten van AVFs en AVGs (arterioveneuze grafts) beïnvloedt, hebben we een dataset opgezet met gegevens uit het nationale Zweedse Nierregister (Swedish Renal Registry: SRR). Door middel van een retrospectieve cohort studie hebben we in bijna 500 patiënten met ADPKD en meer dan 4000 patiënten met een andere nierziekte gekeken of ADPKD de uitkomsten van AVFs/AVGs beïnvloedt. Hierbij hebben we de patiënten gematcht voor enkele karakteristieken die AVF-uitkomsten kunnen beïnvloeden, zoals onder andere geslacht, leeftijd en wat voor AVF ze hebben. We zagen geen significante verschillen in de functionaliteit (patency) van AVFs en AVGs tussen patiënten met ADPKD en andere nierpatiënten: ze hadden namelijk niet eerder een interventie nodig. ADPKD-patiënten ondergingen wel vaker chirurgische ingrepen om de bloedstroom te herstellen in plaats van behouden, maar hadden over het algemeen minder interventies per jaar van functionele patency.

Omdat we geen verschillende vaattoegang uitkomsten zagen bij patiënten met ADPKD in vergelijking met patiënten met andere nierziekten, stelden we voor dat ADPKD zou kunnen dienen als een klinisch relevant model om AVF maturatie te bestuderen. De diervormen die doorgaans gebruikt worden missen enkele belangrijke kenmerken van langdurige (chronisch) nierfalen, zoals een hoge bloeddruk en opbouwende schade aan de bloedvaten. Om uit te zoeken wat chronische nierschade voor effect heeft op AVF maturatie, vergeleken we in **hoofdstuk 6** muizen met ADPKD met muizen met een gezonde nierfunctie. De muizen met ADPKD zijn een goed model voor CKD, aangezien ze verminderde nierfunctie hebben en een hoge bloeddruk. De AVFs van ADPKD-muizen hadden een verhoogde bloedstroom en groter lumaal volume, wat waarschijnlijk komt door verminderd collageen in het veneuze deel van de AVF. Ook zagen we een verstoring van de elastine-matrix in het arteriële gedeelte van de AVF. Dit model biedt een klinisch relevant beeld van CKD-patiënten met een AVF en benadrukt het belang van het ECM bij AVF-maturatie, zoals eerder in dit proefschrift ook beschreven werd.

Ten slotte geeft **hoofdstuk 7** een beschouwing en discussie van alle studies die in dit proefschrift zijn beschreven.

