

Chronische nierschade

Aandachtspunten voor klinici



Chronische Nierenschade

| | |
|---|----|
| INLEIDING: WAAROM DEZE BROCHURE? | 5 |
| METHODEN OM DE NIERFUNCTIE TE BEREKENEN | 6 |
| CHRONISCH NIERLIJDEN | 13 |
| OPSPOREN VAN PATIËNTEN MET EEN GEDAALDE NIERFUNCTIE | 17 |
| OPVOLGING VAN PATIËNTEN MET EEN CHRONISCH GEDAALDE NIERFUNCTIE | 18 |
| MEDICATIEGEBRUIK BIJ PATIËNTEN MET EEN GEDAALDE NIERFUNCTIE | 20 |
| OPSPOREN EN BEHANDELEN VAN VERWIKKELINGEN BIJ PATIËNTEN MET CHRONISCH NIERFALEN | 26 |
| VOORBEREIDING TOT EEN NIERFUNCTIEVERVANGENDE THERAPIE | 30 |
| OPVOLGING VAN DIALYSEPATIËNTEN | 36 |
| OPVOLGING VAN PATIËNTEN MET EEN TRANSPLANTNIER | 43 |

WAAROM DEZE BROCHURE?

Deze brochure is niet bedoeld als een samenvatting van de huidige wetenschappelijke evidentie, maar als een praktische leidraad voor klinici. Ondanks dat uitgangspunt hebben we af en toe toch concrete wetenschappelijke gegevens opgenomen om sommige stellingen kracht bij te zetten. Soms herhalen we ook, om een beter inzicht te geven, gegevens over de fysiologie en de fysiopathologie van de nier.

U zult regelmatig lezen dat er heel wat zaken niet onderbouwd zijn door evidentie. Zeker rond de behandeling chronische nierschade en het effect van interventies op de evolutie van de nierfunctie bestaan nog grote hiaten in onze wetenschappelijke kennis.

In de brochure doen we bewust geen uitspraken over wanneer te verwijzen naar de nefroloog. Het is immers moeilijk om daar strikte regels voor te formuleren. Afhankelijk van de leeftijd en de levensverwachting van de patiënt en vooral afhankelijk van de graad en de evolutie van het nierlijden is er al dan niet een noodzaak tot multidisciplinaire opvolging. Zonder rekening te houden met de evolutie, de leeftijd of de levensverwachting van de patiënt, lijkt het ons echter onzinnig te stellen dat elke patiënt met een GFR van $X \text{ ml}$ per minuut of een spoor proteïnurie multidisciplinair opgevolgd moet worden. Zo is het waarschijnlijk logischer om een 50-jarige patiënt met een GFR van 46 ml/min , die jaarlijks meer dan 5 ml/min daalt, intensiever op te volgen dan een 75-jarige patiënte met een GFR van 35 ml/min die al jaren stabiel is. Een GFR wordt strictu sensu altijd uitgedrukt in ml/min/1,73m^2 . Om de leesbaarheid te vergroten spreken we in de tekst altijd van ml/min .

De huisarts lijkt ons de geschikte persoon om al dan niet samen met de patiënt te beslissen wanneer er nood is aan een specialistisch advies of een multidisciplinaire follow-up.

Wij vinden de term nierinsufficiëntie een ongelukkig gekozen term. Werken de nieren bij een 75-jarige patiënte met een GFR van 55 ml/min zonder proteïnurie echt insufficiënt? Wij kiezen om die reden voor de termen 'gedaalde nierfunctie', 'chronische nierziekte', 'nierschade' en 'nierfalen'.

- ✓ **Gedaalde nierfunctie:** eenmalig gemeten gedaalde nierfunctie. Meestal wordt als afkapwaarde voor 'gedaald' een glomerulaire filtratieratio van 60 ml/min genomen. Best wordt er bij de interpretatie van de GFR ook rekening gehouden met de leeftijd.
- ✓ **Chronisch gedaalde nierfunctie/ chronische nierziekte:** een gedaalde nierfunctie die meer dan drie maanden aanwezig is.
- ✓ **Nierschade:** het verlies van goed functionerende nefronen. Dat verlies is soms (deels) omkeerbaar. De nier heeft echter een grote reservecapaciteit door adaptatie van de resterende nefronen. Er moeten dus al redelijk veel nefronen verloren gaan voor de nier het bloed onvoldoende filtert.

- ✓ **Nierfalen:** is een nier die wegens een sterke daling van het aantal functionerende nefronen zijn normale functies (water en electrolyten homeostase, filtratie van het plasmavolume, aanmaak van EPO en $1,25\text{ OH Vit D}$, ...) onvoldoende kan vervullen. Dat leidt onder meer tot accumulatie van stoffen zoals ureum of bepaalde medicatie in het bloed, verschuiven van evenwichten in de water- en electrolytenhuishouding, problemen in de Ca/P-huishouding en in het botmetabolisme en problemen met de aanmaak van rode bloedcellen.
- ✓ **Terminaal nierfalen:** Nierfalen met nood aan niervervangende therapie.

Om de tekst niet te overladen hebben we het aantal referenties beperkt. Voor wie meer wil lezen, verwijzen we achteraan in de brochure naar enkele grote overzichtsartikels en buitenlandse richtlijnen.

METHODEN OM DE NIERFUNCTIE TE BEREKENEN

De nierfunctie

De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) is sinds meer dan 50 jaar aanvaard als de beste manier om de nierfunctie uit te drukken. De klaring ('clearance') van bepaalde stoffen uit het bloed wordt gebruikt om die GFR te berekenen.

De criteria voor zo'n ideale marker van de nierfunctie zijn:

- Een constante aanmaak
- Glomerulaire filtratie zonder tubulaire reabsorptie of secretie
- Geen excretie of afbraak buiten de nieren (fig 1)

Als maatstaf voor nierschade wordt, naast de GFR, vaak de aanwezigheid van eiwitten gemeten. In normale omstandigheden zijn er nauwelijks eiwitten in de urine aanwezig. Er geraken wel kleine eiwitten door het glomerulaire membraan, maar die worden verderop in het nefron opnieuw opgenomen. Als er schade is aan de glomerulaire barrière, worden er meer en ook grotere eiwitten gefilterd. Op die manier kunnen ze niet meer allemaal heropgenomen worden en verschijnen er eiwitten in de urine. Proteïnurie opsporen is dus een manier om schade aan het glomerulaire membraan op te sporen.

Omdat slechts een deel van de nierziekten de glomerulaire membraan aantasten (bijvoorbeeld glomerulonefritis) en een ander deel van de nierziekten vooral reductie van het totaal aantal actieve nefronen veroorzaakt, is proteïnurie bij sommige nieraandoeningen van in het begin duidelijk aanwezig. Bij andere nieraandoeningen is proteïnurie niet tot nauwelijks aanwezig.

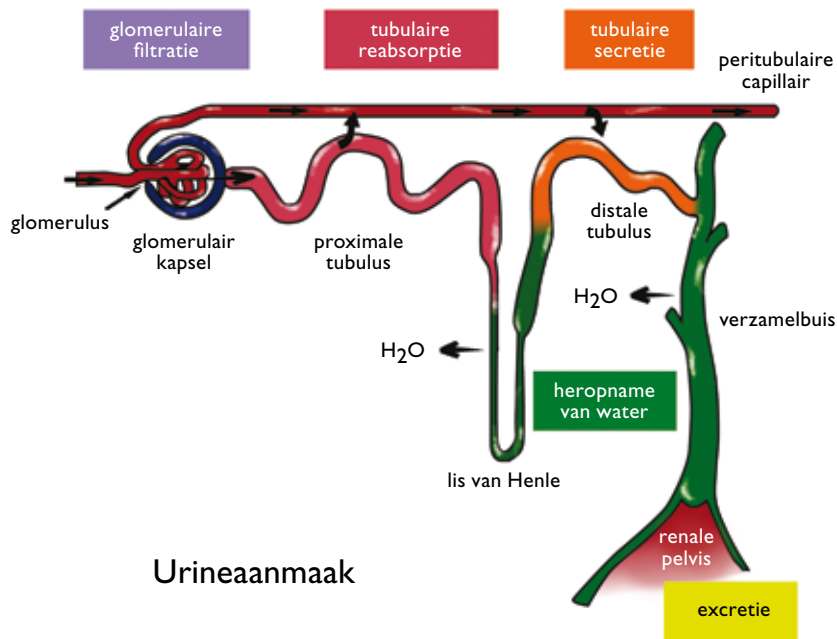


Fig 1: filtratie, secretie en reabsorptie in een nefron

Het schatten van de GFR

De beste merkers van de nierfunctie zijn exogene stoffen zoals inuline, radioactief gelabelde iothalamaat, ethyleendiaminetetra-azijnzuur (EDTA) of diethyleentriaminepenta-azijnzuur (DTPA) en recenter de contraststof iohexol. De procedures die gebruikmaken van exogene markeringen om de nierfunctie te schatten zijn omslachtig, duur en moeilijk uit te voeren tijdens de dagelijkse klinische praktijk. Ze moeten geïnjecteerd worden en vereisen meerdere bloednames of urine-collecties over een periode van meerdere uren na de injectie. Om de GFR te schatten als de zogenaamde estimated GFR (eGFR), maakt men daarom vaak gebruik van lichaamseigen stoffen en formules, gebaseerd op de concentratie van die lichaamseigen stoffen. De twee meest gebruikte lichaamseigen stoffen zijn creatinine en cystatine C.

Creatinine is een afbraakproduct van creatinefosfaat, dat aanwezig is in spierweefsel. Het wordt vrij gefilterd door de glomerulus en wordt in variabele mate gesecreteerd door de proximale tubulaire cellen. Sommige medicijnen zoals trimethoprim (Bactrim[®]) en cimetidine (Tagamet[®]) inhiberen die tubulaire secretie. Al bij lichte nierfunctievermindering neemt de tubulaire secretie toe.

Omdat de aanmaak van creatinine samenhangt met de hoeveelheid spiermassa, is een deel van de verschillen in creatinine plasmaspiegels te verklaren door onder meer verschil in leeftijd, geslacht en ras. Naast de aanmaak van creatine in het eigen spierweefsel kan ook de inname van vlees een invloed hebben op de creatininespiegels (fig 2). Naast de renale klaring is er in normale omstandigheden een erg beperkte extrarenale eliminatie van creatinine. Die eliminatie houdt verband met de afbraak van creatinine door intestinale bacteriën. Bij gevorderd nier-

lijden wordt de extrarenale pathway belangrijker en kunnen antibiotica (via hun effect op de intestinale bacteriën) een invloed hebben op de plasmaspiegel van creatinine.

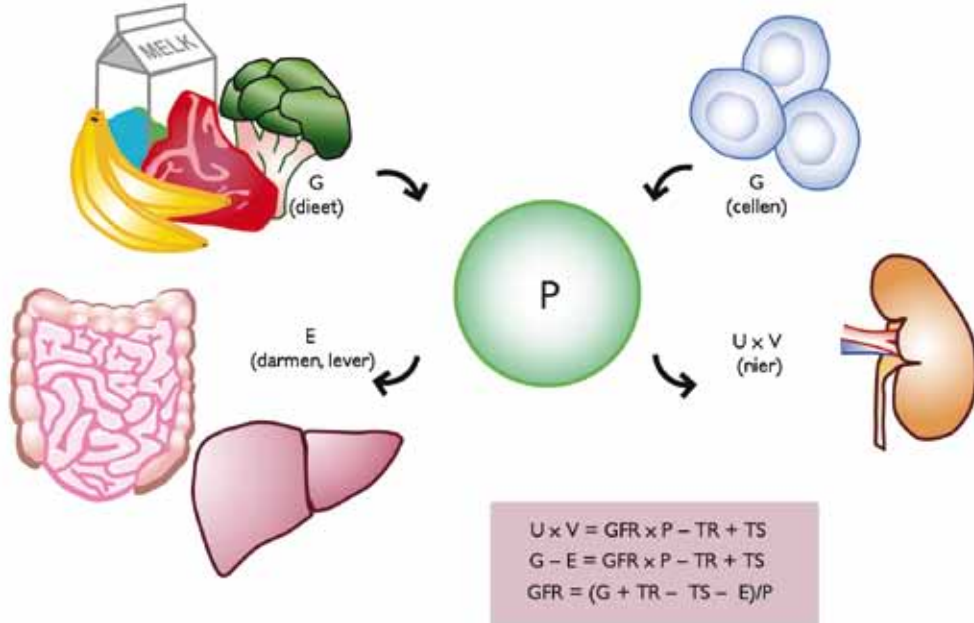


Fig 2: factoren die de plasmaconcentratie van creatinine (P) beïnvloeden

Aanmaak (genese) vanuit de cellen en vanuit het dieet. Extrarenale eliminatie (E) via de darm en de lever en urinaire excretie (UV) door de nier. De urinaire excretie resulteert uit de som filtratielast ($GFR \times P$), de tubulaire secretie (TS) en de tubulaire reabsorptie (TR). In stabiele omstandigheden is de urinaire excretie gelijk aan de extrarenale eliminatie.

De plasmawaarde van creatinine hangt samen met de nierfunctie. De waarde van het creatinine begint pas duidelijk te stijgen bij ver gevorderde nierfunctievermindering (zie figuur 3). De serumcreatininewaarde is dus op zich geen goede parameter om beperkte tot matige nierfunctiedaling op te sporen. Om die reden werden formules ontwikkeld, die op basis van de serumcreatininewaarde of de excretie van creatinine in de urine een schatting van de GFR opleveren (eGFR). Daarbij houdt men ook rekening met andere parameters zoals geslacht, ras, gewicht en leeftijd.

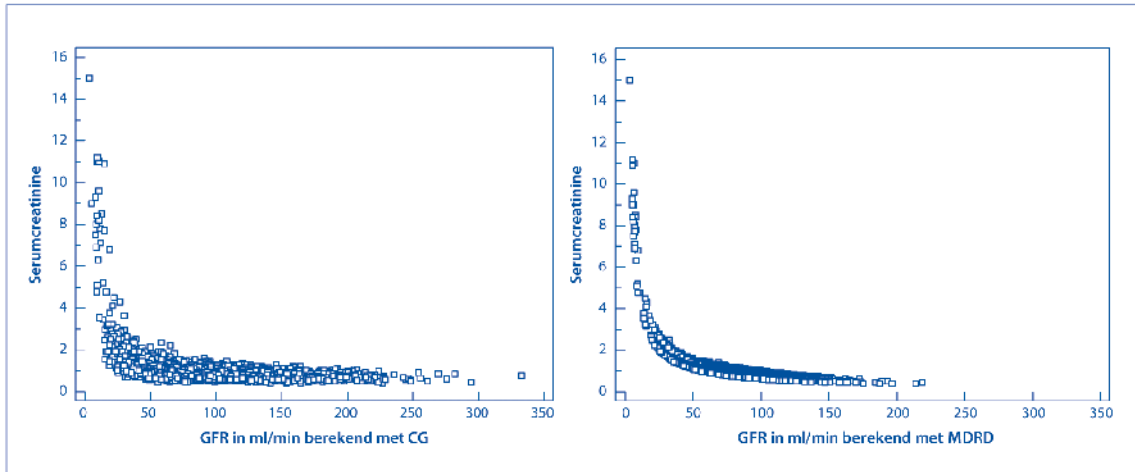


Fig 3: schatting van de GFR met respectievelijk de Cockcroft-Gault-formule en de MDRD-formule in functie van de serumcreatininewaarde bij 150.000 volwassenen in Vlaanderen (Van Pottelberg e.a, 2008). De creatininewaarde begint pas op te lopen bij manifest lage eGFR-waarden

Formules gebaseerd op serumcreatininewaarde

De meest gebruikte formules zijn de Cockcroft-Gault-formule en de MDRD-formule. Het is duidelijk aangetoond dat die formules een veel betere benadering van de GFR genereren dan de waarde van het serumcreatinine. Toch moeten ze met enige reserve bekeken worden, omdat de foutmarge tegenover de echte GFR nog redelijk groot is. Dat is zeker het geval in subgroepen van patiënten met overgewicht, ondergewicht of hoge ouderdom (voor een recent overzichtsartikel zie referentie 1).

De formule van Cockcroft-Gault (CG)

$$C_{cr} = \frac{((140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{gewicht in kg} \times (0,85 \text{ indien vrouw}))}{(72 \times \text{serumcreatinine (in mg/dL)})}$$

Er bestaan varianten van die formule. Ze corrigeren niet alleen voor het gewicht, maar ook voor lichaamsoppervlak of andere antropometrische variabelen. De aangepaste formules zijn echter niet accurater voor de hele populatie.

De MDRD-formule

$$\text{GFR ml/min per } 1,73 \text{ m}^2 = 186 \times (\text{Scr})^{-1,154} \times (\text{leeftijd})^{-0,203} \times (0,742 \text{ indien vrouw}) \\ \times (1,210 \text{ indien van het negroïde ras})$$

De MDRD-formule bestaat in meerdere vormen, aangepast aan de precieze analytische manier van creatinineanalyse in het lab.

Uit verschillende onderzoeken blijkt dat de MDRD-formule een iets meer accurate benadering geeft van de GFR als de CG-formule, zeker voor GFR-waarden onder de 60 ml/min. Bijna alle internationale richtlijnen bevelen de MDRD-formule aan. De formule is redelijk betrouwbaar voor een GFR-waarde onder de 60 ml/min, maar is onvoldoende gevalideerd boven de 60 ml/min of bij 80-plussers.

Naast serumcreatinine wordt cystatine C al geruime tijd onderzocht als alternatief voor serumcreatinine. Cystatine C is ook een lichaamseigen stof, die minder dan creatinine beïnvloed wordt door allerhande variabelen. De stof is ook minder onderhevig aan verschillen tussen individuele personen. Formules op basis van cystatine C worden tot op vandaag niet vaak gebruikt in de klinische praktijk. Waarschijnlijk zijn er in de toekomst betere formules (al dan niet met cystatine C) beschikbaar, die een meer accurate schatting van de GFR zullen genereren. Voorlopig is het schatten van de GFR met de MDRD de meest praktische en meest aangewezen methode.

Ondanks het feit dat de urinaire klaring van creatinine kan gebruikt worden voor de bepaling van de GFR is er voldoende bewijs¹ om die methode niet te gebruiken. Reden hiervoor zijn de praktische bezwaren bij de uitvoering. Bovendien geven de formules een betere benadering.

Detectie van proteïnurie

Er zijn duidelijke aanwijzingen dat vroegtijdige opsporing en opvolging van proteïnurie essentieel is om het risico op cardiovasculaire ziekte, mortaliteit en verdere nierschade te verminderen^{2,3}. Daarom worden best alle patiënten met chronische nierziekte of met een verhoogd risico hierop onderzocht. Er is geen wetenschappelijke duidelijkheid over de frequentie waarmee de screening moet gebeuren, maar de meeste richtlijnen stellen bij consensus voor om proteïnurie jaarlijks op te sporen.

Methode

De gemakkelijkste en snelste manier voor het opsporen van proteïnurie is via een teststrookje. De sensitiviteit van dat onderzoek is echter te laag en heeft slechts een beperkte mogelijkheid tot kwantificeren van de hoeveelheid proteïnurie. De dipsticks kunnen meestal pas proteïnurie ontdekken vanaf een concentratie van 100-200 mg/L of meer (>300mg/24 uur). Er kan dus best

gebruik gemaakt worden van meer gevoelige methodes, die een betere dosering van de hoeveelheid aanwezige proteïnen toelaten.

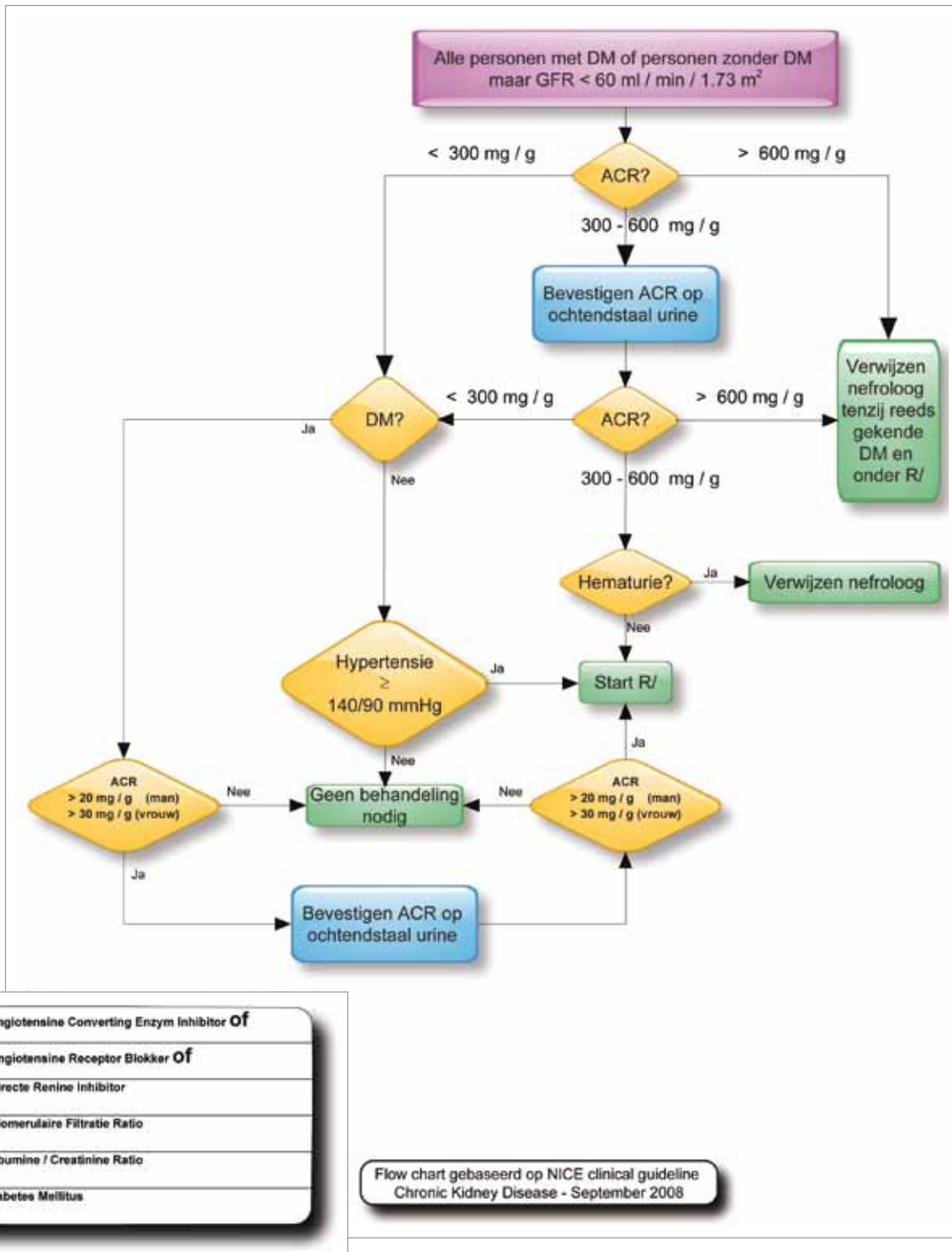
De 24 uur-urinecollectie (de gouden standaard methode) is in praktijk moeilijk te gebruiken. Er zijn immers te veel fouten door collectieproblemen. Bovendien is de procedure zeer ongemakkelijk en tijdsrovend voor de patiënten. Daarom wordt de albumine/creatinineratio (ACR) bepaald. Die methode is voldoende gevalideerd, waardoor ze naast de 24 uur-collectie kan staan in accuraatheid ⁴. De methode is ook makkelijk uitvoerbaar in de ambulante praktijk. De bepaling van de verhouding tussen creatinine en albumine gebeurt op een eenvoudig urinestaal. Een abnormaal resultaat moet bevestigd worden door een ochtendurinestaal (zie stroomdiagram 1). Het is namelijk zo dat naast de normale intra-individuele variabiliteit heel wat andere factoren, zoals zware inspanningen, urineweginfecties, koorts en hartfalen, een tijdelijke invloed kunnen hebben op de hoeveelheid albumine in de urine.

Referentiewaarden

Bij patiënten zonder diabetes is proteïnurie significant vanaf een ACR van meer dan 200 mg/g bij mannen en vanaf meer dan 300 mg/g bij vrouwen. Vanaf die waarden spreekt men van macroalbuminurie of proteïnurie. Bij diabetes spreekt men van microalbuminurie vanaf een ACR van meer dan 20 mg/g bij mannen en een ACR van meer dan 30 mg/g bij vrouwen. 300 mg albuminurie per dag komt in normale omstandigheden ongeveer overeen met 0,5 g proteïnurie. Vanaf dat moment is het niet meer zinvol om een albumine/ creatinineratio te gebruiken en bepaalt men best een eiwit/creatinineratio. Afname is zoals hierboven beschreven.

| | 24 uur-collectie | ACR in mg/g | ACR in mg/mmol |
|---------------------------------|------------------|--|--|
| Normaal | < 30 mg/24 uur | Man: < 20 mg/g Vrouw: < 30 mg/g | Man: < 2,5 mg/mmol Vrouw: < 3,5 mg/mmol |
| Microalbuminurie | 30-300 mg/24 uur | Man: 20-200 mg/g Vrouw: 30-300 mg/g | Man: 2,5-25 mg/mmol Vrouw: 3,5-35 mg/mmol |
| Macroalbuminurie (=proteïnurie) | > 300 mg/24 uur | Man: > 200 mg/g Vrouw: > 300 mg/g | Man: > 25 mg/mmol Vrouw: > 35 mg/mmol |

Tabel 1: referentiewaarden voor de albumine/ creatinineratio in een urinestaal



Stroomdiagram I: voorgestelde werkwijze bij het vinden van een afwijkende albumine/ creatinineratio in een urinestaal

CHRONISCH NIERLIJDEN

Classificatie

Chronisch nierlijden wordt gedefinieerd als structurele of functionele nierschade. Het gaat om een verminderde nierfunctie die gedurende minstens drie maanden bestaat. Het is essentieel om meer dan één bepaling van de nierfunctie te hebben vooraleer de gedaalde nierfunctie te klasseren als chronisch.

Chronisch nierlijden wordt ingedeeld in vijf stadia (zie tabel 2). Die indeling wordt gemaakt op basis van de nierfunctie en andere bewijzen van nierschade. Vaak wordt stadium 3 onderverdeeld in stadium 3A (GFR van 45-60 ml/min) en stadium 3B (GFR van 30-45ml/min).

Op die classificatie kan men heel wat opmerkingen hebben, maar ze heeft als groot voordeel dat ze sinds enkele jaren in bijna alle wetenschappelijke studies en richtlijnen gebruikt wordt. Het voornaamste probleem situeert zich bij ouderen waarvan een groot deel van de populatie in stadium 3 geklasseerd wordt. Het is echter niet duidelijk of een 80-jarige met een GFR van 50 terecht als “matig nierinsufficiënt” beschouwd wordt. Verder onderzoek moet uitwijzen of er voor deze 80-jarige geen andere referentiewaarden en/of classificatie nodig zijn. Alleszins moet men voor medicatiedosissen zeker rekening houden met de gedaalde GFR.

| Stadium | Beschrijving | GFR (in ml/min/1,73m ²) |
|---------|----------------------------------|-------------------------------------|
| 1 | Nierschade en normale GFR | >90 |
| 2 | Nierschade en licht gedaalde GFR | 60-89 |
| 3 A | Matig verlaagde GFR | 45-59 |
| 3 B | Matig verlaagde GFR | 30-44 |
| 4 | Ernstig verlaagde GFR | 15-29 |
| 5 | Nierfalen | <15 of dialyse |

Tekenen van nierschade:

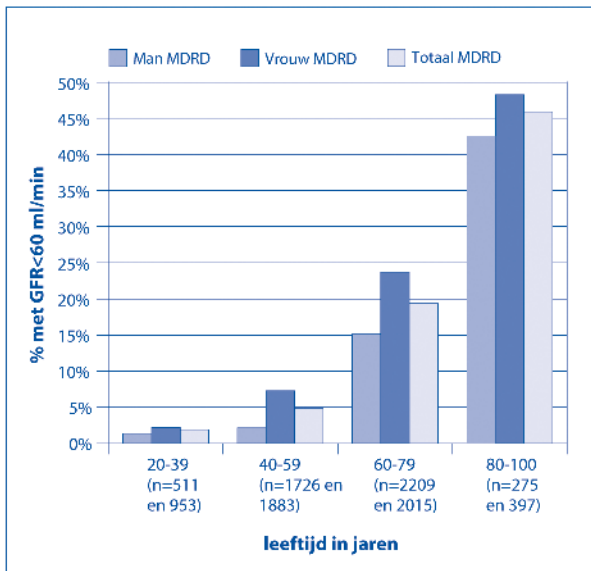
- persisterende microalbuminurie
- persisterende proteïnurie
- persisterende hematurie (na exclusie van andere oorzaken)
- structurele afwijkingen van de nier (polycystische nieren, reflux nefropathie)
- chronische glomerulonefritis

Tabel 2: het indelen van chronisch nierlijden in stadia gebeurt op basis van de nierfunctie en andere bewijzen van nierschade

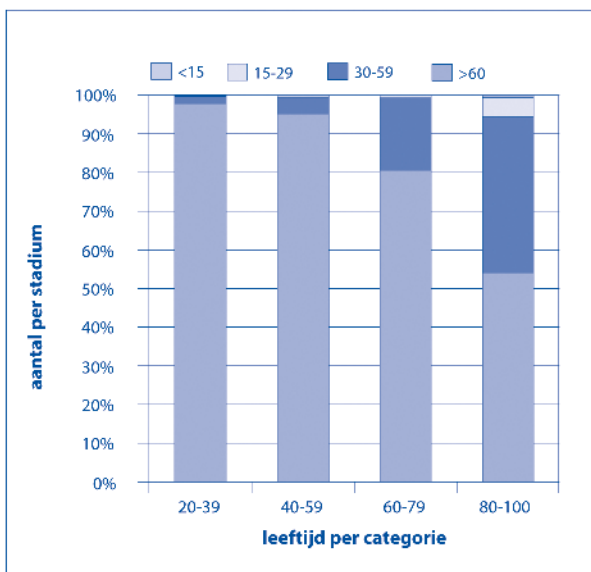
Prevalentie

Vlaanderen

Tijdens een eigen onderzoek in 2007 gingen we de prevalentie van een gedaalde nierfunctie na door de Vlaamse INTEGO-databank⁵ te raadplegen. Voor 9 976 patiënten, van wie 5 442 vrouwen, beschikten we over de nodige gegevens. In figuur 4 is de prevalentie van een gedaalde nierfunctie weergegeven in functie van leeftijd en geslacht. In de totale populatie bedroeg de prevalentie van een gedaalde nierfunctie 13%. In de totale mannelijke populatie bedroeg ze 10% en in de totale vrouwelijke populatie 16%. Het aantal patiënten dat op basis van hun GFR in stadium 3, 4 of 5 onderverdeeld werd, is weergegeven in figuur 5.



Figuur 4: prevalentie gedaalde nierfunctie in functie van leeftijd en geslacht (Bron: INTEGO)



Figuur 5: prevalentie van de geschatte GFR per stadium in verschillende leeftijdsgroepen (Bron: INTEGO)

Rest van de wereld

De NHANES III-studie ⁶ berekende de prevalentie van chronisch nierlijden op 11% of 19 miljoen volwassenen. Indien men het afkappunt van <60 ml/min neemt, betekent dit dat 4,7% van de Amerikaanse bevolking chronische nierschade heeft.

Onderverdeeld in stadia betekent dit:

- X dat 3,3% van de volwassenen zich in stadium 1 bevindt
- X 3% in stadium 2
- X 4,3% in stadium 3
- X 0,2% in stadium 4
- X 0,2% in stadium 5

Hierbij vonden ze een gelijkaardige distributie van de eGFR in mannen en in vrouwen.

Een studie uitgevoerd in Ontario (Canada) ⁷ onderzocht de nierfunctie van 9 931 patiënten verblijvend in een rusthuis. Met een eGFR volgens de MDRD-formule van <60 ml/min vond men voor de groep van 79 jaar en ouder een prevalentie van 34% mannen en 43% vrouwen. De studie toont ook een significant verschil in de prevalentie tussen mannen en vrouwen.

Onderliggende pathologie

| Onderliggende etiologie van chronische nierziekten (prevalentie bij patiënten met terminaal nierfalen) | Percentage |
|--|------------|
| • Diabetische nefropathie | 37% |
| • Hypertensieve nefropathie/nefrangiosclerose | 24% |
| • Glomerulopathieën (primair nefrologisch of door systemische ziekte) | 15% |
| • Erfelijke nefropathieën (voornamelijk polycystische nieren) | 5% |
| • Obstructieve uropathie/pyelonefritis | 3% |
| • Zeldzame of onbekende etiologie | 16% |

Percentages gebaseerd op cijfers van US Renal Data System 2007-2009 ⁸

Tabel 3: onderliggende etiologie van chronische nierziekten (bij patiënten met terminaal nierfalen)

Vroeger waren vooral diabetes mellitus type 1, glomerulopathieën en andere primaire ziekten van de nier oorzaken van nierfalen. Nu ziet men vooral terminaal nierfalen door vasculaire oorzaken en diabetes mellitus type 2.

Evolutie van de nierfunctie

Nierfunctie en verouderen

Het is al lang geweten dat de nierfunctie afneemt bij het ouder worden. Uit de Baltimore longitudinal study of aging blijkt dat bij 'gezonde ouderen' ⁹ de GFR met ongeveer 0,75 ml/min/jaar daalt. In de studie van Fastbom J. et al. ¹⁰ schat men de daling van de GFR berekend via de CG-formule op 1,2 ml/min per jaar. Uit deze studies en ook uit andere studies bij ouderen blijkt dat de ernst van die achteruitgang van de GFR in grote mate samenhangt met het al dan niet voorkomen van risicofactoren zoals diabetes mellitus, hypertensie en dyslipidemie.

Het lijkt er dus op dat de daling van de nierfunctie bij het ouder worden deels vermeden kan worden door preventie en behandeling van diabetes, hypertensie en dyslipidemie.

Achteruitgang van de nierfunctie beoordelen

Van een duidelijke achteruitgang van de nierfunctie spreekt men als er een daling is van de GFR van meer dan 5 ml/min binnen een jaar of meer dan 10 ml/min over een periode van vijf jaar of minder. Vooraleer men hierover uitspraak kan doen, heeft men minstens drie metingen nodig en moet men rekening houden met de biologische en analytische variabiliteit. Die bedraagt ongeveer 5%, zelfs in optimale omstandigheden.

De effecten van een normale veroudering zijn, zoals eerder gezegd, controversieel. Ondanks het feit dat het moeilijk is zekerheid te krijgen, is er vermoedelijk een kleine achteruitgang van de nierfunctie bij het ouder worden. Een daling van de GFR met meer dan 2 ml/jaar is daarom niet te verklaren door de leeftijdsfactor alleen.

Risicofactoren voor de achteruitgang van de nierfunctie

De duidelijkst behandelbare risicofactoren bij een dalende nierfunctie zijn roken, hypertensie, ongecontroleerde diabetes (type 1 en 2) en proteïnurie.

Nefrotoxische medicatie heeft ook een mogelijk effect op de achteruitgang van de nierfunctie. Zo kan het chronisch gebruik van NSAID's leiden tot een achteruitgang van de nierfunctie. Het acute gebruik van NSAID's kan leiden tot een reversibele daling van de GFR. Ook toediening van contraststof bij een voorafbestaand nierfunctieverlies kan acute nierfunctievermindering veroorzaken.

Evolutie naar terminaal nierfalen

Onderzoek van Hallan SI ¹¹ geeft duidelijke cijfers over de evolutie naar terminaal nierfalen en de cardiovasculaire mortaliteit, afhankelijk van de initiële nierfunctie. Het onderzoek gebeurde bij meer dan 65 000 Noorse patiënten met een leeftijd van 20 tot 103 jaar en een gemiddelde leeftijd van 49 jaar. De gemiddelde follow-up was acht jaar.

| GFR | Incidentie terminaal nierfalen per 100 patiëntjaren | Cardiovasculaire mortaliteit per 100 patiëntjaren |
|--------------|---|---|
| >60 ml/min | | 0,4 |
| 45-60 ml/min | 0,04 | 3,5 |
| 30-45 ml/min | 0,2 | 7,4 |
| <30 ml/min | 2,6 | 10,1 |

Tabel 4: evolutie naar terminaal nierfalen in functie van de initiële nierfunctie (naar Hallan et al)

Uit die grote studie met een lange follow-up valt duidelijk te besluiten dat patiënten met een GFR boven de 30 ml/min een kleine kans hebben om te evolueren naar terminaal nierfalen. Ze hebben wel een sterk toegenomen kans op cardiovasculaire sterfte.

Maatschappelijke kost

Ondanks het feit dat van de grote groep patiënten met chronische nierschade er maar een kleine groep (in Vlaanderen zijn ongeveer 6 900 patiënten met een nierfunctievervangende therapie (dialyse en transplantatie)) ¹² zal evolueren naar terminaal nierfalen, zijn de maatschappelijke kosten erg groot. Zo voorzag het Riziv in zijn begrotingsdoelstelling van 2009 een bedrag van 366 miljoen euro op een totale begroting van 23 084 miljoen euro. Dat bedrag diende enkel voor de kosten van dialyse.

OPSPOREN VAN PATIËNTEN MET EEN GEDAALDE NIERFUNCTIE

Nut van het opsporen van patiënten met een chronisch gedaalde nierfunctie

Omdat patiënten met een gedaalde nierfunctie nood hebben aan preventie van verdere nierschade en aan een aangepast medicatiebeleid, is het belangrijk om hen op te sporen. Op die manier kan men vermijden dat ze evolueren naar terminaal nierfalen.

Welke populatie screenen?

Het screenen op een chronisch gedaalde nierfunctie gebeurt best door het bepalen van de GFR via de MDRD-formule. Hallan en anderen ¹¹ toonden aan dat wanneer men iedereen met hypertensie, diabetes mellitus of ouder dan 55 jaar screent, men ongeveer 93% van de patiënten met een eGFR onder de 60 ml/min opspoot. In tabel 5 zijn de risicopopulaties weergegeven volgens de NICE-guideline voor chronische nierschade. Over de exacte frequentie van screening bestaat er geen duidelijke evidentie, al wordt er vrij algemeen aanbevolen om de risicogroepen uit de tabel jaarlijks te screenen.

Patiënten met verhoogd risico op ontwikkelen van chronische nierziekten (NICE-Guideline CKD 2008) ¹³

- Diabetes type 1 of 2
- Arteriële hypertensie
- Cardiovasculaire ziekten (coronair lijden, chronisch hartfalen, perifere vaatlijden en cerebrovasculair lijden)
- Inname van potentieel nefrotoxische medicatie (voornaamste voorbeelden: NSAID'S, aminoglycosiden, diverse chemotherapeutica en contraststoffen)
- Nierstenen, prostaathypertrofie, structurele afwijkingen van de urinaire tractus of recidiverende urineweginfecties
- Erfelijke nierziekten of familiale voorgeschiedenis van chronische nierziekten

Tabel 5: patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van chronische nierziekten (bron NICE Guideline CKD 2008)

Naast screening door het berekenen van de eGFR is het bepalen van de proteïnurie, meer bepaald de albuminecreatinineratio of de eiwitcreatinineratio (zie pagina 12), eveneens aanbevolen. Bij patiënten met een gedaalde GFR is er immers een duidelijke aanwijzing van een verhoogd risico op verdere achteruitgang. Patiënten met een eGFR boven de 60 ml/min, maar met proteïnurie, moeten ook beschouwd worden als patiënten met een risico op achteruitgang van de nierfunctie en een hoger risico op cardiovasculaire aandoeningen.

OPVOLGING VAN PATIËNTEN MET EEN CHRONISCHE GEDAALDE NIERFUNCTIE

De opvolging van een patiënt met een chronisch gedaalde nierfunctie bestaat uit meerdere luiken: het opvolgen van de nierfunctie, het afremmen van de achteruitgang van de nierfunctie, een aangepast medicatiebeleid en cardiovasculaire risicopreventie. Het aangepaste medicatiebeleid bespreken we in 'Medicatiegebruik bij patiënten met een gedaalde nierfunctie'.

Hoe de evolutie van de nierfunctie volgen?

De evolutie van de nierfunctie wordt best opgevolgd door het volgen van de eGFR-waarde (via de MDRD-formule) en de proteïnurie (via de ACR-waarde). Bij patiënten met een sterk gedaalde nierfunctie moet men eveneens rekening houden met mogelijke complicaties van nierfalen, zoals anemie en metabole stoornissen. Hierover meer in 'Opsporen en behandelen van verwickelingen bij patiënten met chronisch nierfalen'.

Afremmen van de achteruitgang van de nierfunctie

Naast algemene levensstijlmaatregelen zoals stoppen met roken, gewichtsverlies en goede lipidencontrole zijn er drie behandelingsmethoden waarvan duidelijk is aangetoond dat ze de achteruitgang van de nierfunctie kunnen vertragen. Het gaat om de hypertensiebehandeling, een goede controle van diabetes en een vermindering van de proteïnurie. Ook de functie van het dieet bespreken we kort.

Hypertensiebehandeling bij patiënten met een chronische gedaalde nierfunctie (Bron NICE)

Het streefdoel van behandeling is een systolische bloeddruk tussen 120 en 140 mmHg en een diastolische bloeddruk tussen 70 en 90 mmHg. Als de patiënt ook diabetes of een proteïnurie van 300 mg/g of 0,5 g per 24 uur of meer heeft, dan ligt de ideale systolische bloeddruk tussen 120 en 130 mmHg. De ideale diastolische bloeddruk ligt in dat geval tussen 70 en 80 mmHg. De eerste behandeling is het instellen van een zoutarm dieet (<6 g/24 uur). Als de patiënt diabetes heeft en microalbuminurie of geen diabetes, maar wel proteïnurie, dan zijn ACE-inhibitoren (ACE-I) en sartanen (ARB) als behandeling aangewezen. Zelfs als er geen hypertensie aanwezig is ⁴. In alle andere gevallen is er op dit ogenblik onvoldoende bewijs dat ACE-I en ARB omwille van hun nierbeschermend effect ¹⁴ de eerste behandeling moeten zijn. Over het nierbeschermende effect van spironolactone bestaat er op dit moment onvoldoende onderbouwing ¹⁵. Als er een ACE-I of een ARB gegeven wordt, moet die dosis (indien mogelijk) maximaal opgedreven worden vooraleer een tweede antihypertensivum toe te voegen.

Diabetesbehandeling

Een goede glycemiecontrole is essentieel. Hiervoor verwijzen we naar de aanbeveling diabetes mellitus type 2 ¹⁶.

Effect van diëten op de evolutie van de nierfunctie

Al jarenlang worden verschillende diëten geadviseerd bij patiënten met een nierziekte. Dat klinkt logisch, omdat de nieren overtollige afvalstoffen uit het lichaam zuiveren. Vermindering van die stoffen in onze voeding vermindert de problemen ontstaan door de opstapeling van afvalstoffen

in ons lichaam. Diëten met een strikt geregelde hoeveelheid proteïnes verminderen het risico op mortaliteit door nierfalen in stadia 4 en 5 ¹⁷. Zo'n dieet is echter een duidelijke vermindering van de levenskwaliteit. Bovendien is er een groot risico op malnutritie en ijzertekort. Dat wordt verder versterkt door de anorexia, die bij verdere achteruitgang van de nierfunctie ontstaat. Oorzaak van die anorexia is de stijging van ureum in het bloed. Vandaar dat dit strikt proteïne-arm dieet momenteel niet meer geadviseerd wordt.

Een zoutarm dieet (5-6 g/ 24 uur) wordt ook ingesteld bij hypertensie en proteinurie ¹⁸.

Cardiovasculair risico bij patiënten met chronische nierziekte

Zoals eerder beschreven (zie tabel 5) is het risico op cardiovasculaire sterfte sterk toegenomen bij patiënten met een gedaalde nierfunctie. De vraag of het de gedaalde nierfunctie zelf is die dit sterk gestegen risico veroorzaakt of dat dit risico te verklaren is door de verhoogde aanwezigheid van klassieke risicofactoren bij patiënten met een gedaalde nierfunctie is op dit moment onderwerp van een wetenschappelijke discussie. Vast staat dat patiënten met een gedaalde nierfunctie een gestegen cardiovasculair risico hebben.

Opsporen van tekens van nierfalen

Vanaf stadium 3B is het aan te bevelen om naast de GFR en albuminurie ook de hemoglobinewaarden te volgen. Vanaf stadium 4 volgt men best calcium, fosfaat, 25 OH vitamine D en parathormoon op om zo vroegtijdig complicaties op te sporen (zie 'Voorbereiding tot een nierfunctievervangende therapie').

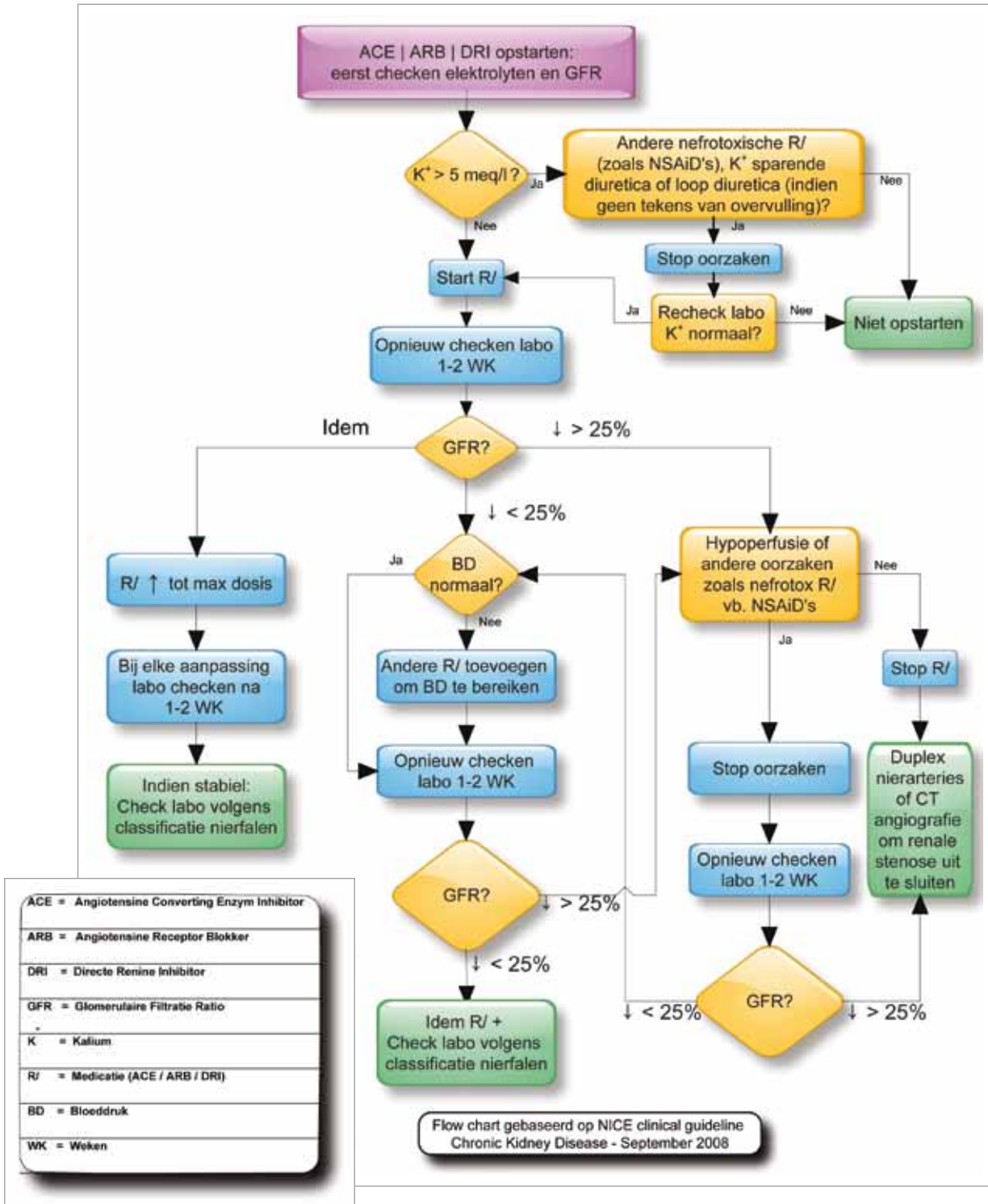
MEDICATIEGEBRUIK BIJ PATIËNTEN MET EEN GEDAALDE NIERFUNCTIE

Opstarten van medicatie met invloed op het RAAS-systeem

De meest voorkomende nevenwerkingen bij het opstarten van een angiotensine convertende enzyme inhibitor (ACE-I) of een angiotensine receptor blokker (ARB) zijn een vroege GFR-daling, hypotensie en hyperkaliëmie. Hierbij wordt de medicatie meestal gestopt, maar door middel van een tragere optitratie en met een voorzichtige monitoring hoeft de behandeling niet altijd afgebroken te worden. Een initiële daling van de GFR na het opstarten van een behandeling met een ACE-I of een ARB wordt verklaard door een daling van de intraglomerulaire druk.

Als er, na het opstarten van een ACE-inhibitor of na het verhogen van de dosis, meteen een daling van meer dan 25% van de nierfunctie gemeten wordt, moet men andere oorzaken van een

nierfunctiedaling opsporen (prerenale oorzaken, zoals deshydratatie of gebruik van diuretica, nefrotoxische medicatie, zoals het gebruik van NSAID's en de aanwezigheid van een stenose van de arteria renalis). Als die niet aanwezig zijn, moet de medicatie worden gestopt of de dosis gehalveerd. Indien nodig moet een ander hypertensivum worden geassocieerd. Wij ontwikkelden een overzichtelijk schema voor het opstarten van medicatie die het RAAS-systeem beïnvloedt (stroomdiagram 2).



Stroomdiagram 2: aanbevolen werkwijze bij het opstarten van medicatie die het RAAS-systeem beïnvloedt

Aanpassen van medicatiedosissen aan de nierfunctie

Dit is een erg moeilijk onderwerp, omdat verschillende farmacologische databanken uiteenlopende adviezen geven.¹⁹ Wij geven hier de adviezen weer zoals ze in de Nederlandse Transmurale afspraak Chronische Nierschade worden voorgesteld (tabel 6).²⁰ We hopen dat in de toekomst een eenduidige betrouwbare nationale databank tot stand komt. Een interessant initiatief in dit verband is de webtoepassing, opgestart door een groep Luikse onderzoekers (www.renaptor.net). Hopelijk wordt die toepassing in de toekomst verder uitgebouwd.

Potentieel nefrotoxische medicatie

| Geneesmiddel | eGFR | Effect | Advies of alternatief |
|-------------------------------------|------|---|--|
| Analgetica | | | |
| Morfine | < 50 | Cumulatie van actieve metaboliet morfine-6-glucuronide | Doseer zoals gebruikelijk op geleide van effect en bijwerkingen, lagere dosering kan nodig zijn. Omzetten naar fentanyl kan ook, dan is dosisaanpassing niet nodig. |
| NSAID's | < 30 | Acute nierschade | Geef zo mogelijk paracetamol en vermijd NSAID's. Indien toch noodzakelijk, dan alleen kortdurend geven en ten minste voorafgaand de nierfunctie controleren. Een week na de start van de medicatie opnieuw de nierfunctie controleren. |
| Tramadol | < 30 | Verhoogde kans op bijwerkingen i.v.m. verlenging halfwaardetijd | Verlaag doseerfrequentie bij een gewoon preparaat tot maximaal 2 tot 3 keer per dag, geef maximaal 200 mg per dag van tramadol met geregleerde afgifte. |
| Middelen bij infectieziekten | | | |
| Aciclovir | < 30 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Pas alleen de hoge dosering, die wordt gebruikt bij herpes zoster, aan: 800 mg 3 keer per dag. |
| Amoxicilline (clavulaanzuur) | < 30 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Doseringsinterval verlengen tot 12 uur, dus geef 2 maal daags standaarddosis of kies indien mogelijk ander antibioticum. |
| Claritromycine | < 30 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Halveer normale dosis en handhaaf normaal dosisinterval. |
| Ciprofloxacin | < 30 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Bij eenmalige dosis is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening de halve dosis. |

| Geneesmiddel | eGFR | Effect | Advies of alternatief |
|---------------------------------------|------|---|---|
| Co-trimoxazol | < 30 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Dosis halveren of doseringsinterval verdubbelen of kies voor ander antibioticum. |
| Famciclovir | < 50 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Geef bij 30 tot 50 ml/min de normale dosis 1 maal daags, halveer bij 10 tot 30 ml/min de normale dosis 1 maal daags. |
| Fluconazol | < 50 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Bij eenmalige toediening is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening normale startdosis en halveer onderhoudsdosering. |
| Nitrofurantoïne/ Trimethoprim | < 50 | Door cumulatie kans op toxische neuropathie | Nitrofurantoïne is gecontra-indiceerd; alternatief trimethoprim (de eerste 3 dagen normale dosering en daarna halve dosering of dosering op geleide van de bloedspiegel). |
| Norfloxacin | < 30 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Kies ander antibioticum, omdat risico bestaat dat de spiegel niet hoog genoeg wordt. |
| Ofloxacin | < 50 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Bij eenmalige dosis is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening bij 30 tot 50 ml/min 50% en bij 10 tot 30 ml/min 25% van de normale dosering. |
| Tetracycline | < 30 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Geef als onderhoudsdosering 250 mg 1 keer per dag. |
| Valaciclovir | < 80 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Dosis verlagen, afhankelijk van klaring en de indicatie volgens schema fabrikant (zie bijsluiter). |
| Bloedsuikerverlagende middelen | | | |
| Metformine | < 50 | Door cumulatie kans op lactaatacidose | Bij 30 - 50 ml/min: startdosering verlagen tot 2 maal daags 500 mg; bij < 30 ml/min: contra-indicatie. |
| Sulfonylureum-derivaten | < 50 | Door stapeling toename van kans op ernstige hypoglycemie | Geldt niet voor tolbutamide. Bij < 50 ml/min startdosering halveren of omzetten naar tolbutamide of insuline. |
| Tractus circulatorius | | | |
| Amiloride | < 50 | Hyperkaliëmie; bij 10 tot 30 ml/min is amiloride gecontra-indiceerd | Controleer regelmatig de kaliumspiegel. |
| Atenolol | < 30 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Zet om naar metoprolol of halveer de normale dosering. |
| Bisoprolol | < 30 | De uitscheiding neemt in geringe mate af | Halveer de normale dosering en geef maximaal 10 ml/dag. |

| Geneesmiddel | eGFR | Effect | Advies of alternatief |
|---------------------------|---------|--|--|
| Digoxine | < 50 | Toxiciteit (misselijkheid, braken, visus verstoring, delier) en ritmestoornissen. | Bij 10 to 50 ml/min halveer de oplaaddosering. Initiele onderhoudsdosering na opladen: 0.125 mg/dag. Pas de dosering daarna aan op geleide van het klinische beeld. |
| Furosemide/ bumetanide | < 30 | Bumetanide heeft een betere biologische beschikbaarheid dan furosemide | Start met normale dosering, verhoog zo nodig dosering op geleide van effect; max. 1000 mg furosemide en 10 mg bumetanide per dag. |
| Nebivolol | < 50 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Dosering op geleide van de bijwerkingen. |
| RAS-remmers | < 30/50 | Verhoogde kans op bijwerkingen, afhankelijk van de stof | Dosisaanpassing kan nodig zijn afhankelijk van de stof. Tot 10 ml/min geen aanpassing nodig bij fosinopril en Angiotensine-II-Antagonisten (met uitzondering van olmesartan). |
| Sotalol | < 50 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Dosis verlagen en doseerinterval verdubbelen, bij 10 tot 50 ml/min max 160 mg/dag, bij 10 tot 30 ml/min max 80 mg/dag. |
| Spiroonolacton | < 50 | Hyperkaliëmie | Controleer 2 keer per jaar de kaliumspiegel. |
| Thiazidediuretica | < 50 | Bij < 30 ml/min is monotherapie met thiazide onvoldoende werkzaam, kan dan wel in combinatie met een lisdiureticum | Bij 30 tot 50 ml/min pas dosering aan, start met 12,5 mg hydrochlorthiazide 1 maal daags, zonodig verhogen op geleide van effect; vaak is een hogere dosis dan normaal nodig. |
| Triamteren | | Hyperkaliëmie; bij 10 tot 30 ml/min is triamteren gecontra-indiceerd | Geef 50% van de normale dosering, controleer regelmatig de kaliumspiegel. |
| Tractus digestivus | | | |
| H2-antagonisten | < 30 | Verhoogde kans op psychische en psychomotore bijwerkingen | Vanwege het farmacodynamische effect heeft, indien mogelijk, verlagen van de doseringsfrequentie naar 1x per dag de voorkeur boven halveren van de dosis. Geef de helft van normale dagdosering. |
| Metoclopramide | < 50 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Geef zo mogelijk domperidon of halveer de normale dosering. |

| Geneesmiddel | eGFR | Effect | Advies of alternatief |
|---|------|---|---|
| Antihistaminica | | | |
| (Levo)cetirizine/ fexofenadine/ terfenadine | < 50 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Halveer de normale dosering of wijzig in (des)loratadine. |
| Middelen bij jicht | | | |
| Allopurinol | < 80 | Verhoogde kans op toxische bijwerkingen | Pas de onderhoudsdosering aan: bij 50 tot 80 ml/min 300 mg/dag bij 30 tot 50 ml/min 200 mg/dag bij 10 tot 30 ml/min 100 mg/dag |
| Benzbromaron | < 30 | Verhoogde kans op uraatnefrolithiasis of uraatnephropathie en verminderde werking | Geef geen benzbromaron bij < 30 ml/min. |
| Colchicine | < 50 | Verhoogde kans op toxische bijwerkingen | Verlaag de dagdosering tot maximaal 0.5 mg per dag. |
| Psychofarmaca | | | |
| Lithiumzouten | < 50 | Verhoogde kans op toxische bijwerkingen (kleine therapeutische breedte) | Vervang lithium indien mogelijk door anti-epilepticum (lamatrigine, carbamazepine, valproïnezuur) en/of een atypisch antipsychoticum. Halveer, als dat niet mogelijk is, de normale dosering. Pas volgens vigerende richtlijnen dosering aan op geleide van spiegelbepaling. |
| Midazolam | < 30 | Verhoogde kans op bijwerkingen, wees alert op cumulatie | Midazolam wordt net als anders gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. Controleer zo nodig spiegels, ook van metabolieten, bij langdurig gebruik. |
| Risperidon | < 50 | Verhoogde kans op bijwerkingen | Halveer de normale aanvangsdosering en doseer op geleide van effect en bijwerkingen. |

Tabel 6: aanbevolen aanpassingen van de farmacotherapie bij gedaalde nierfunctie

OPSPOREN EN BEHANDELEN VAN VERWIKKELINGEN BIJ PATIËNTEN MET CHRONISCH NIERFALEN

Met het verminderen van de nierfunctie nemen de complicaties, geassocieerd met het nierlijden toe. De belangrijkste complicaties zijn anemie, metabole acidose, hyperkaliëmie en stoornissen in het mineraal en botmetabolisme. We lichten hier kort de pathogenese en de huidige therapie van die complicaties toe.

Bot- en mineraalmetabolisme bij chronisch nierfalen

De laatste jaren is duidelijk geworden dat een gestoord mineraalmetabolisme niet alleen verantwoordelijk is voor botafwijkingen (de zogenaamde renale osteodystrofie), maar ook voor de vasculaire calcificaties. Bij dialysepatiënten vindt men een prevalentie van aortacalcificaties tussen de 71 en de 83%.^{21,22} Bij niet-dialysepatiënten zijn er geen prospectieve gegevens aanwezig. Nochtans toonde een recente cross-sectionele analyse de aanwezigheid van vaatstijfheid en vasculaire calcificaties bij vroegtijdig nierlijden aan. Bij verdere progressie nam de vaatstijfheid en de vasculaire calcificatie gradueel toe.²³ Daarom spreekt men op dit ogenblik liever niet meer van renale osteodystrofie, maar van het complex CKD/MBD (chronic kidney disease/mineral bone disorder).²⁴ Daarmee probeert men om een breder klinisch syndroom te beschrijven, dat zowel de afwijkingen van het bot (de renale osteodystrofie), de biochemische afwijkingen van het mineraalmetabolisme en de vasculaire calcificaties omvat.

Pathogenese

De pathogenese van CKD/MBD is nog niet goed gekend, maar men vermoedt dat calcium, fosfor, vitamine D, parathormoon en uremische toxines belangrijke spelers zijn in dit verhaal. Al van bij een licht verminderde nierfunctie kan het fosfor niet meer adequaat door de nier verwijderd worden. De concentratie fibroblast growth factor-23 (FGF-23), een door de osteocyten geproduceerd hormoon met een fosfaturische werking, stijgt al in de vroegtijdige fase van nierlijden. Op die manier blijft een normale fosforconcentratie in het bloed te behouden. FGF-23 inhibeert ook de aanmaak van 1,25 dihydroxyvitamine D. Zo zal, omwille van de verminderde nefronmassa en de stijging in FGF-23 concentratie, 1,25 dihydroxyvitamine D-deficiëntie ontstaan met hypocalcemie tot gevolg. Hypocalcemie, hyperfosfatemie en 1,25 vitamine D-deficiëntie kunnen een secundaire hyperparathyroïdie veroorzaken. Dat heeft een negatief effect op het bot.

Ook zijn er meer en meer epidemiologische gegevens die aanduiden dat hyperfosfatemie een risicofactor is voor progressie van nierlijden, linkerventrikelhypertrofie en mortaliteit.²⁵⁻²⁷

Die evidentie suggereert dat behandeling van hyperfosfatemie bij individuele patiënten het resultaat zal verbeteren. Hierover bestaan geen gecontroleerde studies. Er bestaat wel een grote observationele studie die aantoont dat de inname van fosforbinders gedurende de eerste 90 dagen van dialyse geassocieerd is met een 18-30% lagere mortaliteit.²⁸ De evidentie bij patiënten met CKD stadium 3-5 is nog zwakker. Gecontroleerde studies ontbreken volledig.

Ook in een gezonde populatie werd een associatie gevonden tussen hogere fosforwaardes en cardiovasculaire aandoeningen.²⁹

Interpretatie – diagnose

De gouden standaard voor de diagnose van botafwijkingen (renale osteodystrofie) is een botbiopsie. Omdat botbiopsie een invasief onderzoek is, gebeurt dat vandaag bijna nooit.

In de praktijk worden het parathormoon en de alkalische fosfatase bepaald ter differentiatie van het onderliggende botmetabolisme (low of high turnover).

Interpretatie van het parathormoon is zeer complex. Bij chronische nierziekte is er een accumulatie van bepaalde fragmenten. Afhankelijk van de gebruikte test, worden verschillende fragmenten gedoseerd. Bovendien is het parathormoon erg instabiel en is het belangrijk dat het serumstaal binnen de 6 uur ontleed wordt. Bij langere wachttijden heeft afname in EDTA de voorkeur.

Botmetingen (BMC) hebben een beperkte waarde bij patiënten met chronisch nierlijden en gestoord botmetabolisme. Ze hebben geen voorspellende waarde in verband met het fractuurrisico zoals in de algemene populatie en differentiëren niet tussen het type van renale osteodystrofie.

Bifosfonaten kunnen voorgeschreven worden in CKD stadium 3 met normaal parathormoon en osteoporose en/of hoog risico op fracturen.

In de andere gevallen en bij CKD 4-5 is therapie met bisfosfonaten af te raden, omdat er geen gegevens zijn over eliminatie bij nierfunctievermindering en er een potentieel risico is op fracturen bij patiënten met een adynamisch bot.

Behandeling

Op basis van de schaarse evidentie is er op dit ogenblik een consensus dat normalisatie van fosfor- en calciumwaarden wordt nagestreefd.³⁰ Streefwaarden voor calcium en fosfor zijn volgens de richtlijnen binnen normale grenzen. Voor PTH wordt in de niet-dialyse populatie ook een normale waarde nagestreefd. Bij patiënten in dialyse wordt een waarde van 2 tot 9 keer de normale waarde beoogd.

Die waarden kan men bereiken door dieet en fosforbinders.

✓ **Dieet**

Bij hyperfosfatemie wordt een fosforbeperking van 800-1200 mg/dag nagestreefd. Belangrijk om te onthouden is dat fosfaat in de voeding als organisch fosfaat (natuurlijk fosforbronnen) of als additief in de voeding wordt toegevoegd (anorganisch fosfaat). Van dat laatste is de opname 100%.

✓ **Fosforbinders**

Fosforbinders kunnen onderverdeeld worden in calciumbevattende (calciumcarbonaat of -acetaat) en niet-calciumbevattende binders (Renagel® - Sevelamer of Fosrenol® - Lanthanum).

De calciumhoudende producten binden fosfaat in de darm, waardoor het niet meer wordt opgenomen. Het calcium wordt wel opgenomen en kan zo de hypocalcemie controleren. Nadeel is het risico op ontstaan van hypercalcemie.

De niet-calciumhoudende producten hebben het theoretisch voordeel dat zij de calciumwaarden niet doen stijgen. Dat kan nuttig zijn bij patiënten met hypercalcemie, calcificaties en adynamisch bot (laag PTH). Het is een theoretisch voordeel, maar er is nog geen evidentie over de superioriteit van die producten op harde eindpunten.

Om het fosfor te binden moeten fosforbinders ingenomen worden tijdens de maaltijd. Ze worden best gedoseerd in functie van de fosforloading.

✓ **25 OH vitamine D en 1,25 vitamine D, calcimimetica**

Hiervan zijn vooral epidemiologische gegevens beschikbaar. Daarom geven we hieronder de richtlijnen zoals ze nu, op basis van de schaarse evidentie, bestaan.

- 25 OH vitamine D (D-cure) bij deficiëntie, zoals in de algemene populatie
- Actief vitamine D 1,25 OH vitamine D bij secundaire hyperparathyroïdie, te stoppen bij hypercalcemie. Actief vitamine D kan ook het fosfor doen stijgen
- Calcimimetica (Cinecalcet of Mimpara) bij secundaire hyperparathyroïdie. Calcimimetica binden op de calciumreceptoren van de bijnier om de stimulatie tot PTH-secretie af te remmen. Ook het fosfor daalt hierdoor. Vandaag wordt cinecalcet alleen terugbetaald aan de dialysepopulatie

✓ **Parathyroïdectomie**

Te overwegen bij patiënten met ernstige hyperparathyroïdie die niet beantwoordt aan medicamenteuze therapie.

Hyperkaliëmie

Als de nierfunctie afneemt, neemt het vermogen van de nier om kalium uit te scheiden af. Verschillende therapieën remmen de tubulaire kaliumsecretie nog verder af en zorgen zo voor een verdere afname van de kaliumexcretie. De belangrijkste therapieën die de kaliumsecretie remmen zijn ACE-I en ARB, kaliumsparende diuretica (aldactone), NSAID's en Bactrim.

Ook diabetici hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyperkaliëmie door hyporeninemisch hypoaldosteronisme.

Therapie

- ✓ Uitsluiten van pseudohyperkaliëmie: veelal door lysis in de bloedtube bij te lange tijd tussen afname en bepaling
- ✓ Kaliumsparend dieet: Samen met de diëtiste kan gezocht worden naar de belangrijkste kaliumbronnen in de voeding. Daarna kan er gestart worden met een kaliumarm dieet
- ✓ Stoppen van blokkade van het renine-angiotensine-aldosterone-systeem. De maatregelen te nemen bij het opstarten, werden in een voorgaand hoofdstuk reeds besproken
- ✓ Onderbreken van kaliumsparende diuretica, NSAIDs en bètablokkers
- ✓ Behandelen van de metabole acidosis: natriumbicarbonaat in te nemen tussen de maaltijden
- ✓ De therapie bij levensbedreigende kaliëmie wordt besproken in 'Opvolging van dialysepatiënten'

Metabole acidose

Door het catabolisme van eiwitten wordt er dagelijks zuur geproduceerd. Omwille van de uitscheiding van protonen speelt de nier een belangrijke rol in de zuurbase huishouding. Bij vergevorderde nierfunctievermindering kunnen de nefronen het zuurbase evenwicht niet meer in stand houden. Er treedt dan acidose op.

Klinische gevolgen

- ✗ Renale osteodystrofie door buffering van het zuur door het bot
- ✗ Anorexie en spierafbraak
- ✗ Nierfunctieachteruitgang

Therapie

Therapie met natriumbicarbonaat starten we meestal vanaf een bicarbonaat ≤ 21 mEq/l, in te nemen tussen de maaltijd (weg van de maaltijden) om acidose, ontstaan na de maaltijd, te corrigeren.

Anemie

Ernstige renale anemie is zeldzaam voor stadium 3B. Andere oorzaken zoals foliumzuur, vitamine B12-tekort, bloedingen of beenmergsuppressie moeten altijd uitgesloten worden.

Alvorens erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) op te starten, moet er een voldoende ijzervoorraad zijn. Streefwaarde van ferritine is > 100 ng/ml. Dat kan in de meeste gevallen bereikt worden met per os ijzerpreparaten. Soms is intraveneuze ijzertoeediening nodig.

Er zijn verschillende soorten ESA's op de markt. Het enige grote verschil is de frequentie van toediening. Om een overcorrectie in de correctiefase tijdig te detecteren, moet het hemoglobine ongeveer om de 4 weken gecontroleerd worden.

Vroeger werd een normale waarde nagestreefd. Recente studies³¹⁻³³ tonen nochtans geen winst op harde eindpunten met hogere streefwaarde. Op dit ogenblik wordt een maximum hemoglobine van 11-12 g/dl nagestreefd.

VOORBEREIDING TOT EEN NIERFUNCTIEVERVANGENDE THERAPIE

Er zijn drie soorten nierfunctievervangende therapieën, namelijk hemodialyse, peritoneale dialyse en transplantatie. Transplantatie is de beste vorm van nierfunctievervangende therapie, maar niet iedereen komt hiervoor in aanmerking. In dit hoofdstuk beschrijven we de twee andere vormen van nierfunctievervangende therapie en hoe de patiënt hiervoor het beste wordt voorbereid. Zowel hemodialyse als peritoneale dialyse zijn evenwaardige therapieën. De keuze zal, tenzij er een contra-indicatie voor een of andere therapie bestaat, vooral door de patiënt zelf gemaakt worden.

Indicatie tot het starten van een dialyse

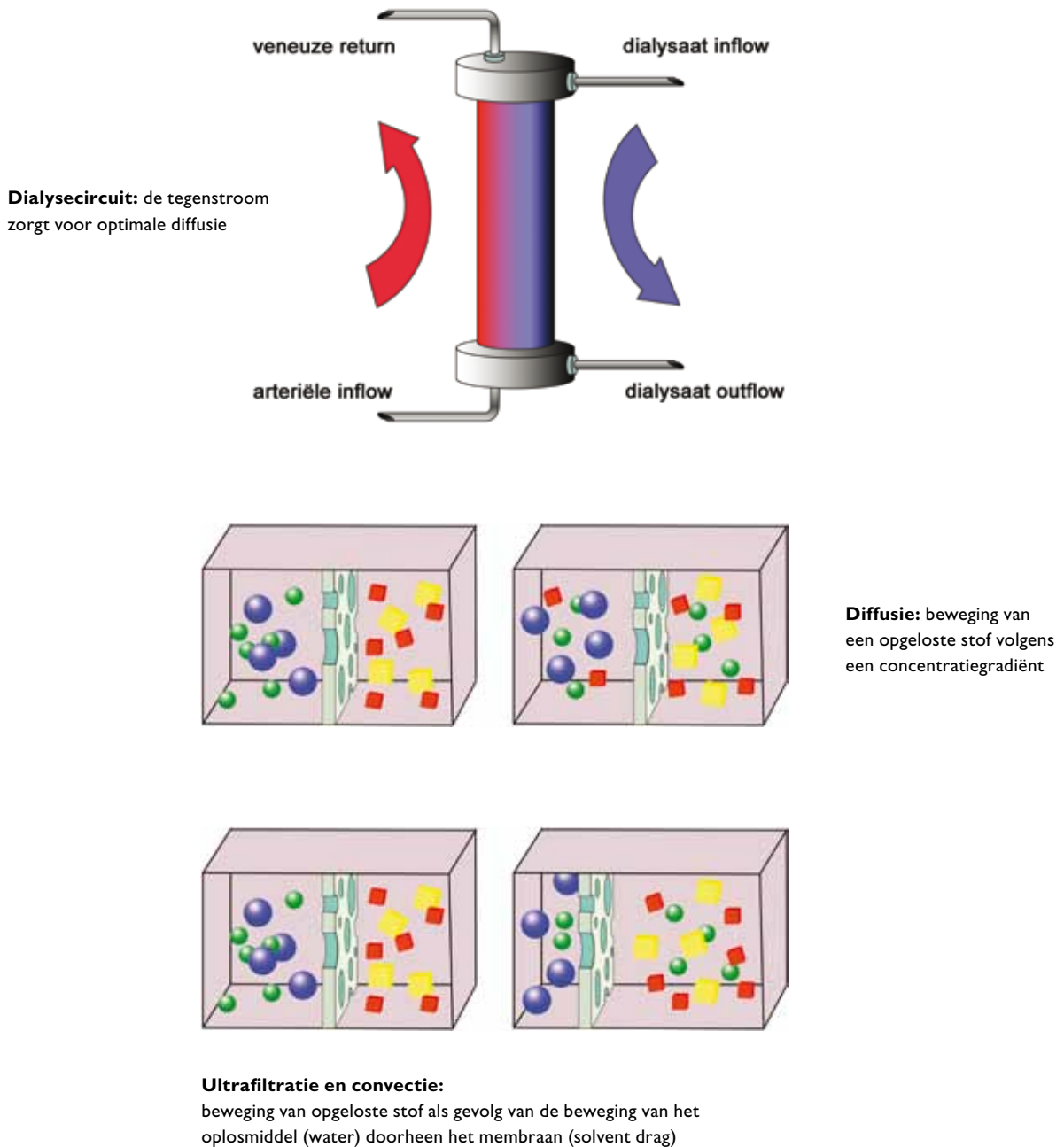
- X Ontstaan van uremische klachten, veelal als de klaring < 15ml/min bij diabetici en < 10ml/min bij niet-diabetici, maar de klaring op zich vormt geen absolute indicatie. (Uremische klachten zijn onder meer concentratiestoornissen, moeheid, somnolentie, zwakheid, nausea, jeuk en krampen)
- X Refractaire of progressieve volume overvulling/hypertensie
- X Oncontroleerbare hyperkaliëmie of hyperfosfatemie
- X Uremische pericarditis of pleuritis
- X Uremische encefalopathie
- X Ernstige metabole acidose

Verschillende dialysemodaliteiten

1. Hemodialyse (in-hospital)
2. Hemodialyse (low-care) voor patiënten met een lage comorbiditeit en die deels zelfstandig zijn
3. Thuishemodialyse
4. Peritoneale dialyse

Hemodialyse

Dat is een techniek waarbij via een vasculair acces (AV-fistel of katheter) bloed door een kunstnier wordt gepompt, in tegenstroom met dialysaat. De kunstnier is een semipermeabel membraan waarlangs uremische toxines, electrolyten en overtollig vocht via diffusie en hydrostatische druk respectievelijk uit de bloedbaan worden verwijderd. (figuur 6)

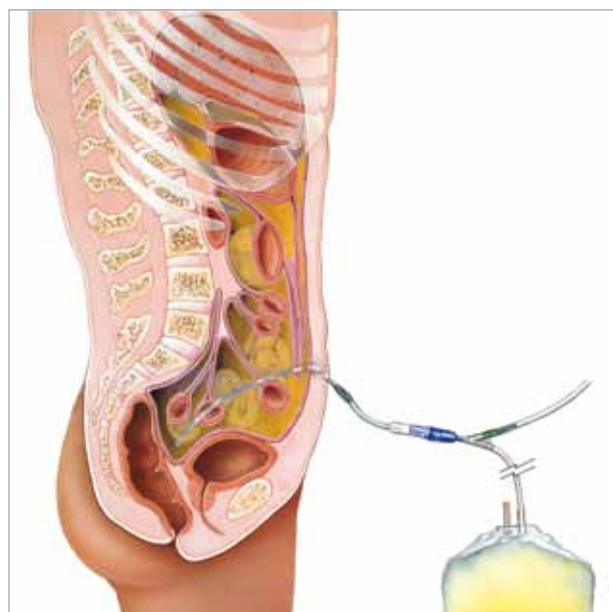


Figuur 6: schematische voorstelling van de dialyseprincipes

Peritoneale dialyse

Hierbij wordt dialysaat in de peritoneale holte gebracht, waarbij op basis van diffusie, uremische toxines en electrolyten uit de peritoneale capillairen gefilterd worden. Het overtollige vocht wordt door osmose naar het dialysaat 'gezogen'.

In het dialysaat zit glucose of glucosepolymeer (icodextrine) dat als osmotische actieve stof werkt. (figuur 7)



Baxter

Figuur 7: schematische voorstelling van het peritoneaal dialyseprincipe

Relatieve indicaties voor peritoneale dialyse

Hieronder zijn een aantal situaties weergegeven, waarbij voor de patiënt een peritoneale dialyse voordelig kan zijn.

- Patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen (bijvoorbeeld ernstig hartfalen)
- Patiënten met ernstig perifeer vaatlijden, waarbij het aanleggen van een AV-fistel of katheter sterk bemoeilijkt is (bijvoorbeeld bij diabetici)
- Patiënten die nog zeer mobiel zijn (reizen, beroepsmatig actief)

Relatieve contra-indicaties voor peritoneale dialyse

- Ongeschikt buikvlies door de aanwezigheid van vergroeiingen, fibrose, maligniteit: zoals bijvoorbeeld na uitgebreide abdominale heelkunde
- Morbide obesitas
- Gekende diverticulose/diverticulitis, ischemisch darmlijden of inflammatoir darmlijden, omdat dat een hoger risico van bacteriële translocatie en peritonitis inhoudt

Belang van predialysebegeleiding

Tijdige verwijzing naar een nefrologisch centrum is belangrijk. Enerzijds om de metabole complicaties aan te pakken. Anderzijds om verdere nierfunctieachteruitgang af te remmen.³⁴

Daarnaast is het van groot belang dat de patiënt in een nefrologisch centrum in het predialyseprogramma wordt opgenomen. Daar moet de patiënt uitleg krijgen over wat een chronische nierziekte inhoudt en welke soorten dialysemodaliteiten er mogelijk zijn. Men moet de patiënt ook uitleg verschaffen over zijn dieet en men moet zijn vaccinaties opvolgen.

Op die manier kan de patiënt een gefundeerde beslissing nemen en kan er tijdig een vasculair acces (in geval van hemodialyse) aangelegd worden.

De begeleiding start best als de klaring minder dan 30 ml/min bedraagt en er evidentie voor progressie is.

Laattijdige verwijzing gaat onder meer gepaard met de noodzaak tot aanleggen van een dringend acces, in dit geval een katheter. Daardoor ontstaat er een verhoogd infectie- en trombo-serisico en een hogere mortaliteit.

Vaccinatie

Volgende vaccins worden bij chronisch nierlijden en dialysepatiënten aanbevolen:

- X Influenza - jaarlijks
- X Tetanus, difterie (pertussis) - 10 jaarlijkse booster
- X Pneumokok - vijfjaarlijks
- X Hepatitis B

Een hepatitis B-vaccinatie is aangewezen bij alle patiënten (tenzij Hep Bs Ag positief of reeds Hep Bs Ab positief) met een chronische nierfunctievermindering. Zeker als men verwacht dat dialyse in de toekomst nodig is. Omdat de responsratio op vaccinatie bij chronisch nierlijden lager is dan bij de gewone populatie (50-60% versus 90%) wordt de vaccinatie best zo vroeg mogelijk gestart.

Het aanbevolen schema bestaat uit een vaccin bij aanvang van de therapie en op 1,2 en 6 maanden.

Acces voor dialysebehandeling

Bij peritoneale dialyse (PD) wordt de PD-katheter meestal twee weken voor de start geplaatst.

Bij chronische hemodialyse zijn er verschillende mogelijkheden wat betreft vasculair acces, maar een arterioveneuze fistel (AV-fistel) geniet de voorkeur omwille van het lager risico op infecties.

Accesmogelijkheden bij hemodialyse in volgorde van voorkeur

- ✓ AV-fistel
- ✓ Arterioveneuze graft bestaande uit kunststof (gore-tex)
- ✓ Getunnelde hemodialysekatheter

Het aanleggen van een AV-fistel moet op tijd gebeuren, zodat de fistel voldoende kan ontwikkelen (dilateren van de gearterialiseerde vene) en een vlotte punctie mogelijk is, zodra dialyse-nood ontstaat.

Voor de vasculaire chirurg een AV-fistel aanlegt, gebeurt er een klinische en zo nodig een echo-grafische evaluatie van de arteries en van de venen in boven- en onderarm. Op die manier kan men inschatten of en waar de fistel het beste aangelegd wordt. Dat gebeurt bij voorkeur zo distaal mogelijk aan de niet-dominante arm.

Het gebruik van een AV-fistel is veruit de beste methode. Ze heeft de laagste mortaliteit en het minste infectie- en tromboserisico tot gevolg.

OPVOLGING VAN DIALYSEPATIËNTEN

Dialyse wordt opgestart van zodra het eindstadium nierfalen bereikt is. Alle complicaties die voorkomen bij chronische nierschade zoals anemie, stoornissen in het mineraal metabolisme, osteodystrofie, perifere calcificaties, malnutritie en verhoogd cardiovasculair lijden, zijn uiteraard van toepassing bij dialysepatiënten. Die complicaties zullen hier niet behandeld worden, ze komen elders aan bod.

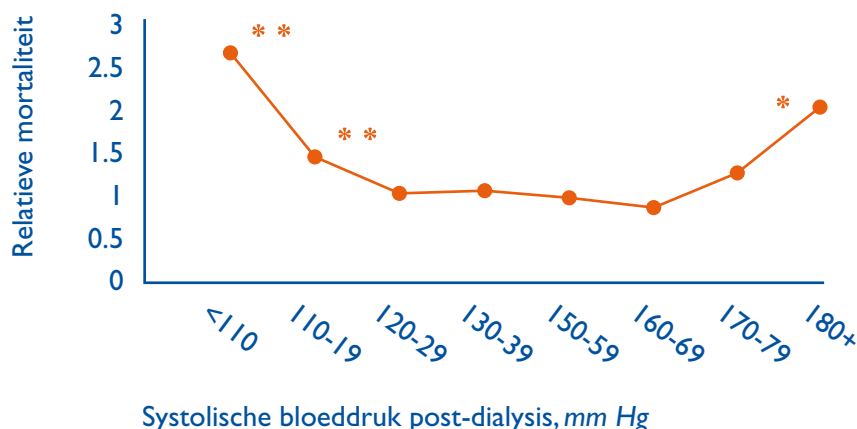
Verder is het belangrijk dat elke voorgeschreven behandeling, indien nodig, aangepast wordt aan de nierfunctie. Dat werd vroeger al vermeld.

Veel patiënten in dialyse hebben diverse comorbiditeiten zoals diabetes, hartfalen en hypertensie, wat het risico op complicaties vergroot.

Alle studies op patiënten met die comorbiditeiten hebben dialysepatiënten uitgesloten, zodat er weinig evidentie bestaat over de behandeling. We gaan ervan uit dat dialysepatiënten op eenzelfde manier moeten behandeld worden. Nochtans bestaan er een aantal statinestudies die bij dialysepatiënten geen enkel voordeel aantonen. Daarom moeten we voorzichtig zijn in het doortrekken van evidenties.

Tenslotte is er bij dialysepatiënten een gekende omgekeerde epidemiologie of 'U-shape'-epidemiologie (figuur 8).³⁴ Niet alleen patiënten met een hoge cholesterol, een hoge bloeddruk of een hoog gewicht hebben een slechtere prognose. Zeker patiënten met een lage cholesterol, een laag gewicht, een lage bloeddruk omwille van malnutritie, of met hartfalen, ... hebben geen goede vooruitzichten. Het is belangrijk dat voor ogen te houden.

In dit hoofdstuk beperken we ons tot specifieke problemen bij dialysepatiënten en eigen aan hun therapie.³⁵⁻³⁸



Figuur 8: de relatie tussen de systolische bloeddruk en de cardiovasculaire mortaliteit bij hemodialysepatiënten. Het gaat om een U-vormige curve

De volgende complicaties bij dialysepatiënten komen aan bod:

HD: hemodialyse

- ✓ Hyperkaliëmie
- ✓ Overvulling
- ✓ Hypotensie/krampen
- ✓ Hypertensie
- ✓ Koorts
- ✓ Fisteltrombose
- ✓ Bloeding/nabloeding van de fistel

PD: peritoneale dialyse

- ✓ Peritonitis
- ✓ Overvulling
- ✓ Katheterobstructie
- ✓ Hernia

Hemodialyse

Hyperkaliëmie

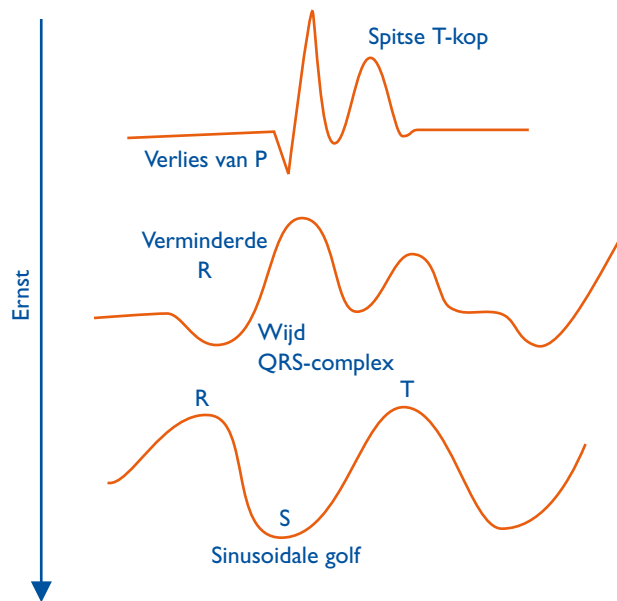
Urgente dialyse noodzakelijk bij ECG-veranderingen en/of symptomen, omwille van het risico op ventrikelfibrillatie.

Symptomen

Spierzwakte, paralyse tot levensbedreigende ritmestoornissen. Een dialysepatiënt die klaagt van vermoeide benen en spierzwakte moet dringend naar zijn dialysecentrum gaan.

ECG-beelden

Figuur 9 toont typische ECG-configuraties voor een hyperkaliëmie.



Figuur 9: ECG-wijzigingen bij hyperkaliëmie

Behandeling

- ✓ Bij ECG-veranderingen, geef calciumgluconaat 10 ml 10% over 2-5 minuten, dit mag na 5 minuten herhaald worden tot maximaal 40 ml
- ✓ Toediening van hypertoon glucose en insuline, bij acidose: natriumbicarbonaat, betamimetica, dialyse

Preventie

Kaliumarm dieet, dieetfouten navragen, eventueel in samenspraak met diëtist, calciumkayexalaat – geef 1 schepje bij de maaltijd.

NSAID'S, ACE-I, ARB en heparine kunnen het kalium in lichte mate doen stijgen.

Overvulling/Acuut longoedeem

Urgente dialyse noodzakelijk

Symptomen

Klamheid, agitatie, tachypnee, tachycardie, stijging CVD, crepitaties met of zonder wheezing, daling saturatie (hypoxie).

Behandeling

- ✓ Bij restdiurese kan een hoge dosis diuretica zinvol zijn. De dosis moet hoog genoeg zijn om voldoende concentratie in de lis van Henle te bereiken. Bijvoorbeeld thuis kan al Lasix 2 amp in shot gegeven worden, gevolgd door een drip
- ✓ Morfine ter afterloadreductie. Wel in aangepaste (gereduceerde) dosis, omwille van risico op accumulatie, bijvoorbeeld 1/2 à 1 A SC
- ✓ Eventueel Cedocard, als de bloeddruk hoog genoeg is
- ✓ Zuurstof

Hypotensie – krampen

Symptomen

6 - 30% van de dialysesessies gaat gepaard met hypotensieve episodes met of zonder krampen. Dat kan, omdat het streefgewicht te laag is ingesteld. Maar meestal moet er te veel geultrafiltratied worden. De tolerantie van ultrafiltratie is individueel variabel en afhankelijk van de cardiovasculaire status.

Behandeling

- ✓ Streefwaarde van gewichtstoename is 1 kg per dag. Het is vooral de zoutinname die bepaalt hoeveel iemand drinkt en bijkomt tussen 2 dialysesessies. De maximale vochtinname die aan onze patiënten wordt geadviseerd is afhankelijk van de residuele nierfunctie, namelijk 500 ml dagelijks bovenop de residuele diurese. Zoutinname moet beperkt worden tot 80 – 100 mmol/d (6 g zout)
- ✓ In acute situaties: zoutinname, maar dat veroorzaakt een vicieuze cirkel, omdat de patiënt tegen de volgende dialyse weer zal bijkomen
- ✓ In geval van krampen: stretching en warmte, magnesium kan geprobeerd worden als de serumspiegel niet fors verhoogt, bijvoorbeeld 3/wk voor dialyse, alfatocopherol 500mg voor dialyse
- ✓ In geval van hypotensie:
 - Antihypertensiva aanpassen
 - Langere duur van dialyse, zodat ultrafiltratie meer gespreid kan worden
 - Geen voedselinname of inname van warme dranken (geen splanchnische vasodilatatie)
 - Koele dialyse: dialysetemperatuur verlagen. Daardoor bekomt men vasoconstrictie

Arteriële hypertensie

Behandeling

Sommige patiënten zijn omwille van intradialytische bloeddrukvalen en interdialytische hypertensie zeer moeilijk te regelen. Streefwaarde voor dialyse bedraagt 130/ 80 mm HG (aanbeveling).

Alle klassen van antihypertensiva kunnen toegediend worden, behalve de thiaziden diuretica die bij een dialysepatiënt weinig zinvol zijn. Bètablokkers moeten meestal in dosis gereduceerd worden. Carvedilol verbetert de overleving van dialysepatiënten met hartfalen.³⁹ ACE-inhibitoren/ sartanen verdienen ook bij patiënten met arteriële hypertensie de voorkeur. Enerzijds omdat de hypertensie meestal veroorzaakt wordt door het RAAS-systeem. Anderzijds omwille van het protectief effect op de residuele nierfunctie en de cardiale functie (cardio- en renoprotectief).

Fisteltrombose



Belangrijk

Preventief mogen er aan de kant van de fistel geen bloeddrukken gemeten worden. Er mogen ook geen bloedafnames gedaan worden.

Bij wegvallen van de thrill en bij wegvallen van het geruis tijdens de auscultatie (de fistel klopt enkel) is er een trombose van de fistel. De patiënt moet in urgentie naar het ziekenhuis doorverwezen worden. Een trombectomie gebeurt best zo snel mogelijk.

Infecties, koorts

Ook hier geldt, zoals bij transplantpatiënten, dat infecties vaak gemaskeerd en zonder koorts verlopen. Er zijn wel algemene symptomen zoals anorexie, recidiverend vallen, enzovoort. Als de focus van infectie klinisch duidelijk is, kan standaardtherapie, aangepast aan de nierfunctie, gestart worden. Belangrijk om te onthouden is dat er ook een infectie van het vaataccés kan aanwezig zijn.

Behandeling

- ✓ **Patiënt met AV-fistel:** zoeken naar focus, ook de fistel moet nagekeken worden op lokale roodheid/pijn. Bij fistelinfectie moet er zo snel mogelijk AB opgestart worden. Bij koorts moet dat in eerste instantie intraveneus gebeuren.
- ✓ **Patiënt met katheter:** katheterinfectie tot het tegendeel bewezen is. Na afname van kweken moet er zo snel mogelijk gestart worden met breed spectrum AB. De patiënt moet doorverwezen worden voor opname. Een tijdelijke katheter zal onmiddellijk verwijderd worden.

Bloeding

Patiënten in hemodialyse krijgen in principe anticoagulatie toegediend bij de start van iedere dialysesessie. Daardoor blijft het extracorporele circuit open.

Het is belangrijk geen intramusculaire/intra-articulaire injecties of invasieve procedures na dialyse uit te voeren, tenzij dat vooraf doorgegeven werd. Indien nodig, kan er een heparinevrije dialyse gegeven worden.

In acute omstandigheden van nabloeding, kan er enkel voldoende lange locale compressie gegeven worden.

Peritoneale dialyse

CAPD = continuous ambulatory peritoneal dialysis (overdag)

CCPD = continuous cycling PD (toestel 's nachts en vocht in het abdomen overdag)

Peritonitis

Symptomen

- X Abdominale pijn (80%)
- X Troebele uitloper
- X Koorts (50%)
- X Nausea/ diarree
- X Daling uitloop of daling ultrafiltratie

Behandeling

Doorverwijzen naar het centrum voor verdere behandeling.

Overvulling/ ondervulling

Symptomen

Zie hemodialysepatiënt

Behandeling

De patiënt neemt best contact op met het centrum om het schema en zo nodig het streefgewicht aan te passen.

Katheterobstructie

Symptomen

Geen in- of uitlopen mogelijk

Behandeling

Doorverwijzen

Breuken en hernia's

Breuken en hernia's worden best hersteld, omdat ze steeds groter worden door de intraperitoneale druk, waardoor compartimentalisatie van de peritoneale vloeistof kan ontstaan.

OPVOLGING VAN DE TRANSPLANTATIEPATIËNT

Hoewel niertransplantatie als nierfunctievervangende therapie de beste kansen op overleving en levenskwaliteit biedt, gaat de operatie nog altijd gepaard met een aantal verwickelingen. Opportunistische infecties, diabetes, hyperlipidemie en maligniteiten kunnen secundair door de immunosuppressiva ontstaan. De eenjaaroverleving van de getransplanteerde nier bedraagt momenteel meestal 90% of hoger. Cardiovasculaire verwickelingen zijn de belangrijkste oorzaken van mortaliteit en morbiditeit na transplantatie.

Immuunsuppressieve therapiën en hun bijwerkingen

Onderhoudsimmuunsuppressieve therapie wordt toegediend om acute rejectie te voorkomen. De dosis immuunsuppressieve therapie verschilt van patiënt tot patiënt, maar om het risico op infectie en maligniteit te verminderen, tracht men de dosis zo laag mogelijk te houden. De risico's op infectie en maligniteit zijn direct gecorreleerd met de graad van immuunsuppressie. Het type immunosuppressiva wordt ook aangepast om het risico op onder meer chronische nieraantasting te verminderen. Op dit ogenblik worden er vier grote groepen onderhoudsimmuunsuppressiva in verschillende combinaties gebruikt.

- ✓ **Corticosteroiden:** corticosteroiden inhiberen naast de activatie en proliferatie van T-cellen, ook de activiteit van monocytten en leucocyten. Hun gebruik wordt tot een minimum beperkt omwille van hun gekende nevenwerkingen (cushingoïd uitzicht, botresorptie, hyperlipidemie, diabetes, avasculaire botnecrose).
- ✓ **Antimetabolieten:** azathioprine, mycophenolaat mofetil. Zij hebben een antiproliferatieve werking. De meest frequente bijwerking van azathioprine is beenmergsuppressie.

Om die reden is combinatie van azathioprine en allopurinol absoluut gecontraïndiceerd.

Mycophenolaat mofetil is een inhibitor van de lymfocytenproliferatie. De beenmergtoxiciteit is minder uitgesproken, associatie met allopurinol is niet tegenaangewezen. Gastro-intestinale toxiciteit (gastritis, diarree) is de meest voorkomende bijwerking.

- ✓ **Calcineurine-inhibitoren:** cyclosporine (Neoral), tacrolimus (Prograf/Advagraf). Zij inhiberen de productie van verscheidene cytokines, onder andere interleukine 2 in de gestimuleerde lymfocyt. De belangrijkste bijwerkingen zijn nefrotoxiciteit, neurotoxiciteit (beven), hypertensie, hypertrichosis (cyclosporine) en diabetes (tacrolimus).
- ✓ **Sirolimus:** de molecule is een macrolide die de proliferatie van lymfocyten in antwoord op interleukine 2 inhibeert. Voornaamste bijwerkingen zijn hypertriglyceridemie, trombocytopenie en orale aften.

Immuunsuppressieve therapie heeft een nauwe therapeutische index. Hiervoor is regelmatig nazicht van therapie en spiegels van de calcineurine-inhibitoren noodzakelijk. De patiënt komt hiervoor op regelmatige tijdstippen bij zijn behandelende nefroloog.

De noodzaak tot gebruik van multipole farmaceutische agentia in transplantpatiënten verhoogt het risico op significante farmacokinetische en farmacodynamische interacties. In tabel 7 vindt u een lijst met frequent voorkomende interacties. Die interactie kan gebeuren op niveau van absorptie, metabolisme en excretie. De lijst is niet exhaustief. Als nieuwe medicatie of kruidenpreparaten worden opgestart, moet er altijd een nauwkeurig nazicht gebeuren van de therapielijst.

Belangrijk

Cyclosporine en tacrolimus kunnen de serumconcentratie van HMG-CoA reductase inhibitoren verhogen, met risico op rhabdomyolysis.

Plasmaspiegels van creatinekinase moeten na het opstarten van een statine gecontroleerd worden.

| Toename spiegels | Afname spiegels |
|------------------------------|---------------------------------------|
| Ketoconazole | Rifampin |
| Fluconazole | Rifabutin |
| Itraconazole | Phenytoin |
| Diltiazem | Phenobarbital |
| Verapamil | Carbamazepine |
| Nicardipine | Sint-Janskruid (Hypericum perforatum) |
| Erythromycine | Efiravenz |
| Clarithromycine (macroliden) | Nevirapine |
| Cimetidine | Orlistat (cyclosporine) |
| Pompelmoessap | |
| Fluvoxamine | |
| Retrovirale therapie | |
| Metclopramide | |

Tabel 7: invloed van frequent voorkomende medicatie op spiegel van cyclosporine, tacrolimus en sirolimus

Opvolging van de transplantpatiënt ⁴⁰⁻⁴³

In tabel 8 zijn de meest voorkomende verwikkelingen die na transplantatie optreden samengevat. Veel van deze complicaties kunnen bij vroegtijdige detectie voorkomen of behandeld worden. Omdat de meeste transplantpatiënten geen genormaliseerde nierfunctie hebben na transplantatie, moeten zij behandeld worden zoals een patiënt met een chronische nierziekte. Screening naar maligniteit en cardiovasculaire opvolging gebeurt in samenspraak met de huisarts (bijvoorbeeld PAPsmear).

Complicaties na niertransplantatie

Cardiovasculaire aandoeningen

Infectieuze complicaties

Bacteriële infecties

Virale infecties (CMV, EBV, HZV, HSV)

Fungale infecties

Metabole complicaties (bestaand of nieuw ontstaan)

Diabetes mellitus

Dyslipidemie

Jicht

Obesitas

Hypertensie

Proteinurie

Transplantnierfalen

Chronische reëctie

Calcineurinetoxiciteit

Laattijdige acute reëctie

Recidief van oorspronkelijke ziekte

Infectie (bv recidiverende pyelonefritis, CMV, polyomavirus)

Maligniteit

Posttransplant lymphoproliferatieve aandoeningen

Huidtumoren

Borsttumoren

Cervixtumoren

Prostaatcarcinomen

Colorectale carcinomen

Andere tumoren

Hematologische complicaties

Beenmergtoxiciteit

Posttransplant erythrocytosis

Botaandoeningen

Tabel 8: complicaties na een niertransplantatie

Omwille van hun immuungedeprimeerde status kunnen infecties bij transplantpatiënten gemaskeerd verlopen. Recent getransplanteerden (< 3 maanden) worden bij koorts best doorverwezen, omdat de dosis immunosuppressiva op dat ogenblik nog het hoogst is. Ook langer getransplanteerden moeten bij deterioratie van de toestand of niet opklaren van de koorts doorverwezen worden.

Denk bij het opstarten van therapie ook altijd aan het feit dat de meeste transplantpatiënten een verminderde nierfunctie hebben en er een dosisaanpassing volgens de nierfunctie moet gebeuren. Als de focus van infectie niet duidelijk of vermoedelijk urinair is, neemt men ook best een urinecultuur.

Samenvatting

1. Een transplantnierpatiënt is een patiënt met een chronische nierziekte.
2. Verwikkelingen geassocieerd aan transplantatie en chronische immuunsuppressieve therapie zoals infectie, cardiovasculaire aandoeningen en maligniteit vragen nauwkeurige follow-up van zowel de greffe als de patiënt.
3. Bij het opstarten van nieuwe medicatie moet men altijd aandacht besteden aan mogelijke interacties.
4. Infecties kunnen omwille van de immunosuppressiva gemaskeerd verlopen.

REFERENTIES

- 1 Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function - measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006 Jun 8; 354(23): 2473-83.
- 2 Ishani A, Grandits GA, Grimm RH, Svendsen KH, Collins AJ, Prineas RJ, et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006 May; 17(5): 1444-52.
- 3 Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008 Jan 1; 148(1): 30-48.
- 4 Ruggenti P, Perna A, Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003 Jun; 63(6): 2254-61.
- 5 www.intego.be
- 6 Foley RN, Wang C, Ishani A, Ibrahim HN, Collins AJ. Creatinine-based glomerular filtration rates and microalbuminuria for detecting metabolic abnormalities in US adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *Am J Nephrol* 2008; 28(3): 431-7.
- 7 Garg AX, Papaioannou A, Ferko N, Campbell G, Clarke JA, Ray JG. Estimating the prevalence of renal insufficiency in seniors requiring long-term care. *Kidney Int* 2004 Feb; 65(2): 649-53.

- 8 www.usrds.org
- 9 Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985 Apr; 33(4): 278-85.
- 10 Fastbom J, Wills P, Cornelius C, Viitanen M, Winblad B. Levels of serum creatinine and estimated creatinine clearance over the age of 75: a study of an elderly Swedish population. *Arch Gerontol Geriatr* 1996 Sep; 23(2): 179-88.
- 11 Hallan SI, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *BMJ* 2006 Nov 18; 333(7577): 1047.
- 12 www.nbvn.be
- 13 Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care (NICE guideline). National institute for health and clinical excellence Royal college of Physicians 2008. ISBN: 978-1-86016-340-1
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12069/42116/42116.pdf>
- 14 Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005 Dec 10; 366(9502): 2026-33.
- 15 Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD007004.
- 16 www.domusmedica.be
- 17 Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD001892.
- 18 Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E, Buring JE, Rexrode KM, Kumanyika SK, et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007 Apr 28; 334(7599): 885-8.
- 19 Vidal L, Shavit M, Fraser A, Paul M, Leibovici L. Systematic comparison of four sources of drug information regarding adjustment of dose for renal function. *BMJ* 2005 Jul 30; 331(7511): 263.
- 20 De Grauw WJC et al, Landelijke transmurale afspraak Chronische Nierschade. *Huisarts en Wetenschap*. 2009; 52 (12): 586-92.
- 21 Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW: Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006; 21(3): 707-714
- 22 Honkanen E, Kauppila L, Wikström B, Rensma PL, Krzesinski J-M, Aasarod K, Verbeke F, Jensen PB, Mattelaer P, Volck B, and on behalf of the CORD study group Abdominal aortic calcification in dialysis patients : results of the CORD study. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; 23(12): 4009-4015
- 23 Temmar M, Liabeuf S, Renard C, Czernichow S, El Esper N, Shahapuni I, Presne C, Makdassi R, Andrejak M, Tribouilloy C, Galan P, Safar ME, Choukroun G, Massy Z Pulse wave velocity and vascular calcification at different stages of chronic kidney disease. *Journal of Hypertension* 2010; 28: 163-169
- 24 Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G : Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006; 69(11): 1945-1953
- 25 Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J.Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2208-2218

- 26 Koizumi T, Murakami K, Nakayama H, Kuwahara T, Yoshinari O : Role of dietary phosphorus in the progression of renal failure. *Biochem Biophys Commun* 2002; 295: 917-921
- 27 Kusano K, Segawa H, Ohnishi R et al : Role of low protein and low phosphorus diet in the progression of chronic kidney disease in uremic rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2008; 54: 237-243
- 28 Isakova T, Gutiérrez OM, Wolf M : A blueprint for randomized trials targeting phosphorus metabolism in chronic kidney disease. *Kidney International* 2009; 76: 705-716
- 29 Dhingra R, Sullivan LS, Fox CS, Wang TJ, D'Agostino RB, Gaziano JM, Vasan RS : Relations of Serum Phosphorus and Calcium Levels to the Incidence of Cardiovascular Disease in the Community. *Arch Intern Med.* 2007; 167 (9): 879-885.
- 30 www.kdigo.org
- 31 Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME de Zeeuw D, Eckardt KU, Fezzi JM, Ivanovich P, Kewalramani R, Levey AS, Lewis EF, McGill JB, McMurray JJ, Parfrey P, Parving HH, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Toto R, TREAT Investigators: A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361(21): 2019-32.
- 32 Singh AK, Szczech L, Tang KL, Bamhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D, CHOIR Investigators: Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355 (20): 2085-2098
- 33 Kinchen KS, Sadler J, Fink N, Brookmeyer R, Klag MJ, Levey AS, Powe NR: The timing of specialist evaluation in chronic kidney disease and mortality. *Ann Int Med* 2002; 137: 479-486
- 34 Zager PG, Nikolic J, Brown RH, Campbell MA, Hunt WC, Peterson D, Van Stone J, Levey A, Meyer KB, Klag MJ, Johnson HK, Clark E, Sadler JH, Teredesai P and for the Medical Directors of Dialysis Clinic Inc.: "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney International* 1998; 54: 561–569
- 35 *Oxford Handbook of Dialysis*, Jeremy Levy/ Edusina Brown/ Christine Daley, Anastasia Lawrence
- 36 *Handbook of dialysis*, Lippincott Williams & Wilhms, John T. Daugirdas, Peter G. Blake, Todd S. Ing
- 37 *Access Care and Complications Management: Care of the Adult Patient on Peritoneal Dialysis*, Baxter 2006
- 38 *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*, Simon Steddor, Neil Ashman, Alistar Chesser, John Cunningham
- 39 Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year Survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: A prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1438–1444.
- 40 Hariharan S: Recommendations for outpatient monitoring of kidney transplant recipients. *American Journal of Kidney Disease* 2006; 47 (4): S22-S36
- 41 Howard A: Long-Term Posttransplantation Care: The Expanding Role of Community Nephrologists. *American Journal of Kidney Disease* 2006; 47 (4): S111-S124
- 42 Humar A: American Society of Transplantation Recommendations for Screening, Monitoring and Reporting of Infectious Complications in Immunosuppression Trials in Recipients of Organ Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2006; 6: 262-274
- 43 Kasiske B, Vasquez M: Recommendations for the Outpatient Surveillance of Renal Transplant Recipients. *Journal of the American Society of Nephrology* 2000; 11: S1-S86

© mei 2010 UZ Leuven

Overname van deze tekst is enkel mogelijk na toestemming van de dienst communicatie UZ Leuven.

Auteurs

dr. Gijs Van Pottelbergh, Academisch Centrum voor Huisartsengeneeskunde K.U.Leuven

dr. Lore van Heden, Academisch Centrum voor Huisartsengeneeskunde K.U.Leuven

dr. Sophie Maes, Academisch Centrum voor Huisartsengeneeskunde K.U.Leuven

dr. Sofie Jamar, Imeldaziekenhuis

dr. Sven Smets, Regionaal Ziekenhuis Sint-Trudo

dr. Kathleen Claes, UZ Leuven campus Gasthuisberg

Eindredactie

dr. Kathleen Claes, UZ Leuven campus Gasthuisberg

prof. dr. Jan Degryse, Academisch Centrum voor Huisartsengeneeskunde K.U.Leuven

Ontwerp en realisatie

Deze tekst is een realisatie van het UZ Leuven - ziekenhuisnetwerk en het Academisch Centrum voor Huisartsengeneeskunde van de K.U. Leuven, in samenwerking met de dienst communicatie van UZ Leuven.

Verantwoordelijke uitgever

UZ Leuven

Herestraat 49

3000 Leuven

Tel. 016 34 49 00

www.uzleuven.be

700105



Mixed Sources

Productgroep uit goed beheerde bossen
en andere gecontroleerde bronnen.
www.fsc.org Cert no. CU-COC-809718-E
© 1996 Forest Stewardship Council