

Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS): een ingekapselde diagnose



Meelad Habib

researcher, Erasmus MC, Rotterdam



Mario Korte

nefroloog, Albert Schweitzer zkh, Dordrecht

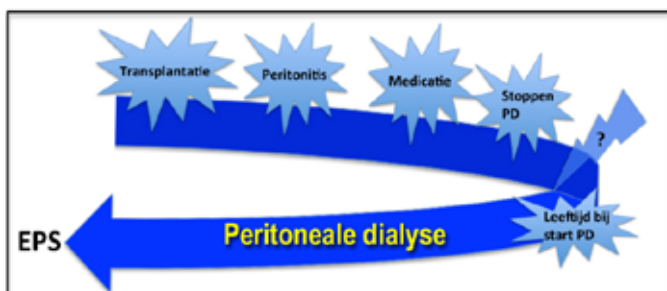
Sinds de ontdekking van de continue ambulante peritoneale dialyse door Popovich en Moncrief in 1976 wordt een groot deel van de terminaal nier-insufficiënte patiënten succesvol met peritoneale dialyse (PD) behandeld. PD is een effectieve vorm van dialyse met als grootste voordeel dat het door de patiënt thuis kan worden uitgevoerd. PD heeft uiteraard ook mogelijke nadelen. De belangrijkste

complicatie is buikvliesontsteking (peritonitis). Een gevaarlijke complicatie die zeldzaam is, maar kan optreden is Encapsulating Peritoneal Sclerosis (EPS). Aanspreekpunt in België voor de Europese EPS Registry is Eric Goffin. Gegevens te vinden via www.epsregistry.eu

1. Wat is EPS?

Encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) is een vrij zeldzame, maar ernstige complicatie van langdurige peritoneale dialyse (PD). EPS wordt gekenmerkt door inkapseling van de darmen ten gevolge van een fibreus membraan dat zich over de darmwand heeft gevormd. Daarnaast zijn de darmen overdekt met een verdikt peritoneum met bindweefsel. Tevens zijn de darmlussen met elkaar vergroeid.¹ Hierdoor raakt de peristaltiek van de darmen verstoord en kunnen ernstige klachten van darmobstructie ontstaan. Het is een gevaarlijk ziektebeeld dat door de geleidelijke ontstaanswijze en het atypische klachtenpatroon vaak pas in een laat stadium wordt gediagnosticeerd. Het ziektebeeld tast de kwaliteit van leven van de patiënt in sterke mate aan. Een groot deel van de patiënten overlijdt binnen een jaar na de diagnose door ondervoeding en infecties.

2. Epidemiologie en risicofactoren



*Schema:
Belangrijke factoren die in combinatie met een lange peritoneale dialyse duur kunnen leiden tot het ontstaan van EPS. Het vraagteken omvat onbekende factoren die tot op heden nog niet zijn opgehelderd.*

De meeste studies naar EPS zijn afkomstig uit landen zoals Japan, waar PD een veel toegepaste vorm van dialysebehandeling is. In de afgelopen jaren zijn er echter ook studies verschenen vanuit westerse landen zoals Nederland en Engeland, waardoor er meer aandacht werd gegeneerd voor deze zeldzame ziekte. De Nederlandse EPS-studie heeft het aantal EPS-gevallen onderzocht in Nederland in de periode 1996-2007. Op basis van deze studie is de prevalentie van EPS onder de PD-patiënten in Nederland geschat op 2,7%.²

De duur van de PD-behandeling is de grootste risicofactor voor het ontwikkelen van EPS (schema). Dit weerspiegelt mogelijk de cumulatieve periode waarin het peritoneum blootgesteld is aan de dialysevloeistoffen. De kans op EPS gedurende de eerste drie jaren van PD is laag (<1%). Het percentage van de patiënten dat EPS zal ontwikkelen, stijgt echter na drie jaren PD (>3%) en is meer dan 17% na 15 jaar PD.^{3,4}

Andere mogelijke risicofactoren die een rol spelen bij het ontstaan van EPS zijn jonge leeftijd bij de aanvang van PD en het aantal doorgemaakte peritonitisepisodes. Tevens lijken niertransplantaties en het stoppen met PD sterk geassocieerd te zijn met het ontstaan van EPS. Studies tonen zelfs aan dat het merendeel van de EPS-patiënten (>50%) wordt gediagnosticeerd na het stoppen met PD. Post-transplantatie EPS is in dit kader recent beschreven als een nieuw fenomeen en lijkt zich kort na een succesvolle niertransplantatie te manifesteren in 3% van de patiënten die in het verleden zijn behandeld met PD.⁵

Om de ontwikkeling van het voorkomen van EPS in de laatste

jaren beter te bestuderen is er een Nederlandse EPS-registratie gestart (www.epsregistry.eu).

Deze registratie zal hopelijk ook meer duidelijkheid geven over bepaalde risicofactoren of eigenschappen van patiënten die meer kans maken op EPS. Recent is de registratie uitgebreid naar een Europese samenwerking.

3. Pathofysiologie

Het peritoneum dat tijdens de PD-behandeling fungeert als een natuurlijke filter bestaat uit een bedekkende laag van mesotheliale cellen, met daaronder een laag bindweefsel waarin veel elastische vezels, bloedvaten en zenuwen voorkomen. Het exacte pathofysiologische mechanisme van EPS is nog-

De eerste 'hit' omvat beschadiging van het peritoneum als gevolg van een langdurige expositie van het peritoneum aan niet-fysiologische ('bio-incompatibele') dialysevloeistoffen. Deze vloeistoffen bevatten hoge concentraties aan glucose als osmotisch agens, glucoseafbraakproducten en een lactaat-buffer. Langdurige blootstelling aan deze vloeistoffen leidt tot een ontsteking en tast de normale mesotheliale laag en de vasculatuur van het peritoneum aan. De glucose degradatie producten (GDP's) die tijdens de afbraak van glucose ontstaan, kunnen de pro-fibrotische transforming growth factor (TGF- β) activeren en zorgen voor fibrose. Op den duur kunnen onherstelbare veranderingen van het peritoneum ontstaan zoals vaatnieuwvorming, fibrose en sclerose.

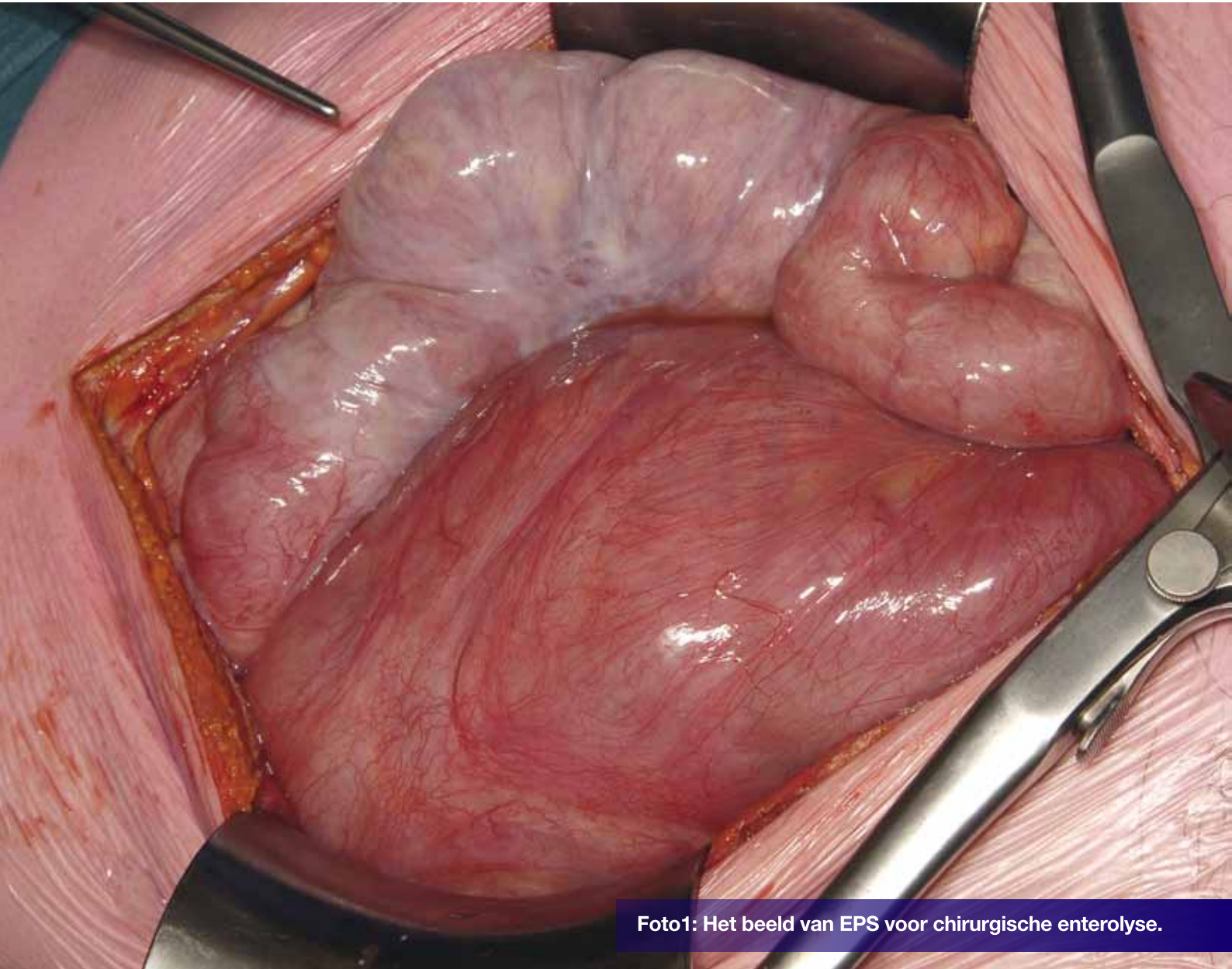


Foto1: Het beeld van EPS voor chirurgische enterolyse.

niet ontrafeld, maar lijkt verband te houden met een chronische ontsteking van het peritoneum dat onvoldoende herstelt als gevolg van de continue blootstelling aan PD-vloeistoffen. De meest geaccepteerde theorie achter het ontstaan van EPS is de zogenaamde 'two-hit-theorie'. Deze theorie veronderstelt dat er minimaal twee gebeurtenissen (hits) van belang zijn bij het ontstaan van EPS.⁶

De tweede 'hit' die het ontstaan van EPS triggert kan een infectie, niertransplantatie of het stoppen van de PD zijn. Momenteel is het mechanisme achter het ontstaan van EPS na het stoppen met PD of een succesvolle niertransplantatie onduidelijk. Er wordt echter gesuggereerd dat een rol is weggelegd voor inflammatoire en fibrotische moleculen die door het staken van de PD niet meer worden weggespoeld.

Dit kan dan leiden tot adhesie- en membraanvorming.

4. Diagnose

Het symptomencomplex van EPS is zeer aspecifiek. De eerste verschijnselen zijn vage recidiverende buikklachten, verminderde eetlust, braken en misselijkheid. Als gevolg van de veranderingen aan de peritoneale vaten kan op den duur structureel te weinig worden gefiltreerd en kan ultrafiltratiefalen op de voorgrond treden. In een later stadium kan ernstige intestinale obstructie ontstaan, die leidt tot herhaaldelijke buikpijn, passagestoornissen en gewichtsverlies.^{7,8}

De definitieve diagnose van EPS behoeft bevestiging door

Soms is de diagnose niet bewezen op basis van het klinische beeld en CT-beeldvorming. Dit kan het geval zijn bij de vroege vormen van EPS waarbij het fibreuze proces een gedeelte van het peritoneum of de darmen heeft aangedaan. Hierdoor is het proces niet zichtbaar op een CT-scan. Bij twijfel over de diagnose kan een diagnostische operatie (laparoscopie of laparotomie) zekerheid bieden. Meestal wordt tijdens deze operatie ook een peritoneumbiopsie genomen en onderzocht.

5. Behandeling

Na het stellen van de diagnose zal PD gestaakt moeten worden om het peritoneum rust te geven en dient er een be-

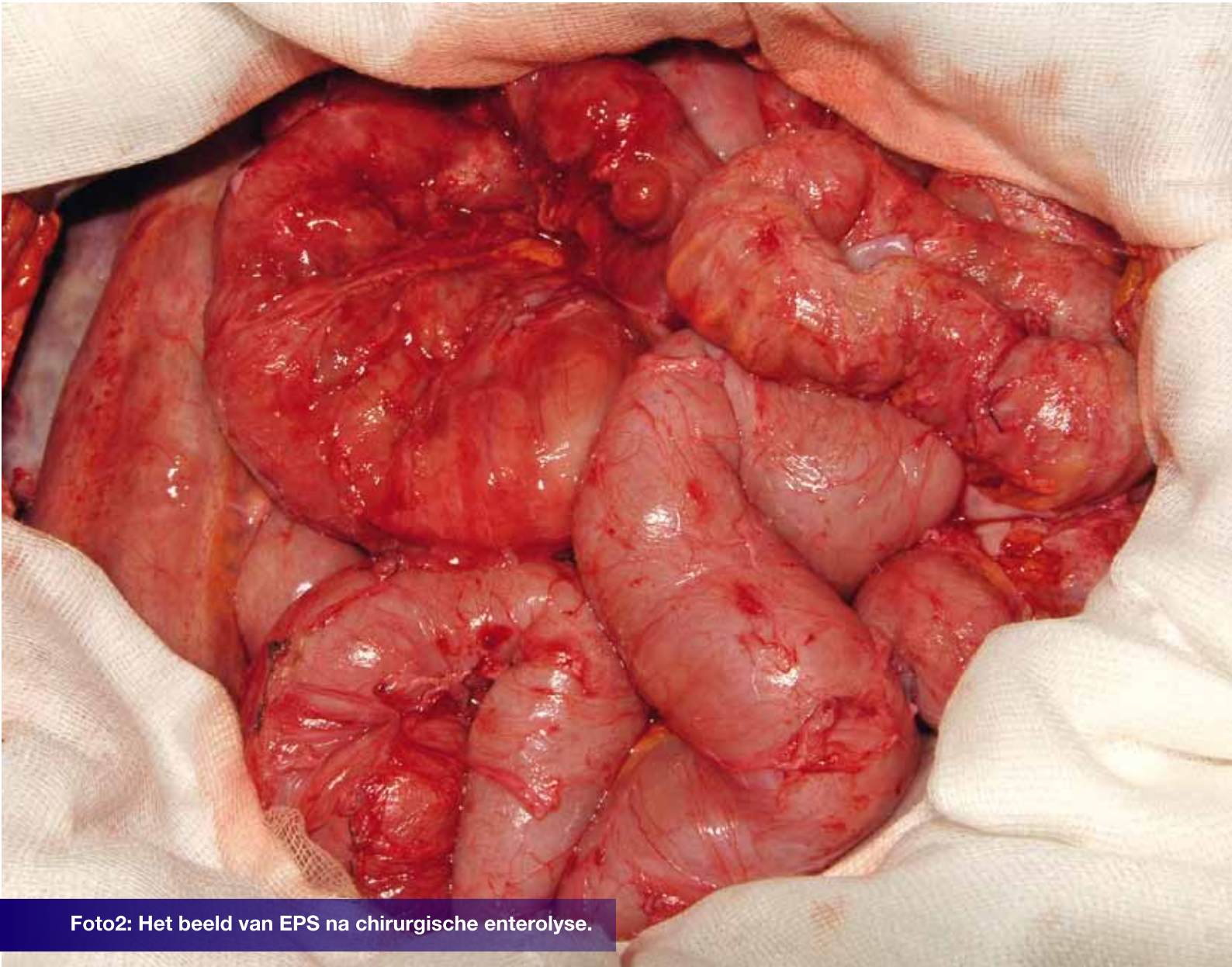


Foto2: Het beeld van EPS na chirurgische enterolyse.

middel van radiologische beeldvorming. De CT-scan is de meest geschikte techniek en toont het beeld van peritoneale membraanverdikking en peritoneale verkalkingen aan. Daarnaast kunnen tekenen van obstructie in de darmen, adhesies van de darmlijzen, uitgezette darmlijzen en vrij vocht in de buik worden waargenomen.⁹

handeling te worden ingesteld. Vaak zijn de patiënten niet in staat tot inname van enterale voeding als gevolg van een obstructie in de darmen. Totaal parenterale voeding dient gestart te worden om malnutritie te voorkomen en kan bij deze patiënten levensreddend optreden. Tot op heden zijn er geen gerandomiseerde studies verricht naar de behandeling van EPS. Eind 2011 zijn er door de Nederlandse EPS-werkgroep

aanbevelingen voor de behandeling gedaan.¹⁰ Deze aanbevelingen zijn gebaseerd op de resultaten van gepubliceerde artikelen en meningen van experts. In de adviezen lijken immunosuppressieve medicatie, tamoxifen en chirurgie een belangrijke plaats te hebben in de behandeling van EPS.

5.1 Corticosteroiden

zoals 'prednison' zijn de meest gerapporteerde vorm van medicamenteuze therapie voor EPS. Het effect van deze middelen is nog niet volledig opgehelderd, maar lijkt te berusten op de afweeronderdrukkende eigenschappen. Prednison kan effectief optreden in het verminderen van het ontstekingsproces van het peritoneum, dat in gang is gezet door de chronische expositie aan dialysevloeistoffen. Het kan resulteren in vermindering van weefselschade, fibrosevorming en reductie van de symptomen. Het is nog niet duidelijk op grond van welke criteria behandeld dient te worden met prednison. Meestal wordt er gestart met hoge doseringen bij patiënten, die zich presenteren met een acuut inflammatoire status (koorts, hoge meetwaarden van acute fase eiwitten, zoals het C-reactieve proteïne).

5.2 Tamoxifen

is een tweede middel, dat is beschreven voor de behandeling van EPS. Tamoxifen is een anti-oestrogeen en wordt veelal toegepast in de behandeling van borstkanker. De afgelopen jaren is er ook meer aandacht geweest voor de werking van dit middel bij fibrotische aandoeningen zoals EPS. Het effect van tamoxifen bij EPS kan mogelijk verklaard worden, omdat het de activiteit van fibrotische groeifactoren zoals TGF- β kan beïnvloeden. In een Nederlandse studie werd een verband aangetoond tussen het gebruik van tamoxifen en een betere overleving van EPS-patiënten. De patiënten die behandeld waren met tamoxifen vertoonden een lagere sterfte ten opzichte van de EPS-patiënten die geen tamoxifen toegediend kregen.¹¹

5.3 Chirurgie

In de ernstige gevallen van EPS waarbij medicamenteuze behandeling onvoldoende respons biedt, kan een operatieve behandeling overwogen worden. De chirurgische behandeling van EPS (enterolyse) omvat het afpellen van het fibrotische kapsel en het verwijderen van de adhesies tussen de darmen (foto 1 en 2). Deze operatie is echter technisch moeilijk, tijdrovend (gemiddeld 6-9 uur) en kan gepaard gaan met een hoge kans op recidief (25%). Daarbij kunnen complicaties ontstaan omdat het fibrotische kapsel zo sterk met de darmen is verkleefd, dat bij het verwijderen ervan perforaties van de darmwand kunnen ontstaan. De operatie dient daarom bij voorkeur uitgevoerd te worden door een ervaren chirurg, in een gespecialiseerd centrum.

6. Conclusie

Aangezien de duur van de PD-behandeling de belangrijkste risicofactor is, zou een beperking hiervan theoretisch kunnen leiden tot een vermindering van de EPS-gevallen. Het klinische beeld van EPS is indrukwekkend met een hoge mortaliteit. Daarom is er nu een discussie gaande of een patiënt niet beter na een aantal jaren PD over zou kunnen gaan op hemodialyse om op die manier EPS te voorkomen. Op dit moment is er echter onvoldoende wetenschappelijk bewijs voor het invoeren van een maximale PD-duur om EPS te voorkomen. Noch is er een effectief diagnostisch middel om het ontstaan van EPS vroegtijdig op te sporen. Peritoneale dialyse is en blijft een effectieve en goede vorm van nierfunctievervangende therapie. Een belangrijk argument tegen een te vroege switch naar hemodialyse is de mogelijkheid dat het stoppen van de PD per se een uitlokkende factor voor het ontstaan van EPS kan zijn. Het is tevens belangrijk om te realiseren dat EPS ontstaat door een samenspel van meerdere factoren bij een zeer klein percentage van de (voormalige) PD-patiënten. Een individuele benadering van de hoogrisico patiënt (PD op jonge leeftijd, langdurige PD-duur, herhaalde peritonitisepisodes, ultrafiltratiefalen, stoppen PD, getransplanteerd) is nodig om het ziektebeeld in een vroeg stadium op te sporen en te behandelen. Zowel de verpleegkundige als de nefroloog zullen in de benadering van deze patiënten alert moeten zijn op de sluipende symptomen. Een multidisciplinair behandelteam dat bestaat uit een nefroloog, verpleegkundige, diëtist en chirurg is nodig om effectieve behandeling en extra ondersteuning te bieden.

Referenties

1. Honda K, Oda H. Pathology of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2005; 25 Suppl 4: S19-29
2. Korte MR, Sampimon DE, Lingsma HF, et al. Risk factors associated with Encapsulating Peritoneal Sclerosis in Dutch EPS Study. *Perit Dial Int* 2011; 31: 269-78
3. Kawanishi H, Moriishi M. Encapsulating peritoneal sclerosis: prevention and treatment. *Perit Dial Int* 2007; 27 Suppl 2: S289-92
4. Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Encapsulating peritoneal sclerosis in the new millennium: a national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1222-9
5. Korte MR, Habib SM, Lingsma H, Weimar W, Betjes MG. Posttransplantation encapsulating peritoneal sclerosis contributes significantly to mortality after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2011; 11: 599-605
6. Kawanishi H, Watanabe H, Moriishi M, Tsuchiya S. Successful surgical management of encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2005; 25 Suppl 4: S39-47
7. Nakamoto H. Encapsulating peritoneal sclerosis--a clinician's approach to diagnosis and medical treatment. *Perit Dial Int* 2005; 25 Suppl 4: S30-8
8. Kawanishi H, Harada Y, Noriyuki T, et al. Treatment options for encapsulating peritoneal sclerosis based on progressive stage. *Adv Perit Dial* 2001; 17: 200-4
9. Tarzi RM, Lim A, Moser S, et al. Assessing the validity of an abdominal CT scoring system in the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1702-10
10. Habib SM, Betjes MG, Fieren MW, et al. Management of encapsulating peritoneal sclerosis: a guideline on optimal and uniform treatment. *Neth J Med* 2011; 69: 500-7
11. Korte MR, Fieren MW, Sampimon DE, Lingsma HF, Weimar W, Betjes MG. Tamoxifen is associated with lower mortality of encapsulating peritoneal sclerosis: results of the Dutch Multicenter EPS Study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26 : 691-7