



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Chronische nierschade (CNS)

Inhoudsopgave

Chronische nierschade (CNS)	1
Inhoudsopgave	2
Startpagina - Richtlijn diagnostiek en beleid bij volwassenen met chronische nierschade (CNS)	4
Diagnostiek en stadiëring bij chronische nierschade (CNS)	6
Definitie chronische nierschade	7
Bepaling van nierfunctie en albuminurie	9
Stadiëring bij chronische nierschade	14
Vaststellen oorzaak chronische nierschade (CNS)	17
Beleid en behandeling bij chronische nierschade (CNS)	19
Voorlichting aan patiënten over chronische nierschade en medicatiegebruik	20
Zelfmanagement bij chronische nierschade (CNS)	21
Leefstijl en dieetmaatregelen bij chronische nierschade (CNS)	24
Eiwitbeperking bij chronische nierschade (CNS)	31
Weging chronische nierschade (CNS) als cardiovasculaire risicofactor	36
Medicamenteuze behandeling van Cardiovasculaire en renale risicofactoren bij chronische nierschade (CNS)	41
Hypertensie bij chronische nierschade	42
Ernstig verhoogde albuminurie	50
Diabetes mellitus bij chronische nierschade (CNS)	55
Dislipidemie bij chronische nierschade	58
Secundaire preventie hart- en vaatziekten met trombocytenuitremmers	65
Medicamenteuze behandeling van secundaire metabole gevolgen van chronische nierschade (CNS)	71
Secundaire hyperparathyreoïdie bij chronische nierschade (CNS)	73
Verhoogd urinezuur bij chronische nierschade (CNS)	77
Renale anemie bij chronische nierschade (CNS)	81
Metabole acidose bij chronische nierschade (CNS)	88
Hyperkaliëmie bij chronische nierschade (CNS)	94
Influenza- en pneumococcenvaccinatie bij chronische nierschade (CNS)	100
Obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) bij chronische nierschade (CNS)	105

Nierfunctievervangende behandeling op hogere leeftijd	108
Voorkómen additionele nierschade	109
Aanpassing medicatie op grond van nierfunctie	110
Bepaling nierfunctie bij ouderen met onbekende nierfunctie	112
Polyfarmacie bij chronische nierschade	114
Contrastbelasting bij chronische nierschade (CNS)	115
Samenwerking bij chronische nierschade (CNS)	117
1e en 2e lijn en verwijsindicaties	118
Teleconsultatie	128
Samenwerking met laboratoriumspecialisten klinische chemie	130
Point-of-care creatinine bepaling	132
Samenwerking met de diëtist	135
Samenwerking met apothekers	138

Startpagina - Richtlijn diagnostiek en beleid bij volwassenen met chronische nierschade (CNS)

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn geeft aanbevelingen voor diagnostiek en beleid bij volwassenen met chronische nierschade (CNS). De richtlijn is gericht op professionals in zowel de eerste als de tweede lijn. De volgende onderwerpen komen in de richtlijn aan bod:

- Diagnostiek CNS: definitie, bepaling nierfunctie en albuminurie, stadiëring
- Beleid en behandeling: voorlichting aan patiënten over CNS en medicatiegebruik, zelfmanagement, leefstijl en dieetmaatregelen, eiwitbeperking, weging CNS als cardiovasculaire risicofactor, medicamenteuze behandeling van cardiovasculaire en renale risicofactoren (hypertensie, diabetes mellitus, dislipidemie, secundaire preventie hart- en vaatziekten met trombocytenuitremmers), influenza- en pneumococcenvaccinatie, voorkomen additionele nierschade (aanpassing medicatie op grond van nierfunctie, bepaling nierfunctie bij ouderen bij wie geen actuele nierfunctie bekend is, polyfarmacie), nierfunctievervangende behandeling op hogere leeftijd
- Samenwerking: samenwerking 1^e en 2^e lijn en verwijsovernames, teleconsultatie, samenwerking met laboratoriumspecialisten klinische chemie, point-of-care creatinine bepaling, samenwerking met de diëtist, samenwerking met apothekers

Specifiek voor de 2^e lijn is een aanvullend aantal aanbevelingen geformuleerd over de volgende onderwerpen:

- Vaststellen oorzaak CNS
- Ernstig verhoogde albuminurie
- Medicamenteuze behandeling secundaire metabole gevolgen (secundaire hyperparathyreoïdie, verhoogd urinezuur, renale anemie, metabole acidose, hyperkaliëmie)
- Obstructief slaap apneu syndroom
- Voorkomen additionele nierschade - contrastbelasting

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

De doelgroep van deze richtlijn zijn professionals die zich bezig houden met de zorg voor patiënten met CNS. Hieronder worden in ieder geval verstaan: huisartsen, internisten, internist-nefrologen, ziekenhuisapothekers, laboratoriumspecialisten klinische chemie en diëtisten. Ook andere professionals, zoals andere medisch specialisten, verpleegkundigen en maatschappelijk werkenden, kunnen hun voordeel doen met deze richtlijn.

Voor patiënten

Deze richtlijn gaat over diagnostiek en behandeling die wordt aanbevolen voor patiënten met chronische nierschade. Dokters en andere zorgverleners hebben daarbij ook afspraken gemaakt over hoe zij met elkaar samenwerken.

Informatie over chronische nierschade is te vinden op www.thuisarts.nl.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor de ontwikkeling van deze richtlijn lag bij het Nederlands Huisartsen Genootschap en de Nederlandse Internisten Vereniging. De richtlijn is ontwikkeld door een multidisciplinaire richtlijnwerkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van het Nederlands Huisartsen Genootschap, de Nederlandse Internisten Vereniging, de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie, de Nederlandse Vereniging van Diëtisten, de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers en de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. Het patiëntenperspectief werd gewaarborgd door participatie door de Nierpatiënten Vereniging Nederland. De werkgroep werd methodologisch en procedureel ondersteund door PROVA.

Aanvullend aan de multidisciplinaire modules is een aantal modules specifiek voor de tweede lijn ontwikkeld. Deze zijn ontwikkeld door een werkgroep van drie internist-nefrologen, tevens met ondersteuning van PROVA. Deze modules zijn geautoriseerd door de Nederlandse Internisten Vereniging.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Diagnostiek en stadiëring bij chronische nierschade (CNS)

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Definitie
- Bepaling van nierfunctie en albuminurie
- Stadiëring
- Vaststellen oorzaak (NIV-module)

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Definitie chronische nierschade

Uitgangsvraag

Wat is de definitie van de diagnose chronische nierschade?

Aanbeveling

Het wordt aanbevolen de diagnose chronische nierschade te stellen bij patiënten met afwijkingen in de nierstructuur of nierfunctie, die gedurende meer dan 3 maanden aanwezig zijn.

Hiervoor worden de volgende criteria aangehouden:

Verlaagde nierfunctie en/of	eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²
Eén of meer markers van nierschade	<ul style="list-style-type: none"> • Verhoogde albuminurie (ACR ≥ 3 mg/mmol; AER ≥ 30 mg/24 uur) • Urinesedimentsafwijkingen zoals dysmorphe erythrocyten en/of celcilinders • Elektrolyten- en andere afwijkingen (zoals zuur-base stoornissen) ten gevolge van tubulaire afwijkingen • Afwijkingen ontdekt bij nierbiopsie (histologie) • Structurele afwijkingen ontdekt bij beeldvorming van de nieren

ACR: albumine/creatinine ratio; AER: albumin excretion rate, albumine excretie snelheid te meten door albumineuitscheiding in 24-uurs urine te bepalen; eGFR: geschatte (estimated) GFR; GFR: glomerular filtration rate, glomerulaire filtratiesnelheid

De diagnose chronische nierschade wordt gesteld door een arts.

Samenvatting literatuur

De LTA definieert CNS als ≥ 3 maanden persisterende verminderde nierfunctie en/of persisterende (micro-) albuminurie (≈ matig verhoogd of ernstig verhoogd albumine in de urine) en/of persisterende en specifieke sedimentsafwijkingen (dysmorphe erythrocyten en/of celcilinders) [Grauw, 2009]. De KDIGO beschrijft dat er sprake moet zijn van afwijkingen in de nierstructuur of -functie, gedurende meer dan 3 maanden, met consequenties voor de gezondheid [KDIGO, 2013]. De NICE richtlijn ten slotte hanteert dezelfde definitie als de KDIGO richtlijn [NICE, 2015].

Zoeken en selecteren

Om een antwoord te krijgen op deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van bestaande richtlijnen op het gebied van CNS en is op basis van consensus een aanbeveling geformuleerd door de richtlijnwerkgroep [LTA-CNS, 2009; KDIGO, 2013; NICE, 2015].

Overwegingen

De richtlijnwerkgroep acht de KDIGO aanbeveling 'met consequenties voor de gezondheid' moeilijk te

operationaliseren, alhoewel de werkgroep het belang hiervan in ziet.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Grauw WJC de, Kaasjager HAH, Bilo HJG, Faber EF, Flikweert S, Gaillard CAJM, et al. Landelijke transmurale afspraak chronische nierschade (LTA-CNS). Huisarts Wet 2009; 52: 586-97.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International 2013; 3: S1-150.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE, 2015.

Bepaling van nierfunctie en albuminurie

Uitgangsvraag

Welke grenzen voor nierfunctie en albuminurie worden aanbevolen om chronische nierschade te definiëren?

Aanbeveling

Voor classificatie van albuminurie wordt een indeling in normaal (A1), matig verhoogd (A2) en ernstig verhoogd (A3) aanbevolen (in plaats van normo-albuminurie, micro-albuminurie en macro-albuminurie) volgens de parameters in tabel 1:

Tabel 1. Classificatie van albuminurie

	Ochtendurine albumine/creatinine ratio (mg/mmol)	Ochtendurine albumine (mg/l)	24-uurs urine albumine (mg/24 uur)
Normaal (A1)	< 3	< 20	< 30
Matig verhoogd (A2)	3-30	20-200	30-300
Ernstig verhoogd (A3)	> 30	> 200	> 300

Voor nierfunctiebepaling wordt schatting middels de CKD-EPI formule aanbevolen, waarbij creatinine selectief wordt bepaald. Het gebruik van de Jaffe methode wordt afgeraden.

Een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wordt voor patiënten van alle leeftijden beschouwd als afwijkend. Bij patiënten met een eerder bekende nierfunctie dient een gevonden afwijkende nierfunctie na 3 maanden bevestigd te worden. Bij een persisterend afwijkende nierfunctie is er sprake van chronische nierschade. Bij patiënten bij wie nooit eerder een nierfunctiebepaling werd gedaan, of bij wie de waarde duidelijk afwijkt van eerder laboratoriumonderzoek, wordt een herhalingstest binnen één week aanbevolen om acute nierschade tijdig op te sporen.

Bij patiënten met een geschatte eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m² zonder andere tekenen van chronische nierschade of risicofactoren voor chronische nierschade, kan aanvullende diagnostiek naar de nierfunctie overwogen worden. Een schatting van de nierfunctie op basis van cystatine C (of creatinine én cystatine C) heeft hierbij de voorkeur, indien dit beschikbaar is. Alternatieven zijn bepaling van de creatinineklaring in 24-uurs urine of consultatie van een nefroloog.

Op basis van de lage analytische en biologische variabiliteit is de serum of plasma creatinine test geschikt om minimale veranderingen te detecteren. Een betekenisvol oftewel 'kritisch' verschil wordt met 95% zekerheid gedetecteerd als de twee opeenvolgende creatinine metingen minimaal 15% verschillen.

Er is sprake van progressie van nierfunctieverlies bij:

- een geconfirmeerde daling van de eGFR van 25% ten opzichte van de eerste meting in de afgelopen vijf

- jaar, in combinatie met een verslechtering in stadium van nierschade, of
- daling van de eGFR van ten minste 5 ml/min/1,73 m²/jaar, vastgesteld met ten minste 3 metingen in één jaar.

Bij progressie van nierschade dient onderzocht te worden of extrinsieke factoren (bijvoorbeeld medicatie of dehydratie) hiervan de oorzaak kunnen zijn.

Samenvatting literatuur

In de LTA chronische nierschade (2009) werd uitgegaan van de termen micro-albuminurie en macro-albuminurie, terwijl de KDIGO richtlijn uitgaat van een indeling in normaal, matig verhoogd en ernstig verhoogd voor wat betreft de albuminewaarden in de urine [LTA-CNS, 2009; KDIGO, 2013].

In de dagelijkse praktijk wordt met 'de nierfunctie' meestal de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) bedoeld, als maat voor de hoeveelheid functionerend nierweefsel. Deze kan onder meer m.b.v. formules worden geschat op basis van de plasma of serum creatinine concentratie, waarmee de 'estimated GFR' (eGFR) wordt verkregen. Als afkappunt voor een verminderde nierfunctie wordt veelal een eGFR van < 60 ml/min/1,73 m² gekozen. Bij gezonde personen begint de GFR al af te nemen bij een leeftijd vanaf ca. 30 jaar. Bij een belangrijk percentage gezonde mannen en vrouwen boven de leeftijd van 70 jaar wordt dan ook een (e)GFR < 60 ml/min/1,73 m² gevonden. Biopsie studies bij gezonde nierdonoren hebben aangetoond dat bij een belangrijk deel van deze patiënten nefrosclerose wordt gevonden, waarvan de ernst geassocieerd is met de mate van nierfunctieverlies [Rule, 2010]. CNS draagt bij aan een verhoging van het cardiovasculaire risico, waarbij is aangetoond dat het relatieve risico op cardiovasculaire mortaliteit bij ouderen minder sterk toeneemt bij lagere nierfunctie dan bij jongeren, maar dat het absolute risico in de oudere leeftijdsgroep juist sterker toeneemt [Hallan, 2012].

De LTA vermeldt nog dat de eGFR geschat dient te worden met gebruikmaking van de MDRD formule [Grauw, 2009]. De nadien gepubliceerde CKD-EPI formule is nauwkeuriger dan de MDRD formule om de GFR te schatten [Levey, 2009] en is sterker geassocieerd met renale en cardiovasculaire uitkomsten dan de oudere MDRD formule [Matsushita, 2012]. Internationale richtlijnen adviseren daarom ook het gebruik van de CKD-EPI formule om de GFR te schatten. Sinds 2015 hebben veel van de Nederlandse klinisch-chemische laboratoria de eerder gebruikte MDRD formule vervangen door de CKD-EPI formule.

Zoeken en selecteren

Om een antwoord te krijgen op deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van bestaande richtlijnen op het gebied van CNS en is op basis van consensus een aanbeveling geformuleerd door de richtlijnwerkgroep [LTA-CNS, 2009; KDIGO, 2013; NICE, 2015].

Overwegingen

De richtlijnwerkgroep stelt dat de termen micro- en macro-albuminurie erg zijn ingeburgerd en dat het overstappen naar andere terminologie inspanningen op het gebied van implementatie vereisen. De termen normaal, matig verhoogd en ernstig verhoogd sluiten echter meer aan bij de internationale literatuur. De werkgroep heeft besloten hierbij aan te sluiten.

Het bepalen van de nierfunctie kent een bepaalde mate van onzekerheid, afhankelijk van bijvoorbeeld spiermassa in het geval van creatinine, maar ook intrinsiek in iedere bepaling. Bij grote afwijkingen van de spiermassa en het lichaamsoppervlak kan er sprake zijn van een over- dan wel onderschatting van de nierfunctie,

die relevant kan zijn voor bijvoorbeeld dosering van medicatie. Bij patiënten met te weinig spiermassa, bijvoorbeeld als gevolg van spieratrofie (bij bedlegerigheid, rolstoelgebruik, bepaalde spierziekten en anorexie) of amputatie, wordt de eGFR overschat. Bij patiënten met spierhypertrofie (bijvoorbeeld bij bodybuilders en soms bij negroïde ras) wordt de eGFR onderschat.

Serum of plasma creatinine is de eerste keuze voor het evalueren van de nierfunctie in ieder klinisch-chemisch laboratorium in Nederland. Dankzij uitgebreide standaardisatie-inspanningen op nationaal en internationaal niveau, ligt de inter-laboratorium variabiliteit in Nederland ver onder de 10%. Belangrijke verbetering in de creatinine assay was destijds de IDMS standaardisatie [Levey, 2006]. Als resultaat van voortdurende verbeteringen in de creatinine assays, zijn nu methoden beschikbaar waarmee selectief creatinine kan worden gemeten, met een hoge reproduceerbaarheid en kleine variatie. De richtlijnwerkgroep beveelt hierbij het gebruik aan van de selectieve (veelal enzymatische) bepaling. Enzymatische bepaling van creatinine is analytisch beter dan op de Jaffe-methode gebaseerde creatinine assays. Het gebruik van de niet-specifieke Jaffe-methode wordt afgeraden [Cobbaert, 2009].

De CKD-EPI formule is een meer accurate methode om de GFR te schatten dan de MDRD formule. De GFR-schatting op basis van CKD-EPI kent desondanks een foutmarge. De werkgroep vindt confirmatie van een afwijkende nierfunctie essentieel voor het stellen van de diagnose CNS. Van CNS is sprake als er gedurende ten minste 3 maanden sprake is van een verminderde nierfunctie; de nierfunctie kan dan dus als afwijkend bevestigd worden. Bij de meerderheid van de patiënten zal een nierfunctie op voorhand bekend moeten zijn, bijvoorbeeld in het kader van cardiovasculair risicomanagement of diabetes mellitus, zodat een vergelijking met de eerdere nierfunctie mogelijk is. Bij een deel van de patiënten is er geen eerdere nierfunctie voorhanden. De richtlijnwerkgroep vindt een tussenpoze van 3 maanden te lang voor het bevestigen van een nieuwe afwijkende nierfunctie omdat hierdoor acute nierschade gemist kan worden. Bij deze groep patiënten adviseren we de nierfunctie *binnen een week* opnieuw te bepalen om acute nierschade tijdig op te sporen.

Bij patiënten met een eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m², zonder additionele tekenen van en risicofactoren voor CNS, kan mogelijk sprake zijn van misclassificatie van verhoogd cardiovasculair risico door CNS, door onderschatting van de nierfunctie met de eGFR meting. Bij deze groep patiënten zou aanvullende diagnostiek zinvol zijn. In een dergelijk geval kan de nierfunctie op basis van cystatine C bepaald worden. Echter momenteel is de bepaling in Nederland nog zeer beperkt beschikbaar en relatief duur en bovendien is er nog geen referentiemethode [Delanaye, 2014] of externe kwaliteitsbewaking beschikbaar. De exacte plaatsbepaling van serum cystatine als nierfunctie marker is hiermee nog niet volledig uitgekristalliseerd. Een alternatief is de 24-uurs creatinineklaring, hoewel deze tijdrovend en vaak lastig uitvoerbaar is, en een overschatting van de nierfunctie geeft op basis van tubulaire secretie van creatinine. Een tweede alternatief is consultatie van de nefroloog in geval van twijfel over de diagnose.

Op basis van de lage analytische en biologische variabiliteit (totale analytische variatiecoëfficiënt < 2% en biologische variatie = 4-7%), is de serum of plasma creatinine test op zichzelf geschikt om minimale veranderingen te detecteren [Fraser, 2011]. Uitgaande van een analytische en biologische variatie van respectievelijk 2% en 5%, wordt een betekenisvol oftewel 'kritisch' verschil met 95% zekerheid gedetecteerd als de twee opeenvolgende creatinine metingen minimaal 15% verschillen, bijvoorbeeld als een uitslag van 100 µmol/l tot minstens 115 µmol/l toeneemt of een uitslag van 150 µmol/l tot minstens 173 µmol/l. Bij een eGFR tot maximaal 90 ml/min/1,73 m² kan ook voor de eGFR (CKD-EPI m.b.v. creatinine) in principe een kritisch verschil van 15% worden gehanteerd.

Leeftijd van de patiënt is gecorreleerd aan de nierfunctie en is ook van prognostische waarde. De werkgroep beschouwt een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² als afwijkend voor patiënten van alle leeftijden. De levensverwachting van de patiënt is wel een belangrijke factor voor het bepalen van het beleid bij een afwijkende nierfunctie, bijvoorbeeld in het kader van verwijzing of bij 80-plussers.

Het is belangrijk om de mate van progressie in kaart te brengen, omdat de interventies die later besproken worden er op gericht zijn progressie af te remmen. Dan moet dus duidelijk zijn wat normale progressie is en wanneer we spreken van te sterke progressie. Daarbij dient men zich te realiseren dat er een bepaalde variatie bestaat in de laboratoriummeting van het serum creatinine en dat ook de omstandigheden waaronder het bloedmonster is afgenomen (meer of minder gehydriseerd) invloed heeft op de uitkomst. Het vaststellen van progressie vereist daarom in feite meerdere metingen van de eGFR en bij voorkeur ook over een langere tijdsperiode. In de algemene bevolking is vanaf het 30^e levensjaar de achteruitgang in eGFR ongeveer 0,5 tot hooguit 1,0 ml/min/1,73m² [Slack, 1976; Rowe, 1976; Lindeman, 1984; Halbesma, 2006; Imai, 2008; Matsushita, 2009].

In een analyse van het Alberta Kidney Disease Network (AKDN) van bijna 600.000 mensen met minimaal 2 serum creatinine metingen in een periode van > 6 maanden werd progressie gedefinieerd als een verandering in eGFR categorie plus een 25% achteruitgang van eGFR [Hemmelgarn, 2009]. De individuen met een zodanig gedefinieerde achteruitgang in eGFR hadden een 1,89 (95% BI 1,83-1,95)-voudig verhoogd risico om te overlijden en een 5,11 (4,56-5,71)-voudig verhoogd risico op noodzaak voor dialyse of transplantatie [Turin, 2012a,b]. In een daaropvolgende studie van het Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (CKD-PC) werd aangetoond dat een 25% achteruitgang in eGFR over een periode van 2 jaar gepaard ging met een 4,0-voudig (95% BI 3,3-4,8) verhoogd risico op noodzaak voor dialyse of transplantatie en met een 1,5-voudig (1,4-1,6) verhoogd risico om te overlijden [Coresh, 2014]. Het risico van een 25% daling van de eGFR was vergelijkbaar met het risico van het hebben van een eGFR achteruitgang van > -5 ml/min/1.73m² per jaar. Een dergelijke achteruitgang ging gepaard met een 3,3 (95% BI 2,9-3,8) en een 1,5 (95% BI 1,0-2,3)-voudig verhoogd risico op respectievelijk de noodzaak voor dialyse of transplantatie en op overlijden. Op grond van deze gegevens wordt voorgesteld een abnormale progressie te definiëren als een 25% afname van de eGFR plus categorie achteruitgang, of als een achteruitgang van meer dan -5 ml/min/1,73m² per jaar.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. Clin Chem 2009; 55: 549-58.

Coresh J, Turin TC, Matsushita K et al. Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal Disease and Mortality. JAMA 2014;311:2518-31.

Delanaye P, Cavalier E, Cristol JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement: impact on the estimation of glomerular filtration rate. J Nephrol 2014; 27: 467-75.

Fraser CG. Reference change values. Clin Chem Lab Med 2011; 50: 807-12.

- Grauw WJC de, Kaasjager HAH, Bilo HJG, Faber EF, Flikweert S, Gaillard CAJM, et al. Landelijke transmurale afspraak chronische nierschade (LTA-CNS). Huisarts Wet 2009; 52: 586-97.
- Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individuals at risk for accelerated GFR loss in population screening. J Am Soc Nephrol 2006;17:2582-90.
- Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al., Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. JAMA 2012; 308:2349-60.
- Hemmelgarn BR, Clement F, Manns BJ et al. Overview of the Alberta Kidney Disease Network. BMC Nephrol 2009;10:30.
- Imai E, Horio M, Yamagata K et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal 10-year follow-up study. Hypertens Res 2008;31:433-41.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International 2013; 3: S1-150.
- Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2006; 145: 247-54.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604-12.
- Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. Kidney Int 1984;26:861-8.
- Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. for the CKD Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA 2012; 307: 1941-51.
- Matsushita K, Selvin E, Bash LD et al. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. J Am Soc Nephrol 2009;20:2617-24.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE, 2015.
- Rowe JW, Andres R, Tobin JD et al. The effect of age on creatinine clearance in men: a crosssectional and longitudinal study. J Gerontol 1976;31:155-63.
- Rule AD, Amer H, Cornell LD, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. Ann Intern Med 2010;152: 561-7.
- Slack TK, Wilson DM. Normal renal function: CIN and CPAH in healthy donors before and after nephrectomy. Mayo Clin Proc 1976; 51: 296-300.

Stadiëring bij chronische nierschade







Uitgangsvraag





Welke stadiumindeling wordt aanbevolen voor het indelen van chronische nierschade?

Aanbeveling

Voor het stadiëren van chronische nierschade en het bepalen van het risico op cardiovasculaire schade, progressie van nierschade en mortaliteit wordt aanbevolen de onderstaande tabel (tabel 1) te gebruiken. *De kleurcodering in deze tabel is gebaseerd op het relatieve risico op overlijden, cardiovasculaire eindpunten, het optreden van acute nierschade en eindstadium nierfalen. De percentages in de legenda bij de kleurcoderingen geven de prevalentie in de algemene bevolking weer (zoals gevonden in het PREVEND onderzoek).*

Tabel 1. Stadiëring van chronische nierschade op basis van eGFR en albumine/creatinine ratio en daaraan gekoppelde risicoschatting

Nierfunctie (eGFR in ml/min/ 1,73 m²)			Albuminurie
Stadium	Beschrijving		Normaal
			< 3
G1	Normaal of hoog	≥ 90	
G2	Mild afgenomen	60-89	
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59	
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44	
G4	Ernstig afgenomen	15-29	
G5	Nierfalen	< 15	

Legenda	Risicoschatting	Prevalentie in de bevolking
	Geen chronische nierschade	88%
	Mild verhoogd risico	9,2%
	Matig verhoogd risico	2,0%
	Sterk verhoogd risico	< 1%

Samenvatting literatuur

De LTA gaat uit van een indeling in 5 stadia, gebaseerd op de eGFR. De NICE richtlijn en KDIGO richtlijn gaan uit van een indeling op basis van cardiovasculair risico welke is gebaseerd op nierfunctie (ingedeeld in 5 stadia) en albuminurie (ingedeeld in 3 stadia) [LTA-CNS, 2009; KDIGO, 2013; NICE, 2015]. De NICE richtlijn geeft daarbij nog een uitzonderingspositie aan voor jongvolwassenen, in tegenstelling tot de KDIGO richtlijn.

Zoeken en selecteren

Om een antwoord te krijgen op deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van bestaande richtlijnen op het gebied van CNS en is op basis van consensus een aanbeveling geformuleerd door de richtlijnwerkgroep [LTA-CNS, 2009; KDIGO, 2013; NICE, 2015].

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat de indeling zoals die aanbevolen wordt in de KDIGO richtlijn de voorkeur geniet, zodat de behandeling gericht kan worden op het verlagen van het risico op cardiovasculaire (en renale) eindpunten.

De kans op cardiovasculair lijden en het ontstaan van eindstadium nierfalen is (sterk) verhoogd bij mensen met CNS ten opzichte van mensen zonder CNS. Voor het relatief risico op cardiovasculair overlijden is dit een factor 1,5–2,2 in geval van mild verhoogd risico (geel), een factor 2,2-4 in geval van een matig verhoogd risico (oranje) en een factor > 4 in geval van een sterk verhoogd risico (rood). Voor het risico op het optreden van eindstadium nierfalen is dit een factor 4-20 in geval van mild verhoogd risico (geel), een factor 20-80 in geval van een matig verhoogd risico (oranje) en een factor > 80 in geval van een sterk verhoogd risico (rood).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

Grauw WJC de, Kaasjager HAH, Bilo HJG, Faber EF, Flikweert S, Gaillard CAJM, et al. Landelijke transmurale afspraak chronische nierschade. Huisarts Wet 2009; 52: 586-97.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International 2013; 3: S1-150.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE, 2015.

Vaststellen oorzaak chronische nierschade (CNS)

Uitgangsvraag

Welke factoren worden betrokken in de evaluatie van de oorzaak van chronische nierschade en welke groepen patiënten dienen gescreend te worden?

Aanbeveling

Om een oorzaak van chronische nierschade aan te tonen dient, naast de reguliere beoordeling van anamnese en lichamelijk onderzoek, aanvullend onderzoek met bepaling van nierfunctie, het urine sediment, electrolytbepalingen en op indicatie microscopische beoordeling van het urinesediment, serologisch onderzoek naar specifieke ziekten, echografie van de nieren en/of een nierbiopsie te worden overwogen.

Jaarlijkse screening op chronische nierschade wordt aanbevolen in geval van diabetes mellitus, hypertensie, positieve familie anamnese voor nierziekten, dan wel nierschade, en cardiovasculaire aandoeningen, systeemziekten en urologische aandoeningen.

Samenvatting literatuur

CNS met mild tot matig verhoogd risico leidt meestal niet tot klachten en wordt dus meestal niet opgespoord, tenzij er bewust op wordt gescreend. Omdat er ook bij mensen met beginnende CNS vaak wel noodzaak voor behandeling bestaat is het gewenst eventuele CNS tijdig op te sporen. Die diagnostiek is met name gewenst bij mensen met risicofactoren op CNS. Dit geldt met name voor mensen met diabetes mellitus, mensen met hypertensie en mensen met een positieve cardiovasculaire familiegeschiedenis. Het advies om deze mensen jaarlijks te screenen op CNS is ook opgenomen in de NHG Standaard Cardiovasculair risicomanagement en de NHG Standaard Diabetes Mellitus [NHG, 2012; 2013].

Het is ook gewenst andere patiënten met een verhoogd risico op het ontstaan van CNS te screenen op aanwezigheid van CNS, zoals patiënten met systeemziekten zoals SLE, patiënten met urologische problematiek zoals recidiverende pyelonefritis, of een status na anti-reflux operaties of nefrectomie, en patiënten met een positieve familieanamnese voor bepaalde nefrologische ziekten (zoals cystenieren).

Of naast deze reeds geaccepteerd hoogrisicogroepen nog andere hoogrisicogroepen gedefinieerd moeten worden waarin screening op CNS moet plaatsvinden, bijvoorbeeld ouderen, mensen met obesitas of laag sociaal economische situatie, is momenteel onderwerp van discussie.

De aanwezigheid van CNS is over het algemeen gebaseerd op een verlaagde eGFR en/of een verhoogde albuminurie. Deze 2 parameters zeggen niets over de oorzaak van de chronische nierschade. Omdat de prognose van chronische nierschade mede afhankelijk is van de oorzaak, is vaak nadere diagnostiek gewenst. Dat onderzoek begint met een anamnese, inclusief een familieanamnese, en vragen over eventueel gebruikte medicatie. Bij het aanvullend laboratoriumonderzoek heeft onderzoek op erythrocyturie een belangrijke plaats. Kwalitatieve urineteststroken kunnen een indicatie geven of er sprake is van erythrocyturie. In deze gevallen dient het bestaan van hematurie te worden bevestigd door microscopisch onderzoek van het urinesediment [Cohen, 2003]. Het sediment dient daarbij 'vers' te zijn, dat wil zeggen bij voorkeur niet ouder dan twee uur. Middels microscopie kan dan onderscheid worden gemaakt tussen glomerulaire en niet-glomerulaire erythrocyturie. Bij herhaling bestaande hematurie kan op urologische en/of nefrologische problemen wijzen. Als er in geval van hematurie sprake is van monomorfe erythrocyturie dienen patiënten verwezen te worden naar de uroloog. Bij

dysmorphe erythrocyturie (>40% dysmorphe erythrocyten bij ten minste 20 erythrocyten/ μ l) en/of aanwezigheid van erythrocyten cilinders, zeker in combinatie met eiwitverlies in de urine en/of hypertensie, is verwijzing naar de nefroloog dan wel een specialist met specifieke kennis van chronische nierschade geïndiceerd.

Glomerulaire hematurie is een onafhankelijke risicofactor voor het optreden van eindstadium nierinsufficiëntie [Peters, 2008]. Echter, een daling van de GFR wordt in het algemeen alleen gezien bij patiënten met hematurie en reeds bestaande nierschade of bij patiënten die tijdens follow-up proteïnurie ontwikkelen [Cohen, 2003; Peters, 2008]. Bij patiënten bij wie glomerulaire hematurie wordt gevonden, moet daarom nader onderzoek naar bijkomende risicofactoren voor nierschade (hoge bloeddruk, verhoogde albuminurie, verminderde nierfunctie) plaatsvinden. Patiënten met hematurie en verhoogde albuminurie of verminderde nierfunctie dienen verwezen te worden voor aanvullend onderzoek.

Zoeken en selecteren

Om een antwoord te krijgen op deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de KDIGO-richtlijn en is op basis van consensus een aanbeveling geformuleerd door de werkgroep [KDIGO, 2013].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348: 2330-8.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International* 2013; 3: S1-150.

Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. NHG, Utrecht, 2012.

<https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/cardiovasculair-risicomanagement>.

Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2. NHG, Utrecht, 2013.

<https://www.nhg.org/standaarden/samenvatting/diabetes-mellitus-type-2>.

Peters HP, Hilbrands LB, Wetzels JF. Glomerular haematuria: not so benign? *Neth J Med* 2008; 66: 231-3.

Beleid en behandeling bij chronische nierschade (CNS)

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Voorlichting aan patiënten over chronische nierschade en medicatiegebruik
- Zelfmanagement bij
- Leefstijl en dieetmaatregelen bij
- Eiwitbeperking bij
- Weging als cardiovasculaire risicofactor
- Medicamenteuze behandeling van Cardiovasculaire en renale risicofactoren
 - Hypertensie
 - Ernstig verhoogde albuminurie (NIV-module)
 - Diabetes mellitus
 - Dislipidemie
 - Secundaire preventie hart- en vaatziekten met trombocytenuremmers
- Medicamenteuze behandeling secundaire metabole gevolgen (NIV-module):
 - Hyperparathyreoïdie (NIV-module)
 - Verhoogd urinezuur (NIV-module)
 - Renale anemie (NIV-module)
 - Metabole acidose (NIV-module)
 - Hyperkaliëmie (NIV-module)
- Influenza- en pneumococcenvaccinatie chronische nierschade
- Obstructief slaap apneu syndroom chronische nierschade (NIV-module)
- Nierfunctievervangende behandeling op hogere leeftijd

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Voorlichting aan patiënten over chronische nierschade en medicatiegebruik

Uitgangsvraag

Hoe moeten patiënten worden voorgelicht over chronische nierschade en gevolgen daarvan met betrekking tot het medicatiegebruik?

Aanbeveling

Patiënten dienen ten minste geïnformeerd te worden over:

- medicatie (nieuwe medicatie en medicijnen die nierschade veroorzaken met speciale aandacht voor medicijnen die vrij verkrijgbaar zijn (zoals NSAID's), en wanneer dosisaanpassing nodig is (bijvoorbeeld bij vermindering van de nierfunctie en dreigende dehydratie).
- wettelijke verplichting van doorgeven van de nierfunctie door de arts aan de apotheker, het feit dat de patiënt daar toestemming voor moet geven, en de rol die de patiënt zelf heeft om ervoor te zorgen dat zijn zorgverleners op de hoogte zijn van de nierfunctie van de patiënt.

Zoeken en selecteren

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag heeft de werkgroep zich gebaseerd op eigen ervaringen en groepsdiscussie, gericht op consensus. Hierbij is gebruik gemaakt van reeds bestaand voorlichtingsmateriaal.

Overwegingen

De werkgroep vindt het belangrijk dat patiënten de juiste informatie krijgen over nieuwe medicatie en medicatie die nierschade veroorzaakt. Voorlichtingsmateriaal moet goed op elkaar afgestemd zijn. Voorlichtingsmateriaal is beschikbaar op www.thuisarts.nl en www.apotheek.nl. Ook de Nierstichting/Nierpatiënten Vereniging Nederland beschikt over actuele voorlichtingsfolders.

Het is wettelijk verplicht dat de zorgverlener die een recept uitschrijft bij een patiënt met CNS op het recept een eGFR-waarde vermeld bij een eGFR-waarde < 50 ml/min/1,73 m².

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Zelfmanagement bij chronische nierschade (CNS)

Uitgangsvraag

Op welke wijze kan zelfmanagement bij patiënten met chronische nierschade worden gestimuleerd?

Aanbeveling

De werkgroep adviseert bij patiënten met chronische nierschade gebruik te maken van de Zorgmodule Zelfmanagement voor ondersteuning van de patiënt bij zelfmanagement om het optreden van hart- en vaatziekten en progressief nierfunctieverlies te voorkomen.

Pas gedeelde besluitvorming toe wanneer een besluit moet worden genomen over het toepassen van zelfmanagement bij patiënten met chronische nierschade. Gebruik hiervoor bijvoorbeeld het drie fasen model van Elwyn of 3 goede vragen om tot een gezamenlijk besluit van zorgverlener(s) met de patiënt te komen.

Wanneer het besluit is genomen tot bijvoorbeeld het aanpassen van de leefstijl, hanteer dan de 5 A's om de patiënt met chronische nierschade te ondersteunen bij het uitvoeren van die aanpassingen of verwijs eventueel door naar andere professionele hulpverleners.

Daarnaast kunnen afspraken worden gemaakt over het beleid bij dreigende dehydratie. Arts en patiënt kunnen afspreken dat de patiënt zelfstandig tijdelijk medicatie vermindert of stopt in geval van braken en/of diarree.

Daarnaast kunnen afspraken gemaakt worden over zelfzorgmiddelen (bijv. pijnstilling).

Wees er alert op dat patiënten met een eGFR lager dan 45 ml/min/1,73 m² vaak al fysieke, sociale, maatschappelijke en psychologische klachten ervaren.

Zoeken en selecteren

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag is uitgegaan van de generieke module Zelfmanagement en de NHG-Zorgmodules Leefstijl, waarbij is gekeken in hoeverre deze toepasbaar is voor patiënten met CNS, en in hoeverre aanvullende aanbevelingen nodig zijn [NHG, 2015, CBO, 2014]. Achtergrondinformatie uit een NIVEL-rapport is daarbij eveneens gebruikt [NIVEL, 2015].

Overwegingen

Mensen met chronische ziekten hebben zelf een belangrijke rol in het dagelijks omgaan met hun ziekte(n), bijvoorbeeld door medicijnen te gebruiken, zelf hun bloedwaarden en bloeddruk te controleren en gezond te leven. Maar ook door samen met hun zorgverleners te bepalen welke behandeling het beste bij hen past of hoe ze de benodigde ondersteuning kunnen organiseren. Vaak zullen zij ook moeten leren omgaan met de onzekerheid die het leven met een chronische ziekte met zich meebrengt en de gevolgen ervan voor hun sociaal en maatschappelijk leven. Dit alles bij elkaar wordt zelfmanagement, of ook wel eigen regie, genoemd [NIVEL, 2015].

Het is belangrijk daarbij extra alert te zijn bij mensen met CNS. Uit recent Nederlands onderzoek bij mensen met een eGFR tussen 20 en 45 ml/min/1,73 m² bleek dat zij vaak al fysieke, sociale, maatschappelijke en psychologische klachten ervaren. Daaronder vallen met name vermoeidheid, de worsteling met de erkenning van hun klachten, problemen met het werk en de wens om hun ziekte te controleren. Over het algemeen ervaren deze mensen echter ook dat zorgverleners hun klachten en problemen niet voldoende serieus nemen [Schipper, 2016].

Hoge verwachtingen ten aanzien van het resultaat van zelfmanagement kunnen maar ten dele worden ingelost. Er is bewijs voor betere gezondheidsuitkomsten bij ondersteuning van zelfmanagement bij patiënten met diabetes mellitus, astma, COPD en hart- en vaatziekten. Met name interventies gericht op gedragsverandering laten hierbij een positief effect zien. Bij patiënten met hartfalen, astma of diabetes mellitus kan meer zelfmanagement de zorgconsumptie verminderen. Er is echter geen eenduidig bewijs voor de effectiviteit van zelfmanagement op de ervaren kwaliteit van zorg en de kwaliteit van leven. Dit is beperkt onderzocht. Er kan op basis van de huidige evidence geen uitspraak worden gedaan over de kosteneffectiviteit van zelfmanagement in het algemeen [NIVEL, 2015]. De effecten van zelfmanagement specifiek bij patiënten met CNS zijn niet onderzocht.

Om te komen tot een goed besluit rond zelfmanagement, bijvoorbeeld het wel of niet aanpassen van de leefstijl of het aanpakken van ervaren knelpunten in werk, studie of gezin, is gedeelde besluitvorming ('shared decision making' of 'Samen beslissen') een belangrijk uitgangspunt. Op deze manier wordt de patiënt actief betrokken bij diens eigen rol in de behandeling. Het driefasen model van Elwyn (2009) geeft daarbij een praktisch kader[1]: Het moet voor de patiënt allereerst duidelijk zijn dat er een keuze is, waarna de verschillende mogelijkheden, inclusief voor- en nadelen, aan de patiënt moeten worden uitgelegd. Vervolgens wordt nagegaan of de keuze haalbaar en toepasbaar is in het dagelijks leven. In overleg met de behandelaar kan de patiënt dan tot een besluit komen over het beleid. Indien een patiënt besluit tot aanpassing van het beleid, dan is het belangrijk daarbij na te gaan of professionele begeleiding gewenst is.

Volgens de module Zelfmanagement, een multidisciplinair ontwikkelde module die tot doel heeft zelfmanagement van mensen met een chronische aandoening te versterken door te beschrijven hoe dit binnen de zorgverlening ondersteund kan worden, kan zelfmanagement bij patiënten ondersteund worden door (5 A's):

- achterhalen: vraag de patiënt om ervaringen en behoeften te noemen;
- adviseren: verklaar deze ervaringen en behoeften en geef informatie op maat;
- afspreken: help bij het stellen van haalbare doelen en neem gezamenlijk besluiten;
- assisteren: help bij persoonlijke barrières en ga na of er behoefte is aan extra ondersteuning;
- arrangeren: maak samen een specifiek plan voor (vervolg)ondersteuning.

Patiënten hebben vaardigheden nodig om te kunnen participeren in zelfmanagement:

- probleemoplossend vermogen;
- besluitvaardigheid;
- inzet van hulpbronnen (bijv. lotgenoten/patiëntenverenigingen, informatiebronnen op internet en gemeentelijke voorzieningen);
- vormgeven aan de relatie met de zorgverlener (samenwerkingsrelatie);
- actievaardigheid;
- 'self tailoring' (gedrag aanpassen en flexibel inzetten vaardigheden).

Een integraal zorgplan kan faciliterend werken voor het zelfmanagement door de patiënt.

De Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN) geeft advies aan nierpatiënten bij problemen die zij in het dagelijks leven tegenkomen. De NVN doet dat op haar website, in brochures en met behulp van sociaal raadsliden die telefonisch vragen beantwoorden. Zij kunnen patiënten ook doorverwijzen naar andere instanties.

Zelfmanagement kan bij patiënten met chronische nierschade concreet gemaakt worden door advies te geven over het hanteren van medicatie bij dreigende dehydratie.

[1] Voor meer informatie over gedeelde besluitvorming, zie de richtlijn 'Nierfunctievervangende behandeling: wel of niet?'

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

CBO. Zorgmodule Zelfmanagement 1.0. CBO, 2014.

Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Zorgmodules Leefstijl. NHG, 2015.

NIVEL. Zelfmanagement door mensen met chronische ziekten. Kennissynthese van onderzoek en implementatie in Nederland. Utrecht, NIVEL: 2015.

Schipper K, Van der Borg WE, De Jong-Camerik J, Abma TA. Living with moderate to severe renal failure from the perspective of patients. BMC Nephrol 2016; DOI 10.1186/s12882-016-0263-1.

Leefstijl en dieetmaatregelen bij chronische nierschade (CNS)

Uitgangsvraag

Is er bewijs om bij patiënten met chronische nierschade een gezonde leefstijl na te streven (dat wil zeggen een gezond lichaamsgewicht, voldoende lichamelijke inspanning, stoppen met roken en zout te beperken), teneinde progressie van chronische nierschade te voorkomen?

Is specifiek bij patiënten met chronische nierschade bariatrische chirurgie te overwegen in geval van ernstige obesitas, teneinde progressie van chronische nierschade te voorkomen?

Aanbeveling

Patiënten met chronische nierschade moeten worden gestimuleerd om:

- een gezond lichaamsgewicht na te streven (d.w.z. BMI 18,5-24,9 kg/m²);
- lichamelijke inspanning te leveren in overeenstemming met de adviezen vanuit de Norm Gezond Bewegen;
- roken te stoppen;
- zoutinname te beperken tot maximaal 6 gram (keukenzout (natriumchloride)) per dag.

Voor voedingsadviezen wordt verwezen naar de Richtlijnen Goede Voeding van de Gezondheidsraad [Gezondheidsraad, 2015].

Een verminderde nierfunctie vormt geen contra-indicatie voor het uitvoeren van bariatrische chirurgie. Voor indicaties voor bariatrische chirurgie wordt verwezen naar de richtlijn morbide obesitas. Er is geen extra meerwaarde aangetoond bij patiënten met chronische nierschade, maar ook geen extra risico.

Conclusies

laag	Gewichtsverlies (door dieet of fysieke inspanning) bij patiënten met chronische nierschade is niet aantoonbaar van invloed op de nierfunctie. <i>Bolignano, 2013; Huffel, 2014</i>
laag	Roken door patiënten met chronische nierschade leidt waarschijnlijk tot progressie van de nierschade. Het staat echter niet evident vast dat stoppen met roken de nierfunctie van patiënten met chronische nierschade verbetert. <i>Elihimas, 2014; Johnson, 2004</i>
laag	Zoutbeperking door patiënten met chronische nierschade leidt waarschijnlijk niet tot een verbetering van de nierfunctie, maar mogelijk wel tot vermindering van de mate van albuminurie. <i>McMahon, 2015</i>

laag	De effectiviteit van bariatrische chirurgie bij patiënten met chronische nierschade en morbide obesitas op de nierfunctie is niet goed bekend; de resultaten van de verschillende onderzoeken variëren van afwezig tot gunstig. <i>Bolignano, 2013; Hou, 2013; Stephenson, 2013</i>
laag	Bariatrische chirurgie lijkt bij patiënten met chronische nierschade niet onveilig te zijn dan bij patiënten zonder chronische nierschade, wanneer gekeken wordt naar uitkomsten 30 dagen postoperatief. <i>Saleh, 2015</i>

Samenvatting literatuur

Gewichtsverlies (dieet en fysieke inspanning)

Van Huffel et al. publiceerden in 2014 een systematische review over dieetbeperkingen en inspanning voor patiënten met diabetes mellitus en CNS [Huffel, 2014]. In deze studie werden RCT's en observationele onderzoeken opgenomen met diverse interventies (bijv. 500 kcal reductie in calorieënintake, 3 maal per week 45 minuten training) bij patiënten met diabetes mellitus en CNS stadium 3-5. De geïnccludeerde studies waren van lage tot matige kwaliteit (bijv. door gebrek aan blindering en onduidelijkheden in randomisatie) en vanwege heterogene populaties en interventies was meta-analyse van de resultaten niet mogelijk. De systematische review kon op basis van de gegevens uit de individuele studies geen uitspraak doen over de relatie tussen gewichtsverlies en/of lichamelijke inspanning en mortaliteit en/of cardiovasculaire events. Een aantal van de geïnccludeerde studies geven wel resultaten op het gebied van nierfunctie. Zo wordt in één van de geïnccludeerde studies (*Morales et al, 2003 in Huffel, 2014*) onder 30 patiënten met een BMI > 27kg/m² een verschil van 11 ml/min/1,73 m² in eGFR gevonden tussen de interventie- en controlegroep, waarbij de interventiegroep een dieet volgde met 500 kcal reductie gedurende 5 maanden (p<0,05) De BMI was na deze interventie gemiddeld 31,6 kg/m² in de interventie- en 35 kg/m² in de controlegroep (p<0,05). Een hypocalorisch dieet (1410 kcal) gedurende 12 maanden werd prospectief onderzocht bij 24 patiënten met CNS, diabetes mellitus en obesitas, waarbij de eGFR met 12 ml/min/1,73m² (p=0,01) verbeterde en de BMI met 7,3 kg/m² afnam (*Solerte et al, 1989 in Huffel, 2014*). De auteurs geven hierbij aan dat dit waarschijnlijk te verklaren is door verminderde eiwitintake en spierafbraak. Een laatste onderzoek bestudeerde het effect van 4 maal per week een laagcalorisch dieet (740-940 kcal) bij patiënten met diabetische nefropathie met overgewicht (BMI gemiddeld 30,4 kg/m²), waarbij geen significant resultaat op de nierfunctie werd gevonden (*Saiti et al, 2005 in Huffel, 2014*). De duur van de interventie is hierbij niet weergegeven. De BMI van deze patiënten nam met gemiddeld 2,2 kg/m² af.

Bolignano et al. publiceerden in 2013 een systematische review over het effect van gewichtsvermindering op de nierfunctie bij obese patiënten met CNS [Bolignano, 2013]. In deze systematische review werden 31 randomized controlled trials en observationele onderzoeken geïnccludeerd, gericht op gewichtsvermindering, door middel van dieet, inspanning, medicatie en bariatrische chirurgie. Ook in deze systematische review konden geen data gepoold worden in een meta-analyse en ook hier waren de geïnccludeerde studies van lage tot matige kwaliteit. Ten opzichte van de review van Huffel et al. zijn aanvullende resultaten te melden. In een prospectief onderzoek onder 37 obese patiënten met CNS liet een dieet van 4 weken met 500 kcal vermindering een significante reductie van ernstig verhoogde albuminurie (p<0,001) en albuminurie (p=0,01) zien in de groep patiënten met diabetes mellitus (n=24); de grootte van het effect en de aanwezigheid van gewichtsverlies zijn niet weergegeven (*Vasquez et al, 1984 in Bolignano, 2013*). In een ander prospectief onderzoek onder 17 vrouwen

met micro-albuminurie en obesitas resulteerde een interventie van drie maanden met dieet en inspanning bij 8/17 vrouwen in normo-albuminurie (*Gilardini et al, 2010 in Bolignano, 2013*). Effect op de eGFR werd niet gevonden; de BMI nam significant af (grootte van het effect niet vermeld). Een derde prospectief onderzoek onder 63 obese patiënten met ernstig verhoogde albuminurie evalueerde het effect van 24 maanden dieet met 500 kcal reductie en aerobe inspanning gedurende 3 keer per week (*Shen et al, 2010 in Bolignano, 2013*). Na 6 maanden werd 35% reductie van ernstig verhoogde albuminurie en 8,3% reductie van de BMI gezien en na 24 maanden 51% respectievelijk 9,2% ($p < 0,00001$). Een randomized controlled trial onder 13 patiënten met CNS stadium 2-4 en obesitas en diabetes mellitus liet geen verschil in eGFR en lichaamsgewicht zien bij vergelijking van 18 weken 3 maal per week aerobe training met standaardzorg of met de situatie voor de training (*Leehey et al, 2009 in Bolignano, 2013*).

De systematische review van Sah et al. bleek bij bestudering van de fulltekst geen uitspraken te doen over renale en cardiovasculaire uitkomsten als effect van fysieke inspanning door patiënten met CNS [Sah, 2015]. Datzelfde geldt voor de systematische review van Heiwe et al. die zich met name richt op inspanningsvermogen [Heiwe, 2014], en die van Barcellos et al. die weliswaar als secundaire uitkomst kijkt naar progressie van CNS, maar hier eigenlijk geen uitspraak over doet [Barcellos, 2015]. De review van Painter et al. ten slotte bleek een narratieve in plaats van een systematische review te zijn [Painter, 2013]. Deze artikelen zijn daarom niet verder geanalyseerd.

Bariatrische chirurgie

In de eerder beschreven systematische review includeerden Bolignano et al. 7 prospectieve en 6 retrospectieve onderzoeken die het effect van bariatrische chirurgie evalueerden [Bolignano, 2013]. De chirurgische technieken varieerden tussen de onderzoeken (intestinal bypass, gastroplasty, bilio-pancreatic diversion, Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy). Patiënten in de onderzoeken hadden morbide obesitas (BMI gemiddeld 45-55 kg/m²). De resultaten konden vanwege heterogeniteit niet gepoold worden in een meta-analyse en de individuele onderzoeken kennen vanwege het observationele en deels retrospectieve design een behoorlijk risico op vertekening. De eGFR daalde in 6 studies, maar steeg in één. Ook met betrekking tot serum creatinine werden wisselende resultaten gevonden. De mate van albuminurie verminderde in 6 van de geïncludeerde studies en ernstig verhoogde albuminurie in 5 studies.

Na de studie van Bolignano et al. verscheen nog een aantal onderzoeken waarin het effect van bariatrische chirurgie bij patiënten met CNS werd onderzocht. In het onderzoek van Saleh et al. werd gekeken naar de veiligheid van bariatrische chirurgie gestratificeerd naar eGFR-klasse [Saleh, 2015]. Er is gebruik gemaakt van data van de American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, waarbij alle volwassen patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m² die een vorm van bariatrische chirurgie ondergingen, geïncludeerd zijn. Patiënten met een acute slechte gezondheid voor de ingreep werden geëxcludeerd. In de studie zijn 64.589 patiënten geïncludeerd (62% eGFR ≥ 90 , 32% eGFR 60-89,9, 5% eGFR 30-59,9 en 1% eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Eindpunten waren de morbiditeit (overall en major) en de mortaliteit 30 dagen postoperatief. De resultaten laten een trend zien naar meer complicaties bij ernstigere nierschade, maar deze bevindingen zijn niet statistisch significant na correctie voor hypertensie, diabetes mellitus, leeftijd en BMI. De auteurs concluderen dat gevorderde nierschade niet geassocieerd is met een verhoogd risico op postoperatieve complicatie na bariatrische chirurgie.

Hou et al. beschreven de resultaten van bariatrische chirurgie bij 233 patiënten een jaar na de ingreep (uit een cohort van 450 patiënten, van wie laboratoriumwaarden bekend waren voor de ingreep) [Hou, 2013]. Van deze patiënten had 17% CNS stadium 2 en 3% stadium 3 CNS voor chirurgie. De gemiddelde eGFR in de stadium-2-

groep steeg van 77 (sd: 17) naar 93 (sd: 20) ($p < 0,05$) ml/min/1,73 m² en in de stadium-3-groep van 50 (sd: 7) naar 67 (sd: 19) ml/min/1,73 m² ($p < 0,05$).

De retrospectieve studie van Stephenson et al. onderzocht de invloed van bariatrische chirurgie (laparoscopic gastric banding) bij patiënten met diabetes mellitus en micro- of macro-albuminurie op de mate van albuminurie [Stephenson, 2013]. In deze studie werden 23 patiënten geïnccludeerd, van wie 16 met micro-albuminurie en 7 met macro-albuminurie. 2/7 patiënten met macro-albuminurie had 36 maanden na bariatrische chirurgie normo-albuminurie en 2/7 had micro-albuminurie. Bij 3/7 persisteerde de macro-albuminurie. Bij de patiënten met micro-albuminurie voorafgaand aan de chirurgie had na 36 maanden 9/16 normo-albuminurie, 6/16 microalbuminurie en 1/16 macro-albuminurie.

In het onderzoek van Amor et al. is gekeken naar de invloed van bariatrische chirurgie op de mate van albuminurie, maar hierbij is in de resultaten geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder CNS bij baseline (27% had $ACR \geq 30$ mg/g, gemiddelde ACR bij baseline 55,05 (sd 139,1), zodat de resultaten van deze studie niet kunnen worden gebruikt voor deze richtlijn [Amor, 2013]. Datzelfde geldt voor de studie van Fenske et al., die een prospectief onderzoek hebben gedaan naar de effecten van bariatrische chirurgie op de nierfunctie en de bloeddruk [Fenske, 2013], die van Ruiz-Tovar et al. uit 2015 over gastrectomie bij patiënten met morbide obesitas ouder dan 40 jaar [Ruiz-Tovar, 2015], en die van Jose et al. over het effect van biliopancreatic diversion chirurgie op de nierfunctie [Jose, 2013]. Het onderzoek van Tham et al. bleek bij bestudering van de fulltekst een narratieve review te zijn en wordt hier niet verder besproken.

Stoppen met roken

Elihimas et al. onderzochten de relatie tussen roken en CNS in een systematische review uit 2014 [Elihimas, 2014]. In deze review zijn 5 patiënt-controle onderzoeken en 7 cohortonderzoeken geïnccludeerd. Zes van de geïnccludeerde studies laten een relatie zien tussen roken en progressie van CNS. Vijf van de geïnccludeerde studies laten een dosis-effectrelatie zien tussen roken en de progressie van CNS. In de review zijn geen studies opgenomen die het effect van stoppen met roken bij patiënten met nierschade evalueren.

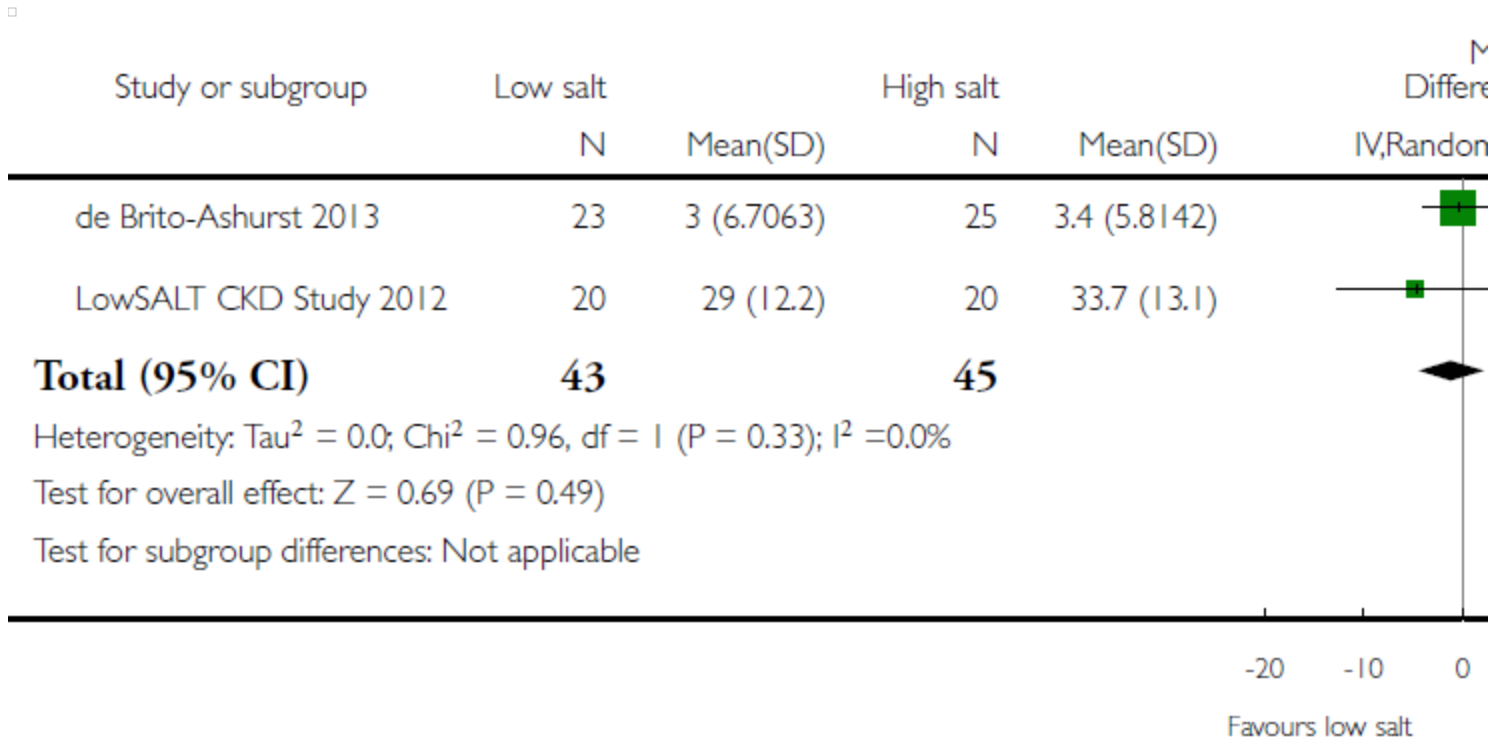
Clase beschreef de evidence rondom diverse medicamenteuze en leefstijlinterventies bij patiënten met CNS [Clase, 2011]. Uit deze systematische review blijkt dat er geen randomized controlled trials zijn die het effect van stoppen met roken bij patiënten met CNS onderzocht hebben.

Johnson komt in een systematische review in 2004 tot dezelfde conclusie, maar beschrijft wel een patiënt-controle onderzoek dat laat zien dat (huidig) roken een onafhankelijke risicofactor is voor ernstig verhoogde albuminurie en afname van de nierfunctie [Johnson, 2004] (*Bleyer et al, 2000 in Johnson, 2004*). Uit dezelfde studie bleek dat ex-rokers dit verhoogde risico niet hadden, wat suggereert dat stoppen met roken geassocieerd zou zijn met een verminderd risico op progressie van nierschade. Uit een andere studie in deze review kwam naar voren dat stoppen met roken geassocieerd is met een vermindering van albumine-excretie en progressie van nierschade bij patiënten met diabetes mellitus (*Sawicki et al, 1994 in Johnson, 2004*).

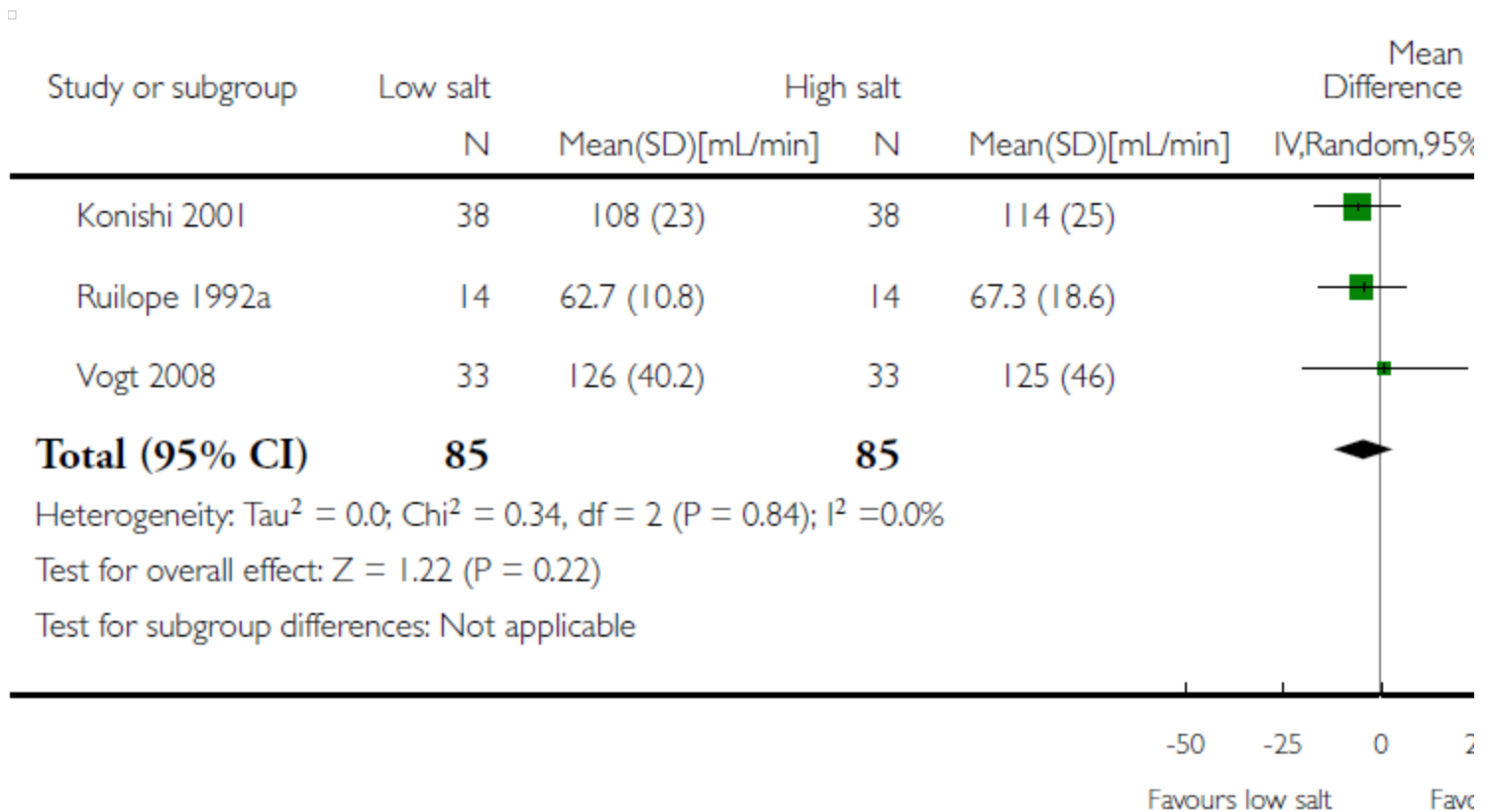
Zoutbeperking

In 2015 verscheen een Cochrane systematische review over gewijzigde zoutintake bij patiënten met CNS [McMahon, 2015]. In deze prima opgezette systematische review werden 8 randomized controlled trials geïnccludeerd. De onderliggende studies waren van wisselende kwaliteit, vanwege bijvoorbeeld problemen met randomisatie en blinding. Ook was er sprake van heterogeniteit in populatie en interventies en waren de

studies vaak van relatief korte duur. In de review zijn diverse (vooraf vastgestelde) uitkomstmaten bestudeerd; voor deze richtlijn is met name gekeken naar de eGFR en endogene creatinineklaring op basis van de 24-uurs urine. De resultaten, bij een beperkt aantal patiënten, zijn weergegeven in onderstaande figuren.



Figuur 1. Meta-analyse van zoutbeperking versus normale zoutintake en het effect op de eGFR (ml/min/1,73 m²)



Figuur 2. Meta-analyse van zoutbeperking versus normale zoutintake en het effect op de creatinineklaring (ml/min)

Beide vergelijkingen laten geen statistisch significant effect zien. In de review zijn geen gepoolde resultaten opgenomen voor wat betreft vermindering van albuminurie, maar de auteurs beschrijven dat de geïncludeerde studies reductie van albuminurie laten zien bij zoutrestrictie.

Het onderzoek van Ash et al., een systematische review over voedingsadviezen bij patiënten met CNS, rapporteerde geen effecten van zoutrestrictie op renale uitkomstmaten [Ash, 2014].

Zoeken en selecteren

Voor een antwoord op deze uitgangsvragen is op twee manieren naar literatuur gezocht. Voor de leefstijladviezen is op 8 februari 2016 naar literatuur gezocht in PubMed. Dit leverde 82 abstracts op. Aanvullend is gezocht naar literatuur over stoppen met roken bij patiënten met CNS op 19 februari 2016. Dit leverde 42 abstracts op. Voor de vraag rondom bariatrische chirurgie is op 8 februari 2016 gezocht in Medline (*zie de literatuursearches bij de zoekverantwoording*). Dit leverde (ontdubbeld) 229 abstracts op. Deze abstracts zijn op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en op research design (systematische reviews) geselecteerd, wat resulteerde in 16 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld. Voor het onderwerp bariatrische chirurgie is naar aanvullende evidence gezocht, verschenen na de laatste systematische review. De evidence is volgens de principes van de GRADE methodiek beoordeeld.

Overwegingen

De kwaliteit van het bewijs is laag en de effecten zijn niet bewezen of beperkt. Desalniettemin zijn er goede argumenten die pleiten voor een gezonde leefstijl, bijvoorbeeld met betrekking tot algeheel welbevinden, cardiovasculaire en pulmonale effecten. Ook lijkt roken te zijn geassocieerd met progressie van nierschade.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Amor A, Jimenez A, Moizé V, Ibarzabal A, Flores L, Lacy AM, Vidal J. Weight loss independently predicts urinary albumin excretion normalization in morbidly obese type 2 diabetic patients undergoing bariatric surgery. *Surg Endosc* 2013; 27: 2046-51.

Ash S, Campbell KL, Bogard J, Millichamp A. Nutrition prescription to achieve positive outcomes in chronic kidney disease: a systematic review. *Nutrients* 2014; 6: 416-51.

Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J* 2015; 8: 753-65.

Bolignano D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: iv82-98.

Clase C. Renal failure (chronic). *Clin Evid* 2011; 05: 2004

- Elihimas UF, Elihimas, HCdS, Lemos VM, Albuquerque Leao M de, Barros de Oliveria S MP, Tenorio de Franca EE, et al. Smoking as a risk factor for chronic kidney disease: systematic review. *J Bras Nefrol* 2014; 36:519-28.
- Fenske WK, Dubb S, Bueter M, Seyfried F, Patel K, Tam FWK, et al. Effect of bariatric surgery-induced weight loss on renal and systemic inflammation and blood pressure: a 12-month prospective study. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9: 559-68.
- Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/24.
- Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 383-93.
- Hou C-C, Shyu R-S, Lee W-J, Ser K-H, Lee Y-C, Chen S-C. Improved renal function 12 months after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9: 202-6.
- Huffel L van, Tomson CRV, Ruige J, Nistor I, Biesen W van, Bolignano D. Dietary restriction and exercise for diabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review. *PLOS One* 2014; 9: e113667.
- Johnson DW. Evidence-based guide to slowing the progression of early renal insufficiency. *Int Med J* 2004; 34: 50-7
- Jose B, Ford S, Super P, Thomas GN, Dasgupta I, Taheri S. The effect of biliopancreatic diversion surgery on renal function a retrospective study. *Obes Surg* 2013; 23: 634-7.
- McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane Data-base of Systematic Reviews* 2015, Issue 2. Art. No.: CD010070. DOI: 10.1002/14651858.CD010070.pub2.
- Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. NHG, 2011.
- Painter P, Roshanravan B. The association of physical activity and physical function with clinical outcomes in adults with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 615-23.
- Ruiz-Tovar J, Giner L, Sarro-Sobrin F, Alsina ME, Paz Marco M, Craver L. Laparoscopic sleeve gastrectomy prevents the deterioration of renal function in morbidly obese patients over 40 years. *Obes Surg* 2015; 25: 796-9.
- Sah SK, Siddiqui MA, Darain H. Effect of progressive resistive exercise training in improving mobility and functional ability of middle adulthood patients with chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015; 26: 912-23.
- Saleh F, Kim SJ, Okrainec A, Jackson TD. Bariatric surgery in patients with reduced kidney function: an analysis of short-term outcomes. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11: 828-35.
- Stephenson DT, Jandeleit-Dahm K, Balkau B, Cohen N. Improvement in albuminuria in patients with type 2 diabetes after laparoscopic adjustable gastric banding. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 514-9.
- Tham JC, Le Roux CW, Docherty NG. Cardiovascular, renal and overall health outcomes after bariatric surgery. *Curr Cardiol Rep* 2015; 17: 34.

Eiwitbeperking bij chronische nierschade (CNS)

Uitgangsvraag

Eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag wordt geadviseerd in geval van eGFR <30 ml/min/1,73m². Moet een dergelijke dieetinterventie niet al geadviseerd worden in geval van patiënten met chronische nierschade met een eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m², met name indien zij ook verhoogde albuminurie hebben?

Aanbeveling

Eiwitbeperking van 0,8g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag wordt niet aanbevolen voor patiënten met chronische nierschade en een eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag wordt, conform eerdere richtlijnen, wel aanbevolen voor patiënten met chronische nierschade en eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

Conclusies

matig	Meta-analyses over het effect op achteruitgang van nierfunctie laten geen statistisch significant en klinisch relevant voordeel zien van het beperken van de eiwitintake van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag bij patiënten met chronische nierschade met eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m ² , ook niet bij patiënten met verhoogde albuminurie. <i>Nezu, 2013; Rughooputh, 2015, Fouque, 2009</i>
-------	---

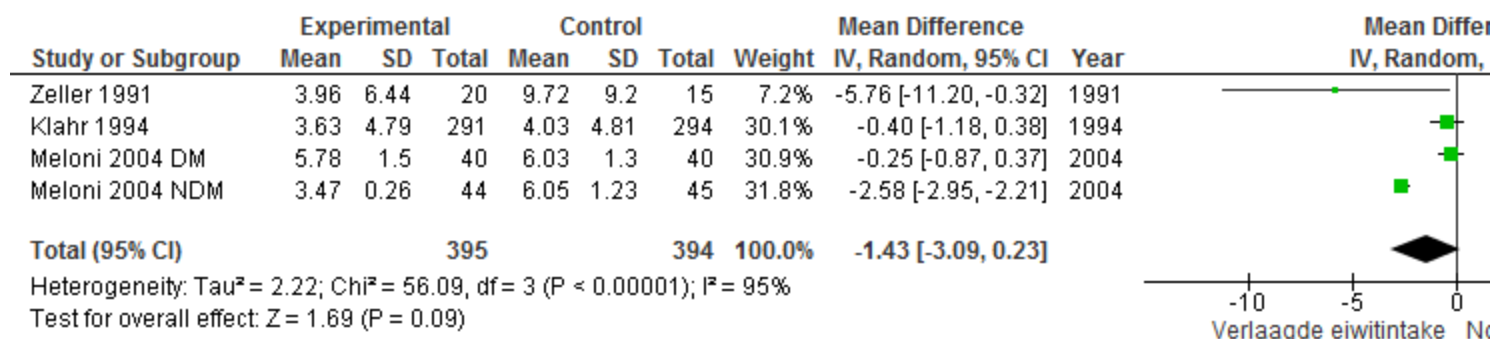
Samenvatting literatuur

Het artikel van Kopple bleek bij bestudering van de volledige tekst in plaats van het abstract geen origineel onderzoek te beschrijven, maar een editorial te zijn en is daarom alsnog geëxcludeerd [Kopple, 2008]. Het artikel van Kaysen et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst in plaats van het abstract een narratieve in plaats van een systematische review te beschrijven en is daarom alsnog geëxcludeerd [Kaysen, 2013]. Rughooputh et al. publiceerden een systematische review van randomised controlled trials (RCT's), inclusief meta-analyse, over het effect van eiwitbeperking op de nierfunctie (eGFR) bij patiënten met CNS [Rughooputh, 2015]. In deze review werden trials geïnccludeerd met een studieduur van 12 maanden (om permanente wijzigingen in de eGFR te kunnen aantonen). Inclusie van trials liep tot september 2014. De literatuursearch voor deze richtlijn leverde geen aanvullende trials op na die publicatiedatum. In de review werden 14 RCT's geïnccludeerd, gepubliceerd tussen 1989 en 2013, met in totaal 1965 patiënten. De systematische review, inclusief meta-analyse, is goed uitgevoerd; in de onderliggende studies is enig risico op bias geconstateerd met name ten aanzien van allocation concealment, maar het overall risico op bias wordt laag geschat. In de review is een subgroepanalyse gemaakt voor patiënten met een eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² (gebaseerd op de gemiddelde baseline eGFR van de studie). In deze subgroepanalyse werden de resultaten van 8 studies, met in totaal 618 patiënten, betrokken. De geplande eiwitintake in de interventiegroepen bedroeg hierbij over het algemeen 0,6-0,8 g/kg/dag en in de controlegroepen 1,0-1,2 g/kg/dag. De werkelijke eiwitintake (gemeten met

urine-analyse) bedroeg in de interventiegroepen 0,8-1,1 g/kg/dag en in de controlegroepen 1,0-1,1g/kg/dag. Er werd een effect van lage eiwitintake op de eGFR gevonden van -0,35 ml/min/1,73m² per jaar. Het 95% betrouwbaarheidsinterval was -1,40 tot 0,70; dit effect was niet statistisch significant.

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn werd een nieuwe meta-analyse gedaan van de studies met een gemiddelde baseline eGFR tussen 30 en 60 ml/min/1,73m². Hierin werden 4 studies uit de review van Rughooputh et al. geïncludeerd, met in totaal 789 patiënten. De geplande eiwitintake in de interventiegroepen bedroeg hierbij over het algemeen 0,6-0,8 g/kg/dag en in de controlegroepen 1,0-1,3 g/kg/dag. De werkelijke eiwitintake (gemeten met urine-analyse) bedroeg in de interventiegroepen 0,7-0,9 g/kg/dag en in de controlegroepen 1,1-1,5g/kg/dag. Bij patiënten met een gemiddelde baseline eGFR tussen 30 en 60 ml/min/1,73m² was de achteruitgang in nierfunctie in de groep met verlaagde eiwitintake 1,43 ml/min/1,73m² per jaar gunstiger dan in de groep met normale eiwitintake (gedurende follow-up van 12 tot 35 maanden). Het 95% betrouwbaarheidsinterval liep van -3,09 tot 0,23; het verschil was niet statistisch significant (zie figuur 1). In de in de meta-analyse geïncludeerde studies van Zeller et al. en de beide studies van Meloni et al. hadden de patiënten naast een verlaagde nierfunctie ook ernstig verhoogde albumine excretie (gemiddeld respectievelijk 3625, 2500 en 1999 mg/24 uur). In de studie van Klahr et al. staat dit niet vermeld. Exclusie van de studie van Klahr uit de meta-analyse levert een gemiddeld verschil op tussen verlaagde eiwitintake en normale eiwitintake van 1,93 ml/min/1,73 m² (95% BI: -4,09 tot 0,22; niet significant).

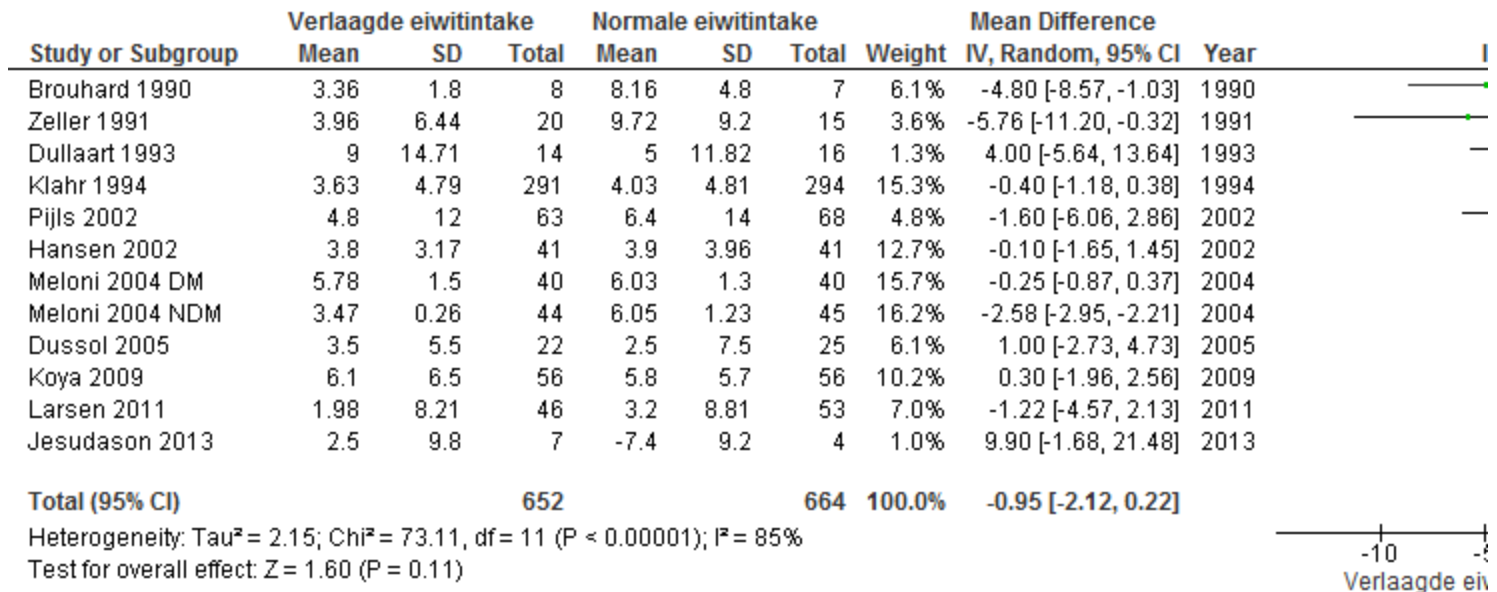
□



Figuur 1. Meta-analyse verlaagde versus normale eiwitintake bij patiënten met gemiddelde eGFR 30-60 ml/min/1,73m²

Ook werd een nieuwe meta-analyse uitgevoerd, waarbij beide bovenstaande groepen zijn gecombineerd. Bij patiënten met een gemiddelde baseline eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m² was de achteruitgang in nierfunctie in de groep met verlaagde eiwitintake 0,95 ml/min/1,73m² per jaar gunstiger dan in de groep met normale eiwitintake (gedurende follow-up van 12 tot 60 maanden). Het 95% betrouwbaarheidsinterval liep van -2,12 tot 0,22; het verschil was niet statistisch significant (zie figuur 2).

□



Figuur 2. Meta-analyse verlaagde versus normale eiwitintake bij patiënten met gemiddelde eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m²

Nezu et al. voerden eveneens een systematische review, met meta-analyse, uit omtrent het effect van een dieet met weinig eiwit op de nierfunctie, bij patiënten met diabetische nefropathie [Nezu, 2013]. De in deze studie geïncludeerde RCT's vertonen grote overeenkomsten met die van Rughooputh et al., waarbij studies onder patiënten zonder diabetische nefropathie uiteraard niet zijn geïncludeerd, en een 4-tal studies met een looptijd van 3-6 maanden wel. De auteurs van deze studie vonden een statistisch significant resultaat van een eiwitbeperkt dieet op de eGFR (gemiddeld verschil 5,82 (95% BI: 2,30-9,33)). Het verschil met de studie van Rughooputh is geheel te verklaren door de inclusie van de studies met een looptijd korter dan 1 jaar. Vanwege het gegeven dat het effect van eiwitbeperking pas consequenties heeft na langdurige toepassing, is besloten de resultaten van het onderzoek van Nezu et al. niet separaat mee te nemen. De Cochrane systematische review van Robertson et al. over eiwitrestrictie bij patiënten met diabetes mellitus en nierschade bevatte geen andere RCT's dan die van Nezu et al. en Rughooputh et al. en richtte zich ook niet op andere uitkomstmaten [Robertson, 2007]. Deze review is daarom ook niet verder geanalyseerd.

Met de studies in de review van Nezu et al. is een meta-analyse gedaan voor de subpopulatie van patiënten met eGFR 30-60 ml/min/1,73 m² en verhoogde albuminurie. Hierin werden drie studies geïncludeerd met in totaal 90 patiënten. De studieduur varieerde van 4 tot 24 maanden. Als uitkomstmaat werd gekeken naar het effect op ernstig verhoogde albuminurie. Het gestandaardiseerd gemiddeld verschil bedroeg -0,28 (95% BI -0,71 tot 0,16; niet significant), zie *figuur 3*.

□

Study or Subgroup	Verlaagde eiwitintake			Normale eiwitintake			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95%
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		
Brouhard, 1990	-407	296.6	8	1,055	1,915.4	7	15.2%	-1.04 [-2.15, 0.1]
Dussol 2005 - ernstig verhoogde albuminurie	170	839.6	3	210	615.2	3	7.3%	-0.04 [-1.64, 1.56]
Dussol 2005 - matig verhoogde albuminurie	156	486	19	114	364	22	45.9%	0.10 [-0.52, 0.72]
Velaquez 2008 - ernstig verhoogde albuminurie	170	839.6	3	210	615.2	3	7.3%	-0.04 [-1.64, 1.56]
Velaquez 2008 - matig verhoogde albuminurie	1.4	34.6	10	34.12	57.4	12	24.2%	-0.65 [-1.51, 0.21]
Total (95% CI)			43			47	100.0%	-0.28 [-0.71, 0.15]
Heterogeneity: Tau ² = 0.01; Chi ² = 4.15, df = 4 (P = 0.39); I ² = 4%								
Test for overall effect: Z = 1.25 (P = 0.21)								

Figuur 3. Meta-analyse verlaagde versus normale eiwitintake bij patiënten met gemiddelde eGFR 30-60 ml/min/1,73m² en verhoogde albuminurie; uitkomst: effect op ernstig verhoogde albuminurie

Fouque et al. schreven een Cochrane systematische review waarin zij het effect van een eiwitbeperkt dieet op het vertragen van de tijd tot nierfunctievervangende therapie onderzochten [Fouque, 2009]. In deze review includeerden zij 10 studies met in totaal 2000 patiënten, van wie er 1002 een eiwitbeperkt dieet volgden. Patiënten hadden matige tot ernstige nierschade en werden ten minste één jaar gevolgd, waarbij werd gekeken naar eindstadium nierfalen (gedefinieerd als noodzaak tot starten van dialyse, niertransplantatie of mortaliteit). Het relatieve risico op nierfalen was 0,68 (95% BI: 0,55-0,84) bij het volgen van een eiwitbeperkt dieet. De NNT om bij één patiënt nierfalen te voorkomen was 2-56 bij het gedurende een jaar volgen van een eiwitbeperkt dieet. Op basis van de beschikbare data uit de geïncludeerde studies kon hierbij geen onderscheid gemaakt worden in stadia van CNS, of aanwezigheid van verhoogde albuminurie.

De kwaliteit van het gevonden bewijs is matig, vanwege enige beperkingen in de opzet van de onderliggende onderzoeken (allocation concealment) en omdat de gemiddelde eiwitintake in de interventiegroep van een enkele geïncludeerde studie hoger was dan 0,8 g/kg (zie de GRADE profile onder aanverwante producten).

Zoeken en selecteren

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 12 februari 2016 naar literatuur gezocht in Medline (zie de zoekverantwoording). Dit leverde (ontdubbeld) 133 abstracts op. Deze abstracts zijn op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en research design (systematische reviews) geselecteerd, wat resulteerde in 5 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld. Na beoordeling door experts in de werkgroep werd een extra systematische review toegevoegd. Deze review was niet eerder geselecteerd, vanwege de beschikbaarheid van recentere reviews, maar bleek toch belangrijke informatie over patiëntrelevante uitkomsten te bevatten.

Overwegingen

De kwaliteit van het bewijs is matig; voor een deel is dit te wijten aan een wat hogere eiwitintake dan gepland in een interventiegroep. Het is mogelijk dat strikte toepassing van het eiwitbeperkte dieet tot 0,8 g/kg wel tot statistisch significante verschillen zou leiden. Overigens is het dan de vraag of dit statistisch significante verschil ook een klinisch relevant verschil zou betekenen.

Naast mogelijke voordelen van een eiwitbeperkt dieet op de nierfunctie en cardiovasculaire of renale eindpunten, gaat deze interventie ook gepaard met nadelen. Het volgen van een strikt eiwitbeperkt dieet vereist waarschijnlijk aanpassingen in het dagelijks leven van de patiënt, ten aanzien van consumptie. Dit kan invloed

hebben op de door de patiënt ervaren kwaliteit van leven. Bovendien bestaat bij het volgen van een eiwitbeperkt dieet het gevaar van een slechtere voedingstoestand door te weinig calorieënnintake, met name bij oudere patiënten.

Voor begeleiding bij een eiwitbeperkt dieet en het voorkomen van een slechte voedingstoestand is een dieetbehandeling door een diëtist (nierziekten) aangewezen. Daarnaast is eiwitbeperking niet zinvol bij patiënten met een beperkte levensverwachting.

De werkgroep vindt het verstandig een hoge eiwitinname (> 1,3 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag) te vermijden bij patiënten met CNS.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub3

Kaysen GA, Odabaei G. Dietary protein restriction and preservation of kidney function in chronic kidney disease. Blood Purif 2013; 35: 22-5.

Kopple JD. Do low-protein diets retard the loss of kidney function in patients with diabetic nephropathy? Am J Clin Nutr 2008; 88: 593-4.

Nezu U, Kaminaya H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2013; 3: e002934.

Robertson LM, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. Cochrane database of systematic reviews 2007, issue 4. Art. No.: CD002181. DOI: 10.1002/14651858.CD002181.pub2.

Rughooputh MS, Zeng R, Yao Y. Protein diet restriction slows chronic kidney disease progression in non-diabetic and in type 1 diabetic patients, but not in type 2 diabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials using glomerular filtration rate as a surrogate. PLOS One 2015; 10: e0145505.

Weging chronische nierschade (CNS) als cardiovasculaire risicofactor

Uitgangsvraag

Chronische nierschade draagt bij aan een verhoging van het cardiovasculaire risico. Op welke wijze dient dit gewogen te worden bij de risico-inschatting?

Aanbeveling

Het cardiovasculair risico van patiënten met chronische nierschade is verhoogd, vergelijkbaar met patiënten met diabetes mellitus, en dient als zodanig gekwantificeerd te worden:

- Chronische nierschade categorie rood en oranje in de CNS stadiërings- en risicotabel: Deze categorie patiënten moet worden beschouwd als hebbende een **(zeer) hoog cardiovasculair risico**. Leefstijladviezen worden aanbevolen. Daarnaast wordt bij deze patiënten medicamenteuze behandeling aanbevolen conform de adviezen in de richtlijnen cardiovasculair risicomanagement om zo het cardiovasculair risico te verlagen.
- Chronische nierschade categorie geel in CNS stadiërings- en risicotabel: Deze categorie patiënten moet worden beschouwd als hebbende een **matig verhoogd cardiovasculair risico**. Leefstijladviezen worden aanbevolen. Bij de schatting van het cardiovasculaire risico dient bij deze patiënten gecorrigeerd te worden voor de aanwezigheid van chronische nierschade. De wijze waarop gecorrigeerd dient te worden, wordt uitgewerkt in de nieuwe CVRM-richtlijnen.

Deze aanbeveling wordt geactualiseerd bij verschijnen van de nieuwe richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement.

Inleiding

CNS is een belangrijke risicofactor voor cardiovasculaire schade. De grootte van het absolute risico op cardiovasculaire eindpunten in verschillende stadia van CNS is niet precies bekend. De Europese richtlijn voor Cardiovasculair Risicomanagement noemt CNS als onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire schade [ESC, 2016].

Conclusies

- Verlaagde eGFR en/of verhoogde albuminurie zijn zowel in de algemene populatie, als bij populaties met een hoog risico op chronische nierschade en cardiovasculaire morbiditeit, onafhankelijke risicofactoren voor cardiovasculaire en totale mortaliteit en voor progressie van chronische nierschade, acuut nierfalen en eindstadium nierfalen.
- De combinatie van (verlaagde) eGFR en (verhoogde) albumine/creatinine ratio in de urine is bij patiënten met chronische nierschade een betere voorspeller van cardiovasculaire uitkomsten dan afzonderlijke traditionele beïnvloedbare risicofactoren.
- De verhoging van het risico op cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met chronische nierschade is ten minste vergelijkbaar met die van patiënten met diabetes mellitus.

Samenvatting literatuur

In een meta-analyse van het Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium uit 2010 is de relatie tussen de eGFR en albuminurie met totale en cardiovasculaire mortaliteit in de algemene populatie onderzocht [Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, 2010]. In dit onderzoek werden 21 studies met ten minste 1000 deelnemers geïnccludeerd (totaal: 1.234.182). Bij een verlaagde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1,73m²) en/of verhoogde albuminurie was het risico op overlijden verhoogd; dat geldt zowel voor de totale als voor de cardiovasculaire mortaliteit (zie tabel 1). Deze relatie werd gevonden, waarbij gecorrigeerd is voor leeftijd, etnische origine, geslacht, cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis, systolische bloeddruk, diabetes, roken en totale cholesterol concentratie.

Tabel 1

Gansevoort et al. onderzochten in een meta-analyse het risico van verlaagde nierfunctie en verhoogde albuminurie op nierschade [Gansevoort, 2011]. In deze studie werden 9 prospectieve cohortonderzoeken onder de algemene bevolking geïnccludeerd (totaal 845.125 personen) en 8 prospectieve cohortonderzoeken met hoog-risico patiënten (totaal 173.892 personen). Als uitkomstmaten werd gekeken naar eindstadium nierfalen (nierfunctievervangende behandeling of mortaliteit vanwege nierschade), acuut nierfalen en progressie van CNS (gemiddelde daling eGFR van ten minste 2,5 ml/min/1,73 m² per jaar in combinatie met eGFR <45 ml/min/1,73 m²). Een lagere eGFR bleek geassocieerd met een hoger risico op eindstadium nierfalen in de algemene populatie: de hazard ratios (en 95% BI) bij een eGFR van 60, 45 en 15 ml/min/1,73 m² waren 3,69 (2,36-5,76), 29,3 (19,5-44,1) en 454,9 (112,4-1840,2), vergeleken met een normale nierfunctie. Vergelijkbare resultaten werden gezien in de relatie tussen de albumine/creatinine ratio en het optreden van eindstadium nierfalen: vergeleken met een albumine/creatinine ratio van 5 mg/g was de hazard ratio (en 95% BI) verhoogd bij 30 (4,87; 2,30-10,3), 300 (13,4; 5,49-32,7) en 1000 mg/g (28,4; 14,9-54,2). Combinatie van een verlaagde eGFR en een verhoogde albumine/creatinine ratio (of positieve urine dipstick) was geassocieerd met een sterk verhoogde kans op eindstadium nierfalen, acuut nierfalen en progressie van nierschade (zie tabel 2). In deze associaties is gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, cardiovasculaire risicofactoren.

Tabel 2

Van der Velde et al. onderzochten de relatie tussen nierfunctie en albuminurie met totale en cardiovasculaire mortaliteit in een meta-analyse van cohortonderzoeken onder populaties met een hoog risico [Velde, 2011]. In dit onderzoek werden 10 prospectieve cohortonderzoeken met ten minste 1000 deelnemers geïnccludeerd (totaal 266.975 personen). Patiënten in deze studies hadden een verhoogd risico op CNS, vanwege hypertensie, diabetes mellitus of cardiovasculaire aandoeningen. Vergeleken met een normale nierfunctie en normale albumine/creatinine ratio was er een verhoogd risico op mortaliteit (zowel totaal als cardiovasculair) bij patiënten met een verlaagde nierfunctie en/of verhoogde albuminurie, waarbij gecorrigeerd werd voor albuminurie respectievelijk eGFR en cardiovasculaire risicofactoren (zie tabel 3).

Tabel 3

Matsushita et al. voerden een meta-analyse uit met individuele patiëntgegevens om de toegevoegde waarde van eGFR en albuminurie in het voorspellen van cardiovasculaire uitkomsten te onderzoeken [Matsushita, 2015]. In dit onderzoek werden gegevens van 637.315 patiënten uit 24 prospectieve cohortstudies geïnccludeerd. Er

werd gekeken naar de uitkomstmaten cardiovasculaire mortaliteit (sterfte vanwege myocardinfarct, beroerte, hartfalen of acute hartdood), coronaire hartziekten (myocardinfarct, fatale coronaire hartziekten, coronaire revascularisatie), beroerte (ischemische en hemorragisch) en hartfalen (hospitalisatie en sterfte). Patiënten in de cohortonderzoeken hadden geen cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis. De gemiddelde follow-up was 8,9 jaar (sd 4,6). Uit deze studie bleek dat het toevoegen van eGFR en albumine/creatinine ratio aan 'traditionele' risicofactoren een betere voorspelling gaf van cardiovasculaire uitkomsten in de algemene populatie. Met name de albumine/creatinine ratio bleek hierbij discriminerend. Het toevoegen van deze renale waarden bleek bovendien vooral onderscheidend te zijn wanneer naar de uitkomsten cardiovasculaire mortaliteit en hartfalen werd gekeken, en minder onderscheidend voor de uitkomsten coronaire hartziekten en beroerte. Vooral bij patiënten met diabetes mellitus of hypertensie was het toevoegen van eGFR en de albumine/creatinine ratio aan het prognostische model zinvol, maar ook bij patiënten zonder deze aandoeningen bleek de albumine/creatinine ratio waardevol wanneer gekeken werd naar de uitkomsten cardiovasculaire mortaliteit en hartfalen. Bij patiënten met CNS bleek de combinatie van eGFR en albumine/creatinine ratio een betere voorspeller van het cardiovasculaire risico dan elke andere (beïnvloedbare) 'traditionele' risicofactor.

Het risico op coronaire hartziekten bij patiënten met CNS is onderzocht en vergeleken met datzelfde risico bij patiënten met diabetes mellitus in een cohortstudie van Tonelli et al [Tonelli, 2012]. In dit onderzoek werden 1.268.029 mensen geïnccludeerd van wie 1% met een myocardinfarct in het ziekenhuis werd opgenomen. Bij patiënten zonder myocardinfarct in de voorgeschiedenis was het risico op een myocardinfarct bij patiënten met CNS (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) hoger (6,9 per 1000 persoonsjaren; 95% BI: 6,6-7,2) dan bij patiënten met diabetes mellitus (5,4 per 1000 persoonsjaren; 95% BI: 5,2-5,7; p < 0,0001). Na correctie voor versturende variabelen is het risico op mortaliteit bij patiënten met diabetes mellitus vergelijkbaar met dat bij patiënten met CNS.

Zoeken en selecteren

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van beschikbare systematische reviews en is afstemming gezocht met de richtlijnwerkgroep die de multidisciplinaire richtlijn en NHG-Standaard Cardiovasculair Risicomanagement (CVRM) herzielt. De richtlijnwerkgroep die zich bezighoudt met de herziening van de Nederlandse CVRM-richtlijnen gaat bij de herziening uit van de recent gepubliceerde Europese richtlijnen voor preventie van cardiovasculaire aandoeningen [ESC, 2016].

Overwegingen

Door een mondiaal kwaliteitsinitiatief (KDIGO; Kidney Disease Improving Global Outcomes) is een richtlijn gemaakt voor diagnose en classificatie van CNS [KDIGO, 2013]. Aangezien verminderde (e)GFR en toegenomen albuminurie de meest voorkomende renale afwijkingen zijn en beide in meta-analyses onafhankelijk sterk geassocieerd bleken met het risico op optreden van mortaliteit, cardiovasculaire eindpunten, progressieve nierfunctie achteruitgang, acute nierinsufficiëntie en terminaal nierfalen, [Matsushita, 2010; Gansevoort, 2011; Astor, 2011; van der Velde, 2011] is deze classificatie gebaseerd op de hoogte van de albuminurie en de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [KDIGO, 2013]. Naast deze classificatie is er door KDIGO ook een globale indeling gemaakt in 3 stadia van CNS, welke gerelateerd is aan prognose wat betreft renale en cardiovasculaire uitkomsten. De werkgroep onderschrijft het belang van deze indeling in globale risicostadia omdat uiteindelijk het doel is om patiënten in te delen op basis van prognose. Een beslissing over (vaak

preventieve) behandeling moet uitgaan van het overall risico op toekomstige morbiditeit en mortaliteit (*zie ook aanbevelingen in de submodule Stadiëring chronische nierschade in de module 'Diagnostiek en stadiëring bij CNS'*).

De absolute bijdrage van verschillende stadia van CNS op het cardiovasculaire risico staat niet vast. Desalniettemin is er voldoende reden om CNS te betrekken in het bepalen van het cardiovasculaire risico, net als bijvoorbeeld diabetes mellitus.

De richtlijnwerkgroep Chronische Nierschade stelt voor aan te sluiten bij de risicocategorieën voor hart- en vaatziekten, zoals die gehanteerd worden in de ESC-richtlijn (tabel 5 in ESC richtlijn cardiovasculair risicomanagement 2016), welke de basis vormt voor de nieuwe multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement (MDR CVRM). De risicocategorieën zijn leidend voor de intensiteit van het niet-medicamenteuze beleid, de afweging voor het starten van medicamenteuze behandeling en de streefwaarden van behandeling. Hierbij wordt uitgegaan van vier risicocategorieën. Aan personen met een laag cardiovasculair risico (10-jaars risico op cardiovasculaire mortaliteit < 1%) worden leefstijladviezen aanbevolen teneinde het risico niet verder te verhogen. Dit geldt ook voor personen met een matig verhoogd cardiovasculair risico (10-jaars risico op cardiovasculaire mortaliteit 1-5%). Aan personen met een hoog risico (bijvoorbeeld 10-jaarsrisico op cardiovasculaire mortaliteit tussen 5% en 10%, of sterk verhoogde individuele risicofactoren, bijvoorbeeld bloeddruk $\geq 180/110$ mmHg) worden stringente leefstijladviezen aanbevolen en mogelijk medicatie. Patiënten met een zeer hoog risico (bijvoorbeeld 10-jaars risico op cardiovasculaire mortaliteit $\geq 10\%$, aanwezige hart- en vaatziekten, diabetes mellitus met eindorgaanschade, ernstige CNS) komen over het algemeen in aanmerking voor medicamenteuze behandeling.

In de ESC-richtlijn worden daarnaast effectmodificatoren genoemd, op basis waarvan patiënten mogelijk in een hogere of lagere risicoklasse geclassificeerd kunnen worden (zie tabel 4 in ESC richtlijn cardiovasculair risicomanagement 2016). Voorbeelden van effectmodificatoren zijn een familiale belasting met premature hart- en vaatziekten en obesitas.

Voor de invulling van de ESC risicocategorieën stelt de richtlijnwerkgroep Chronische Nierschade een aanpassing voor op grond van bovenstaande evidence. Dit heeft een betere en meer genuanceerde risicoprofilering van het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met CNS tot gevolg, met een afname van het aantal mensen dat onnodig behandeld wordt.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int* 2011; 79: 1331-40.

Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1-9.

European Society of Cardiology. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur*

Heart J 2016; 37: 2315-81.

Gansevoort RT, Matsushita K, Velder M van der, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; 80: 93-104.

Velde M van der, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int* 2011; doi:10.1038/ki.2010.536.

Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 2073-81.

Matsushita K, Coresh J, San Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2015; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00040-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00040-6).

Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomangement. NHG, 2011.

Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380: 807-14.

Medicamenteuze behandeling van Cardiovasculaire en renale risicofactoren bij chronische nierschade (CNS)

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Hypertensie
- Ernstig verhoogde albuminurie (NIV-module)
- Diabetes mellitus
- Dislipidemie
- Secundaire preventie hart- en vaatziekten met trombocytenuitremmers

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Hypertensie bij chronische nierschade

Uitgangsvraag

Wat is de streefwaarde van de bloeddruk bij patiënten met chronische nierschade en hypertensie en hoe moeten deze patiënten worden behandeld?

Aanbeveling

Streefwaarde bloeddruk

- De werkgroep gaat uit van de in de spreekkamer gemeten bloeddruk.
- Behandel patiënten met chronische nierschade bij een bloeddruk > 130/80 mmHg met leefstijladvies en, afhankelijk van hun CNS risicoklasse en hun geschatte cardiovasculaire risico (waarbij CNS extra meetelt), met bloeddrukverlagende therapie. De streefwaarde is daarbij $\leq 130/80$ mmHg.
- Individualiseren van de streefwaarden voor de bloeddruk wordt aanbevolen in samenspraak met de patiënt, met name op basis van leeftijd, aard van de nierziekte en comorbiditeit. Zo kan bijvoorbeeld voor patiënten met een levensverwachting < 10 jaar en voor patiënten met een laag cardiovasculair risico een minder strikt beleid en voor jonge patiënten met ernstig verhoogde albuminurie of een specifieke nierziekte juist een strikter beleid worden nagestreefd.
- Wees alert op houdingsafhankelijke duizeligheid en pas zo nodig het beleid aan.

De keuze van het bloeddrukverlagende middel

- Behandeling met een ACE-remmer of ARB wordt aanbevolen in geval van matig of ernstig verhoogde albuminurie ($ACR \geq 3$ mg/mmol).
- Bij het starten van een ACE-remmer of ARB bij patiënten met $eGFR < 60$ ml/min/1,73 m² wordt na 1 - 2 weken controle van het serum kalium en de eGFR aanbevolen. Een daling van de eGFR van maximaal 20% wordt geaccepteerd.
- Voor de voorkeursmedicatie bij andere comorbide aandoeningen of condities wordt aanbevolen de multidisciplinaire richtlijn CVRM en NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement te volgen.

Samenvatting literatuur

Streefwaarde bloeddruk

Bloeddruk en albuminurie

De KDIGO richtlijn uit 2013 stelt dat bij patiënten met CNS zonder verhoogde albuminurie ($ACR < 3$ mg/mmol; A1) de streefbloeddruk 140/90 mmHg of lager is. Voor patiënten met matig verhoogde ACR (3-30 mg/mmol; A2) of ernstig verhoogde albuminurie (> 30 mg/mmol; A3) *ongeacht* de aanwezigheid van diabetes mellitus wordt een streef bloeddrukwaarde van 130/80 mmHg geadviseerd voor zowel de grens waarboven therapie moet starten als ook het behandeldoel.

Bloeddruk zo laag mogelijk?

In de UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) werd gevonden dat streven naar een bloeddruk < 150/85 mmHg betere uitkomsten gaf dan streven naar een bloeddruk < 180/105 mmHg [UKPDS, BMJ 1998]. In de HOT studie werd gevonden dat streven naar een diastolische bloeddruk \leq 80 mmHg beter was dan naar hogere diastolische bloeddrukwaarden, maar gegevens over albuminurie ontbraken in deze studie [Hansson, 1998]. In de ABCD studie werd gerandomiseerd tussen een diastolische bloeddruk < 75 mmHg en een diastolische bloeddruk van 80-89 mmHg. Er was minder sterfte in de laagste bloeddrukgroep en geen verschil tussen renale en cardiovasculaire uitkomsten [Schrier, 2007]. Omdat in deze studie patiënten met normotensie en CNS geïnccludeerd waren maar geen patiënten met hypertensie en CNS, kunnen de gegevens niet betrouwbaar geëxtrapoleerd worden naar de gehele populatie met CNS. In de ACCORD studie (n = 4730, 40% met verhoogde albuminurie) werd gerandomiseerd tussen een systolische bloeddruk < 140 en < 120 mmHg [Cushman, 2010]. Er werd geen verschil gevonden in de primaire uitkomstmaat (cardiovasculaire sterfte, niet-fataal hartinfarct, niet-fataal CVA). Echter in de lage bloeddrukgroep kregen *minder* patiënten een CVA, maar *meer* patiënten nierfunctie-verslechtering. Observationale studies tonen een verband tussen lagere bloeddruk en een lager risico op cardiovasculaire uitkomsten. Echter geen van deze studies geeft bewijs van causaliteit. Voorts zijn veel posthoc analyses van RCT's verschenen (IDNT [Berl, 2005], UKPDS [Adler, 2000], INVEST [Pepine, 2003], ADVANCE [Patel, 2007]), waaruit o.a. naar voren kwam dat patiënten die een betere bloeddruk bereikten (130/85 in plaats van 140/90 mmHg), een lager risico op cardiovasculaire schade hadden dan patiënten die een hoge bloeddruk hielden. Ook dit geeft geen bewijs van causaliteit. Het is immers voorstelbaar dat degenen die een lagere bloeddruk bereiken minder ver voortgeschreden vaatwandsclerose hebben en/of een betere therapietrouw vertonen. In de Steno-2 studie werd een groep intensief behandelde diabetespatiënten met matig verhoogde albuminurie, waarbij een bloeddrukdoel van 140/85 en later 130/80 mmHg werd nagestreefd, vergeleken met een conventionele arm van patiënten bij wie < 160/95 en later 135/85 mmHg werd nagestreefd [Gaede, 2008]. Intensieve behandeling hield ook in dat er o.a. dieet- en inspanningsadvies werd gegeven, lipidenverlagende medicatie werd gestart, en intensieve glycemische controle werd nagestreefd. De intensieve behandeling was geassocieerd met een verminderd risico op cardiovasculaire ziekten, nefropathie, retinopathie en autonome neuropathie. Het is aannemelijk dat lagere bloeddrukdoelen hebben bijgedragen aan de gunstige resultaten bij de intensief behandelde patiënten. Twee recente meta-analyses laten zien dat een afname van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit ontstaat bij een afname van bloeddruk < 130/80 mmHg bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, diabetes mellitus en/of CNS [Ettehad, 2016; Xie, 2016]. Ettehad et al. voerden een systematische review met meta-analyses uit, waarin zij de relatie tussen verlaging van de bloeddruk en cardiovasculaire aandoeningen en sterfte onderzochten [Ettehad, 2016]. In deze studie werden 123 RCT's met ten minste 1000 patiëntjaren in elke onderzoeksarm geïnccludeerd, met in totaal 613.815 patiënten. In deze studie werd een verband aangetoond tussen elke 10 mm Hg daling van de systolische bloeddruk en verlaging van het risico op cardiovasculaire eindpunten en mortaliteit (zie tabel 1). Hoe lager de systolische bloeddruk, hoe lager het relatief risico, maar de absolute risicoreductie was beperkt, zodat veel mensen behandeld moeten worden om één event te vermijden. Deze studie liet geen statistisch significante relatie zien tussen verlaging van de bloeddruk en nierfalen. In de studie werd geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder CNS.

Tabel 1. Relatie tussen elke 10 mm Hg daling in systolische bloeddruk en cardiovasculair risico [Ettehad, 2016]

Eindpunt	RR (95%BI)	NNT*
Major cardiovasculair event	0,80 (0,77 – 0,83)	
Coronaire hartziekten	0,83 (0,78 – 0,88)	
Beroerte	0,73 (0,68 – 0,77)	
Hartfalen	0,72 (0,67 – 0,78)	
Nierfalen	0,95 (0,84 – 1,07)	Geen statistisch signif
Totale mortaliteit	0,87 (0,84 – 0,91)	

*NNT: number-needed-to-treat: aantal personen dat behandeld moet worden om 1 event te voorkomen.

Xie et al. voerden eveneens een systematische review met meta-analyses uit, met als doel de associatie tussen intensieve bloeddrukverlaging en cardiovasculaire en renale uitkomsten te bestuderen [Xie, 2016]. In deze studie werden 19 trials geïncludeerd, waarin intensieve met minder intensieve bloeddrukverlaging werd vergeleken, bij in totaal 44.989 patiënten. De verschillen in bereikte systolische bloeddruk tussen de onderzoeksgroepen waren in deze studie over het algemeen beperkt voor de totale groep. Er is in deze analyse echter ook naar subgroepen gekeken. Wanneer werd gekeken naar de uitkomst major cardiovasculair event dan werd voor patiënten met CNS geen voordeel gevonden van intensieve bloeddrukverlaging ten opzichte van minder intensieve bloeddrukverlaging. Hierbij was sprake van imprecisie van het gevonden resultaat. Veel van de studies die in deze meta-analyse waren geïncludeerd, waren van matige kwaliteit, bijvoorbeeld vanwege niet-geblindeerde opzet.

In 2015 verscheen een grote RCT over bloeddrukregulatie bij patiënten met een systolische bloeddruk ≥ 130 mmHg en verhoogd cardiovasculair risico zónder diabetes mellitus [SPRINT, 2015]. In deze studie werden 9361 patiënten gerandomiseerd tussen twee groepen: systolisch bloeddruk streefwaarde < 140 mmHg (standaardbehandeling) en systolisch bloeddruk streefwaarde < 120 mmHg (intensieve behandeling). De mediane follow-up was 3,26 jaar (de studie werd vervroegd gestopt vanwege significante resultaten in de primaire uitkomst [optreden van myocardinfarct, acuut coronair syndroom, beroerte, hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit]). De gemiddelde bloeddruk in de intensieve behandelgroep was 121,4 mmHg na één jaar, in de standaard behandelgroep was dat 136,2 mmHg. Na het eerste jaar bleef de bloeddruk stabiel. Het risico op de primaire uitkomst was lager in de intensieve behandelgroep (5,2%) in vergelijking met de standaard behandelgroep (6,8%) (HR: 0,75; 95%BI: 0,64-0,89). De NNT was 61. Op de secundaire uitkomstmaten myocardinfarct, acuut coronair syndroom en beroerte werd geen statistisch significant resultaat gezien. Wel hadden personen in de intensieve behandelgroep een lager risico op hartfalen (HR: 0,62; 95%BI: 0,45-0,84), cardiovasculaire sterfte (HR: 0,57; 95%BI: 0,38-0,85) en totale sterfte (HR: 0,73; 95%BI: 0,60-0,90). Een vooraf geplande subgroepenanalyse van de SPRINT trial toont voor de populatie met CNS soortgelijke bevindingen, alhoewel de meeste niet statistisch significant bleken [Cheung, 2017]. Dit wordt verklaard vanwege de kleinere aantallen in de subgroepen en de vroegtijdige beëindiging van de SPRINT-trial vanwege de behaalde eindpunten.

Zoeken en selecteren

Bij deze vraag is uitgegaan van de evidence uit de KDIGO richtlijn [KDIGO, 2013]. Na publicatie van die richtlijn verschenen twee grote meta-analyses die zijn opgenomen als aanvullend bewijs. [Ettehad, 2016; Xie, 2016]. Een recente RCT over bloeddruk streefwaarden werd daarnaast nog geïnccludeerd [SPRINT, 2015]. Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan, vanwege de beschikbaarheid van de evidence in de KDIGO richtlijn. De werkgroep is van mening de nieuwste evidence van hoge kwaliteit te hebben toegevoegd.

Overwegingen

In tegenstelling tot de internationale richtlijnen adviseren de Nederlands multidisciplinaire richtlijn CVRM en NHG standaard CVRM tot op heden alleen systolische bloeddrukwaarden te hanteren om afwijkende waarden en streefniveaus aan te geven [NHG, 2011]. Reden hiervoor was de bevinding dat voor de indicatie cardiovasculair risicomangement het zelden voorkomt dat een patiënt een normale systolische, maar afwijkende diastolische bloeddruk heeft. In de internationale richtlijnen worden wel diastolische bloeddrukwaarden gebruikt, omdat een normale systolische bloeddruk niet altijd gepaard gaat met een normale diastolische bloeddruk. Dit kan het geval zijn bij jongere patiënten met CNS (vaak op basis van primaire nierziekten) [KDIGO, 2013; ESH-ESC, 2013; NICE, 2015].

De bloeddrukwaarden die genoemd zijn als streefniveau, zijn bloeddrukwaarden zoals gemeten in de spreekkamer. In geval van twijfel of de zo gemeten bloeddruk representatief is, kan overwogen worden om 24 uren bloeddrukmeting te laten verrichten, dan wel de patiënt te instrueren thuis de bloeddruk te meten. Men dient daarbij te beseffen dat voor een 24 uren bloeddrukmeting, zowel als voor thuisbloeddrukmeting, lagere waarden worden aangenomen om hypertensie en streefniveau van bloeddrukregulatie te definiëren. Voor de exacte waarden en protocollaire wijze van bloeddrukmeting wordt verwezen naar de multidisciplinaire richtlijn CVRM en NHG standaard CVRM [NHG, 2011]. In de SPRINT studie is gebruik gemaakt van automatische bloeddrukmeting zonder aanwezigheid van een persoon. De richtlijnwerkgroep onderschrijft de resultaten van de SPRINT studie, maar merkt op dat bij spreekkamermeting van de bloeddruk, die in Nederland gebruikelijk is, een systolische bloeddruk streefwaarde < 120 mmHg te strikt kan zijn. Vanwege het hoge cardiovasculaire risico bij patiënten met CNS en de gunstige effecten van intensievere bloeddrukverlaging op dit risico, wordt aanbevolen om voor alle patiënten met CNS (gele, oranje en rode risicogroepen in de CNS stadiëringstabel) als streefwaarde voor de bloeddruk $\leq 130/80$ mmHg te gebruiken. Individualisering van de streefwaarden voor de bloeddruk kan verstandig zijn op basis van leeftijd, aard van de nierziekte en comorbiditeit. Zo kan bijvoorbeeld voor patiënten ouder dan 80 jaar en voor patiënten met een laag cardiovasculair risico een minder strikt beleid en voor jonge patiënten met ernstig verhoogde albuminurie of een specifieke nierziekte juist een strikter beleid worden nagestreefd. Bij patiënten met erfelijke cystenieren wordt hierover laagdrempelig overleg geadviseerd tussen huisarts en nefroloog.

Er is uitgebreid bewijs uit de klinische praktijk dat veel patiënten de bloeddrukdoelen uit richtlijnen in werkelijkheid niet bereiken; de bereikte waarden hebben vaak een normale verdeling rond het bloeddrukdoel. Het nut van goede bloeddrukbehandeling is zo groot, dat geadviseerd wordt om te starten met behandeling als bij herhaling de streefwaarde wordt overschreden [Chobanian, 2003; ESH/ESC, 2013]. De discussie "The-lower-the-better vs. the J-shaped curve" is ook bij patiënten met CNS actueel. Belangrijk is zich te realiseren dat het concept "the lower the SBP and DBP achieved, the better the outcome" met name is gebaseerd op observationeel onderzoek onder miljoenen gezonde personen, die geen cardiovasculaire ziekte hadden aan het begin van de observatieperiode. Deze groep is dan ook niet representatief voor patiënten die deelnemen aan hypertensie RCT's en zeker niet voor patiënten met CNS. Bovendien betekent een associatie niet automatisch

een oorzakelijk verband. De J-shaped curve staat voor het concept dat het reduceren van SBP of DBP tot extreem lage waarden een kleiner voordeel heeft dan het reduceren tot minder lage waarden. Uit studies bij CNS komt naar voren dat het streven naar zeer lage bloeddrukwaarden vaker leidt tot nierfunctieverlies.

Bloeddrukstreefwaarden bij ouderen

Het meten en behandelen van hoge bloeddruk in de oudere patiëntencategorie wordt bemoeilijkt door het frequent voorkomen van atriumfibrilleren (bij 25% van de mensen > 70 jaar, CRIC studie) [Soliman, 2010], door het optreden van orthostase en door een toegenomen vaatwandstijfheid, resulterend in een hoge polsdruk. Bij ouderen voorspelt de systolische bloeddruk beter een toekomstige achteruitgang in nierfunctie dan diastolische bloeddruk, polsdruk of mean arterial pressure (SHEP studie [Young, 2002]). Het doel van bloeddrukbehandeling bij ouderen is anders dan bij niet-ouderen: er moet vooral gekeken worden naar cardiovasculaire uitkomsten en minder naar renale uitkomsten. Bij zeer oude patiënten moet de balans gezocht worden tussen het behandelen van hoge bloeddruk en het optreden van bijwerkingen als orthostase en andere factoren die de kwaliteit van leven beïnvloeden. Daarom wordt expliciet aangeraden de behandeling te individualiseren. In een Cochrane review werden 15 RCT's beoordeeld, verricht bij patiënten > 60 jaar, waarbij actieve behandeling werd vergeleken met placebo [Musini, 2009]. Er was een reductie in totale mortaliteit (RR 0,90) en ook in gecombineerde cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (RR 0,72). Bij patiënten ≥ 80 jaar was er geen reductie in mortaliteit, maar wel in gecombineerde cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (RR 0,75). Deze gegevens worden bevestigd in observationeel onderzoek. Er zijn vier RCT's waarin behandeling naar verschillende bloeddrukdoelen onderdeel uitmaakte van het ontwerp van de studie en waarin ook oudere patiënten waren betrokken. Hierin zijn alleen patiënten geïnccludeerd met een eGFR > 30-40 ml/min/1,73m². Deze studies lieten geen verschil in primaire uitkomsten zien tussen het lage en het hoge bloeddrukdoel.

Samenvattend kan er geen specifiek bloeddrukdoel gegeven worden voor patiënten ouder dan 70 jaar. Het lijkt redelijk hetzelfde bloeddrukdoel te hanteren als voor jongere patiënten, al moet men zich realiseren dat het bereiken hiervan gepaard kan gaan met ongunstige effecten. In elk geval wordt geadviseerd om bij ouderen, die behandeld worden met antihypertensiva, specifiek te vragen of zij last hebben van houdingsafhankelijke duizeligheid.

Keuze bloeddrukverlagend middel

Bij patiënten zonder verhoogde albuminurie wordt geen specifiek advies gegeven over het middel van keuze voor de behandeling van de hypertensie. Voor patiënten met matig verhoogde albuminurie (ACR 3-30 mg/mmol) wordt als antihypertensieve behandeling een ACE-remmer of ARB gesuggereerd, en voor mensen met een ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol) wordt een ACE-remmer of ARB aanbevolen. Voorkeursbehandeling met ACE-remmers en ARB's bij matig tot ernstig verhoogde albuminurie is gebaseerd op het feit dat gerandomiseerde studies hebben laten zien dat ACE-remmers en ARB's progressie van CNS tegengaan, en wellicht ook een verbetering geven van cardiovasculaire uitkomstmaten. Wel gaat het in de meeste studies om subanalyses van de groep patiënten met CNS uit de algemene populatie, dus niet om studies die primair bij CNS verricht zijn [Matsushita, 2010; Hallan, 2009; Wachtell, 2003; Mann, 2001; Mann, 2003; Rahman, 2005; Rahman, 2006].

Betreffende de keuze tussen ACE-remmers en ARB's is er geen bewijs dat één van deze klassen betere uitkomsten geeft en lijken deze middelen even effectief in het verbeteren van de uitkomsten bij patiënten met diabetes mellitus en verhoogde albuminurie. Men kan zich in de keuze dan ook laten leiden door het bewijs dat

er voor elke klasse bestaat (meer studies met ACE-remmers bij diabetes mellitus type 1 en meer studies met ARB's bij diabetes mellitus type 2), door bijwerkingen en door kostenoverwegingen. In geval van bijwerking van ACE-remmers (m.n. kriebelhoest) kunnen ARB's worden gebruikt.

Zoals hierboven al aangegeven, wordt bij patiënten met een matig (ACR 3-30 mg/mmol; A2) of sterk (ACR > 30 mg/mmol; A3) verhoogde albuminurie de voorkeur gegeven aan een ACE-remmer of ARB. In de praktijk echter zijn vaak drie of meer antihypertensiva nodig. Hierbij dient opgemerkt te worden dat na starten van een ACE-remmer of ARB meestal een lichte daling van de GFR kan worden waargenomen [Apperloo, 1997]. Dit berust op een fysiologische intrarenale hemodynamische aanpassing. De initiële daling van de nierfunctie gaat daarna gepaard met een minder snelle achteruitgang van de nierfunctie [Apperloo, 1997]. Omdat bij CNS een verlies van renale autoregulatie optreedt, kan bloeddrukverlaging met elk antihypertensivum maar vooral met blokkers van het RAAS-systeem gepaard gaan met achteruitgang van de GFR. Een sterke stijging van het serum creatininegehalte wordt met name gezien bij patiënten met een significante dubbelzijdige nierarteriestenose (of een nierarteriestenose bij een (functionele) mononier). Bij het starten van RAAS-blokkade (ACE-remmers, A2-antagonisten en aldosteron antagonisten) bij patiënten met eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wordt daarom na 1-2 weken controle van het serum kalium en de eGFR aanbevolen. Een daling van de eGFR van maximaal 20% na start van de behandeling wordt geaccepteerd. Bij een daling van de eGFR van meer dan 20% na start van de behandeling wordt de behandeling gestaakt en de eGFR na 1-2 weken opnieuw gemeten. Verwijzen naar de tweede lijn wordt aanbevolen ter diagnostiek en advies m.b.t. behandeling. Bij tussentijdse doseringsverhoging of bij langdurig gebruik van al ingestelde RAAS-blokkade is geen extra controle van eGFR of kalium nodig. Bij onvoldoende respons op een ACE-remmer of ARB dient eerst nagegaan te worden of de betrokken patiënt wel een zoutbeperkt dieet volgt (zie de module 'Beleid en behandeling bij CNS', submodule Leefstijl). Bij persisterende onvoldoende respons wordt geadviseerd een thiazidediureticum toe te voegen. Het is aangetoond dat natriumdepletie de werking van ACE-remmers en ARB's versterkt en, andersom, dat gebruik van te veel zout de werking van deze middelen grotendeels antagoneert [Apperloo, 1997; Buter, 1998; Van der Kleij, 1997; Vogt, 2008]. Bij de meeste patiënten blijkt behandeling met een combinatie van bloeddrukverlagende middelen in combinatie met zoutbeperking noodzakelijk te zijn om de streefbloeddruk te bereiken.

Het nut van gecombineerde blokkade van het RAAS door ACE-remmers samen met ARB's te geven, is tot nu toe niet bewezen voor belangrijke cardiovasculaire uitkomstmaten noch voor uitkomstmaten van nierfunctie. Wel zijn er nadelige effecten beschreven ten aanzien van CVA, hypotensie, hyperkaliëmie en nierfunctieverslechtering [Mann, 2008; Yusuf, 2008]. Daarom wordt geadviseerd zeer terughoudend te zijn met het combineren van deze middelen en dit alleen in de tweede lijn toe te passen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9

- Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int* 1997;51:793-7
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170-9
- Buter H, Hemmelder MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1682-5
- Cheung AK, Tahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28; doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017020148>.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72
- Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. Effects of intensive bloodpressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85
- Ettehad D, Amdein CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-67.
- European Society of Hypertension / European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91
- Hallan SI, Ritz E, Lydersen S et al. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1069-77
- Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive bloodpressure lowering and lowdose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755-62
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International* 2013; 3: S1-150.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:337-414
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36
- Mann JF, Gerstein HC, Yi QL et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:641-7
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53
- Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81
- Musini VM, Tejani AM, Bassett K et al. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD000028.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE, 2015.
- Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomangement. NHG, 2011.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62
- Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline

glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;144:172-80

Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936-46

Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS et al. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:428-38

Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102-7

The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *New Engl J Med* 2015; 373:2103-16.

UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13

van der Kleij FG, Schmidt A, Navis GJ et al. Angiotensin converting enzyme insertion/ deletion polymorphism and short-term renal response to ACE inhibition: role of sodium status. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S23-6

Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of Dietary Sodium and Hydrochlorothiazide on the Antiproteinuric Efficacy of Losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:999-1007

Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901-6

Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 435-43.

Young JH, Klag MJ, Muntner P et al. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2776-82

Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59

Ernstig verhoogde albuminurie

Uitgangsvraag

Welke behandeling wordt aanbevolen voor ernstig verhoogde albuminurie (ACR>30 mg/mol)?

Aanbeveling

Bij patiënten met ernstig verhoogde albuminurie (ACR >30 mg/mmol (of >300 mg/24 uur)) moet altijd worden gestreefd naar een bloeddruk \leq 130/80 mmHg, waarbij eerste keus bloeddrukverlagende geneesmiddelen om deze bloeddruk te bereiken ACE remmers dan wel ARB's zijn.

Tijdens behandeling moet getracht worden albuminuriewaarden <30 mg/mmol (ofwel <300 mg/24 uur, dan wel proteïnuriewaarden <0,5 g/24 uur) te bereiken, onafhankelijk van de bloeddruk. Dit kan bereikt worden door dosering van de ACE remmer of ARB op te hogen, en/of één van deze middelen te combineren met zoutbeperkt dieet (<2400 mg natrium ofwel <6 gram zout per dag) en/of een (thiazide) diureticum. Daarbij moet haalbaarheid individueel bepaald worden.

Er is onvoldoende bewijs voor combinatiebehandeling ACE remmer met een ARB, dan wel combinatiebehandeling ACE remmer/ARB met een aldosteronantagonist om progressie van CNS te verminderen. Dit wordt alleen in specifieke gevallen, onder frequente controle van bijwerkingen, toegestaan.

Belangrijkste veranderingen t.o.v. NfN richtlijn chronische nierschade 2009:

- Het nut van zoutbeperking in het dieet om het anti-proteïnurisch effect van ACE remmers of ARB's te versterken werd eerder niet benadrukt.
- Het streefniveau is in deze module verlaagd van <1,0 gram proteïnurie per dag naar <0,5 gram per dag.
- Het toevoegen van een aldosteronantagonist aan een ACE remmer of ARB wordt nu minder sterk gepropageerd, en alleen toegestaan in specifieke gevallen, onder frequente controles van eventuele bijwerkingen.

Samenvatting literatuur

Albuminurie is een onafhankelijke risicofactor voor progressie van nierschade [Navis, 1996]. In de beschreven studies wordt wisselend albuminurie of proteïnurie als uitkomstmaat gehanteerd. Dit verklaart de verschillen in terminologie in onderstaande tekst. Aangetoond is dat bij patiënten met proteïnurie >1 gram/24 uur bloeddrukverlaging tot waarden onder de bovengenoemde waarde van \leq 130/80 mmHg tot minder snelle achteruitgang van de nierfunctie leidt [Peterson, 1995; Klahr, 1994; Ruggenti, 1998a]). De combinatie van hypertensie en proteïnurie blijkt de belangrijkste prognostische factor voor snelle progressie naar terminale nierschade. Ook is aangetoond dat naarmate door ingestelde behandeling proteïnurie meer daalt, de snelheid van achteruitgang van GFR beter wordt tegengegaan [Apperloo, 1997; Apperloo, 1994; Lambers Heerspink, 2014]. Deze observationele bevinding werd later bevestigd in CNS patiënten met lagere albuminurie waarden [Lea, 2005; Schmieder, 2011].

Bij eenzelfde mate van bloeddrukdaling hebben ACE remmers en ARBs een sterkere antiproteïnurische werking dan andere antihypertensiva [Ruggenti 2005, Gansevoort, 1995a]. Ook is aangetoond dat indien bij patiënten

de proteïnurie erger is, het gunstige effect op het vertragen van de progressie van de nierschade door behandeling met een ACE remmer groter is dan dat van andere antihypertensiva [Peterson, 1995; GISEN, 1997; Jafar, 2003]. Daarom dienen patiënten met proteïnurie behandeld te worden met een ACE remmer (of een ARB) waarbij enerzijds gestreefd wordt naar een proteïnurie van tenminste <1 gram/dag [Klahr, 1994; Van der Kleij, 1997; Ruggenenti, 1998a; Giatras, 1997] en anderzijds naar een bloeddruk van <130/80 mmHg. Data uit sommige studies suggereren dat bij patiënten met proteïnurie >1 gram/dag een nog lagere bloeddruk beter is (<125/75 mmHg).

De werkgroep heeft er echter voor gekozen om zich te conformeren aan de streefwaarde <130/80 mmHg zoals die voor patiënten met CNS en proteïnurie wordt aangehouden in internationale richtlijnen [KDIGO, 2013]. Daarbij is de werkgroep wel van mening dat er naar een zo laag mogelijke proteïnurie moet worden gestreefd (<0,5 gram/dag). Dat kan bereikt worden met verschillende behandelingsopties (zie onder). De haalbaarheid hiervan moet individueel bepaald worden. De werkgroep benadrukt dat in beschouwing moet worden genomen dat met name bij patiënten met een initieel hoge proteïnurie soms volstaan kan worden met een sterke percentuele proteïnuriereductie, ook als de residuale proteïnurie dan nog niet onder de 0,5 g/dag is, met name als er sprake is van lage bloeddruk en/of bijkomende klachten.

Indien behandeling met een ACE remmer dan wel ARB de proteïnurie onvoldoende doet dalen, dient als eerste een zoutbeperkt dieet (maximaal 6 gram) te worden toegevoegd. Dit omdat is aangetoond dat een zoutbeperkt dieet het antiproteïnurische effect van remming van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) versterkt [Vogt, 2008], en er aanwijzingen zijn dat het renoprotectieve effect van RAAS remming ook sterker is tijdens een dergelijk dieet [Heerspink, 2012; Vegter, 2011].

In plaats van, of additioneel aan, een dergelijk dieet kan een thiazidediureticum worden toegevoegd. Dit omdat is aangetoond dat combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum het antiproteïnurische effect versterkt [Buter, 1998; Vogt, 2008]. Daarbij kan nog opgemerkt worden dat is aangetoond dat bij een creatinineklaring <40 ml/min thiazidediuretica nog werkzaam zijn, hoewel daar soms hogere doseringen voor nodig zijn en er dan met deze middelen kans is op hyponatriëmie en hypercalciëmie [Fliser, 1994; Dussol, 2005; Knauf, 1995; Agarwal, 2012]. In een aantal studies is aangetoond dat bij ophogen van de dosis ACE remmer of ARB ont koppeling van het antihypertensieve en antiproteïnurische effect optreedt. Dit betekent dat bij hogere doseringen van deze middelen de bloeddruk nauwelijks verder wordt verlaagd, maar de proteïnurie nog wel verder afneemt [Gansevoort, 1994]. Derhalve moeten deze middelen tot de maximaal toegestane dosering worden opgehoogd als de proteïnurie onvoldoende daalt.

Proteïnurie zal ook dalen als de eiwitname wordt gereduceerd [Gansevoort, 1995b]. Het is derhalve van belang na te gaan hoeveel eiwit een patiënt eet. Dit kan, behalve middels een dieetanamnese, relatief eenvoudig berekend worden aan de hand van de ureumexcretie. Indien er sprake is van een te hoge eiwitname is het gewenst de eiwitname te beperken. Het is aangetoond dat eiwitbeperking additief is aan het effect van ACE remming op proteïnurie. Het effect van eiwitbeperking op proteïnurie is echter beperkt [Gansevoort, 1995,a]. Er is aangetoond dat combinatie van ACE remmers en ARBs tot verdere verlaging van de proteïnurie kan leiden, terwijl het risico op hyperkaliëmie gering is [MacKinnon, 2006]. Bovendien bleek in een gerandomiseerde, gecontroleerde studie dat het optitreren van de dosering ACE remmer dan wel ARB om een optimaal proteïnurieverlagend effect te krijgen een beter effect op renale prognose heeft dan een standaarddosering van deze geneesmiddelen [Hou, 2007]. Verschillende studies hebben aangetoond dat combinatietherapie van een ARB dan wel renineremmer samen met een ACE remmer weliswaar soms tot de grootste verlaging van proteïnurie leidde, maar dat de achteruitgang van de nierfunctie en het aantal patiënten dat in dialyse moest worden genomen, gelijk of groter was dan in de groepen die met de ARB of de ACE remmer alleen werden

behandeld [Mann, 2008; Parving, 2012; Fried, 2013]. Omdat in deze studies grote patiëntaantallen werden behandeld, lijkt het raadzaam terughoudend te zijn met dergelijke combinatietherapie. Te meer daar in deze studies tevens werd aangetoond dat er bij combinatietherapie geen voordeel was in cardiovasculaire uitkomst vergeleken met wanneer beide middelen afzonderlijk werden gegeven, en combinatietherapie tevens gepaard ging met meer bijwerkingen [Yusuf, 2008; Parving, 2012; Fried, 2013].

In een aantal studies bij patiënten met diabetische nefropathie maar ook bij patiënten zonder diabetes met CNS is aangetoond dat het toevoegen van een aldosteron-antagonist aan een behandelregime met ACE remmers en/of ARBs naast een verdere verlaging van de bloeddruk ook een verdere afname geeft van proteïnurie [Epstein, 2006; Ogawa, 2006; Rachmani, 2004; Sato, 2003; Sato, 2005; Van der Meiracker, 2006; Bianchi, 2006; Chrysostomou, 2006; Kaito, 2006]. In een placebogecontroleerde, gerandomiseerde studie werd aangetoond dat toevoegen van spironolacton aan of een ACE remmer of een ARB een daling van >40% van de proteïnurie gaf in vergelijking met behandeling met ACE remmer of ARB alleen [Chrysostomou, 2006]. Bianchi *et al* (2006) bereikten in een prospectieve, openlabel studie in een groep patiënten met CNS en proteïnurie >1,5 gr/24 uur dat na toevoegen van spironolacton aan behandeling met een ACE-remmer en/of ARB de proteïnurie <1,0 gr/24 uur werd, hetgeen gepaard ging met minder snelle achteruitgang van de nierfunctie dan behandeling zonder spironolacton. Dit onderzoek had echter slechts een follow-up van 1 jaar. Andere lange termijn studies met toevoegen van een aldosteron antagonist met als eindpunt nierfunctie behoud ontbreken vooralsnog. Over het algemeen leidt behandeling met een aldosteronantagonist tot een stijging van het serumkaliumgehalte en in een deel van de patiënten moet de behandeling worden gestaakt vanwege hyperkaliëmie [Epstein, 2006; Rachmani, 2004; Sato, 2005; Bianchi, 2006; Kaito, 2006].

Gezien de beperkte bewijslast adviseert de werkgroep dan ook terughoudend te zijn met de combinatie van een ACE remmer dan wel ARB met een aldosteronantagonist, mede gezien de potentiële bijwerkingen van deze combinatiebehandeling (hyperkaliëmie en acute nierschade). Een dergelijke combinatie van geneesmiddelen dient alleen voorgeschreven te worden door een internist-nefroloog op specifieke indicatie (bijvoorbeeld forse restproteïnurie onder ACE remmer dan wel ARB, en (snel) progressieve nierinsufficiëntie) en onder frequente controles. Patiënten dienen daarbij uitdrukkelijk gewaarschuwd te worden om in geval van ondervulling (bijvoorbeeld bij braken en/of diarree) tijdelijk de aldosteronantagonist te staken.

Zoeken en selecteren

Om een antwoord te krijgen op deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van bestaande richtlijnen op het gebied van chronische nierschade en is op basis van consensus een aanbeveling geformuleerd door de werkgroep [KDIGO, 2013; NICE, 2015].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens* 2012;6:299-308.

- Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int* 1997;51:793-7.
- Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. Short-term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease. *Kidney Int Suppl* 1994;45:S174-8.
- Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:2116-23.
- Buter H, Hemmeler MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1682-5.
- Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:256-62.
- Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S et al. A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:349-53.
- Epstein M, Williams GH, Weinberger M et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:940-51.
- Fliser D, Schroter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994;46:482-8.
- Fried LF, Emanuele N, Zhang JH et al; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892-903.
- Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:497-504, b.
- Gansevoort RT, de Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, de Jong PE. Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens Suppl* 1994;12:S37-S42.
- Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmeler MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1963-74, a.
- Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Ann Intern Med* 1997;127:337-45.
- GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997;349:1857-63.
- Heerspink HJ, Holtkamp FA, Parving HH et al. Moderation of dietary sodium potentiates the renal and cardiovascular protective effects of angiotensin receptor blockers. *Kidney Int* 2012;82:330-7.
- Hou FF, Xie D, Zhang X et al. Renoprotection of Optimal Antiproteinuric Doses (ROAD) Study: a randomized controlled study of benazepril and losartan in chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1889-98.
- Jafar TH, Stark PC, Schmid CH et al; AIPRD Study Group. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;139:244-52.
- Kaito H, Nozu K, Iijima K et al. The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1824-29.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International* 2013; 3: S1-150.
- Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *Modification of Diet in Renal Disease Study Group. N Engl J Med* 1994;330:877-84.
- Knauf H, Mutschler E. Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26:394-400.
- Lambers Heerspink HJ, Kröpelin TF, Hoekman J, de Zeeuw D; on behalf of the Reducing Albuminuria as Surrogate Endpoint (REASSURE) Consortium. Drug-Induced Reduction in Albuminuria Is Associated with Subsequent Renoprotection: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2014 [Epub ahead of print].

- Lea J, Greene T, Hebert L et al. The relationship between magnitude of proteinuria reduction and risk of end-stage renal disease: results of the African American study of kidney disease and hypertension. *Arch Intern Med* 2005;165:947-53.
- MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A et al. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006;48:8-20.
- Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE, 2015.
- Navis G, Faber HJ, de Zeeuw D, de Jong PE. ACE inhibitors and the kidney. A risk-benefit assessment. *Drug Saf* 1996;15:200-11.
- Ogawa S, Takeuchi K, Mori T, Nako K, Ito S. Spironolactone further reduces urinary albumin excretion and plasma B-type natriuretic peptide levels in hypertensive type II diabetes treated with angiotensin converting enzyme inhibitor. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33:477-9.
- Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204-13.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62.
- Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M et al. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. *Diabet Med* 2004;21:471-5.
- Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G et al. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy. *Lancet* 1998;352:1252-6; b.
- Ruggenenti P, Perna A, Loriga G et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with nondiabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:939-46.
- Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int* 1998;53:1209-16; a.
- Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:64-8.
- Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens* 2005;18:44-9.
- Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H et al. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1353-64.
- Van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006;24:2285-92.
- Van der Kleij FG, Schmidt A, Navis GJ et al. Angiotensin converting enzyme insertion/ deletion polymorphism and short-term renal response to ACE inhibition: role of sodium status. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S23-6.
- Vegter S, Perna A, Postma MJ et al. Sodium intake, ACE inhibition, and progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2011;23:165-73.
- Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of Dietary Sodium and Hydrochlorothiazide on the Antiproteinuric Efficacy of Losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:999-1007.
- Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.

Diabetes mellitus bij chronische nierschade (CNS)

Uitgangsvraag

Dient in geval van chronische nierschade een scherpe diabetesregulatie nagestreefd te worden (d.w.z. een $HbA1c \leq 53$ mmol/mol)?

Aanbeveling

Bij patiënten met diabetes mellitus:

- Streef een hemoglobine A1c (HbA1c) waarde van ≤ 53 mmol/mol na om progressie van de microvasculaire complicaties van diabetes, zoals diabetische nierschade, te voorkomen dan wel af te remmen, behalve bij patiënten met een hoog risico op hypoglycemie, andere comorbiditeit of een beperkte levensverwachting.
- Bij patiënten ouder dan 70 jaar, die meer behandeling ontvangen dan uitsluitend leefstijladviezen of metformine monotherapie, is de HbA1c streefwaarde ≤ 58 mmol/mol in geval van een diabetesduur < 10 jaar. In geval van een diabetesduur ≥ 10 jaar geldt ≤ 64 mmol/mol als streefwaarde.

Conclusies

Gezien deze bevindingen wordt geadviseerd om bij patiënten met diabetes mellitus (zowel type 1 als type 2) en chronische nierschade goede diabetesregulatie na te streven, met een HbA1c streefwaarde van ≤ 53 mmol/mol.

Samenvatting literatuur

Tabel 1 toont de effecten van een betere HbA1c controle op het opnieuw ontwikkelen van een matig verhoogde albuminurie (ACR 3-30 mg/mmol; A2) en op de progressie van matig tot ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol; A3) in de Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) [Patel, 2008], de Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) [Ismail-Beigi, 2010] en Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) [Duckworth, 2009] studies.

Tabel 1. Effecten van betere diabetesregulatie op het nieuw ontwikkelen van verhoogde albuminurie en op progressie van matig tot ernstig verhoogde albuminurie

Studie	Target HbA1c (mmol/mol)	% afname (relatief) nieuwe ACR 3-30 mg/mmol	% afname (relatief) progressie ACR van <30 tot >30 mg/mmol
ADVANCE	47 vs. 56	9	30
ACCORD	45 vs. 59	21	32
VADT	51 vs. 68	32	37

Alle 3 studies toonden een significant gunstig effect op albuminurie progressie. Deze 3 studies toonden echter geen significant gunstig effect van betere glycemische controle op eGFR verandering. In de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en in de Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC)

vervolgstudie (type 1) ontwikkelden echter significant minder mensen een serum creatinine $> 177 \mu\text{mol/l}$ in de intensieve vs. de conventionele controle groep (1,4% vs. 3,6%; $p=0,01$), en startten minder mensen met nierfunctievervangende behandeling [Nathan, 2009]. In de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) in patiënten met diabetes mellitus type 2 was intensieve diabetes behandeling geassocieerd met een 67% risico vermindering op het eindpunt verdubbeling van serum creatinine (0,71% in de intensieve groep vs. 1,76% in de conventionele controle groep; $p=0,027$) [UKPDS, Lancet 1998].

Zoeken en selecteren

Bij deze vraag is uitgegaan van de evidence uit de KDIGO richtlijn en aanbevelingen uit de NHG-standaard diabetes mellitus [KDIGO, 2013; Rutten, 2013].

Overwegingen

De werkgroep merkt op dat deze streefwaarde van de KDIGO richtlijn lager is dan de streefwaarden in de algemene richtlijnen voor behandeling van ouderen met diabetes mellitus type 2. De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 adviseert bijvoorbeeld bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die ouder zijn dan 70 jaar een HbA1c streefwaarde aan te houden van $\leq 58 \text{ mmol/mol}$ indien zij behandeld worden met meer dan alleen metformine monotherapie en de ziekteduur korter dan 10 jaar is. Een HbA1c streefwaarde van $\leq 64 \text{ mmol/mol}$ wordt aanbevolen bij een ziekteduur langer dan 10 jaar [NHG, 2013]. Er is namelijk geen bewijs dat intensieve glycemische behandeling bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus type 2 zinvol is, terwijl een dergelijke behandeling wel het risico op hypoglycemieën verhoogt. De werkgroep ondersteunt deze redenering en heeft dan ook additioneel aan de KDIGO richtlijnen een specifieke aanbeveling over deze groep opgenomen conform de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2.

Vermeld dient te worden dat sommige orale glucose verlagende geneesmiddelen, zoals metformine, aangepast dienen te worden aan nierfunctie, dan wel gecontra-indiceerd zijn bij verminderde nierfunctie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:12939

Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419-30

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International* 2013; 3: S1-150.

Nathan DM, Zinman B, Cleary PA et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years duration: the diabetes control and complications trial/ epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh epidemiology of diabetes complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169:1307-16

Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 dia-

betes. N Engl J Med 2008;358:2560-72

Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ, Holleman F, Burgers JS, Wiersma Tj, Janssen PGH. Huisarts Wet 2013;56(10):512-525.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-53

Dislipidemie bij chronische nierschade

Uitgangsvraag

Is bij patiënten met chronische nierschade behandeling met een statine (en/of ezetimibe) aangewezen teneinde het risico op cardiovasculaire en renale eindpunten en mortaliteit te verlagen?

Aanbeveling

Bij volwassenen met chronische nierschade wordt aangeraden eenmalig een lipidenprofiel (totaal cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceriden) te bepalen.

Bij patiënten met chronische nierschade is routinematig meten van het lipidenprofiel tijdens medicamenteuze behandeling niet noodzakelijk.

Patiënten met chronische nierschade en matig of sterk verhoogd risico (oranje en rode risico categorieën in de tabel) hebben een (zeer) hoog cardiovasculair risico. Behandeling met een statine of combinatie statine/ezetimibe ter preventie van cardiovasculaire ziekte wordt aanbevolen.

Bij patiënten met chronische nierschade en mild verhoogd risico (gele risico categorie in de tabel) wordt behandeling met een statine overwogen afhankelijk van de schatting van het cardiovasculair risico, waarbij chronische nierschade als additionele risicofactor moet worden meegenomen.

Bij patiënten met chronische nierschade en eGFR < 30 ml/min/m² met een BMI lager dan 28 kg/m² en/of een totaal cholesterol lager dan 5,5 mmol/l, kan overwogen worden af te zien van medicamenteuze behandeling met een statine.

Conclusies

MATIG	<p>Gebruik van statines door patiënten met chronische nierschade is geassocieerd met een verlaging van het risico op mortaliteit en cardiovasculaire aandoeningen, maar de absolute risicoreductie is beperkt.</p> <p>Er is geen eenduidig bewijs dat statinegebruik leidt tot betere renale uitkomsten, alhoewel kleine positieve effecten op afname eGFR en albuminurie zijn aangetoond.</p> <p>Er is geen bewijs dat behandeling met statines bij patiënten met chronische nierschade is geassocieerd met ernstige bijwerkingen.</p> <p>Er is geen bewijs in systematische reviews gevonden over de effecten van ezetimibe op cardiovasculaire of renale uitkomstmaten.</p> <p><i>Palmer, 2012; Sanguankeo, 2015; Su, 2016</i></p>
-------	---

Samenvatting literatuur

De studie van Athyros et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst geen systematisch opgezet onderzoek te betreffen en is daarom geëxcludeerd [Athyros, 2015]. De studie van Erickson et al. bleek geen review naar de effectiviteit van statines te betreffen en viel daarom ook af [Erickson, 2013]. De overgebleven studies bleken

systematische reviews en meta-analyses. Daarbij was er een grote overlap in de trials die in deze meta-analyses zijn geïnccludeerd. Besloten is om een mix van artikelen te kiezen waarin alle geïnccludeerde studies zijn opgenomen en deze full tekst te bestuderen. De overige systematische reviews vielen daarbij af, vanwege volledige overlap qua relevante geïnccludeerde studies [Geng, 2014; Zhang, 2016; Baryliski, 2013; Yan, 2015; Upadhyay, 2012; Zhang, 2014; Savarese, 2013; Hou, 2013; Galvao, 2014; Navaneethan, 2009; Nikolic, 2013]. Voor alle reviews geldt dat deze adequaat zijn uitgevoerd en dat er geen belangrijke inconsistentie of imprecisie is gedetecteerd. Ook zijn er geen aanwijzingen voor publicatiebias. Desalniettemin is de overall kwaliteit van de evidence beperkt. Dat heeft te maken met beperkingen in de studie-opzet van de in de systematische reviews geïnccludeerde trials (risk of bias ten aanzien van bijvoorbeeld randomisatie, blinding, selectieve rapportage, en beperkte follow-up).

Palmer et al. publiceerden een systematische review over de voor- en nadelen van statines bij patiënten met chronische nierschade [Palmer, 2012]. Hierbij bestudeerden zij onder meer mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en cardiovasculaire events, eindstadium nierfalen, nierfunctie en proteïnurie. In de studie werden 89 trials met in totaal 56.857 personen geïnccludeerd. Voor deze richtlijn is alleen gekeken naar patiënten met chronische nierschade, die geen dialyse ondergingen (48 trials met in totaal 39.820 personen). De resultaten uit de meta-analyses van Palmer et al. staan in *tabel 1 en 2*.

Tabel 1. Resultaten meta-analyses mortaliteit en cardiovasculair

Uitkomstmaat	RR (95%BI)	Mediane follow-up	NNT per jaar behandeling
Totale mortaliteit	0,81 (0,74-0,88)	3,9 jaar	200
Cardiovasculaire mortaliteit	0,78 (0,68-0,89)	4,2 jaar	333
Cardiovasculaire events	0,76 (0,73-0,80)	4,5 jaar	200

Tabel 2. Resultaten meta-analyses renale uitkomstmaten

Uitkomstmaat	Mean Difference (95% BI)
GFR	2,89 ml/min (-0,58 tot 6,36)
Proteïne-excretie	-0,32 g/24 uur (-0,61 tot -0,03)

Er werden geen significante verschillen gevonden in nadelige effecten zoals kanker, myalgie, verhoogde creatinine kinase, rhabdomyolyse, abnormale leverfunctie of voortijdig staken van behandeling.

Sanguaneko et al. publiceerden een systematische review met meta-analyse over de effecten van statines op renale uitkomsten bij patiënten met chronische nierschade [Sanguaneko, 2015]. In deze review werden 10 studies (9 clinical trials en één prospectief cohortonderzoek) geïnccludeerd met in totaal 18.126 patiënten met chronische nierschade (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m²). De studieduur varieerde van 12 tot 63 maanden. Wanneer gekeken werd naar de verandering van de eGFR per jaar werd er een significant gemiddeld verschil gevonden van 0,10 ml/min/1,73 m² (95%BI: 0,09-0,12) in het voordeel van de groep die statines gebruikten, maar wanneer er gekeken werd naar de totale eGFR verandering na een follow-up variërend van 12 tot 58 maanden was dit niet significant (gemiddeld verschil 1,78 ml/min/1,73 m²; 95%BI: -0,26 tot 3,81). Bij deze laatste

vergelijking was sprake van heterogeniteit. Er was eveneens geen statistisch significant verschil voor de uitkomst maten proteïnurie (gemiddeld verschil 0,19 g/dag; 95%BI: -0,02 tot 0,40), eindstadium nierfalen (RR: 0,97; 95%BI: 0,90-1,06) en 50% reductie van eGFR (RR: 0,93; 95%BI: 0,86-1,01). Een subanalyse voor groepen met hoog-intensieve statine behandeling (LDL-C reductie 34-40%) liet een groter verschil in eGFR verandering zien (gemiddeld verschil 3,35 ml/min/1,73 m²; 95%BI: 0,91-5,79). Bij matig intensieve en laag intensieve behandeling werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen behandeling met statines en controles.

Su et al. publiceerden een systematische review met meta-analyses over het effect van statines op renale uitkomsten [Su, 2016]. In deze studie werden zowel trials bij patiënten met als bij patiënten zonder chronische nierschade geïncludeerd. In deze literatuur review worden alleen de resultaten bij patiënten met chronische nierschade gerapporteerd. In 27 studies met in totaal 17.230 patiënten met chronische nierschade werd gekeken naar de verandering van nierfunctie (eGFR). Dit gemiddelde verschil was 0,15 ml/min/1,73 m² in het voordeel van statinegebruikers (95%BI: 0,08-0,22). De follow-up in deze studies varieerde van 6 maanden tot 6 jaar. Het gemiddelde verschil in albuminurie was bij patiënten met chronische nierschade -0,62 g/dag (95%BI: -1,10 tot -0,17). Er was geen statistisch significant verschil tussen statinegebruikers en controles qua risico op nierfalen (OR: 0,92; 95%BI: 0,83-1,02). Het risico op het krijgen van een major cardiovasculair event was lager in de groepen patiënten met chronische nierschade die statines gebruikten dan bij controles (OR: 0,70; 95%BI: 0,62-0,79) met een NNT van 25, hetgeen vergelijkbaar is met de vermindering van het risico in populaties met personen met coronaire hartziekten.

Over behandeling van patiënten met chronische nierschade met ezetimibe en het effect op cardiovasculaire of renale uitkomsten zijn geen systematische reviews beschikbaar. Wel is ezetimibe gebruikt naast simvastatine in de SHARP trial [Baigent, 2011]. Deze studie heeft bij patiënten met CNS getoond dat de combinatie simvastatine-ezetimibe (20/10mg) het risico op cardiovasculaire events vermindert, zonder toename van ernstige bijwerkingen.

Geen van de bovengenoemde studies gebruikte een streefwaarde voor cholesterol.

Zoeken en selecteren

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 14 oktober 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie de zoekverantwoording*). Dit leverde 227 abstracts op. Deze abstracts zijn op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en research design (systematische reviews) geselecteerd, wat resulteerde in 14 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld.

Overwegingen

Dislipidemie komt veel voor bij patiënten met een verminderde nierfunctie [Kasiske, 1998]. Bij nieuwe patiënten wordt het lipidspectrum geëvalueerd om (secundaire) vormen van dislipidemie, die hun eigen behandeling kennen, te identificeren (nuchter LDL-C > 4,9 mmol/L of triglyceriden > 11,3 mmol/L). Echter, er wordt in het algemeen geen gebruik meer gemaakt van streefwaarden voor de lipiden.

Het standaard volgen van het lipidenprofiel wordt afgeraden omdat er onvoldoende bewijs is dat het nastreven van een bepaald LDL doel een gunstig effect heeft op het cardiovasculair risico bij chronische nierschade [Hayward, 2012]. Daarbij staat de grote variatie in de meting een betrouwbare follow-up in de weg [Glasziou, 2008; Takahashi, 2010]. Redenen om toch het lipidenprofiel te volgen kunnen zijn: 1) de verdenking op een (nieuwe) secundaire hyperlipidemie, 2) bevordering van de compliantie, 3) bepalen van het cardiovasculaire risico bij een patiënt die nog geen statine gebruikt.

Bij het maken van een kosten-effectiviteitsafweging ten aanzien van het voorschrijven van statines ter voorkoming van cardiovasculaire events, moeten de volgende factoren worden afgewogen: 1) het risico op een event, 2) het effect op mortaliteit en 3) de effectiviteit van de interventie. Een event-risico van meer dan 10% per 10 jaar wordt beschouwd als voldoende hoog om eventuele behandeling met een statine te rechtvaardigen [NCEP, 2001; Cooper, 2008; Graham, 2007]. Bijna alle patiënten met chronische nierschade hebben een risico op een cardiovasculair event van meer dan 10% per 10 jaar. Dat geldt in ieder geval voor patiënten uit de rode of oranje risicocategorie met een eGFR <30 ml/min/m². Bij patiënten met een BMI < 28 kg/m² en/of een totaal cholesterol lager dan 5,5 mmol/l kan overwogen worden om af te zien van medicamenteuze cholesterolverlaging. Gebleken is dat bij deze groepen patiënten met CNS er geen relatieve risicoreductie is op cardiovasculaire events [Baigent, 2011]. Na uitgebreide discussie wijkt de werkgroep hierin af van het advies in internationale richtlijnen zoals de KDIGO richtlijn. Tenslotte is het voor de behandelindicatie relevant om zich te realiseren dat de mortaliteit van een cardiovasculair event bij patiënten met chronische nierschade hoger is dan in de algemene populatie [Tonelli, 2012].

Bij het starten van een statine is te overwegen om eenmalig transaminasen te bepalen, omdat leverfunctiestoornissen een contra-indicatie voor statinebehandeling zijn. Het controleren van transaminasen en creatinine kinase hoeft alleen op indicatie te gebeuren, gezien de lage kans op afwijkingen ten gevolge van statinegebruik.

Systematische reviews bleken voor de behandeling van patiënten met chronische nierschade met ezetimibe niet voorhanden. Wel is er een grote placebogecontroleerde randomized controlled trial over de behandeling van patiënten met chronische nierschade met simvastatine in combinatie met ezetimibe als cholesterolverlager [Baigent, 2011]. Volgens de inhoudelijk experts in de werkgroep is dit de enige relevante studie op dit gebied. In deze SHARP studie werden 9270 patiënten met matige tot ernstige chronische nierschade (1/3 betrof patiënten met dialyse) zonder myocard infarct of coronaire revascularisatie in de voorgeschiedenis gerandomiseerd tussen simvastatine 20 mg in combinatie met ezetimibe 10 mg of placebo. De primaire uitkomstmaat was een major atherosclerotisch event. De mediane follow-up bedroeg 4,9 jaar, waarbij de gemiddelde LDL-cholesterol in de interventiegroep 0,85 mmol/L lager was dan in de placebogroep. In de simvastatine plus ezetimibegroep had 11,3% een atherosclerotisch event, in de placebogroep was dit 13,4%. Het relatieve risico was 0,83 (95%BI: 0,74-0,94). De NNT is 48.

T.a.v. de keuze voor een statine en de dosering wordt geadviseerd gebruik te maken van standaarddoseringen van statines waarvan positieve effecten in studies zijn aangetoond bij patiënten met een klaring <60 ml/min/1,73m² met een acceptabel bijwerkingenprofiel (zie tabel 1).

Tabel 1. De aanbevolen dosis van de verschillende statines bij CNS

	eGFR >60 ml/min/1,73m ²	eGFR <60 ml/min/1,73
Lovastatine	normaal	Onbekend
Fluvastatine	normaal	80 mg ¹
Atorvastatine	normaal	20 mg ²
Rosuvastatine	normaal	10 mg ³
Simvastatine	normaal	40 mg
Simvastatine/ezetimibe	normaal	20/10 ⁴
Pravastatine	normaal	40 mg
Pitavastatine	normaal	2 mg

Toelichting: normaal betekent: dosis als in algemene bevolking. Data gebaseerd op ¹: ALERT, ²: 4D, ³: AURORA, ⁴: SHARP. [Holdaas, 2003; Wanner, 2005; Fellstrom, 2009; Baigent, 2011].

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Statins can improve proteinuria and glomerular filtration rate loss in chronic kidney disease patients, further reducing cardiovascular risk. *Fact or fiction? Expert Opin Pharm Ther* 2015; 10: 1449-61.

Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181-92.

Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res* 2013; 72: 35-44.

Cooper A, Nherera L, Calvert N et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease*. National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, London, 2008.

Erickson KF, Japa S, Owens DK, Chertow GM, Garber AM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1250-8.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.

Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis.

N Engl J Med 2009; 360: 1395-1407.

Galvao TF, Araujo MEA, Penha AP, Silva MT. Statins for early stage chronic kidney disease: an overview of reviews. *Cardiovasc Haem Dis Drug Targ* 2014; 14: 205-11.

Geng Q, Ren J, Song J, Li S, Chen H. Meta-analysis of the effect of statins on renal function. *Am J Cardiol* 2014; 114: 562-70.

Glasziou PP, Irwig L, Heritier S et al. Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? *Ann Intern Med* 2008; 148: 656-61.

Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(Suppl 2): S1-113.

Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 2-5.

Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-31.

Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1807-17.

Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S142-56.

Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.

Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GFM. HMGCoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007784. DOI: 10.1002/14651858.CD007784.

Nikolic D, Banach M, Nikfar S, Salari P, Mikhailidis DP, Toth PP, et al. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol* 2013; 168: 5437-47.

Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GFM. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 263-75.

Sanguankeo A, Upala S, Cheungpasitpron W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of statins on renal outcome in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2015; 10: e0132970.

Savarese G, Musella F, Volpe M, Paneni F, Perrone-Filardi P. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2482-9.

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2): S1-45.

Su X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X, et al. Effects of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 881-92.

Takahashi O, Glasziou PP, Perera R et al. Lipid re-screening: what is the best measure and interval? *Heart* 2010; 96: 448-52

Tonelli M, Muntner P, Lloyd A et al. Association between LDL-C and Risk of Myocardial Infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 979-86.

Tonelli M, Muntner P, Lloyd A et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380: 807-14.

Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2012; 157: 251-62.

Wanner C, Krane V, Marz W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-48.

Yan, Y-L, Qiu B, Wang J, Deng S-B, Wu L, Jing X-D, et al. High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e006886.

Zhang X, Xiang C, Zhou Y-H, Jiang A, Qin Y-J, He J. Effects of statins on cardiovascular events in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovasc Dis* 2014; 14: 19.

Zhang Z, Wu, P, Zhang J, Wang S, Zhang G. The effects of statins on microalbuminuria, proteinuria, progression of kidney

function, and all-cause mortality in patients with nonend stage chronic kidney disease: a meta-analysis. *Pharmacol Res* 2016; 105: 74-83.

Secundaire preventie hart- en vaatziekten met trombocytenuitremmers

Uitgangsvraag

Komen patiënten met chronische nierschade met hart- en vaatziekten in aanmerking voor secundaire preventie van hart- en vaatziekten (in de chronische fase) met extra trombocytenuitremmers naast behandeling met acetylsalicylzuur?

Aanbeveling

Behandel patiënten met chronische nierschade met hart- en vaatziekten in het kader van secundaire preventie met plaatjesaggregatieremmers volgens de geldende richtlijnen voor hart- en vaatziekten.

Voor antistolling in de acute fase na een cardiovasculair event wordt verwezen naar de desbetreffende richtlijnen.

Conclusies

Laag tot zeer laag	<p>Het is niet bekend of behandeling van patiënten met chronische nierschade met hart- en vaatziekten met plaatjesaggregatieremmers eindstadium nierfalen, nierfunctie verslechtering of ernstig verhoogde albuminurie voorkomt.</p> <p>Er is geen voordeel aangetoond van behandeling van patiënten met chronische nierschade met hart- en vaatziekten met een tweede plaatjesaggregatieremmer toegevoegd aan acetylsalicylzuur voor secundaire preventie van hart- en vaatziekten.</p> <p>Het is niet aangetoond dat behandeling met een tweede plaatjesaggregatieremmer toegevoegd aan acetylsalicylzuur in het kader van secundaire preventie leidt tot een hoger risico op bloedingen bij patiënten met chronische nierschade met hart- en vaatziekten.</p> <p><i>GRADE Evidence profile (onder aanverwante producten) op basis van Palmer, 2013</i></p>
--------------------	---

Samenvatting literatuur

Uit KDIGO richtlijn:

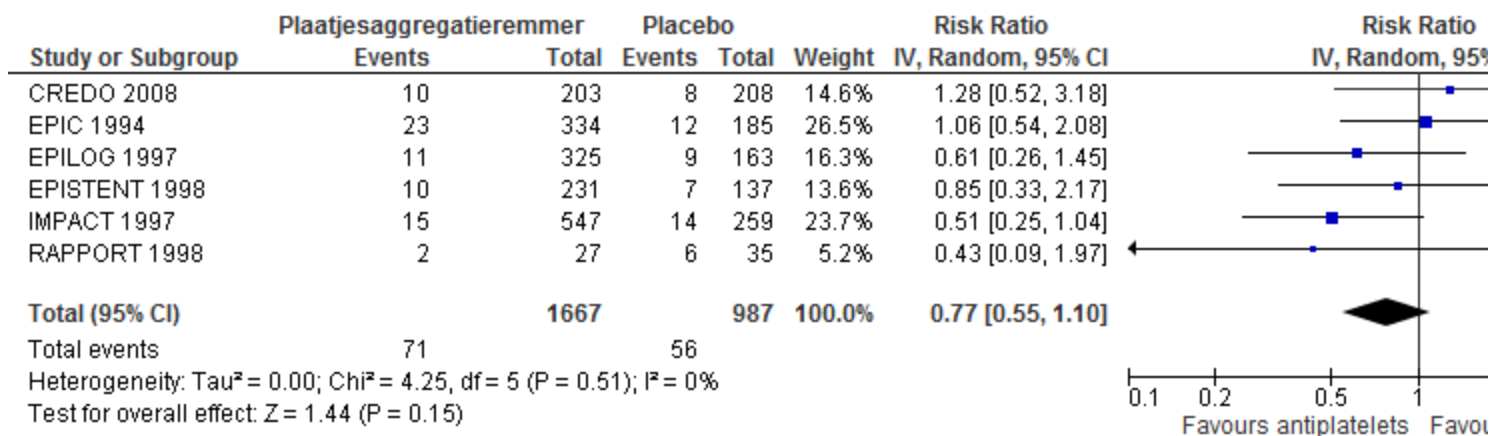
Over het nut van acetylsalicylzuur als primaire en secundaire preventie zijn bij patiënten met CNS slechts beperkt gegevens beschikbaar. Cardiovasculaire protectie is aangetoond met acetylsalicylzuur en andere plaatjesaggregatieremmers in secundaire preventie trials. Aangezien patiënten met CNS een sterk verhoogd cardiovasculair risico hebben, zou aangenomen kunnen worden dat deze patiëntengroep ook voordeel zou kunnen hebben van dergelijke behandeling. Anderzijds hebben patiënten met verminderde nierfunctie ook een afwijkende trombocytenuitremmerfunctie, hetgeen tot een verhoogd risico op bloedingen kan leiden [Weigert, 1998]. In een aantal artikelen is aangetoond dat na een myocardinfarct aan patiënten met CNS minder vaak acetylsalicylzuur wordt voorgeschreven dan aan patiënten zonder CNS [Berger, 2003; Krause, 2004; McCullough, 2002; Parikh, 2006]. Wel is aangetoond dat patiënten met CNS eenzelfde voordeel van deze behandeling hebben als patiënten zonder CNS [Krause, 2004; McCullough, 2002]. Geconcludeerd kan dan ook worden dat patiënten met CNS als secundaire preventie ook met acetylsalicylzuur behandeld moeten en kunnen worden.

Uit search:

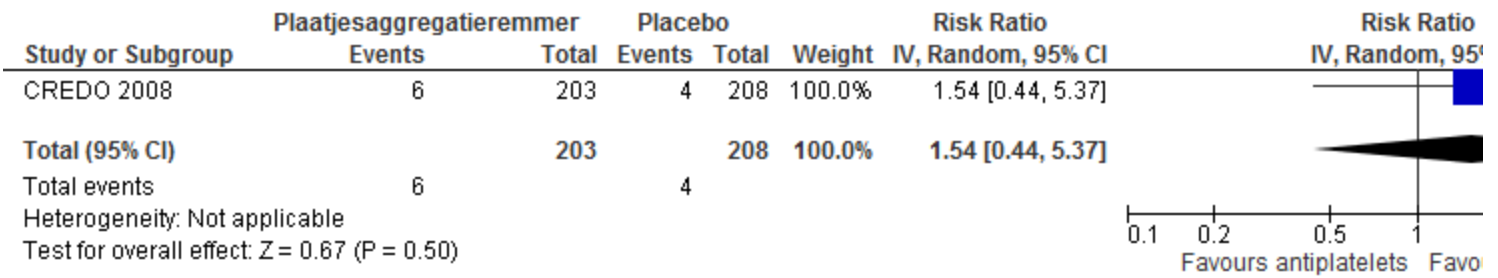
Bij bestudering van de fulltekst artikelen bleken de studies van Harmon et al., Basra et al. en Jain et al. narratieve reviews te zijn [Basra, 2011; Harmon, 2013; Jain, 2013]. Deze zijn niet nader meegenomen in de analyse. De systematische review van Palmer et al. uit 2012 betreft een deel van de Cochrane systematische review van dezelfde auteurs uit 2013 en is daarom ook niet nader geanalyseerd [Palmer, 2012]. De studies van Chen et al., Leng et al. en Lin et al. werden bij lezing van de fulltekst geëxcludeerd omdat de populaties niet overeen kwamen met de populatie in deze richtlijn [Chen, 2014; Leng, 2013; Lin, 2013; Lin, 2015].

Palmer et al. publiceerden een Cochrane systematische review over de effectiviteit van trombocytenuitremmers bij patiënten met CNS [Palmer, 2013]. In deze review werden RCT's geïnccludeerd waarin patiënten met CNS en het effect van plaatjesaggregatieremmers werden geanalyseerd. Als eindpunten werd onder meer gekeken naar myocardinfarct, beroerte, mortaliteit, bloedingen en eindstadium nierfalen. In deze review werden 50 studies opgenomen met in totaal 27.139 patiënten. Voor deze richtlijn zijn nieuwe meta-analyses gedaan met inclusie van de studies met patiënten met hart- en vaatziekten (status na acuut coronair syndroom of coronaire hartziekte of PTCA), waarbij plaatjesaggregatieremmers werden vergeleken met placebo (n=8). Deze geïnccludeerde studies waren over het algemeen van goede kwaliteit met weinig risk of bias. De follow-up van deze studies varieerde van 6 maanden tot een jaar. In vrijwel alle geïnccludeerde studies werd als standaard acetylsalicylzuur gegeven, waarbij dus de toevoeging van een tweede middel aan de standaardbehandeling is onderzocht. De kwaliteit van het gevonden bewijs varieerde van laag tot zeer laag, waarbij de kwaliteit van het bewijs verlaagd werd vanwege imprecisie van de gevonden resultaten en indirectheid van het gevonden bewijs (vanwege de korte looptijd van de studies) (zie de *GRADE evidence profile onder aanverwante producten*).

Er kon geen verband worden aangetoond tussen toevoeging van een tweede trombocytenuitremmer en mortaliteit bij patiënten met CNS, ook niet ten aanzien van cardiovasculaire mortaliteit (zie figuren 1 en 2).

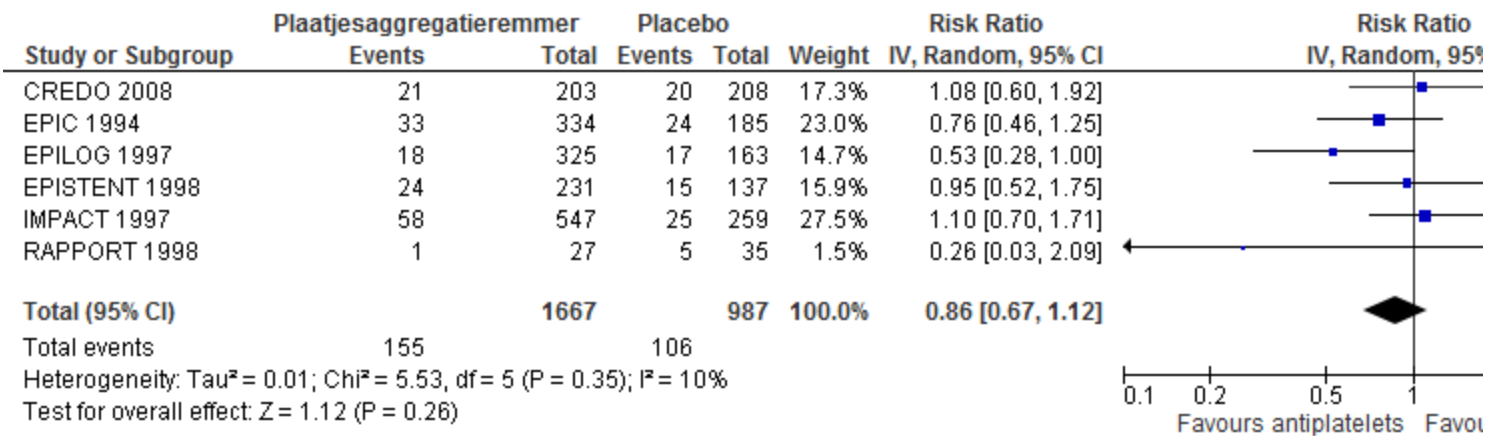


Figuur 1. Meta-analyse van patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur), uitkomst: mortaliteit (alle oorzaken)

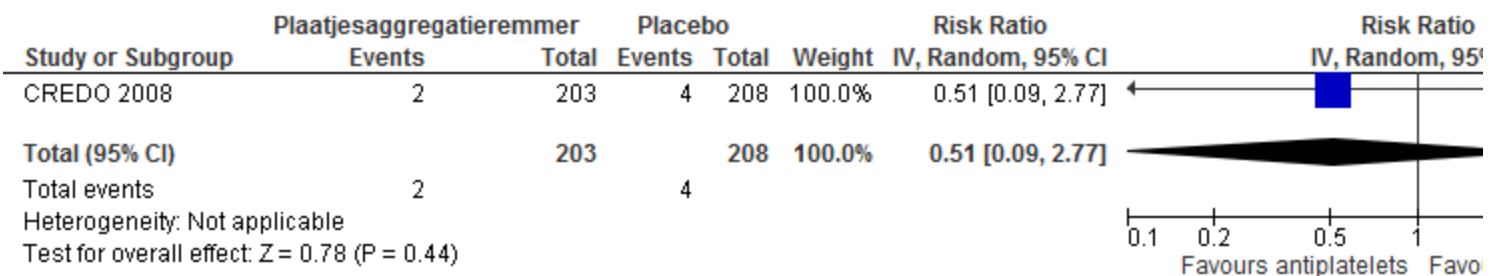


Figuur 2. Effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur) bij patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, uitkomst: cardiovasculaire mortaliteit

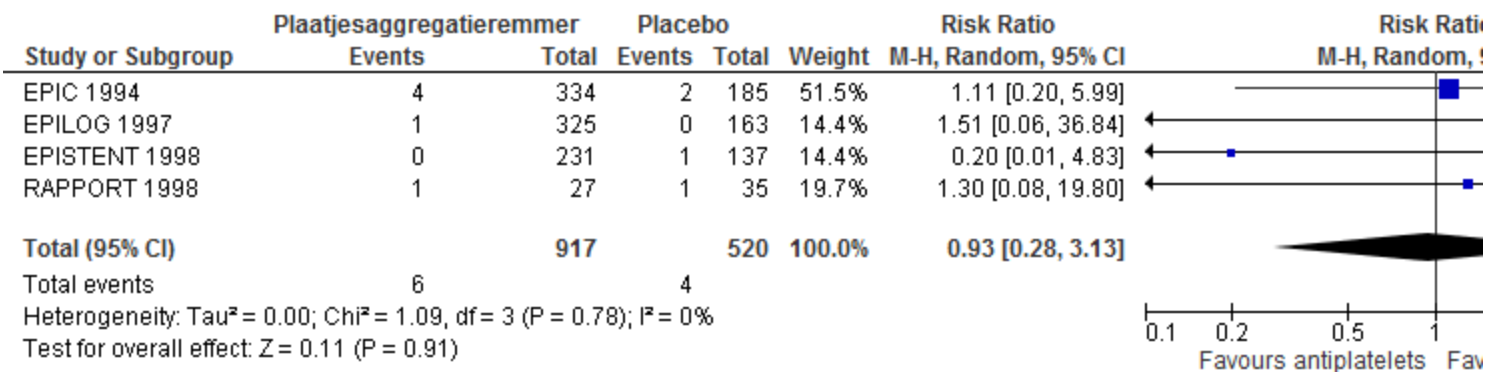
Ook voor cardiovasculaire events kon geen additief effect van toevoegen van een tweede plaatjesaggregatieremmer (naast standaardbehandeling met acetylsalicylzuur) aangetoond worden (zie figuren 1 tot en met 7); geen enkel resultaat was statistisch significant.



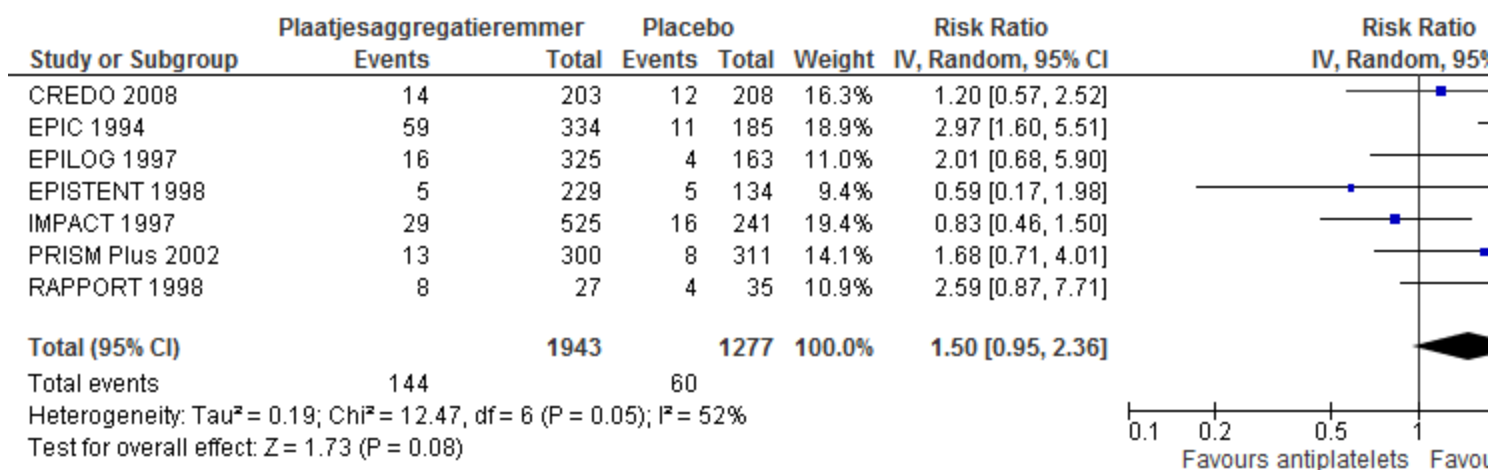
Figuur 3. Meta-analyse van patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur), uitkomst: myocardinfarct (fataal en niet fataal)



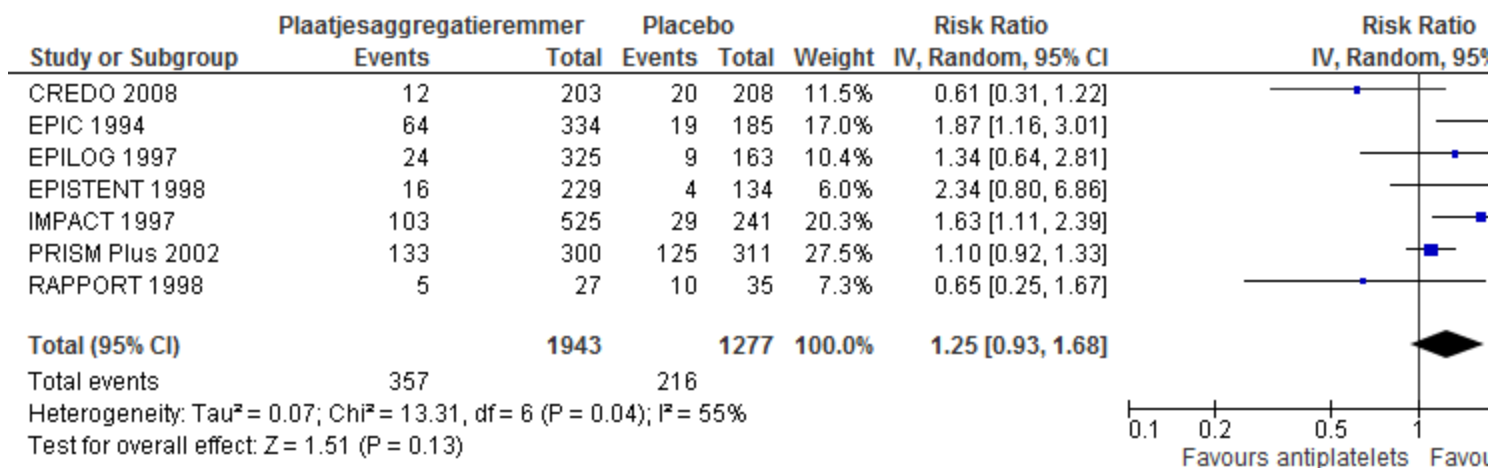
Figuur 4. Meta-analyse van patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur), uitkomst: herseninfarct (fataal en niet fataal)



Figuur 5. Meta-analyse van patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur), uitkomst: hersenbloeding



Figuur 6. Meta-analyse van patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur), uitkomst: grote bloeding (major bleeding)



Figuur 7. Meta-analyse van patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur), uitkomst: kleine bloeding (minor bleeding)

Voor de uitkomstmaat eindstadium nierfalen, verdubbeling serum creatinine en ernstig verhoogde albuminurie zijn geen data beschikbaar voor de groep patiënten met CNS en hart- en vaatziekten voor wat betreft het effect van behandeling met additionele plaatjesaggregatieremmers naast acetylsalicylzuur.

Zoeken en selecteren

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 8 april 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie de zoekverantwoording*). Dit leverde (ontdubbeld) 186 abstracts op. Deze abstracts zijn op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en research design (systematische reviews, randomised controlled trials, en cohortstudies) geselecteerd, wat resulteerde in 10 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld. Als cruciale uitkomstmaten werden benoemd: mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, herseninfarct, bloedingen en eindstadium nierfalen. Ook zijn passages uit de concept NFN richtlijn gebruikt ter onderbouwing.

Overwegingen

Er is geen additioneel voordeel aangetoond van het toevoegen van een 2^e plaatjesaggregatieremmer aan behandeling met acetylsalicylzuur voor secundaire preventie van hart- en vaatziekten bij patiënten met CNS, waarbij het bewijs van lage tot zeer lage kwaliteit is.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Basra SS, Tsai P, Lakkis NM. Safety and efficacy of antiplatelet and antithrombotic therapy in acute coronary syndrome patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2263-9.
- Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:201-8
- Chen J-J, Lin L-Y, Yang Y-H, Hwang J-J, Chen P-C, Lin J-L. Anti-platelet or anti-coagulant agent for the prevention of ischemic stroke in patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation A nation-wide database analyses. *Int J Cardiol* 2014: 1008-11.
- Harmon JP, Zimmerman DL, Zimmerman DL. Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with chronic kidney disease: risks versus benefits review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 624-8.
- Hung C-C, Yang M-L, Lin M-Y, Lin H Y-H, Lim L-M, Kuo H-T, et al. Dipyridamole treatment is associated with improved renal outcome and patiënt survival in advanced chronic kidney disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2014; 30: 599-607.
- Jain N, Hedayati SS, Sarode R, Banerjee S, Reilly RF. Antiplatelet therapy in the management of cardiovascular disease in patients with CKD: what is the evidence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 665-74.
- Krause MW, Massing M, Kshirsagar A, Rosamond W, Simpson RJ, Jr. Combination therapy improves survival after acute myocardial infarction in the elderly with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2004;26:715-25
- Leng W-X, Ren J-W, Cao J, Cong Y-L, Cui H, Hu G-L, et al. Chronic kidney disease is it a true risk factor of reduced clopidogrel efficacy in elderly patients with stable coronary artery disease? *Thrombosis Res* 2013; 131: 218-24.
- Lin L, Wang H, Chen Y-F, Lin W-W, Wang C-L, Lin C-H. High maintenance dose of clopidogrel in patients with high on-

treatment platelet reactivity after a percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *Cor Art Dis* 2015; 26: 386-95.

Lin T-H, Lai W-T, Hsin H-T, Li A-H, Wang C-L, Kuo C-T, et al. Effects of clopidogrel on mortality, cardiovascular and bleeding outcomes in patients with chronic kidney disease data from Taiwan acute coronary syndrome full spectrum registry. *PLOS One* 2013; 8: e71917.

McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S et al. Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2002;144:226-32

Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Pellegrini F, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD008834.pub3.

Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2012; 156: 445-59.

Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control. *Arch Int Med* 2006;17:1884-91

Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. *Am J Med Sci* 1998;316:94-104

Medicamenteuze behandeling van secundaire metabole gevolgen van chronische nierschade (CNS)

De gevolgen van CNS met sterk verhoogd risico [zie risicotabel] (rode risicocategorie CNS) zijn veel omvangrijker dan bij de patiënten met CNS met mild (gele risicocategorie CNS) tot matig (oranje risicocategorie CNS) verhoogd risico. Niet alleen zijn de gevolgen wat betreft progressief verlies van nierfunctie en progressieve vaatschade in deze fase nog meer uitgesproken, ook treden nu meer complicaties op, die voornamelijk het gevolg zijn van het verlies aan nierfunctie (*zie tabel 1*). Zo zijn er verschillende metabole complicaties, zoals een gestoord fosfaatsuitscheiding en een gestoord vitamine D metabolisme, waardoor secundaire hyperparathyreoïdie kan optreden en uiteindelijk renale osteodystrofie. Ook kan in deze fase een gestoorde aanmaak van erythropoietine optreden, waardoor zich renale anemie ontwikkelt. Vaak is er ook sprake van een gestoorde trombocytenfunctie. Gastro-intestinale klachten kunnen optreden. Met name een afgenomen eetlust is vaak in het spel die bijdraagt tot een (ongewenst) gewichtsverlies van de patiënt. Daarnaast kunnen er seksuele stoornissen en neurologische stoornissen optreden.

Tabel 1. Prevalentie van CNS complicaties per GFR categorie. Data verkregen uit observationele cohorten met CNS patiënten [Levin, 2007; Inker, 2011]

GFR categorie	G1	G2	G3a	G3b	G4/5
GFR (ml/min/1,73m ²)	>90	90-60	60-45	45-30	<30
N	13.915	9407	1733	636	157
Anemie ¹	4%	4,7%	12,3%	22,7%	51,5%
25(OH) deficiëntie ²	14,1%	9,1%	10,7%		27,2%
Acidose ³	11,2%	8,4%	9,4%	18,1%	31,5%
Hyperfosfatemie ⁴	7,2%	7,4%	9,2%	9,3%	23,0%
Hypoalbuminemie ⁵	1,0%	1,3%	2,8%	9,0%	7,5%
Hyperparathyreoïdie ⁶	5,5%	9,4%	23,0%	44,0%	72,5%

¹Gedefinieerd als hemoglobine <7,4 mmol/l voor vrouwen en <8,4 voor mannen; ²Gedefinieerd als <37 nmol/l;

³Gedefinieerd als <21 mmol/l; ⁴Gedefinieerd als ≥1,5 mmol/l ; ⁵Gedefinieerd als <35 g/l; ⁶Gedefinieerd als ≥7,4 pmol/l

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- *Hyperparathyreoïdie bij CNS (NIV-module)*
- *Verhoogd urinezuur bij CNS (NIV-module)*
- *Renale anemie bij CNS (NIV-module)*
- *Metabole acidose bij CNS (NIV-module)*
- *Hyperkaliëmie bij CNS (NIV-module)*

Referenties

- Inker LA, Coresh J, Levey AS, Tonelli M, Muntner P. Estimated GFR, albuminuria, and complications of

chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2011;22:2322-31

- Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int 2007;71:31-8.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Inker LA, Coresh J, Levey AS, Tonelli M, Muntner P. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2011;22:2322-31

Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. Kidney Int 2007;71:31-8.

Secundaire hyperparathyreoïdie bij chronische nierschade (CNS)

Uitgangsvraag

Wat is het beleid bij patiënten met chronische nierschade in de tweede lijn ten aanzien van metabole botaandoeningen?

Aanbeveling

Het serum fosfaat zou bij voorkeur normaal dienen te zijn. Er wordt gesuggereerd om fosfaatbinders te starten om dit te bereiken, indien dieet aanpassing door fosfaatbeperking onvoldoende effect heeft.

Hypercalciëmie dient vermeden te worden.

Bij patiënten met verhoogd PTH wordt gesuggereerd te onderzoeken of er sprake is van te hoog fosfaat, (bijvoorbeeld door hoge fosfaatname met de voeding) of 25-hydroxyvitamine D deficiëntie.

In geval van 25-hydroxyvitamine D deficiëntie wordt gesuggereerd 25-hydroxyvitamine D te suppleren conform de adviezen voor de algemene populatie. Ook wordt gesuggereerd *niet* routinematig vitamine D supplementen voor te schrijven om PTH te onderdrukken, maar alleen bij vermoeden op of aangetoonde vitamine D deficiëntie.

Belangrijkste veranderingen t.o.v. NfN richtlijn chronische nierschade 2009:

- Geen routinematige suppletie van actief vitamine D of vitamine D analogen
- Er is geen streefwaarde voor PTH geformuleerd
- Meer aandacht voor fosfaatbelasting van het dieet

Samenvatting literatuur

In een systematisch review is aangetoond dat bij patiënten met een eGFR <60 ml/min/1,73m² een verhoogd serum fosfaatgehalte is geassocieerd met toegenomen mortaliteit [Palmer, 2011]. Voor het serum PTH-gehalte en serum calciumgehalte werd geen associatie met verhoogde mortaliteit gevonden. In deze review bleek iedere 0,33 mmol/l stijging van het serum fosfaatgehalte gepaard te gaan met een 29% stijging van het relatieve risico op mortaliteit. In de Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) studie werden vergelijkbare bevindingen gedaan [Adeney, 2009]. Hier lieten de resultaten per 0,33 mmol/l fosfaatstijging een relevante en significante stijging van het risico op de aanwezigheid van vaat- en hartklepcalcificaties zien, zonder verschillen tussen leeftijd en ras, en zonder invloed van diabetes mellitus. Ook PTH en 25-hydroxyvitamine D spiegels hadden geen effect op de gevonden risico's op aanwezigheid van vaatcalcificaties.

Om het serumfosfaatgehalte binnen de normen te houden, wordt geadviseerd als eerste de fosfaatbelasting in het dieet te analyseren en zo nodig te verlagen. Eiwitrijke voeding als vlees, vis, melkproducten, chocolade en noten bevatten tevens veel fosfaat. Ook in plantaardig voedsel kan veel fosfaat zitten, maar omdat daar de biologische beschikbaarheid veel lager van is, is de gastro-intestinale opname van plantaardig fosfaat veel lager

[Moe, 2011]. Veel kant&klaar of bewerkte producten bevatten fosfaatadditieven vanwege smaak- en/of conserveringsmaatregelen. In geval van hyperfosfatemie bij chronische nierschade is begeleiding op fosfaatinname in het dieet door een gespecialiseerd diëtist dan ook aan te raden.

Gezien bovenstaande overwegingen wordt geadviseerd om bij patiënten met CNS de serumfosfaatwaarden binnen de normaalgrenzen te houden. Allereerst via aanpassing van het dieet, en indien na eventuele dieetaanpassingen het serumfosfaatgehalte te hoog blijft, is behandeling met fosfaatbinders te overwegen. Van de meeste fosfaatbinders is aangetoond dat ze effectiever het fosfaatgehalte verlagen dan placebo. Er zijn geen studies die het effect van fosfaatbinders op mortaliteit en cardiovasculaire eindpunten hebben onderzocht. In een recente meta-analyse kon niet worden aangetoond dat bij patiënten met chronische nierschade bepaalde fosfaatbinders een superieur effect hadden op overleving. Met name kon geen verschil op overall mortaliteit en cardiovasculaire eindpunten worden aangetoond tussen calciumhoudende en nieuwere niet-calciumhoudende fosfaatbinders [Navaneethan, 2011]. Derhalve kan niet geconcludeerd worden dat calciumhoudende fosfaatbinders niet gebruikt zouden moeten worden. Om hypercalciëmie te voorkomen wordt gesuggereerd om terughoudend te zijn bij het voorschrijven van calciumhoudende fosfaatbinders [KDIGO, 2017]. Een recente ontwikkeling is het gebruik van ijzerhoudende fosfaatbinders. Hiervan is bekend dat het serum fosfaat daalt, waarbij het ijzer niet wordt opgenomen. [Covic, 2016; Block, 2016]. Derhalve zijn deze middelen niet geschikt voor ijzersuppletie.

Tekort aan 25-hydroxyvitamine D komt veel voor bij patiënten met chronische nierschade [Levin, 2007; Merothra, 2008]. Bij progressieve verslechtering van de nierfunctie treedt ook een toenemend tekort aan 25-dihydroxyvitamine D op, geassocieerd met een stijgend PTH. Voor zowel 25-hydroxyvitamine D als 25-dihydroxyvitamine D geldt dat in verschillende cohorten, waaronder patiënten met CNS, is aangetoond dat deficiëntie van deze vitamines gepaard gaat met een verhoogd risico op overall en cardiovasculaire mortaliteit [Merothra, 2008; Navaneethan, 2011]. Tot op heden is echter alleen aangetoond dat suppletie van vitamine D bij patiënten met chronische nierschade leidt tot verlaging van PTH-spiegels, maar er is geen invloed aangetoond op mortaliteit of start van nierfunctievervangende therapie [Kandula, 2011; Palmer, 2009]. Dit heeft als consequentie dat een advies om vitamine D te suppleren alleen gegeven kan worden met het doel om daling van PTH te bereiken. Indien behandeling met vitamine D geïndiceerd is wordt aanbevolen om actief vitamine D of vitamine D analogen te vermijden bij patiënten met CNS die nog niet dialyseren [KDIGO, 2017]. Behandeling met 25-hydroxyvitamine D kan plaatsvinden volgens de landelijke richtlijn voor de algemene populatie. Voor behandeling met vitamine D is het routinematig controleren van vitamine D spiegels niet noodzakelijk. De ontdekking van het fosfaturisch hormoon Fibroblastic Growth Factor 23 (FGF23) heeft tot nieuwe inzichten in de calciumfosfaathuishouding geleid. FGF23 remt in de nier het 1α -hydroxylase waardoor een verminderde omzetting van 1,25-dihydroxycoleciferol optreedt en deficiëntie van actief vitamine D ontstaat [Quarles, 2012]. Vanaf een eGFR van 70 ml/min/1,73m² en lager bestaat er een omgekeerde relatie tussen de nierfunctie en het FGF23. In meerdere studies is aangetoond dat er een associatie bestaat tussen FGF23 en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met chronische nierschade en dialyse patiënten [Zhang, 2015; Krupp, 2014; Gutierrez, 2011]. Veel onderzoek naar de exacte rol van FGF23 is momenteel nog gaande en het is nog onduidelijk of specifieke interventies FGF23 zouden kunnen beïnvloeden. Vooralsnog is er dan ook geen reden tot routinematige bepaling van het FGF23 gehalte.

Zoeken en selecteren

Om een antwoord te krijgen op deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de KDIGO-richtlijn en is op basis van consensus een aanbeveling geformuleerd door de werkgroep [KDIGO, 2013 en 2017].

Ten tijde van de commentaarronde van de richtlijnen chronische nierschade is een nieuwe KDIGO richtlijn over 'bone mineral disease' verschenen. Deze nieuwe richtlijn is voor de richtlijnwerkgroep aanleiding geweest voor een beperkte herziening van de inhoud van deze paragraaf. De werkgroep adviseert daarnaast een update van deze module naar aanleiding van de nieuwe KDIGO richtlijn na beoordeling van de nieuwe KDIGO richtlijn door de NfN.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:381-7
- Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-9.
- Block GA. Ferric citrate in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2016; 36: 130-5.
- Covic AC, Floege J, Ketteler M, Sprague SM, Lisk L, Rakov V, et al. Iron-related parameters in dialysis patients treated with sucroferric oxyhydroxide. *Nephrol Dial Transplant* 2016; pii: gfw242.
- Gutierrez OM, Wolf M, Taylor EN. Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the health professionals follow-up study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2871-8.
- Kandula P, Dobre M, Schold JD et al. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 50-62.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International* 2013; 3: S1-150.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease mineral bone disorder (CKD-MBD). *Kidney International* 2017; 7: S1-59.
- Krupp K, Madhivanan P. FGF23 and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2014; 176: 1341-2.
- Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-8.
- Mehrotra R, Kermah D, Budoff M et al. Hypovitaminosis D in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1144-51.
- Moe SM, Zidehsarai MP, Chambers MA et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 257-64.
- Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, et al. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006023. 2011.
- Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels and mortality in non-dialysis-dependent CKD. *Am J Kidney Dis* 2011; 58: 536-43.
- Palmer SC, Hayen A, Macaskill P et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 1119-27.
- Palmer SC, McGregor DO, Craig JC et al. Vitamin D compounds for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD008175. 2009.

Quarles LD. Role of FGF23 in vitamin D and phosphate metabolism: implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res* 2012; 318: 1040-8.

Zhang M, Yan J, Zhu M et al. Fibroblast Growth Factor 23 Predicts Coronary Calcification and Poor Prognosis in Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3-5D. *Ann Clin Lab Sci* 2015; 45: 17-22.

Verhoogd urinezuur bij chronische nierschade (CNS)

Uitgangsvraag

De KDIGO richtlijn geeft geen advies urinezuur te verlagen in geval van een verhoogd urinezuur. Is dit terecht, of moet er een advies komen tot verlagen van urinezuur in geval van urinezuur boven een bepaalde drempelwaarde?

Aanbeveling

Het wordt, vanwege onvoldoende bewijs, niet aanbevolen om bij patiënten met chronische nierschade middels medicatie het urinezuur te verlagen om progressie van nierschade te voorkomen of het risico op cardiovasculaire events te verlagen.

Verlaging van het urinezuur met dieet en/of medicatie wordt wel aanbevolen bij klachten die kunnen worden toegeschreven aan het verhoogde urinezuur. Bij een verminderde nierfunctie dient de dosering van medicamenteuze behandeling te worden aangepast.

Belangrijkste veranderingen t.o.v. NfN richtlijn chronische nierschade 2009:

- Dit onderwerp maakte geen deel uit van de vorige richtlijn.

Conclusies

LAAG	<p>Er zijn aanwijzingen dat medicamenteuze verlaging van urinezuur bij patiënten met chronische nierschade gunstige effecten heeft op de nierfunctie, het optreden van cardiovasculaire events, renale events (start dialyse of $\geq 50\%$ daling eGFR). Er is geen drempelwaarde vast te stellen waarboven medicamenteuze verlaging van het urinezuur zin zou hebben.</p> <p><i>Fleeman, 2014; Goicoechea, 2015; Kim, 2015; Sezer, 2014</i></p>
------	--

Samenvatting literatuur

De systematische reviews van Kanji et al., Wang et al. en Zhang et al. bevatten voor de uitkomstmaten die relevant zijn voor deze uitgangsvraag dezelfde studies als Bose et al. Deze studies worden daarom verder hier niet besproken [Kanji, 2015; Wang, 2013; Zhang, 2014]. Het artikel van Nacak et al. handelt over een eventuele associatie tussen urinezuur en nierfunctie; hierbij is echter geen oorzakelijk verband bestudeerd. Deze studie is daarom verder niet geanalyseerd [Nacak, 2015].

Bose et al. onderzochten in een systematische review het effect van urinezuurverlaging op renale uitkomsten [Bose, 2014]. In dit onderzoek includeerden zij 8 RCT's met in totaal 476 patiënten met verminderde nierfunctie/chronische nierschade (geen patiënten met niertransplantaat). In alle trials werd allopurinol (dosering tussen 100 en 300 mg per dag) vergeleken met placebo of geen medicatie. De auteurs rapporteren een hoog risico op vertekening vanwege gebrek aan blindering en een mogelijk verhoogde kans op vertekening vanwege andere onvolkomenheden in de opzet van de studies. In een meta-analyse bleek geen verschil in eGFR tussen allopurinol en controlegroepen, na een follow-up van 4-24 maanden, ook niet wanneer alleen gekeken werd naar trials onder patiënten met chronische nierschade (gemiddeld verschil 2,6 ml/min/1,73 m², 95% BI: -1,9 tot

7,0). Daarnaast werd gekeken naar progressie naar eindstadium nierfalen. Hieruit bleek eveneens geen significant verschil (RR: 1,01; 95% BI: 0,15-6,98), mogelijk vanwege zeer beperkte aantallen events. Ook in proteïnurie werd geen verschil gevonden tussen de interventie- en controlearmen van de studie (gemiddeld verschil -0,2 g/dag; 95% BI: -0,5 tot 0,1).

Fleeman et al. onderzochten eveneens in een zeer uitgebreid beschreven systematische review het effect van allopurinol voor de behandeling van chronische nierschade [Fleeman, 2014]. In deze review werden dezelfde trials opgenomen als in Bose et al, maar werden meer uitkomstmaten onderzocht. In één van de geïnccludeerde trials werd gekeken naar cardiovasculaire eindpunten. Deze kwamen – niet gespecificeerd naar type - minder voor in de groep die werd behandeld met allopurinol (HR: 0,29; 95% BI: 0,09-0,86).

Goicoechea et al. publiceerden een post-hoc analyse met langetermijnresultaten van hun RCT [Goicoechea, 2015]. In deze analyse werden 107 van de oorspronkelijke 113 patiënten betrokken met een mediane follow-up van 84 maanden. Gedurende de follow-up kregen 10 personen in de controlegroep allopurinol en 14 patiënten in de interventiegroep gebruikten geen allopurinol meer. De auteurs rapporteerden een daling van de eGFR gedurende de follow-up ($6,5 \pm 1,6$ ml/min/1,73m² in de allopurinolgroep en $13,3 \pm 5,0$ ml/min/1,73m² in de controlegroep), het verschil tussen deze beide groepen was significant ($p=0,001$). Daarnaast werd gekeken naar renale 'events': start van dialyse of $\geq 50\%$ daling in eGFR. Gedurende de lange termijn follow-up trad in de interventiegroep bij 16% een renaal event op in vergelijking met 43% bij de controlegroep (HR: 0,32; 95%BI: 0,15-0,69). Cardiovasculaire events kwamen voor bij 28% in de allopurinolgroep en 41% in de controlegroep (HR: 0,43; 95%BI: 0,21-0,88). De resultaten van dit onderzoek moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat het post-hoc analyses betreffen, en er geen gecontroleerd onderzoeksdesign is.

Kim et al. onderzochten de effecten van urinezuurverlaging op progressie van chronische nierschade bij patiënten met chronische nierschade en hyperuricemie [Kim, 2015]. Dit betreft een retrospectieve studie bij patiënten met stadium 3 chronische nierschade met een follow-up van ten minste zes maanden. In de studie werden 158 patiënten geïnccludeerd, van wie er 65 met urinezuur verlagende therapie (allopurinol) werden behandeld. De mediane follow-up bedroeg 118,5 weken. De groep die allopurinol had gebruikt had bij follow-up een gunstiger verandering van de eGFR ($-1,19 \pm 12,07$ vs $-7,39 \pm 11,17$ ml/min/1,73 m²; $p=0,001$) en een beperkter aantal patiënten met progressie van de nierziekte (12,3% vs 27,9%; $p=0,01$). Vanwege het retrospectieve design van dit onderzoek moeten ook deze resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd.

Sezer et al. onderzochten het effect van allopurinol op hyperuricemie, progressie van nierschade en cardiovasculaire risicofactoren bij patiënten met chronische nierschade in stadium 3-4 [Sezer, 2014]. In dit onderzoek werden 96 patiënten geïnccludeerd met een gemiddelde eGFR van 43,4 (sd 16,5) ml/min/1,73m². Het gaat hierbij om mensen met chronische nierschade met verschillende etiologie, bijvoorbeeld diabetische nefropathie, glomerulonephritis, polycysteuze nierziekten en interstitiële nefritis. Patiënten werden gerandomiseerd tussen allopurinol en controle met een follow-up van 12 maanden. In de groep die met allopurinol werd behandeld bleek de eGFR te stijgen met 3,3 (sd 1,2) ml/min/1,73m², terwijl dit in de controlegroep daalde met 1,3 (sd 0,6) ml/min/1,73m² ($p=0,04$). De opzet van deze studie staat eigenlijk nauwelijks beschreven (methoden ontbreken grotendeels) en er is geen informatie over bijvoorbeeld uitval. Bovendien zijn er verschillen in de populatie die in deze studie is geïnccludeerd en de populatie van belang voor deze uitgangsvraag. Dat maakt dat de resultaten van dit onderzoek wat onbetrouwbaar.

Tsuruta et al. onderzochten het effect van switchen van allopurinol naar febuxostat bij patiënten met hyperuricemie en chronische nierschade op de urinezuurconcentratie en progressie van chronische nierschade [Tsuruta, 2014]. Dit betreft een retrospectief onderzoek onder 51 patiënten van wie er 22 allopurinol gebruikten

en 51 werden overgezet van allopurinol naar febuxostat. De oorspronkelijke onderzoekspopulatie telde 84 patiënten, van wie er twee overleden en negen een indicatie kregen voor hemodialyse. De baseline eGFR was 27,2 (sd 10,5) ml/min/1,73m² in de febuxostatgroep en 26,2 (sd 9,2) ml/min/1,73m² in de allopurinolgroep. Gedurende de follow-up daalde de eGFR in beide groepen, maar de daling in de febuxostatgroep was na 12 maanden follow-up kleiner ($5,7 \pm 1,2$ vs $6,6 \pm 1,1$; $p < 0,01$). Vanwege het retrospectieve design en verschillen tussen de beide onderzoeksgroepen bij de start van de studie kan aan het gevonden effect geen oorzakelijk verband worden toegekend.

Zoeken en selecteren

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 22 februari 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie de zoekverantwoording*). Dit leverde 137 abstracts op. Deze abstracts zijn op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en research design (systematische reviews aangevuld met individuele grootschalige gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken, randomized controlled trials en cohortonderzoek) geselecteerd, wat resulteerde in 10 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld.

Overwegingen

Een verhoogd urinezuur komt veel voor bij patiënten met chronische nierschade en observationele studies hebben een associatie laten zien tussen een verhoogd urinezuur en progressie van nierfalen en het optreden van cardiovasculaire events. Een aantal studies (doch niet alle), welke hierboven zijn genoemd, laten zien dat een interventie om medicamenteus het urinezuur te verlagen door xanthine-oxidaseremmers (allopurinol of febuxostat) bij patiënten met chronische nierschade leidt tot minder snelle daling van de eGFR vergeleken met een controlegroep, en dat er in de behandelde groep minder cardiovasculair events optraden. Echter, de kwaliteit van de genoemde studies is dermate laag (door kleine patiëntaantallen, beperkte follow-up, onduidelijke studieopzet, retrospectieve en/of post-hoc analyse) dat de werkgroep niet aanbeveelt om patiënten met een eGFR < 60 ml/min/1,73m² routinematig te behandelen met een urinezuurverlagend middel teneinde progressie van nierfunctieachteruitgang tegen te gaan of ter preventie van cardiovasculaire events. Deze aanbeveling is conform de KDIGO richtlijn chronische nierschade (2013).

Er kan wel een indicatie bestaan om het urinezuur te verlagen indien het verhoogd urinezuur symptomen geeft, zoals het geval is bij (recidiverende) jicht episoden. In dit geval kan medicamenteuze behandeling worden voorgeschreven. Dit kan ook bij een gestoorde nierfunctie, mits de dosering indien noodzakelijk wordt aangepast. Zie ook de G-standaard, het Farmacotherapeutisch Kompas en de richtlijn 'Jicht' van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Bose B, Badve SV, Hiremath SS, Boudville N, Brown FG, Cass A, et al. Effects of uric acid-lowering therapy on renal

- outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 406-13.
- Fleeman N, Pilkington G, Dundar Y, Dwan K, Boland A, Dickson R, et al. Allopurinol for the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014; 18: 1-77.
- Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 543-9.
- Kanji T, Gandhi M, Clase C, Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2015; 16, 58.
- Kim Y, Shin S, Kim K, Choi S, Lee K. Effect of Urate Lowering Therapy on Renal Disease Progression in Hyperuricemic Patients with Chronic Kidney Disease. *J Rheum* 2015; 42: 2143-8.
- Nacak H, van Diepen M, Qureshi A, Carrero JJ, Stijnen T, Dekker FW, et al. Uric acid is not associated with decline in renal function or time to renal replacement therapy initiation in a referred cohort of patients with Stage III, IV and V chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 2039-45.
- Sezer S, Karakan S, Atesagaoglu B, Acar FNO. Allopurinol reduces cardiovascular risks and improves renal function in pre-dialysis chronic kidney disease patients with hyperuricemia. *Saudi J Kidney Dis Transplant* 2014; 25: 316-20.
- Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, Itabashi M, Takei T, Tsuchiya K, et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clin Rheum* 2014; 33: 1643-8.
- Wang H, Wei Y, Kong X, Xu D. Effects of urate-lowering therapy in hyperuricemia on slowing the progression of renal function: a meta-analysis. *J Renal Nutr* 2013; 23: 389-96.
- Zhang YF, He F, Ding H, Dai W, Zhang Q, Luan H, et al. Effect of uric-acid-lowering therapy on progression of chronic kidney disease: a meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Tech Med Sci* 2014; 34: 476-81.

Renale anemie bij chronische nierschade (CNS)

Uitgangsvraag

Is bij patiënten met chronische nierschade (zonder dialyse) en anemie behandeling met erythropoïetische stimulerende agent (ESA) aangewezen teneinde het risico op cardiovasculaire en renale eindpunten en mortaliteit te verlagen?

Aanbeveling

Wanneer ijzersuppletie wordt voorgeschreven dienen de potentiële voordelen, te weten het vermijden van bloedtransfusies of behandeling met ESA en het verminderen van anemiegerelateerde symptomen, te worden afgewogen tegen potentiële bijwerkingen en risico's, zoals bijvoorbeeld gastro-intestinale bijwerkingen, anafylactische reacties bij intraveneuze toediening en onbekende langetermijneffecten.

Voor patiënten met anemie en ijzergebrek wordt, na uitsluiten van andere oorzaken van ijzergebrek, een proefperiode met oraal of i.v. ijzer gesuggereerd. Tijdens ijzersuppletie wordt aanbevolen om het ferritine niet hoger dan 500 mg/l te laten stijgen.

Het wordt geadviseerd geen behandeling met ESA te starten bij een Hb gehalte $\geq 6,2$ mmol/l, tenzij er individuele redenen zijn om dit wel te doen.

Bij het starten van ESA therapie dient een balans te worden gevonden tussen de potentiële voordelen (vermijden van bloedtransfusies en anemiegerelateerde symptomen) en risico's (bv. beroerte en hypertensie).

ESA moet met grote voorzichtigheid worden gebruikt (of bij voorkeur vermeden) bij patiënten met een actieve maligniteit (in ieder geval indien er kans is op curatie), bij een voorgeschiedenis van CVA en bij een voorgeschiedenis met een maligniteit.

Een redelijke streef-range t.a.v. het Hb gehalte lijkt 6,2-7,4 mmol/l. Wanneer Hb $> 8,0$ mmol/l stijgt onder ESA therapie dient ESA te worden verminderd of gestaakt.

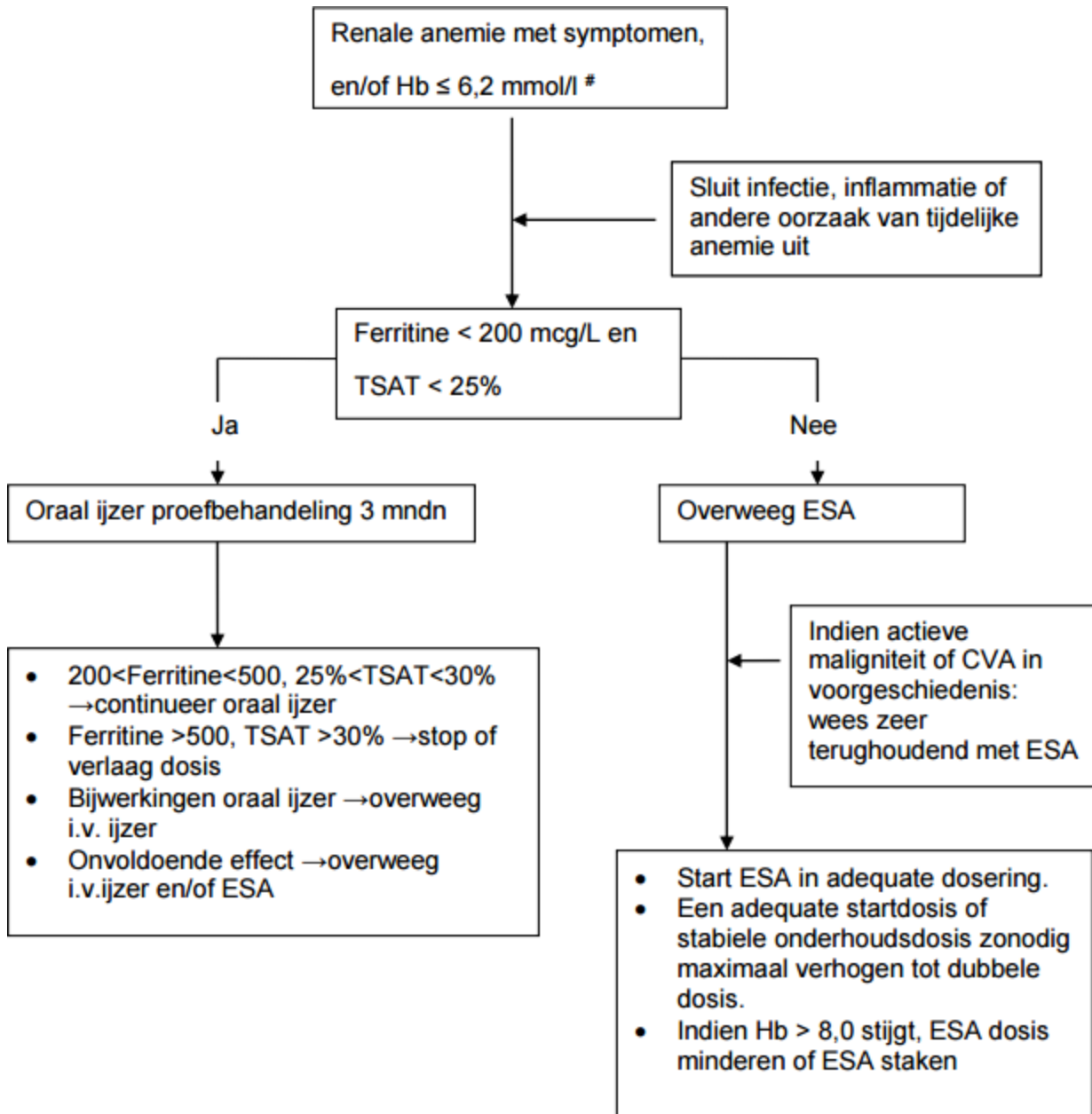
Er is sprake van 'ESA hyporesponsiveness' als na behandeling met een stabiele ESA dosis de dosis meer dan verdubbeld moet worden om het stabiele Hb gehalte te behouden.

Bij patiënten met 'ESA hyporesponsiveness' wordt gesuggereerd de dosis niet meer dan te verdubbelen t.o.v. een adequate op gewicht gebaseerde startdosis of een voorafgaande stabiele onderhoudsdosis.

Geadviseerde startdoseringen van verschillende ESA's:

	Startdosis (s.c.)	Bij 70 kg
Darbepoetine	0,75 µg/kg per 2 wk	50 µg/2 wk
Epoetine alfa	150 IE/kg in 3 doses	10000 IE/wk
Epoetine beta	60 IE/week	4000 IE/wk
Epoetine theta	60 IE/week	4000 IE/wk
Epoetine zeta	150 IE/kg in 3 doses	10000 IE/wk
Methoxypolyethyleen glycol epoetine beta	0,6 µg/kg per 2 wk	50 µg/2 wk

Stroomschema uit richtlijn Anemie bij chronische nierschade en dialyse (NfN 2015):



Belangrijkste veranderingen t.o.v. NfN richtlijn chronische nierschade 2009:

- Starten met ESA en/of ijzer niet afhankelijk van vast behandeltarget t.a.v. Hb gehalte, maar individueel behandelgoal afhankelijk van risicoprofiel en klachten van patiënt.
- Start met ijzersuppletie indien hoger Hb gewenst is en er geen sprake is van ferritine >500 mg/L en of een ijzersaturatie van $>30\%$.
- Bij behandeling met ESA richten op Hb gehalte tussen de 6,2 en 7,4 mmol/l (lagere range dan voorheen).
- In geval van 'ESA hyporesponsiveness' ESA dosis maximaal één keer verdubbelen t.o.v. een adequate op gewicht gebaseerde startdosis of een voorafgaand stabele onderhoudsdosis.

Conclusies

LAAG	<p>Er is geen overtuigend bewijs voor een gunstig effect van ESA op mortaliteit, cardiovasculaire en renale eindpunten en kwaliteit van leven bij patiënten met chronische nierschade en anemie. Het gebruik van ESA kan leiden tot meer beroertes, maar laat het aantal bloedtransfusies dalen.</p> <p><i>Cody, 2016; Collister, 2016; Covic, 2014</i></p>
------	---

Samenvatting literatuur

De studie van Gandra et al. werd bij lezing van de full tekst geëxcludeerd, omdat de RCT's die in deze studie werden geïnccludeerd, ook in nieuwere systematische reviews die onderstaand gerapporteerd zijn, zijn meegenomen [Gandra, 2010]. De studie van Tsuruya et al. werd bij lezing van de fulltekst geëxcludeerd, omdat hierbij geen sprake was van een systematische review [Tsuruya, 2016]. De systematische review van Palmer werd geëxcludeerd vanwege de aanwezigheid van een nieuwere Cochrane systematische review [Palmer, 2014; Cody, 2016].

Cody et al. publiceerden een Cochrane systematische review [Cody, 2016]. In deze studie werden 19 randomized controlled trials met in totaal 682 patiënten geïnccludeerd, waarbij behandeling met recombinant humaan erythropoietine werd vergeleken met placebo of geen behandeling bij patiënten met chronische nierschade (geen dialyse) en anemie. De kwaliteit van de geïnccludeerde studies was beperkt vanwege problemen met randomisatie, blinding, incomplete data, selectieve rapportage en sponsoring door de farmaceutische industrie. In deze meta-analyse werd geen statistisch significant effect gevonden voor de uitkomstmaten starten van nierfunctievervangende behandeling, mortaliteit en stoppen met behandeling vanwege bijwerkingen, waarbij opgemerkt moet worden dat er erg weinig events optraden (imprecisie). Wel werd een reductie van het aantal patiënten dat een bloedtransfusie nodig had gezien bij behandeling met recombinant humaan erythropoietine (RR: 0,32; 95%BI: 0,12-0,83; NNT: 5). Hierbij was echter ook sprake van erg weinig events (imprecisie). Ook was er een voordeel voor wat betreft het behoud van eGFR; het gemiddelde verschil was hierbij 2,11 ml/min/1,73 m² (95%BI: 1,15-3,08) De duur van de geïnccludeerde studies en dus ook de tijd tot bepaling van de eGFR varieerde van 8 weken tot 36 maanden.

Collister et al. bestudeerden het effect van ESA met een hoog versus laag streefdoel m.b.t. hemoglobinegehalte op de kwaliteit van leven bij patiënten met chronische nierschade en anemie [Collister, 2016]. In deze studie werden 17 studies geïnccludeerd, waarvan 12 in populaties zonder dialyse. In deze literatuurreview zijn alleen de resultaten bij de patiënten zonder dialyse geïnccludeerd. De kwaliteit van bewijs werd verlaagd door problemen met blinding van deelnemers en onderzoekers, en er was onzekerheid over adequate randomisatie in een deel van de studies. Een fors percentage van de studies kende bovendien incomplete outcome data. De kwaliteit van leven werd gerapporteerd middels de domeinen van de SF-36 (Short-Form Health Survey). Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen een hoog versus laag hemoglobine target behalve met betrekking op fysiek functioneren.

Covic et al. publiceerden een meta-analyse van 19 randomized controlled trials met in totaal 8.129 patiënten over het effect van ESA op de progressie van chronische nierschade [Covic, 2014]. In deze systematische review werden patiënten geïnccludeerd met chronische nierschade stadium 1 t/m 4; er werden geen subgroepenanalyses voor patiënten zonder dialyse gerapporteerd. In deze literatuurreview zijn daarom alleen de geaggregeerde data gerapporteerd. De kwaliteit van de geïnccludeerde studies was beperkt door beperkingen in randomisatie en blinding, en afwezigheid van intention-to-treat analyses. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen behandeling met ESA en controle voor de uitkomstmaten starten met nierfunctievervangende

behandeling, mortaliteit, GFR, reductie van GFR en het risico op stoppen van de behandeling vanwege bijwerkingen.

Zoeken en selecteren

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 15 oktober 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie de zoekverantwoording*). Dit leverde 266 abstracts op. Deze abstracts zijn op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en research design (systematische reviews) geselecteerd, wat resulteerde in 6 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld.

Overwegingen

Vanaf een eGFR <45 ml/min/1,73 m² is renale anemie een frequent voorkomende complicatie bij patiënten met chronische nierschade [Inker, 2011]. Desondanks moeten andere oorzaken van anemie worden uitgesloten. De evaluatie van anemie bij patiënten met chronische nierschade moet in ieder geval uit de volgende onderdelen bestaan: compleet bloedbeeld, celindices, leukocytdifferentiatie, reticulocytenaantal, ijzerparameters (transferrinesaturatie [TSAT] en ferritine) en vitamine B12 en foliumzuur. Het routinematig bepalen van erythropoietine-spiegels wordt overigens niet geadviseerd, omdat dit doorgaans niet bijdraagt aan de diagnose 'renale anemie'. Anemie bij CNS is geassocieerd met een verhoogd cardiovasculair risico en risico op hartfalen [Walker, 2006].

Er kan voor worden gekozen om anemie bij patiënten met chronische nierschade te behandelen met ijzer en zo nodig met aanvullende therapie met ESA voor de aan de anemie gerelateerde symptomen. M.b.t. de toediening van ijzerpreparaten dient het voordeel van behandeling afgewogen te worden tegen de eventuele nadelen, zoals (onbekende) langetermijneffecten en anafylactische reacties op de i.v. vorm van ijzer. Een proefbehandeling met ijzer bij patiënten met chronische nierschade en anemie (met of zonder ESA) kan overwogen worden indien een stijging van het Hb gehalte gewenst is, bijvoorbeeld om transfusie te voorkomen of i.v.m. aan anemie gerelateerde symptomen. De stijging is mede afhankelijk van de ijzervoorraad. Deze wordt bepaald door het meten van het serum ferritine en de TSAT, al zijn de specificiteit en sensitiviteit van beide tests beperkt [Stancu, 2010; Van Wyck, 2005]. In het algemeen wordt afgeraden om te starten met i.v. ijzer bij een actieve infectie of in een situatie van inflammatie, alhoewel data bij patiënten met chronische nierschade zonder dialyse hiervoor ontbreken. Indien er géén sprake is van een inflammatoire toestand kan als initiële therapie vooraf aan de start van een ESA gestart worden met orale ijzersuppletie als eerste behandeling voor renale anemie. Er is bij patiënten met chronische nierschade zonder dialyse geen voorkeur voor i.v. of orale ijzertoeediening, alhoewel i.v. toediening effectiever is om het ferritine en Hb gehalte te verhogen [Macdougall, 2014].

Routinematig toedienen van ijzer bij ferritine >500 mg/L en of een ijzersaturatie van $>30\%$ wordt afgeraden, aangezien er geen studies zijn naar het voordeel van ijzersuppletie bij deze waarden en er mogelijk wel risico's voor het optreden van toxiciteit zijn. In het algemeen geldt dat er geen targets voor Hb of ijzerwaarden te geven zijn, omdat dit niet gesteund wordt door studies. Voor elke patiënt dient derhalve afzonderlijk de reden en het doel van de behandeling te worden bepaald. Het nastreven van bepaalde Hb waarden dient te worden afgestemd op bv. de inspanningstolerantie van de patiënt of Hb-afhankelijke angina pectoris. Starten met ESA of onderhoudstherapie met ESA moet dan ook worden afgestemd op de situatie van de individuele patiënt op basis van criteria zoals de voorgeschiedenis (diabetes mellitus, status na CVA, maligniteit), aanwezigheid van ischemische hartziekte, de hoogte van het Hb en de snelheid van verandering in het Hb, de respons op ijzertherapie, de risico's van een eventuele bloedtransfusie, de kwaliteit van leven, ESA gerelateerde risico's (bijv.

hypertensie, CVA), alsook de wens van de patiënt. De voorzichtigheid t.a.v. starten met ESA bij patiënten met een maligniteit in de voorgeschiedenis is gebaseerd op een post-hoc analyse van de TREAT studie waarbij bleek dat bij deze patiënten de kans om te overlijden aan een maligniteit hoger was bij hen die behandeld werden met darbepoëtine [Pfeffer, 2009].

Om toch enige leidraad te hebben kan over het algemeen worden geadviseerd het Hb gehalte niet routinematig te laten dalen tot $\leq 6,2$ mmol/l. Dit getal is ontleend aan de resultaten uit de TREAT studie, een placebo gecontroleerde gerandomiseerde trial naar het effect van de ESA darbepoëtine bij patiënten met diabetes mellitus en een eGFR tussen de 20 en 60 ml/min/1,73m² die nog geen dialyse behandeling ondergingen [Pfeffer, 2009]. Er werden geen significante verschillen aangetoond op cardiovasculaire en renale eindpunten, ondanks een verwachte toename van Hb in de groep die behandeld was met ESA. Omdat het bereikte Hb gehalte in de placebogroep zonder behandeling met ESA 6,2 mmol/l bedroeg is dit als ondergrens voor behandeling met ESA in richtlijnen overgenomen. Bij laagrisicopatiënten (jong, zonder veel comorbiditeit) of bij patiënten bij wie een duidelijke verbetering in kwaliteit van leven te verwachten is, kan al worden gestart met ESA therapie bij een hogere Hb waarde, echter niet bij een Hb $>7,4$ mmol/l [Locatelli, 2013].

Het lijkt redelijk om bij behandeling met ESA te streven naar een Hb gehalte tussen de 6,2 en 7,4 mmol/l. Bij hoogrisico patiënten, d.w.z. patiënten met diabetes mellitus, cardiovasculair lijden inclusief CVA of een maligniteit, dient men terughoudender te zijn en lagere waarden binnen de voorgestelde range na te streven. Deze 'praktische target range' is gebaseerd op de waarden in de controlegroep van studies waarbij partiële versus complete correctie van anemie werd onderzocht [Locatelli, 2013]. Het Hb gehalte dient in ieder geval niet routinematig te stijgen tot $>8,0$ mmol/l. In dat geval moet de ESA dosering worden verlaagd. Dit laatste heeft de voorkeur boven het (tijdelijk) stoppen van het middel i.v.m. het risico op zgn. 'Hb cycling' [Fishbane, 2007]. Men dient een restrictief beleid te voeren ten aanzien van de aanpassing van de dosering van ESA's in het geval van 'hyporesponsiveness' (ook wel ESA-resistentie genoemd). Hier is sprake van indien er geen Hb stijging is na behandeling van 1-2 maand met adequate ESA dosering, aangepast aan het gewicht van de patiënt. In de TREAT studie had deze groep het hoogste risico op cardiovasculaire events [Solomon, 2010]. Of dit verhoogde risico het effect is van het onderliggend lijden waardoor er 'hyporesponsiveness' is, of door het toxisch effect van de ESA dosering is niet bekend [Szczech, 2008]. Het advies luidt dat een ESA dosis hoger dan verdubbeling van een adequate op gewicht gebaseerde startdosis (conform Farmacotherapeutisch Kompas of G-Standaard) of een voorafgaand stabiele onderhoudsdosis, dient te worden vermeden. In het geval van ESA resistentie moet onderzoek worden gedaan naar de oorzaak hiervan en moet rekening worden gehouden met de volgende oorzaken:

- Makkelijk te corrigeren: absolute ijzerdeficiëntie, vitamine B12 en/of foliumzuur deficiëntie, hypothyreoïdie, gebruik van ACEi/ARB, non-compliance. In het geval van anemie en ESA resistentie mogelijk a.g.v. gebruik van ACEi/ARB dient het voordeel van gebruik van deze middelen te worden afgewogen tegen de ernst van de anemie!
- Moeilijker te corrigeren: infectie/inflammatie, hemolyse, bloeding, hyperparathyreoïdie, maligniteit, ziektegerelateerde ondervoeding, slecht functionerend niertransplantaat in situ.
- Niet te corrigeren: hemoglobinopathie, beenmergziekte (bv. MDS), 'pure red cell aplasia'.

Behandeling van renale anemie vindt na optimalisatie van de ijzervoorraad plaats met subcutane toediening van een ESA. De module geeft geen voorkeur voor een specifieke vorm van ESA.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Cody JD, Hodson EM. Recombinant human erythropoietin versus placebo or no treatment for the anaemia of chronic kidney disease in people not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 1. Art. No.: CD003266. DOI: 10.1002/14651858.CD003266.pub3.
- Collister D, Komenda P, Hiebert B, Gunasekara R, Xu Y, Eng F, et al. The effect of erythropoietin-stimulating agents on health-related quality of life in anemia of chronic kidney disease. *Ann Inter Med* 2016; 164: 472-8.
- Covic A, Nistor I, Donciu M-D, Dumea R, Bolognani D, Goldsmith D. Erythropoiesis-stimulating agents (ESA) for preventing the progression of chronic kidney disease: a meta-analysis of 19 studies. *Am J Nephrol* 2014; 40: 263-79.
- Fishbane S, Berns JS. Evidence and implications of haemoglobin cycling in anaemia management. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2129-32.
- Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV, Lewis EF, Brazg T, Martin ML. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 519-34.
- Inker LA, Coresh J, Levey AS, Tonelli M, Muntner P. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 2322-31.
- Locatelli F, Barany P, Covic A et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines on anaemia management in chronic kidney disease: a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1346-59.
- MacDougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt K-U, Gaillard C, Wyck D van, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 2075-84.
- Palmer SC, Saglimbene V, Mavridis D, Salanti G, Craig JC, Tonelli M, Wiebe N, Strippoli GFM. Erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in adults with chronic kidney disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 12. Art. No.: CD010590. DOI: 10.1002/14651858.CD010590.pub2.
- Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2019-32.
- Solomon SD, Uno H, Lewis EF et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363: 1146-55.
- Stancu S, Barsan L, Stanciu A, Mircescu G. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 409-16.
- Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int* 2008; 74: 791-8.
- Tsuruya K, Uemura Y, Hirakata H, Kitazono T, Tsubakihara Y, Suzuki M, et al. Association between responsiveness to methoxy polyethylene glycol-epoetin beta and renal survival in patients with non-dialysis-dependent chronic kidney disease: a pooled analysis of individual patient-level data from clinical trials. *Nephrol* 2016; doi: 10.1002/NEP.12842.
- van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005; 68: 2846-56.
- Walker AM, Schneider G, Yeaw J et al. Anemia as a predictor of cardiovascular events in patients with elevated serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2293-8.

Metabole acidose bij chronische nierschade (CNS)

Uitgangsvraag

De KDIGO richtlijn adviseert om bij patiënten met CNS en een serum bicarbonaat <22 mmol/l te starten met oraal bicarbonaat suppletie om het serum bicarbonaat gehalte binnen de normale range te houden. In Nederland is in de klinische praktijk een afkappunt van het serum bicarbonaat onder de 20 mmol/l meer gebruikelijk. Welk afkappunt is het meest rationeel?

Aanbeveling

Bij patiënten met chronische nierschade en een serumbicarbonaat < 20 mmol/L wordt suppletie met natriumbicarbonaat aanbevolen om metabole acidose te voorkomen.

Belangrijkste veranderingen t.o.v. NfN richtlijn chronische nierschade 2009:

- De grenswaarde waaronder bicarbonaatsuppletie gewenst is, is verhoogd van 18 mmol/L naar 20 mmol/L.

Conclusies

LAAG	Bij patiënten met chronische nierschade zijn er aanwijzingen dat een serumbicarbonaat concentratie <20 mmol/L geassocieerd is met progressie van nierschade, nierfalen en mortaliteit. <i>Chase, 2014; Driver, 2015; Menon, 2010; Raphael, 2011</i>
------	--

Samenvatting literatuur

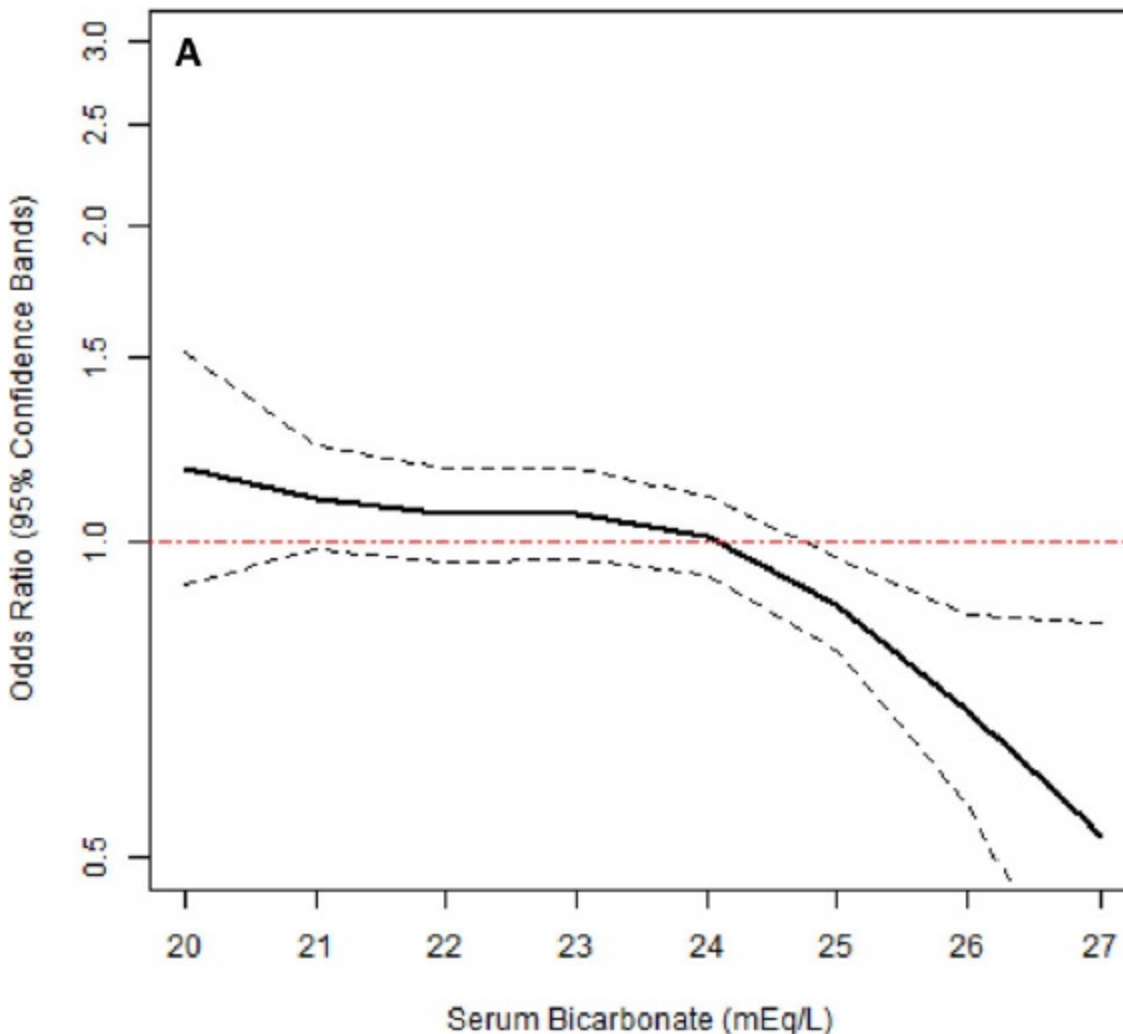
Een aantal onderzoeken onderzocht weliswaar de associatie tussen (lagere) serumbicarbonaat concentraties en slechtere cardiovasculaire en/of renale uitkomsten, maar hierbij werd veelal serumbicarbonaat < 22 mmol/L vergeleken met hogere waarden van het serumbicarbonaat. Omdat hierbij geen onderscheid werd gemaakt tussen groepen met een serum bicarbonaat <20 en <22 mmol/L kan met deze studies de uitgangsvraag niet worden beantwoord [Abramowitz, 2013; Dobre, 2014; Dobre, 2015; Jeong, 2014; Kanda, 2013; Kovesdy, 2009; Lee, 2014; Raphael, 2013; Schutte, 2015].

Chase et al. onderzochten in een longitudinaal onderzoek de associatie tussen metabole complicaties en progressie van chronische nierschade door patiënten met progressieve chronische nierschade (> 3 ml/min/1,73m²/jaar vermindering van nierfunctie) te vergelijken met patiënten met niet progressieve chronische nierschade (-1,0 tot 1,0 ml/min/1,73m²/jaar) [Chase, 2014]. De follow-up van deze case-control studie bedroeg vier jaar. In dit onderzoek werden 481 patiënten met chronische nierschade stadium 3 geïnccludeerd, van wie er 117 tot de groep met progressieve nierschade behoorden. Er werden data verzameld in twee sets: initieel (bij start van stadium 3 chronische nierschade) en follow-up (na gemiddeld 5 jaar in stadium 3), waarbij gekeken werd naar de gemiddelde en naar de minimaal gemeten waarde per persoon. Voor deze uitgangsvraag worden alleen de resultaten van bicarbonaat genoemd, maar ook andere testwaarden zijn geëvalueerd in het onderzoek van Chase. Het gemiddelde verschil in serum bicarbonaat tussen de groep mét en zónder progressieve

nierschade was zowel initieel als na follow-up significant (het gemiddelde verschil bedroeg respectievelijk 0,9 en 2,7 mmol/l ten nadele van de groep met progressieve nierschade). Echter alle gemiddelde bicarbonaat waarden waren >22 mmol/l.

Opgemerkt moet worden dat de beide groepen ook verschilden in bijvoorbeeld leeftijd en percentage patiënten met diabetes, en ook in bijvoorbeeld labwaarden van minimaal gemeten eGFR, hemoglobine, calcium, fosfaat, albumine en proteïne. Derhalve bestaat de mogelijkheid dat er sprake is van vertekening van de resultaten, van belang voor deze uitgangsvraag.

Driver et al. onderzochten de associatie tussen serum bicarbonaat en veranderingen in nierfunctie, bij individuen met eGFR>60 ml/min/1,73m² [Driver, 2015]. In dit onderzoek werden 5810 deelnemers zonder hart- en vaatziekten geïnccludeerd, bij wie gedurende een follow-up van 4,8 jaar de nierfunctie werd bepaald. De serum bicarbonaat concentraties werden gestratificeerd (<21, 21-22, 23-24, 25-26, >27). Mensen met een lagere serum bicarbonaat concentratie hadden bij de start van de studie gemiddeld een hogere eGFR en minder vaak hypertensie. Bij lagere bicarbonaat waarden was er een hogere kans op snellere nierfunctiedaling (zie figuur 1).



Figuur 1. Relatie tussen serum bicarbonaat en snelle nierfunctiedaling, gecorrigeerd voor leeftijd, ras, geslacht, educatie, diabetes mellitus, hypertensie, roken, BMI, HDL, eGFR, gebruik van diuretica en albuminurie

Serum bicarbonaat < 21 mmol/L was geassocieerd met een 35% hogere kans op snelle nierfunctiedaling

(gedefinieerd als afname eGFR >5% per jaar) wanneer dit werd vergeleken met serum bicarbonaat 23-24 mmol/L.

Menon et al. onderzochten de associatie tussen serum bicarbonaat en progressie van nierschade en mortaliteit bij patiënten met chronische nierschade [Menon, 2010]. In dit prospectieve cohortonderzoek werden 1781 patiënten met chronische nierschade stadium 2-4 geïncludeerd, waarbij werd gekeken naar nierfalen, mortaliteit en de combinatiemaat nierfalen of mortaliteit. De mediane follow-up was 7 jaar (range 0,08-12,2) voor de uitkomst nierfalen en 10,5 jaar (range 0,15-12,7) voor de uitkomst mortaliteit. De serum bicarbonaat concentraties werden verdeeld in kwartielen (11-20, 21-23, 24-25 en 26-40 mmol/L). Voor deze uitgangsvraag zijn resultaten voor de subgroepen 11-20 mmol/L en 21-23 mmol/L gerapporteerd in *tabel 1*.

Tabel 1. Associaties tussen serum bicarbonaat en lange termijn uitkomsten bij patiënten met chronische nierschade (hazard ratios (en 95%BI) in vergelijking met serum bicarbonaat 26-40 mmol/L)*

		Nierfalen			
		Niet gecorrigeerd	Model 1	Model 2	Model 3
Serum bicarbonaat	11-20 mmol/L	2,76	2,52	2,22	1,05
		(2,31-3,30)	(2,10-3,02)	(1,83-2,68)	(0,87-1,28)
	21-23 mmol/L	1,97	1,9	1,78	1,06
		(1,65-2,35)	(1,58-2,27)	(1,48-2,14)	(0,88-1,28)

*Model 1: gecorrigeerd voor randomisatie, leeftijd, geslacht, ras, cardiovasculaire aandoeningen, diabetes, roken, systolische bloeddruk, HDL. Model 2: gecorrigeerd voor model 1 + albumine, proteïnurie en oorzaak nierschade. Model 3: gecorrigeerd voor model 2 + GFR.

Hieruit blijkt een correlatie tussen verlaagd serum bicarbonaat en nierfalen, maar deze correlatie verdwijnt wanneer gecorrigeerd wordt voor de nierfunctie (model 3).

In het onderzoek van Raphael et al. is gekeken naar het verband tussen serum bicarbonaat concentratie en mortaliteit en renale eindpunten bij 1064 patiënten met chronische nierschade [Raphael, 2011]. Deze patiënten werden gestratificeerd in vier groepen qua serum bicarbonaat (< 20; 20-24,9; 25-29,9 en ≥ 30). De follow-up bedroeg maximaal vier jaar. Hiermee kon derhalve geen onderscheid gemaakt worden tussen groepen <20 en <22 mmol/L; toch zeggen de resultaten wel iets. De auteurs vinden een associatie tussen serum bicarbonaat en het optreden van de gecombineerde uitkomst mortaliteit, dialyse en GFR (gemeten met iodine ¹²⁵ iothalamate clearance) event (50% reductie GFR of >25ml/min/1,73m² reductie), ook wanneer gecorrigeerd is voor leeftijd, geslacht, bloeddruk, medicatie, GFR, proteïnurie, meetfouten in GFR en proteïnurie, atherosclerose, hartfalen, arteriële bloeddruk, BMI, roken, albumine en gebruik van diuretica. De hazard ratio die geassocieerd is met de gecombineerde uitkomst bedraagt, gecorrigeerd voor bovengenoemde factoren, 0,96 (95%BI: 0,92-1,00). Voor de uitkomst dialyse of GFR event is dit 0,95 (95% BI 0,91-0,99).

Zoeken en selecteren

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 22 februari 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie de zoekverantwoording*). Dit leverde 124 abstracts op. Deze abstracts zijn op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en research design (systematische reviews, randomized controlled trials en cohortonderzoek) geselecteerd, wat resulteerde in 13 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld.

Overwegingen

Bij progressie van nierschade kan vanaf een glomerulaire filtratiesnelheid <30 ml/min/1,73 m² de nier verminderd organische zuren uitscheiden en kan metabole acidose ontstaan [Kraut, 2005]. Al langer is bekend dat dit bij patiënten aanleiding kan geven tot botproblemen, toegenomen spieratrofie en 'protein energy wasting' [Verove, 2002; Ballmer, 1995; Mitch, 1999]. De hierboven beschreven literatuur n.a.v. de uitkomstvraag geeft aan dat een metabole acidose ook gepaard gaat met een snellere achteruitgang van nierfunctie. Tevens zijn er aanwijzingen dat suppletie met bicarbonaat deze achteruitgang doet vertragen [De Brito, 2009; Mathur, 2006; Mahajan, 2010; Disthabanchong, 2010; Susantitaphong, 2012].

De werkgroep ondersteunt dan ook de aanbeveling in de KDIGO CKD richtlijn om patiënten met chronische nierschade en een metabole acidose met bicarbonaatsuppletie te behandelen met het doel om de achteruitgang van de nierfunctie te vertragen, voedingstoestand van deze patiënten te verbeteren en mogelijk tevens te zorgen voor mortaliteitsreductie. In eerste instantie is het van belang een te hoge eiwitname met de voeding te voorkomen. Wat het exacte afkappunt voor starten met bicarbonaatsuppletie zou moeten zijn is op grond van literatuur niet geheel duidelijk. De KDIGO richtlijn adviseert suppletie te starten bij een bicarbonaat onder de 22 mmol/L. Dit zou betekenen dat een vrij grote groep patiënten met chronische nierschade behandeld zou moeten worden met bicarbonaatsuppletie. De klinische praktijk in Nederland is bovendien dat pas gestart wordt bij lagere waarden. Tevens is er geen duidelijk bewijs dat een afkappunt van 22 mmol/L leidt tot betere uitkomsten. Door deze overwegingen heeft de werkgroep als afkappunt 20 mmol/L aangehouden. De streefwaarde voor het serum bicarbonaatgehalte is daarbij 20-22 mmol/L.

Er kan dan worden gestart met natriumbicarbonaat in een dosis van 3 dd 500 mg. Dit kan afhankelijk van het serum bicarbonaatgehalte verhoogd worden tot een dosis van 3 dd 2 gram. Een beperkende factor hierin is de natriumbelasting (6,25 mmol natrium per 500 mg natriumbicarbonaat), eventueel leiden tot overvulling en/of hypertensie door de natriumbelasting. Een alternatief is calciumcarbonaat (of calciumcitraat), hetgeen dan bij voorkeur buiten de maaltijd gegeven moet worden en wat tegelijk een eventuele (secundaire) hypoparathyreoïdie zou behandelen. Er zijn geen vergelijkende studies tussen natriumbicarbonaat en calciumcarbonaat wat betreft de behandeling van metabole acidose of stijging van het serum bicarbonaat. De maximale dosis van 2000 mg calcium moet hierbij niet overschreden worden.

Een andere beperkende factor was het feit dat natriumbicarbonaat werd gezien als voedingssupplement en derhalve niet werd vergoed door ziektekostenverzekeraars. Deze situatie is veranderd per 1 januari 2016 (eventueel kan om voor vergoeding in aanmerking te komen beroep worden gedaan op een machtiging van de verzekeraar hetgeen door de behandelend medisch specialist aan te vragen is via https://www.nefrovisie.nl/wp-content/uploads/2016/11/161109-brf-NaHCO3_web.pdf). Zeer waarschijnlijk zal het middel voor deze indicatie wel worden opgenomen in de te vergoeden geneesmiddelen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abramowitz MK, Melamed ML, Bauer, Abramowitz MK. Effects of oral sodium bicarbonate in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 714-20.
- Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, Anderson SE, Garlick PJ, Krapf R.: Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest* 1995; 95: 39-45.
- Chase HS, Hirsch JS, Mohan S, Rao MK, Radhakrishnan, Chase HS, et al. Presence of early CKD-related metabolic complications predict progression of stage 3 CKD: a case-controlled study. *BMC Nephrol* 2014; 15: 187.
- De Brito-Ashurst I, Varaganam M, Raftery MJ, Yaqoob MM: Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 2075-84.
- Disthabanchong S, Treeruttanawanich A: Oral sodium bicarbonate improves thyroid function in predialysis chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2010; 32: 549-56.
- Dobre M, Dobre M, Yang W, Chen J, Drawz P, Hamm. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 670-8.
- Dobre M, Dobre M, Yang W, Pan Q, Appel L, Bellovich K, et al. Persistent high serum bicarbonate and the risk of heart failure in patients with chronic kidney disease (CKD): A report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *J Am Heart Assoc* 2015; 4.
- Driver TH, Shlipak MG, Katz, Driver TH. Low serum bicarbonate and kidney function decline: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 534-41.
- Jeong J, Jeong J, Kwon SK, Kim H-Y. Effect of bicarbonate supplementation on renal function and nutritional indices in predialysis advanced chronic kidney disease. *Electrol Blood Press* 2014; 12: 80-7.
- Kanda E, Ai, Kanda E, Ai M, Yoshida M, Kuriyama R, et al. High serum bicarbonate level within the normal range prevents the progression of chronic kidney disease in elderly chronic kidney disease patients. *BMC Nephrol* 2013; 14: 4.
- Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh, Kovesdy CP. Association of serum bicarbonate levels with mortality in patients with non-dialysis-dependent CKD. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 1232-7.
- Kraut JA, Kurtz I: Metabolic acidosis of CKD: diagnosis, clinical characteristics, and treatment. *Am J Kidney Dis* 2005;45:978-93
- Lee YJ, Cho S, Kim SR., Lee Y-J, Cho S, Kim SR. Association between serum bicarbonate levels and albuminuria in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease: a cross-sectional study. *Clin Nephrol* 2014; 81: 405-10.
- Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, Broglio KR< Rajab MH, Wesson DE. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. *Kidney Int* 2010;78:303-9.
- Mathur RP, Dash SC, Gupta N, Prakash S, Saxena S, Bhowmik D. Effects of correction of metabolic acidosis on blood urea and bone metabolism in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a prospective randomized single blind controlled trial. *Ren Fail* 2006;28:1-5.
- Menon V, Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS, Beck G. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 907-14.
- Mitch WE, Du J, Bailey JL, Price SR: Mechanisms causing muscle proteolysis in uremia: the influence of insulin and cytokines. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 216-9.
- Raphael KL, Raphael KL. Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. *Kidney Int* 2011; 79: 356-62.
- Raphael KL, Raphael KL. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1207-13.
- Schutte E, Lambers Heerspink HJ, Lutgers HL, Bakker SJ, Vart, Schutte E, et al. Serum Bicarbonate and Kidney Disease Progression and Cardiovascular Outcome in Patients With Diabetic Nephropathy: A Post Hoc Analysis of the RENAAL (Reduction of End Points in Non-Insulin-Dependent Diabetes With the Angiotensin II Antagonist Losartan) Study and IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial). *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 450-8.

Susantitaphong P, Sewaralthahab K, Balk EM, Jaber BL, Madias NE. Short- and long-term effects of alkali therapy in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol* 2012; 35: 540-7.

Verove C, Maisonneuve N, El Azouzi A, Boldron A, Azar R. Effect of the correction of metabolic acidosis on nutritional status in elderly patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr* 2002; 12: 224-8.

Hyperkaliëmie bij chronische nierschade (CNS)

Uitgangsvraag

Is het afkappunt om het serum kalium niet tot $>5,5$ mmol/l te laten stijgen om (cardiovasculaire) mortaliteit voorkomen terecht?

Aanbeveling

Bij patiënten met chronische nierschade dient het serum kalium niet tot boven de 5,5 mmol/l te stijgen aangezien dit aanleiding kan geven tot hartritmestoornissen en derhalve geassocieerd is met sterfte en cardiovasculaire events.

Tot de te nemen maatregelen bij een hyperkaliëmie horen het aanpassen van het dieet, het aanpassen of staken van kaliumverhogende medicamenten en de behandeling van een metabole acidose. Tevens kan het gebruik van kationenwisselaars worden overwogen. Indien een kationwisselaar wordt voorgeschreven heeft een calciumhoudende variant de voorkeur.

Belangrijkste veranderingen t.o.v. NfN richtlijn chronische nierschade 2009:

- Dit onderwerp maakte geen deel uit van de vorige richtlijn.

Conclusies

LAAG	Een verhoogd serum kalium is geassocieerd met het optreden van cardiovasculaire events en sterfte bij personen met chronische nierschade, waarbij de bewijskracht voor een duidelijk afkappunt laag is. <i>Einhorn, 2009; Heerspink, 2014; Jain, 2012; Korgaonkar, 2010; Lee, 2014; Luo, 2016</i>
------	---

Samenvatting literatuur

Ash et al. voerden een fase II studie uit bij 90 patiënten met eGFR tussen 30 en 60 ml/min/1,73m² en serumkalium tussen 5,0 en 6,0 mmol/L [Ash, 2015]. Zij onderzochten de effectiviteit van ZS-9 (sodium zirconium cyclosilicate) in verschillende doseringen vergeleken met placebo gedurende twee tot vier dagen. In dit onderzoek werd gekeken naar invloed op het serum kalium en overige serumparameters en naar bijwerkingen. In dit onderzoek is niet gekeken naar de invloed van het middel op hartritmestoornissen, en dit artikel geeft derhalve geen antwoord op de uitgangsvraag. De artikelen van Dunn et al. en Lazich et al. bleken bij bestudering van de fulltekst narratieve reviews en derhalve geen systematisch onderzoek [Dunn, 2015; Lazich, 2014]. Deze artikelen kunnen niet gebruikt worden voor de beantwoording van deze uitgangsvraag. Chernin et al. onderzochten het effect van sodium polystyreen sulfonaat bij patiënten met chronische nierschade en hart- en vaatziekten, die ten minste één episode van hyperkaliëmie ($K > 6$ mmol/L) hadden gehad en met RAAS-I therapie werden behandeld [Chernin, 2012]. Dit betrof een retrospectief onderzoek onder veertien patiënten. Na een mediane follow-up van 14,5 maanden was er weliswaar een daling van het serumkalium (van $6,4 \pm 0,3$ naar $4,6 \pm 0,6$), maar er is niet bestudeerd welke invloed dit had op het optreden van hartritmestoornissen. Hwang et al. bestudeerden het risico op mortaliteit bij patiënten met chronische nierschade en hemodialyse en hypokaliëmie [Hwang, 2011]. In dit onderzoek zijn weliswaar patiënten met hyperkaliëmie geïncludeerd, maar hierbij zijn geen

conclusies te trekken over preventie van hartritmestoornissen in deze groep. Het artikel van Preston et al. handelt over mechanismen van kaliumstofwisseling bij patiënten met chronische nierschade en de effecten van RAAS blokkade daarop [Preston, 2009]. In dit onderzoek werden geen voor deze uitgangsvraag relevante uitkomstmaten betrokken. Datzelfde geldt voor het onderzoek van Wang et al., dat zich bovendien met name richt op hypokaliëmie [Wang, 2013]. Weir et al. onderzochten het effect van patiromer bij patiënten met chronische nierschade en hyperkaliëmie, die met RAAS blokkers werden behandeld [Weir, 2015]. Ook in dit onderzoek werd niet gekeken naar voor deze uitgangsvraag relevante uitkomstmaten.

In het onderzoek van Einhorn et al. is de incidentie van hyperkaliëmie onderzocht bij patiënten met en zonder chronische nierschade die wel en niet met een RAAS-remmer behandeld werden, waarbij werd gekeken naar de mortaliteit [Einhorn, 2009]. Dit onderzoek is een retrospectief onderzoek onder 245.808 patiënten.

Hyperkaliëmie werd gedefinieerd als serum kalium $\geq 5,5$ mmol/L en ernstige hyperkaliëmie als serum kalium $\geq 6,0$ mmol/L. Uit dit onderzoek bleek dat chronische nierschade een belangrijke risicofactor voor hyperkaliëmie is. De odds ratio voor hyperkaliëmie wanneer werd vergeleken met patiënten zonder chronische nierschade was 2,14 (95% BI: 2,17-2,30) voor patiënten met chronische nierschade in stadium 3, 5,91 (95%BI: 5,63-6,20) in stadium 4 en 11,00 (95% BI: 10,34-11,69) voor stadium 5. Van alle patiënten overleed 2,4% binnen een dag nadat het serum kalium was bepaald. Bij patiënten met chronische nierschade was er een inverse relatie tussen het stadium van chronische nierschade en de kans op overlijden binnen een dag na bepalen van het serum kalium, ook bij ernstige hyperkaliëmie. Opgemerkt moet worden dat er in deze retrospectieve studie alleen sprake was van kaliumbepaling wanneer dat door een arts nodig werd geacht, wanneer de kliniek daartoe aanleiding gaf (dus niet routinematig, in het kader van dit onderzoek). Daarmee kan er sprake zijn van vertekening van de resultaten. Tevens gaat het hier waarschijnlijk om relatieve i.p.v. absolute risico's op overlijden (dit staat niet duidelijk in het artikel). Absolute risico's blijven meest waarschijnlijk het hoogst bij patiënten met een ernstiger stadium van chronische nierschade.

Jain et al. onderzochten voorspellers van hyperkaliëmie en mortaliteit bij patiënten met hartfalen en hypertensie [Jain, 2012]. In dit retrospectieve onderzoek werden 15.803 patiënten geïncludeerd, van wie er 1.385 chronische nierschade stadium 3 tot 5 hadden. Hyperkaliëmie werd in dit onderzoek gedefinieerd als serum kalium > 5 mmol/L. Bij 3.868 patiënten trad er hyperkaliëmie op. Hyperkaliëmie bleek bij patiënten met chronische nierschade geassocieerd te zijn met mortaliteit (OR: 1,63; 95% BI: 1,04-2,55).

Korgaonkar et al. onderzochten associaties tussen serum kalium en uitkomsten bij patiënten met chronische nierschade [Korgaonkar, 2010]. In dit prospectieve observationele onderzoek werden 820 patiënten met chronische nierschade stadium 3 tot 5 geïncludeerd (gemiddelde eGFR $25,4 \pm 6,9$ ml/min/1,73m² (range 3,7 tot 91,7 ml/min/1,73m²)). Hiervan waren er bij de start van de studie 122 hypokalemisch ($\leq 4,0$ mmol/L), 633 normokalemisch (4,0-5,5 mmol/L) en 65 hyperkalemisch ($\geq 5,5$ mmol/L). De gemiddelde follow-up bedroeg 2,6 jaar (range 0-7). Er kon geen relatie worden aangetoond tussen hyperkaliëmie (serum kalium 6,0 versus 5,0 mmol/L in regressiemodel als continue variabele) en mortaliteit, eindstadium nierfalen en de gecombineerde uitkomst eindstadium nierfalen of mortaliteit. Wel werd er een relatie gevonden met de gecombineerde uitkomst cardiovasculair event of mortaliteit; de hazard ratio was 1,84 (95% BI: 1,24-2,74). Wanneer werd gekeken naar vergelijking van hyperkaliëmie ($\geq 5,5$ mmol/L) met normokaliëmie, dan was de hazard ratio op een cardiovasculair event of overlijden 1,75 (95% BI: 1,18-2,62). Overigens vonden de auteurs ook associaties tussen hypokaliëmie en de verschillende patiëntrelevante uitkomsten; deze verbanden waren sterker dan bij hyperkaliëmie.

Het artikel van Lee et al. beschreef de resultaten van een retrospectief onderzoek naar renale uitkomsten en mortaliteit bij patiënten met chronische nierschade en hyperkaliëmie [Lee, 2014]. In dit onderzoek werden 258 patiënten geïncludeerd met chronische nierschade stadium 3 of 4 en hyperkaliëmie (serum kalium $\geq 5,5$ mmol/L)

die met ACE-remmers of angiotensine-II-receptorblokkers werden behandeld (RAAS blokkade). De gemiddelde follow-up was 45,7 maanden (sd 18,3). Gedurende de follow-up werd bij een aantal patiënten de RAAS blokkade gecontinueerd (n=150) en bij anderen gestopt (n=108); deze groepen werden met elkaar vergeleken. 'Renale survival', gedefinieerd als het *niet* bereiken van de primaire uitkomsten eindstadium nierfalen of verdubbeling van serum creatinine, was hoger in de groep die de behandeling continueerde (HR: 1,35; 95% BI: 1,08-1,92). Wanneer echter met regressiemodellen werd gecorrigeerd voor proteïnurie en eGFR bij baseline, kon geen relatie worden aangetoond tussen RAAS blokkade en renale progressie. Continueren van de RAAS blokkade liet geen significant verschil zien in het optreden van hyperkaliëmie en ook niet in daarmee geassocieerde ziekenhuisopname of mortaliteit. Aan het eind van de studieperiode was het serumkalium gedaald in zowel de groep die RAAS blokkade continueerde (van $5,79 \pm 0,38$ naar $5,39 \pm 0,52$) als in de groep bij wie die behandeling werd gestopt ($5,77 \pm 0,48$ naar $5,23 \pm 0,61$).

Luo et al. onderzochten in een retrospectieve studie de associatie tussen serum kalium en mortaliteit, ziekenhuisopname en cardiovasculaire events bij patiënten met verminderde nierfunctie [Luo, 2016]. In dit onderzoek werden 55.266 patiënten met chronische nierschade geïnccludeerd, die werden gestratificeerd naar serumkalium concentratie en eGFR concentratie. De voor deze uitgangsvraag belangrijkste resultaten zijn opgenomen in *tabel 1*. De mediane follow-up bedroeg 2,76 jaar.

Tabel 1. Relatief risico (95% BI) op overlijden en cardiovasculaire events afhankelijk van eGFR en serum kalium (vergeleken met serum kalium 4,5-4,9 als referentie)

	Overlijden			Cardiovasculair ev	
	Serum kalium			Serum kalium	
eGFR	5,0-5,4	5,5-5,9	≥6,0	5,0-5,4	5
< 30	1,01 (0,83-1,22)	1,11 (0,84-1,47)	3,08 (2,17-4,37)	1,01 (0,88-1,15)	1
30-39	0,73 (0,47-1,11)	0,98 (0,52-1,88)	2,74 (1,13-6,74)	1,02 (0,93-1,12)	1
40-49	1,18 (0,99-1,42)	1,68 (1,23-2,30)	1,72 (0,76-3,86)	1,07 (0,98-1,17)	1
50-59	1,02 (0,74-1,42)	0,99 (0,49-2,01)	3,90 (1,23-12,32)	0,97 (0,88-1,06)	1

*RR gecorrigeerd voor eerdere ziekenhuisopname, leeftijd, geslacht, ras/ethniciteit, diabetes, hartfalen, coronaire hartziekten, beroerte en medicatie

Het artikel van Heerspink et al. bestudeerde het effect van duale RAAS-blokkade versus mono RAAS blokkade bij 24.973 patiënten met atherosclerose of diabetes mellitus met eindorgaanschade [Heerspink, 2014]. Na zes weken behandeling bleek een lagere eGFR een verhoogd risico te geven voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie ($K \geq 5,5$ mmol/l); elke 10 ml/min/1,73 m² lagere eGFR was geassocieerd met een 16% verhoogd risico op hyperkaliëmie. Dit gold echter niet alleen voor patiënten met chronische nierschade (maar was gebaseerd op de gehele studiebevolking). Bij de start van de studie hadden 5.695 patiënten een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² en normokaliëmie. Van deze patiënten had na zes weken 4,4% van degenen met duale therapie hyperkaliëmie, tegenover 2,9% in de groep met monotherapie. Bij een nog verder geselecteerde groep van 2.622 patiënten met eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in combinatie met diabetes mellitus type 2, had 6,7% hyperkaliëmie na zes weken behandeling met de duale behandeling, tegenover 4,6% van de patiënten die met monotherapie

behandeld werd. De follow-up voor cardiovasculaire en renale eindpunten bedroeg twee jaar. In de gehele studiepopulatie (dus ook inclusief patiënten zonder chronische nierschade) bleek hyperkaliëmie (na zes weken) geassocieerd met een verhoogd risico op cardiovasculaire eindpunten (cardiovasculaire mortaliteit, hartfalen, beroerte en hartfalen) gedurende de follow-up: HR 1,43 (95% BI: 1,19-1,73). Ook het risico op renale eindpunten (verdubbeling serum creatinine, dialyse) en het risico op overlijden was verhoogd bij hyperkaliëmie: HR 2,08 (95% BI: 1,33-3,26) respectievelijk 1,53 (95% BI: 1,24-1,89).

Zoeken en selecteren

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 22 februari 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie de zoekverantwoording*). Dit leverde 215 abstracts op. Deze abstracts zijn op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en research design (systematische reviews, randomized controlled trials en cohortonderzoek) geselecteerd, wat resulteerde in 13 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld. Een aanvullende search op 31 augustus 2016 leverde 25 abstracts op, waarvan er één relevant bleek, die eveneens fulltekst is beoordeeld.

Overwegingen

Hyperkaliëmie is een beruchte complicatie bij chronische nierschade en kan leiden tot fatale ritmestoornissen. Het sterfterisico is niet gerelateerd aan klachten van de patiënt maar wordt weerspiegeld door veranderingen in de cardiale geleiding hetgeen tot uiting komt in het ECG. ECG veranderingen correleren vaak met de mate van hyperkaliëmie, maar de progressie van milde naar ernstige afwijkingen kan onvoorspelbaar verlopen en een normaal ECG sluit het later alsnog optreden van ritmestoornissen niet uit. De *snellheid* van verandering in het serum kalium speelt hierin vaak een grote rol.

Het serum kaliumgehalte blijft doorgaans binnen normale grenzen tot de eGFR <15 ml/min/1,73 m² daalt of oligurie optreedt. Hyperkaliëmie kan echter eerder optreden bij metabole acidose, bij patiënten met diabetes mellitus en tubulo-interstitiële aandoeningen, en bij gebruik van kaliumhoudende voedingsmiddelen en/of bepaalde medicamenten (o.a. kaliumsparende diuretica inclusief aldosteronreceptor antagonisten, ACE-remmers, angiotensinereceptor blokkers, directe renineremmers, NSAID's, β -blokkers, trimethoprim, calcineurineremmers).

Patiënten met chronische nierschade lijken een (milde) hyperkaliëmie beter te tolereren m.b.t. cardiale (ritme-) problemen dan individuen met een normale nierfunctie, met name als deze chronisch aanwezig is. Verder vormt een relatief laag(-normaal) serum kalium ook een risico. Uit een observationele studie bij patiënten met CNS blijkt dat het risico op sterfte en cardiovasculaire events bij een serum kalium <4 mmol/l significant verhoogd was t.o.v. waardes tussen de 4,1 en 5,5 mmol/l, terwijl bij waardes tussen de 5,5 en 5,9 mmol/l het risico slechts minimaal verhoogd was (Kargaonkar 2010).

Alhoewel het bewijs voor het strikt handhaven van een bovengrens voor het serum kalium bij patiënten met chronische nierschade zwak is, er in de literatuur geen eenduidige groep te definiëren is bij wie het risico (absoluut en relatief) met name verhoogd is, en de risico's vooral lijken te bestaan bij een serum kalium $\geq 6,0$ mmol/l kiest de werkgroep er voor als advies om bij patiënten met CNS ongeacht het stadium het serum kalium niet routinematig te laten stijgen tot >5,5 mmol/l. Reden voor dit advies is dat de literatuur in veel gevallen een verhoogd risico boven deze waarde aangeeft, de gevolgen zeer ernstig kunnen zijn en omdat het serum kalium onder invloed van dieet nog wel eens kan fluctueren, hetgeen maar matig te controleren is, met name bij matig tot ernstig verstoorde nierfunctie.

Het risico op het ontstaan van een hyperkaliëmie na start van een ACE-remmer of een angiotensine-II-receptorblokker lijkt mee te vallen. De werkgroep adviseert om 1-2 weken na start van deze medicatie naast controle van het serum creatinine ook controle van het serum kalium te laten verrichten. Gezien het feit dat ACE-remmers en angiotensine-II-receptorblokkers frequent worden voorgeschreven, de aanwezige kans op ontstaan van een hyperkaliëmie en de beperkte extra belasting, adviseert de werkgroep om op dit moment ook het serum kalium te laten bepalen.

T.a.v. de behandeling van hyperkaliëmie bestaan de opties uit het verlagen van de kaliuminname met het dieet tot 2000 - 3000 mg of 50-75 mmol per dag door dieetadvies [Fouque, 2007], het behandelen van een metabole acidose en het aanpassen van kaliumverhogende medicatie (zie hierboven voor een opsomming). Eventueel kan het gebruik van kationenwisselaars worden overwogen. Met betrekking tot dit laatste zijn natriumpolystyrensulfonaat en calciumpolystyrensulfonaat beschikbaar, waarbij de eerste iets meer dan 60 mmol natrium per 15 gram bevat, hetgeen een flinke natriumbelasting vormt. De werkgroep adviseert dan ook bij voorkeur de calciumhoudende variant te gebruiken. Beiden werken na 1 uur en de werking houdt ongeveer 6 uur aan. Bijwerkingen van deze middelen komen frequent voor, met name van gastro-intestinale aard (misselijkheid, braken, diarree of obstipatie) en de meeste patiënten ervaren een vieze, zanderige smaak. Verder dient te worden opgemerkt dat het bewijs voor de effectiviteit van kationenwisselaars zeer mager is, [Harel 2013] en dat toediening rectaal en met name bij bijmenging van sorbitol (wat in Nederland niet het geval is) schadelijk kan zijn (risico op darmperforatie). Twee recente placebogecontroleerde fase 2 studies naar nieuwe kationenwisselaars, patiromer en natrium zirconium cyclosilicate, tonen goede resultaten bij patiënten met chronische nierschade [Packham, 2015; Weir 2015]. Bij het schrijven van deze module zijn deze middelen nog niet geregistreerd en/of verkrijgbaar, en is de evidence rondom deze middelen nog niet meegewogen bij de formulering van de aanbevelingen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Ash SR, Ash SR. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int* 2015; 88: 404-11.

Chernin G, Chernin G, Gal-Oz A, Ben-Assa E, Schwartz I. Secondary prevention of hyperkalemia with sodium polystyrene sulfonate in cardiac and kidney patients on renin-angiotensin-aldosterone system inhibition therapy. *Clin Cardiol* 2012; 35: 32-6.

Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT., Dunn JD. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. *Am J Man Care* 2015; 21: s307-15.

Einhorn LM, Einhorn LM. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1156-62.

Fouque D, Vennegoor M, Ter Wee P, Wanner C, Basci A, Canaud D, et al. EBPG Guideline on Nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(suppl 2): ii45-87.

Hwang JC, Wang CT, Chen CA, Chen HC., Hwang J-C, Wang C-T, et al. Hypokalemia is associated with increased mortality rate in chronic hemodialysis patients. *Blood Purification* 2011; 32: 254-61.

- Harel Z, Harel S, Shah PS, Wald R, Perl J, Bell CM. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. *Am J Med* 2013; 126: 264.e9-24.
- Heerspink HJL, Gao P, De Zeeuw D, Clase C, Dagenais GR, Sleight P, et al. The effect of Ramipril and telmisartan on serum potassium and its association with cardiovascular and renal events: Results from the ONTARGET trial. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 299-309.
- Jain N, Jain N, Kotla S, Little B. Predictors of hyperkalemia and death in patients with cardiac and renal disease. *Am J Cardiol* 2012; 109: 1510-3.
- Korgaonkar S, Tilea, Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie B. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 762-9.
- Lazich I, Lazich I. Prediction and management of hyperkalemia across the spectrum of chronic kidney disease. *Sem Nephrol* 2014; 34: 333-9.
- Lee JH, Kwon YE, Park JT, Lee MJ, Oh HJ, Han SH, et al. The effect of renin-angiotensin system blockade on renal protection in chronic kidney disease patients with hyperkalemia. *J Ren-Angiotens-Aldost-Syst* 2014; 15: 491-7.
- Luo J, Luo J. Association between Serum Potassium and Outcomes in Patients with Reduced Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 90-100.
- Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SD, Block G, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *New Engl J Med* 2015; 372: 222-31.
- Preston RA, Preston RA. Mechanisms of impaired potassium handling with dual renin-angiotensin-aldosterone blockade in chronic kidney disease. *Hypertension* 2009; 53: 754-60.
- Wang HH, Hung CC, Hwang DY, Kuo MC, Chiu YW, Chang JM, et al. Hypokalemia, its contributing factors and renal outcomes in patients with chronic kidney disease. *PLoS ONE* 2013; 8: e67140.
- Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza, Weir MR. Patiromer in patients with kidney disease and hyper-kalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med* 2015; 372: 211-21.

Influenza- en pneumococcenvaccinatie bij chronische nierschade (CNS)

Uitgangsvraag

De KDIGO richtlijn adviseert:

1. alle patiënten met chronische nierschade (dus eGFR < 60 ml/min/1,73 m² en/of albuminurie > 3 mg/mmol) te vaccineren met influenza vaccin.
2. alle patiënten met chronische nierschade met een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² en alle patiënten met chronische nierschade met een hoog risico op een pneumococceninfectie (bijvoorbeeld met een nefrotisch syndroom, diabetes mellitus en patiënten die immuunsuppressieve behandeling krijgen) te vaccineren met polyvalent pneumococceen vaccin.

Zijn deze adviezen rationeel?

Aanbeveling

Pneumococcenvaccinatie wordt niet routinematig aanbevolen.

De Gezondheidsraad adviseert influenzavaccinatie voor patiënten met chronische nierschade (nierfalen), analoog aan patiënten met diabetes mellitus en COPD. Hierbij is het nut het grootst bij patiënten met chronische nierschade en een matig of sterk verhoogd risico op mortaliteit en morbiditeit (rood en oranje in de stadiëringstabel; eGFR < 45 ml/min/1,73 m² en eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in combinatie met matig verhoogde albuminurie).

Conclusies

ZEER LAAG	De effectiviteit van pneumococcenvaccinatie bij kwetsbare patiënten met chronische nierschade op patiëntrelevante uitkomstmaten is niet bekend. <i>Vandecasteele, 2015</i>
ZEER LAAG	Influenzavaccinatie is mogelijk effectief bij patiënten met chronische nierschade in het voorkomen van ziekenhuisopnames en mortaliteit vanwege cardiovasculaire events, maar bewijs van goede kwaliteit voor deze associatie ontbreekt. <i>Remschmidt, 2014; Chen, 2016</i>

Samenvatting literatuur

Bij bestudering van de fulltekst artikelen bleken een aantal studies narratieve (en dus geen systematische) reviews te zijn [Abraham, 2015; Choudhury, 2008; Dalrymple, 2008; Grzegorzewska, 2015; Mastalerz-Migas, 2013 (a); Mathew, 2014; Principi, 2015; Soni, 2013]. Deze zijn niet nader meegenomen in de analyse. De artikelen van Mahmoodi et al., Mastalerz-Migas et al. (2013, b) en Watcharananan et al. rapporteerden niet op patiëntrelevante uitkomsten en zijn daarom bij lezing van de fulltekst geëxcludeerd [Mahmoodi, 2009; Watcharananan, 2014; Mastalerz-Migas, 2013b]. Het artikel van Snyder et al. ging over preventieve zorg bij patiënten met CNS in het algemeen en ging niet specifiek in op het nut van vaccinatie en is geëxcludeerd [Snyder, 2009]. Het cohortonderzoek van Wang et al. is opgenomen in de review van Remschmidt et al. en is

daarom niet separaat geanalyseerd [Weng, 2013]. Voor de beoordeling van de evidence zijn de principes van de GRADE methodiek gevolgd.

Pneumococcenvaccinatie

Vandecasteele et al. publiceerden een systematische review over pneumococceninfecties en -vaccinaties bij patiënten met CNS [Vandecasteele, 2015]. In de review zijn geen meta-analyses opgenomen, en de resultaten zijn meer in de beschrijvende sfeer opgenomen. De kwaliteit van de review is beperkt, bijvoorbeeld omdat geen kwaliteitsbeoordeling en geen beschrijving van de geïncludeerde studies is opgenomen. Er is geen directe evidence voor de effectiviteit en veiligheid van pneumococcenvaccinatie bij immuungecompromitteerde patiënten met CNS voorhanden. Circumstantial evidence laat zien dat vaccinatie bij patiënten met verminderde afweer mogelijk minder effectief is. Bij patiënten met een niertransplantatie leek de serologische respons vergelijkbaar met die van de algemene bevolking, al was de titer lager, en het verval van de titer sneller. Bij patiënten met het nefrotisch syndroom zijn alleen data over kinderen beschikbaar, waarbij werd gezien dat vaccinatie veilig was en een goede korte termijn serologische respons liet zien, tenzij immuunmodulerende medicatie werd gebruikt. Er zijn geen goede data over het effect van pneumococcenvaccinatie op patiëntrelevante uitkomstmaten bij patiënten met eindstadium nierfalen en dialyse. Uit retrospectief onderzoek bleek een hazard ratio van 0,84 voor patiënten met een pneumococcenvaccinatie en van 0,94 voor combinatie van pneumococcenvaccinatie en influenzavaccinatie wanneer gekeken werd naar overleving gedurende 1-2 jaar (significantie niet vermeld). Op basis hiervan mag echter geen causale relatie worden verondersteld. In andere onderzoeken werd wel een serologische respons gezien na pneumococcenvaccinatie bij patiënten met eindstadium nierfalen.

Influenzavaccinatie

Remschmidt et al. voerden een systematische review uit over het effect van influenzavaccinatie bij dialysepatiënten [Remschmidt, 2014]. Zij includeerden vijf cohortonderzoeken met in totaal 174.663 patiënten, waarbij werd gekeken naar bijvoorbeeld mortaliteit, ziekenhuisopnames, IC opnames en cardiovasculaire sterfte. De kwaliteit van de review is goed, maar de kwaliteit van de geïncludeerde studies is zeer laag, vanwege het observationele design en bijvoorbeeld problemen met ontbreken van data en confounding. De mortaliteit in het influenzaseizoen was lager in de gevaccineerde groepen (gecorrigeerde OR: 0,68; 95%BI: 0,41 tot 0,59), net als het aantal ziekenhuisopnames vanwege influenza of pneumonie gedurende het influenzaseizoen (gecorrigeerde OR: 0,86; 95% BI: 0,80 tot 0,93). Ook de cardiovasculaire sterfte (gecorrigeerde OR: 0,84; 95% BI: 0,71 tot 0,98) en het aantal opnames op de IC (gecorrigeerde OR: 0,19; 95% BI: 0,14 tot 0,27) waren lager in de gevaccineerde groep. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de gevaccineerde en niet gevaccineerde groepen wanneer gekeken werd naar mortaliteit vanwege een infectie, ziekenhuisopnames, ziekenhuisopnames vanwege sepsis en ziekenhuisopnames vanwege een respiratoire infectie. De auteurs concluderen dat de evidence voor effectiviteit van influenzavaccinatie beperkt en van zeer lage kwaliteit is en dat er geen data zijn over de veiligheid van vaccinatie.

Chen et al. onderzochten in een cohortonderzoek de relatie tussen influenzavaccinatie en het optreden van een acuut coronair syndroom bij patiënten met CNS in Taiwan [Chen, 2016]. In dit onderzoek werden patiënten van 55 jaar en ouder zonder cardiovasculaire aandoeningen geïncludeerd. De follow-up varieerde van 12 maanden tot 10 jaar. Er werden 2206 gevaccineerde en 2200 niet gevaccineerde patiënten geïncludeerd. De gevaccineerde groep was gemiddeld ouder en de niet gevaccineerde groep had vaker comorbiditeit, zoals

diabetes mellitus en hypertensie. Ziekenhuisopname vanwege acuut coronair syndroom was lager in de gevaccineerde groep (gecorrigeerde HR: 0,35; 95% BI: 0,30 tot 0,42). Er was een relatie tussen het aantal vaccinaties en minder optreden van ziekenhuisopname vanwege acuut coronair syndroom.

Zoeken en selecteren

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 8 april 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie de zoekverantwoording*). Dit leverde (ontdubbeld) 117 abstracts op. Deze abstracts zijn op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en research design (systematische reviews, randomised controlled trials, prospectieve cohortonderzoeken) geselecteerd, wat resulteerde in 16 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld. Als cruciale uitkomstmaten werden benoemd: mortaliteit, cardiovasculaire en renale eindpunten.

Overwegingen

De evidence voor de effectiviteit van influenzavaccinatie bij patiënten is van zeer lage kwaliteit. De review van Remschmidt et al. richt zich bovendien alleen op patiënten met eindstadium nierfalen, terwijl de doelpopulatie van deze uitgangsvraag alle patiënten met CNS betreft. Het bewijs voor de effectiviteit van pneumococcenvaccinatie bij kwetsbare patiënten is zelfs afwezig.

Adviezen van de Gezondheidsraad zijn als volgt:

- Bij nierziekten, en ook bij hemodialyse, is pneumococcenvaccinatie te overwegen [Gezondheidsraad, 2003]. Daarbij wordt aangegeven dat met name het nefrotisch syndroom bij kinderen een extra risico vormt voor infecties en morbiditeit.
In het advies wordt aangegeven dat infecties een belangrijke rol spelen bij de morbiditeit van patiënten met nierinsufficiëntie, maar dat er slechts één publicatie (opgenomen in een review uit 1998) bestaat waarbij pneumococci, in 20% van de gevallen, als verwekker van bacteriëmie wordt gemeld.
- Griepvaccins zijn met name van belang voor mensen met een medische risicofactor en ouderen die bij griep een verhoogd risico lopen op complicaties en sterfte. Het gaat om: personen van 60 jaar en ouder, patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen, patiënten met een chronische stoornis van de hartfunctie, patiënten met diabetes mellitus, patiënten met chronische nierinsufficiëntie (nierfalen), patiënten die recent een beenmergtransplantatie hebben ondergaan, personen die geïnfecteerd zijn met HIV, kinderen van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken, personen met een verstandelijke handicap die verblijven in intramurale voorzieningen, personen met verminderde weerstand tegen infecties en verpleeghuisbewoners. Voor deze doelgroepen overtuigen de aanwijzingen dat griepvaccinatie gezondheidsschade kan voorkomen of beperken. Aanbieden in het kader van een nationaal programma is bovendien kosteneffectief [Gezondheidsraad 2011, bestendinging van het advies uit 2007, bestendinging van het advies uit 1998/1999].

CNS (en chronische nierinsufficiëntie (nierfalen)) is niet gespecificeerd (bijv. in concretisering van de nierfunctie) in de adviezen van de Gezondheidsraad.

Voor influenzavaccinaties geldt dat veel patiënten die vanwege CNS in aanmerking zouden komen voor influenzavaccinatie, hier ook al vanwege een andere indicatie voor in aanmerking zouden komen (bijvoorbeeld op basis van leeftijd en/of diabetes mellitus).

Ondanks dat KDIGO (eenmalige) pneumococcenvaccinatie bij patiënten met chronische nierschade en sterk verhoogd risico aanbeveelt, en een snellere revaccinatie bij patiënten met mild verhoogd risico, is de werkgroep van mening dat er momenteel onvoldoende bewijs is om dit standaard voor iedere patiënt in te voeren. Dit kan wel overwogen worden bij patiënten die dialyse behandeling krijgen en andere bepaalde hoogrisicopatiënten (bijvoorbeeld degenen met chronisch longlijden of patiënten die immunosuppressieve medicatie gebruiken, zoals patiënten met een niertransplantaat). Dit valt echter buiten het bestek van de multidisciplinaire richtlijn chronische nierschade. Overigens wordt pneumococcenvaccinatie sinds 2006 aangeboden via het rijksvaccinatieprogramma, aan kinderen geboren vanaf 1 april 2006.

De Gezondheidsraad adviseert vaccinatie voor mensen met een medische risicofactor en ouderen die bij griep een verhoogd risico lopen op complicaties en sterfte, waaronder mensen >60 jaar, mensen met COPD, diabetes mellitus en chronische nierschade. De studies naar effectiviteit van influenzavaccinatie bij patiënten met chronische nierschade zijn van matige kwaliteit, en maken geen onderscheid in het stadium van nierschade. Desalniettemin conformeert de werkgroep zich aan het advies van de Gezondheidsraad om patiënten met chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) te laten vaccineren, analoog aan patiënten met diabetes mellitus en COPD, waarbij bij patiënten met chronische nierschade en het hoogste risico op mortaliteit en morbiditeit (rood en oranje in de stadiëringstabel) het nut mogelijk het grootste zou zijn.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Abraham G, Ghosh S. Role of pneumococcal vaccination in renal diseases. *J Assoc Phys India* 2015; 4: 36-7.
- Chen C-I, Kao P-F, Wu M-Y, Fang Y-A, Miser JS, Liu J-C, et al. Influenza vaccination is associated with lower risk of acute coronary syndrome in elderly patients with chronic kidney disease. *Medicine* 2016; 95: e2588.
- Choudhury D, Luna-Salazar C. Preventive health care in chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 194-206.
- Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1487-93.
- Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen seizoensgriep. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011.
- Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/10.
- Grzegorzewska AE. Prophylactic vaccinations in chronic kidney disease: current status. *Hum Vacc Immunother* 2015; 11: 2599-605.
- Mahmoodi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, Lessan-Pezeshki M, Pourmand G, Mohagheghi M-A, et al. Antibody response to pneu-mococcal capsular polysaccharide vaccination in patients with chronic kidney disease. *Eur Cytokine Netw* 2009; 20: 69-74.
- Mastalerz-Migas A, Gwiazda E, Brydak LB. Effectiveness of influenza vaccine in patients on hemodialysis a review. *Med Sci Monit* 2013; 19: 1013-8. (a)
- Mastalerz-Migas A, Steciwko A, Brydak LB. Immune response to influenza vaccine in hemodialysis patients with chronic renal failure. *Adv Exp Biol* 2013; 756: 285-90. (b)
- Mathew R, Mason D, Kennedy JS. Vaccination issues in patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Vaccines* 2014; 13:

285-98.

Principi N, Esposito S. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 1249-58.

Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Med* 2014; 12: 244.

Snyder JJ, Collins AJ. Association of preventive health care with atherosclerotic heart disease and mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1614-22.

Soni R, Horowitz B, Unruh M. Immunization in end-stage renal disease: opportunity to improve outcomes. *Sem Dial* 2013; 26: 416-26.

Vandecasteele SF, Ombelet S, Blumental S, Peetermans WE. The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2015; 8: 318-24.

Wang I-K, Lin C-L, Lin P-C, Liang C-C, Liu Y-L, Chang C-T, et al. Effectiveness of influenza vaccination in patients with end-stage renal disease receiving hemodialysis: a population-based study. *PLOS One* 2013; 8: e58317.

Watcharananan SP, Thakkinstian A, Srichunrasmee C, Chuntratita W, Sumethkul V. Comparison of the immunogenicity of a monovalent influenza A/H1N1 2009 vaccine between healthy individuals, patients with chronic renal failure, and immunocompromised populations. *Transplant Proc* 2014; 46: 328-31.

Obstructief slaap apneu syndroom (OSAS) bij chronische nierschade (CNS)

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van de behandeling van slaapapneusyndroom bij patiënten met chronische nierschade?

Aanbeveling

Een behandeling van slaapapneusyndroom bij patiënten met chronische nierschade kan plaatsvinden conform de indicaties in de multidisciplinaire richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van het obstructievelaapapneusyndroom bij volwassenen'.

Belangrijkste veranderingen t.o.v. NfN richtlijn chronische nierschade 2009:

- Dit onderwerp maakte geen deel uit van de vorige richtlijn.

Conclusies

Geconcludeerd kan worden dat het slaapapneusyndroom een hoge prevalentie heeft bij patiënten met chronische nierschade. Er zijn aanwijzingen dat het nierfunctieverlies kan versnellen. Slaapapneusyndroom is niet de enige oorzaak van slaapproblemen en moeheid overdag. De effecten van behandeling van slaapapneusyndroom bij chronische nierschade op het beloop van de nierfunctie en op de kwaliteit van leven zijn niet bekend.

Samenvatting literatuur

Slaapapneusyndroom bij patiënten zonder CNS heeft een sterk negatieve invloed op de kwaliteit van leven en het heeft ongunstige cardiovasculaire gevolgen [Zoccali, 2002; Selim, 2010]. Behandeling met CPAP bleek in een gerandomiseerd onderzoek onder 2717 patiënten met matig tot ernstige OSAS en coronaire of cerebrovasculaire aandoeningen na een gemiddelde follow-up van 3,7 jaar geen cardiovasculaire events te voorkomen [McEvoy, 2016]. In deze studie werd geen informatie gegeven over de mate van chronische nierschade bij de geïncludeerde patiënten. Bij patiënten met chronische nierschade komt slaapapneusyndroom veel voor. In enkele cross-sectionele studies worden prevalenties van >30% gevonden [Markou, 2006; Sakaguchi, 2011]. In een andere studie werden 89 patiënten met eGFR van gemiddeld 18,9 ml/min/1,73 m² vergeleken met 224 controles met normale nierfunctie. Ernstig slaapapneusyndroom kwam significant meer voor bij de patiënten met chronische nierschade, 22,5 versus 11,5% [Roumelioti, 2011]. Er zijn ook aanwijzingen dat slaapapneu de achtergang van nierfunctie kan versnellen. Ahmed et al bestudeerden 858 patiënten die verwezen waren voor onderzoek naar slaapapneusyndroom en van wie opeenvolgende eGFR metingen bekend waren over een periode van ruim 2 jaar [Ahmed, 2011]. Multivariaat analyse toonde een significante relatie tussen nachtelijke hypoxemie en snellere eGFR daling. De relatie bleef significant na correctie voor RDI (respiratory disturbance index), leeftijd, BMI, diabetes en hartfalen. Sakaguchi et al. deelden een groep van 161 patiënten met CNS stadium 3-4 in naar hun 'oxygen desaturation index' (ODI): 1. geen, 2. licht en 3. matig tot ernstig [Sakaguchi, 2013]. De afname van eGFR was 3 à 4 maal sneller in de groep

met matig tot ernstige nachtelijke hypoxemie in vergelijking met geen of lichte hypoxemie. Tot slot zijn er enkele studies bij patiënten met cardiorenaal falen die suggereren dat behandeling d.m.v. nachtelijke ademhalingsondersteuning de eGFR verbetert [Koyama, 2011; Owada, 2013].

Patiënten met chronische nierschade hebben vaak slaapproblemen en last van moeheid overdag [Kumar, 2010]. Er blijkt echter een veel lagere overeenkomst tussen de mate van klachten en het middels slaaponderzoek vastgestelde obstructievelaapapneusyndroom [Nicholl, 2012]. Ook de gebruikelijke screeningsmethode (vragenlijst + antropomorfe data) voor obstructievelaapapneusyndroom blijken in deze populatie een veel minder goede screeningswaarde te hebben dan in de gewone bevolking met vermoeden op obstructievelaapapneusyndroom [Nicholl, 2013].

Het mechanisme achter de relatie tussen slaapapneusyndroom en (progressie van) chronische nierschade is waarschijnlijk multicausaal. Uiteraard zal comorbiditeit als obesitas, hypertensie en diabetes meespelen. Er zijn ook aanwijzingen dat door de hypoxemie-episodes er een toename van (intrarenale) RAAS activiteit is. In twee studies werd het acute effect van CPAP behandeling op intrarenale hemodynamiek gemeten, waarbij afname van filtratiefraction en van plasma aldosteron werd gevonden [Kinebuchi, 2004; Nicholl, 2012]. Er zijn geen RCT's verricht naar de effecten van behandeling van OSAS bij CNS patiënten.

Zoeken en selecteren

Om een antwoord te krijgen op deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de multidisciplinaire richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van het obstructievelaapapneusyndroom bij volwassenen' en de concept NfN-richtlijn CNS. Daarnaast is een recente randomized controlled trial over behandeling van OSAS met CPAP en het effect op cardiovasculaire events toegevoegd [McEvoy, 2016].

Overwegingen

Klinische ervaring van de werkgroep is dat in individuele patiënten behandeling van slaapapneusyndroom tot een verbetering van kwaliteit van leven kan leiden. Uit oogpunt van cardiovasculaire bescherming kan detectie en behandeling zinvol zijn, maar dat is in deze populatie niet onderzocht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Ahmed SB, Ronksley PE, Hemmelgarn BR et al. Nocturnal hypoxia and loss of kidney function. PLoS One 2011; 6: e19029.

Beecroft J, Duffin J, Pierratos A, Chan CT, McFarlane P, Hanly PJ. Enhanced chemo-responsiveness in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease. Eur Respir J 2006; 28: 151-8.

Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. N Engl J Med 2001; 344: 102-7.

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International 2013; 3: S1-150.

Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. Am J Med 1989; 86: 308-14.

- Kinebuchi S, Kazama JJ, Satoh M et al. Short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2004; 107: 317-22.
- Koyama T, Watanabe H, Terada S et al. Adaptive servo-ventilation improves renal function in patients with heart failure. *Respir Med* 2011; 105: 1946-53.
- Kumar B, Tilea A, Gillespie BW et al. Significance of self-reported sleep quality (SQ) in chronic kidney disease (CKD): the Renal Research Institute (RRI)-CKD study. *Clin Nephrol* 2010; 73: 104-14.
- Markou N, Kanakaki M, Myrianthefs P et al. Sleep-disordered breathing in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Lung* 2006; 184: 43-9.
- McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919-31.
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn Diagnostiek en behandeling van het obstructievelaapapneusyndroom bij volwassenen. NVALT, 2009.
http://www.nvalt.nl/uploads/3U/qj/3UqjeYLvM9yxw63AaH_ng/OSAS.pdf.
- Nicholl D, Hanly P, Handley G et al. Obstructive sleep apnea treatment improves renin angiotensin activity in humans. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 605-6A.
- Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH et al. Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with chronic kidney disease. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 381-7.
- Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH et al. Diagnostic value of screening instruments for identifying obstructive sleep apnea in kidney failure. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 31-8.
- Owada T, Yoshihisa A, Yamauchi H et al. Adaptive servoventilation improves cardiorenal function and prognosis in heart failure patients with chronic kidney disease and sleep-disordered breathing. *J Card Fail* 2013; 19: 225-32.
- Pressman MR, Benz RL, Schleifer CR, Peterson DD. Sleep disordered breathing in ESRD: acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Kidney Int* 1993; 43: 1134-9.
- Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH et al. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease and hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 986-94.
- Sakaguchi Y, Hatta T, Hayashi T et al. Association of nocturnal hypoxemia with progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 150-7.
- Sakaguchi Y, Shoji T, Kawabata H et al. High prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic kidney disease patients in Japan: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 995-1000.
- Selim B, Won C, Yaggi HK. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Clin Chest Med* 2010; 31: 203-20.
- Stepanski E, Faber M, Zorick F, Basner R, Roth T. Sleep disorders in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 192-7.
- Wadhwa NK, Mendelson WB. A comparison of sleep-disordered respiration in ESRD patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial* 1992; 8: 195-8.
- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 729-33.

Nierfunctievervangende behandeling op hogere leeftijd

Uitgangsvraag

Nierfunctievervangende behandeling wordt in toenemende mate aan (hoog)bejaarden aangeboden in geval van nierfalen. Is er een leeftijdsgrens aan te geven, waarboven nierfunctievervangende behandeling weinig toegevoegde waarde heeft, en wellicht beter gekozen kan worden voor een conservatief traject zonder dialyse?

Aanbeveling

De werkgroep verwijst naar de richtlijn 'Nierfunctievervangende behandeling: wel of niet?'.
[Nierfunctievervangende behandeling: wel of niet?](#)

Samenwerking tussen eerste en tweede lijn, met laagdrempelig overleg in geval van twijfel, wordt aanbevolen voor goede besluitvorming, samen met de patiënt, rondom het al dan niet starten van nierfunctievervangende behandeling.

Samenvatting literatuur

Tijdens het ontwikkelproces van de multidisciplinaire richtlijn Chronische Nierschade, is de richtlijn 'Nierfunctievervangende behandeling: wel of niet?' beschikbaar gekomen. De werkgroep heeft besloten naar deze richtlijn te verwijzen.

Overwegingen

De werkgroep benadrukt de rol van eerste én tweede lijn voor besluitvorming met de patiënt over het al dan niet starten van nierfunctievervangende behandeling. De werkgroep vindt het belangrijk bij deze beslissing de expertise van zowel eerste als tweede lijn te benutten, waarbij tijdig en laagdrempelig contact tussen eerste en tweede lijn aangewezen is. De expertise van de huisarts bestaat onder andere uit het voeren van 'end-of-life' gesprekken bij diverse aandoeningen. De huisarts kan zo nodig de expertise inroepen van de nefroloog over specifieke voor- en nadelen van dialyse. De nefroloog kan de huisarts consulteren in het voeren van 'end-of-life' gesprekken bij de afweging van het wel of niet starten van dialyse. Tijdige verwijzing van de patiënt (één tot twee jaar vóórdat de eventuele nierfunctievervangende behandeling gestart zou moeten worden) geeft gunstigere uitkomsten voor de patiënt.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Nederlandse Internisten Vereniging, et al. Conceptrichtlijn nierfunctievervangende behandeling, wel of niet. NIV, 2016.

Voorkómen additionele nierschade

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- Aanpassing medicatie op grond van nierfunctie bij CNS
- Bepaling nierfunctie bij ouderen bij wie geen actuele nierfunctie bekend is
- Polyfarmacie bij CNS
- *Contrastbelasting bij CNS (NIV-module)*

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Aanpassing medicatie op grond van nierfunctie

Uitgangsvraag

Welke adviezen moeten gevolgd worden voor het aanpassen van de medicatie op grond van de nierfunctie?

Welke specifieke adviezen zijn er t.a.v. gebruik van RAAS-remmers en diuretica bij patiënten met chronische nierschade?

Aanbeveling

Omtrent het al dan niet aanpassen van RAAS-blokkade of diuretica bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² gelden de volgende adviezen:

- In algemene zin wordt aangeraden de dosering van de medicatie aan te passen volgens de adviezen in de G-Standaard.
- Het staken van RAAS-blokkade of diuretica bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² wordt niet routinematig aanbevolen.
 - Wat betreft het staken van RAAS-blokkade: Dit kan in specifieke gevallen leiden tot toename in albuminurie en versnelling van de nierfunctie achteruitgang en daardoor tot eerdere start van nierfunctievervangende behandeling.
 - Wat betreft diuretica: bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² is soms zelfs een hogere dosis diuretica geïndiceerd om vochtretentie te voorkomen. Hierbij bestaat er in algemene zin een voorkeur voor gebruik van lisdiuretica.

Bij een snelle afname van eGFR of aanwijzingen voor dehydratie kunnen RAAS-blokkade gehalveerd en diuretica gestaakt worden onder controle van eGFR en met aandacht voor de hydratietoestand. Bij dreigende dehydratie bij patiënten met hartfalen wordt aanbevolen de dosering van diuretica te halveren (en niet te staken).

Zoeken en selecteren

De werkgroep heeft voor de beantwoording van deze uitgangsvragen volstaan met groepsdiscussie, gebaseerd op eigen ervaringen en gericht op consensus.

Overwegingen

Bij patiënten met chronische nierschade wordt voor medicatieaanpassingsadviezen bij voorkeur verwezen naar de G-Standaard. De KNMP Kennisbank is slechts een van de manieren om de informatie in de G-Standaard in te zien. De medicatiebewaking erachter is in verschillende softwaresystemen ingebouwd en daarmee toegankelijk in de huisarts- en apotheekinformatiesystemen, maar ook in diverse voorschrijf- en apotheeksystemen in de tweede lijn. Daarnaast is het voor iedereen mogelijk om de app NierDosering met de doseeradviezen van geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie te downloaden en te gebruiken, zie voor meer informatie <https://www.knmp.nl/producten-en-diensten/app-nierdosering>. Doseringsaanpassingen zijn ook vermeld in het Elektronisch Voorschrijfsysteem (EVS). Als alternatief kan gebruik worden gemaakt van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Bepaling nierfunctie bij ouderen met onbekende nierfunctie

Uitgangsvraag

Moet de voorschrijver de nierfunctie bepalen bij ouderen van wie geen actuele nierfunctie bekend is en aan wie hij medicatie voorschrijft waarbij een verminderde nierfunctie van belang is?

Aanbeveling

De nierfunctie wordt bepaald:

- bij patiënten ouder dan 70 jaar bij wie de nierfunctie onbekend is of langer dan 1 jaar geleden bepaald is, én:
 - medicatie wordt voorgeschreven die bij een verminderde nierfunctie gecontra-indiceerd is of aanpassing behoeft, óf
 - medicatie wordt voorgeschreven waarvan bekend is dat die achteruitgang van de nierfunctie kan veroorzaken.

In de meeste situaties kan hierbij de nierfunctie zonder spoed bepaald worden.

Zoeken en selecteren

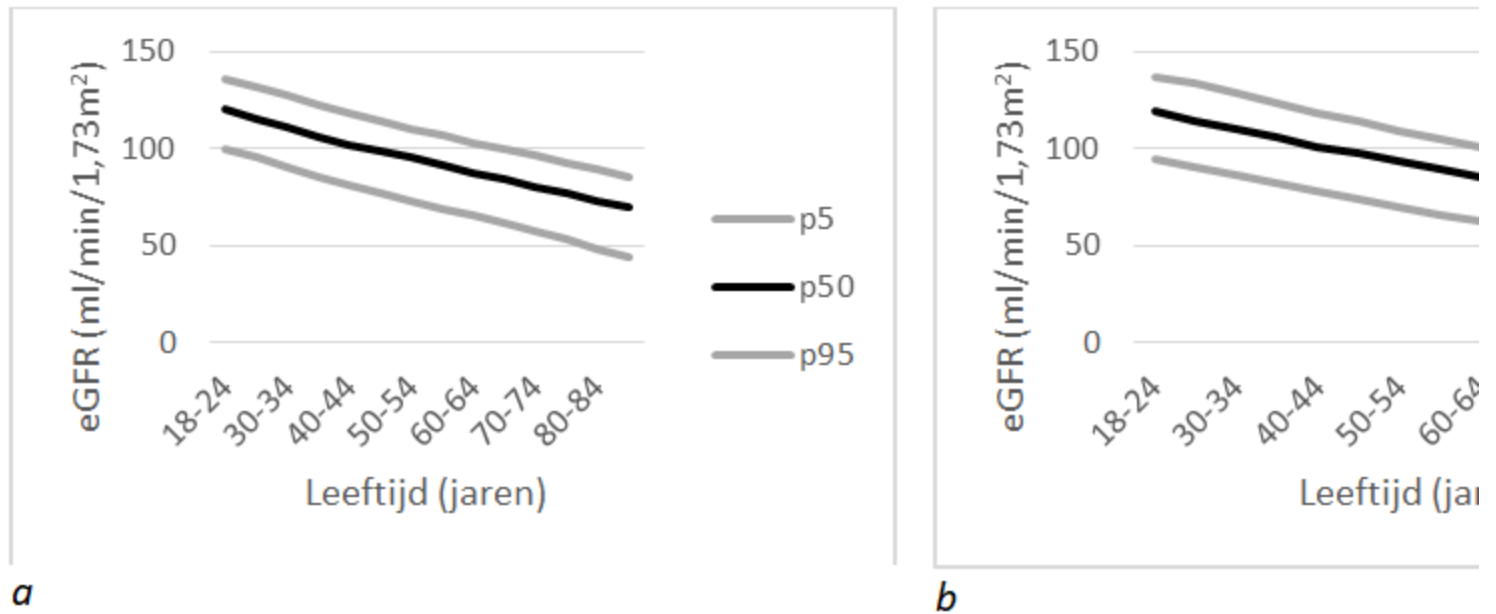
Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag heeft de werkgroep zich gebaseerd op eigen ervaringen en groepsdiscussie, gericht op consensus.

Overwegingen

Bij het voorschrijven van geneesmiddelen aan patiënten met een verminderde nierfunctie die voornamelijk door de nier geklaard worden is minder geneesmiddel nodig om een werkzame spiegel te bereiken of kan door cumulatie ernstige toxiciteit ontstaan. Bij een verminderde nierfunctie moet daarom de dosering van een aantal geneesmiddelen aangepast worden (bijvoorbeeld kaliumsparende diuretica, (levo)cetirizine, fexofenadine, lithium, risperidon) en zijn sommige geneesmiddelen vanwege het risico op cumulatie gecontra-indiceerd (bijvoorbeeld nitrofurantoïne, metformine).

Bij geneesmiddelen die toxisch voor de nieren zijn kan een acute verslechtering van de nierfunctie ontstaan. De kans op acute nierschade is veel groter bij een verminderde nierfunctie. Deze geneesmiddelen dienen daarom niet te worden gegeven (bijvoorbeeld NSAID's) of alleen onder strikte controle van de nierfunctie (bijvoorbeeld diuretica en RAAS-remmers).

Uit onderzoek blijkt dat er een behoorlijke spreiding is in eGFR, waarbij een deel van de bevolking zonder bekende aandoeningen een nierfunctie < 50 ml/min/1,73 m² heeft, waarbij mogelijk aanpassing van de medicatie nodig is (*zie figuur 1; naar Van den Brand, 2011*). Bij personen ouder dan 70 jaar komt een verminderde nierfunctie vaker voor. Op basis van consensus is gekozen voor een afkappunt van 70 jaar voor het bepalen van de nierfunctie van patiënten bij wie de nierfunctie onbekend is.



Figuur 1. Relatie tussen leeftijd en $eGFR_{CKD-EPI}$ bij Caucasische mannen (a) en vrouwen (b) in de Nijmegen Biomedical study. De data zijn gepresenteerd als p95, mediaan en p5.

De G-Standaard geeft adviezen over het voorschrijven van medicatie bij een verminderde nierfunctie ($eGFR < 50$ ml/min/1,73m²). Het voorschrijven op basis van een actuele nierfunctie draagt bij aan het veilig voorschrijven van geneesmiddelen. Op basis van consensus wordt een actuele nierfunctie gedefinieerd als een nierfunctiewaarde die niet langer dan 1 jaar geleden is bepaald. In voorkomende gevallen (bijvoorbeeld bij een bekende snel dalende nierfunctie) kan een recentere waarde van de nierfunctie nodig zijn. Veelal is er geen indicatie voor spoedbepaling

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Brand JA van den, Boekel GA, Willems HL, Kiemeneij LA, Heijer M den, Wetzels F. Introduction of the CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in a Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3176-81.

Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. HARM-Wrestling. Een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid m.b.t. concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren. Den Haag, VWS, 2009.

Polyfarmacie bij chronische nierschade

Uitgangsvraag

Hoe moet omgegaan worden met polyfarmacie en chronische nierschade?

Aanbeveling

Bij alle patiënten die vijf of meer geneesmiddelen (ATC-3-niveau) chronisch gebruiken en een eGFR < 50 ml/min/1,73 m² hebben wordt jaarlijkse medicatiebeoordeling aanbevolen.

Zoeken en selecteren

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag heeft de werkgroep zich gebaseerd op eigen ervaringen en groepsdiscussie, gericht op consensus.

Overwegingen

In de multidisciplinaire richtlijn polyfarmacie bij ouderen uit 2012 wordt een verminderde nierfunctie als risicofactor genoemd voor complicaties ten gevolge van medicatiegebruik [NHG, 2012]. Daarbij wordt verminderde nierfunctie gedefinieerd als een eGFR < 50 ml/min/1,73 m². Deze grens wordt belangrijk geacht voor de medicatiebewaking; echter in de stadiëring van CNS wordt deze afkapwaarde niet gehanteerd en gaat men uit van CNS bij een eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

In de richtlijn polyfarmacie bij ouderen wordt jaarlijkse beoordeling van de medicatie aanbevolen bij patiënten ouder dan 65 jaar die vijf of meer geneesmiddelen (ATC-3-niveau: geneesmiddelen uit een gelijke therapeutische subgroep tellen als één geneesmiddel) chronisch gebruiken en een eGFR < 50 ml/min/1,73 m² hebben.

De werkgroep benadrukt dat er een verschil kan bestaan tussen de afkapwaarde die door behandelaars wordt gehanteerd, bijvoorbeeld met betrekking tot de prognose, en de grens waaronder aanpassing van de medicatie nodig is.

Daarnaast vindt de werkgroep het van belang dat er een actuele nierfunctie bekend is bij patiënten met polyfarmacie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn polyfarmacie bij ouderen. NHG, 2012.

Contrastbelasting bij chronische nierschade (CNS)

Uitgangsvraag

Op welke manier kan bij patiënten met chronische nierschade additionele nierschade door contrastbelasting voorkomen worden?

Aanbeveling

De werkgroep verwijst naar de richtlijn 'Veiligheidsmaatregelen bij gebruik van contrastmiddelen'.

Zoeken en selecteren

Tijdens de commentaarfase van de richtlijnen chronische nierschade is de multidisciplinaire richtlijn 'Veiligheidsmaatregelen bij gebruik van contrastmiddelen' ter autorisatie aangeboden. Omdat deze nog niet geautoriseerd is verwijzen we tot die tijd naar de laatste richtlijn 'Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen' uit 2007 voor beleid bij patiënten met chronische nierschade in geval van beeldvormend onderzoek met gebruik van contrastmiddelen. De werkgroep heeft besloten na autorisatie een link naar de multidisciplinaire richtlijn 'Veiligheidsmaatregelen bij gebruik van contrastmiddelen' toe te voegen.

Gadolinium: Contrastonderzoek met gadolinium bij dialysepatiënten, maar ook bij patiënten met chronische nierschade en $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, is geassocieerd met een verhoogd risico op het ontwikkelen van een sclerodermie-achtig beeld, met een hoog overlijdensrisico [Swaminathan, 2008; Broome, 2008]. Dit ziektebeeld wordt nefrogene systemische fibrose genoemd en wordt vooral waargenomen bij de 'lineaire' gadoliniumchelaten. Vooral patiënten met een $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ en dialysepatiënten zijn 'at risk', maar het komt ook voor bij patiënten met een $eGFR 15-30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [Saab, 2007]. Doordat er momenteel in Nederland geen 'lineaire' maar macrocyclische chelaatpreparaten worden gebruikt is het risico van complicaties voor nierpatiënten zeer klein en in geval van een $eGFR > 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ mogelijk zelfs afwezig. Het advies van de KDIGO richtlijn is dan ook dat bij een $eGFR > 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ deze middelen zonder problemen gebruikt kunnen worden. Bij een $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ moet het belang van het onderzoek worden afgewogen tegen vóór- en nadelen van een eventueel alternatief. Preventief dialyseren van mensen die gadolinium hebben gekregen en een $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ hebben (maar nog niet in nierfunctie vervangende behandeling zijn) wordt in sommige buitenlandse richtlijnen geadviseerd. Dit zal echter zeker gepaard gaan met morbiditeit (complicaties gerelateerd aan inbrengen van catheters, infecties etc). Bij dialyse is de totale lichaamsklaring van gadolinium maar matig [Silberzweig, 2009]. Er is bovendien geen bewijs dat preventieve dialyse kort na contrasttoediening helpt ter preventie van het sclerodermie-achtig beeld. Gezien de bovenvermelde overwegingen is de werkgroep van mening dat er terughoudend gebruik gemaakt moet worden van contrast MRI onderzoek bij patiënten met een $eGFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ of in dialyse. Indien contrast gebruikt wordt, dan wordt dringend geadviseerd circulair gadolinium te gebruiken. Als dergelijk contrastmiddel gebruikt is, dan is er geen reden preventieve dialyse te starten na toediening. *N.B.* een module over gadolinium contrast bij MRI is ontwikkeling.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: A summary of the medical literature reporting. Eur J Radiol 2008; 66:230-4.

Nederlandse Vereniging voor Radiologie. Richtlijn Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen. 2007 https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/voorzorg_bij_jodiumhoudende_contrastmiddelen/voorzorg_bij_contrastmiddelen_-_korte_beschrijving.html.

Saab G, Cheng S. Nephrogenic systemic fibrosis: a nephrologist's perspective. Hemodial Int 2007;11 Suppl 3:S2-6.

Silberzweig JI, Chung M. Removal of gadolinium by dialysis: review of different strategies and techniques. J Magn Reson Imaging 2009; 30: 1347-9.

Swaminathan S, High WA, Ranville J et al. Cardiac and vascular metal deposition with high mortality in nephrogenic systemic fibrosis. Kidney Int 2008; 73:1413-8.

Samenwerking bij chronische nierschade (CNS)

Deze module is onderverdeeld in de volgende submodules:

- 1^e en 2^e lijn en verwijfsindicaties
 - Teleconsultatie
- Samenwerking met laboratoriumspecialisten klinische chemie
- Point-of-care creatinine bepaling
- Samenwerking met de diëtist
- Samenwerking met apothekers

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

1e en 2e lijn en verwijfsindicaties

Uitgangsvraag

Samenwerking in de 1^e en 2^e lijn en verwijfsindicaties bij chronische nierschade (CNS)

Aanbeveling

In deze module worden de termen internist en internist-nefroloog gebruikt.

Met internist-nefroloog wordt in dit geval bedoeld: internist-nefroloog of internist met een samengesteld profiel waaronder nefrologie.

Indicaties voor verwijzing bij chronische nierschade met *mild tot matig verhoogd risico* (geel en oranje in de stadiëringstabel)

Voor patiënten met chronische nierschade wordt verwijzing naar een internist-nefroloog geadviseerd in de volgende gevallen:

- vermoeden van acute nierschade;
- een persisterende ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol, of AER > 300 mg/24 uur; A3);
- de aanwezigheid van $\geq 40\%$ dysmorfe erythrocyten (bij ten minste 20 erythrocyten/ μl) en/of de aanwezigheid van erythrocyten celcilinders in het urinesediment.
- vermoeden op of een bekende onderliggende nierziekte (een bekende auto-immuunziekte, recidiverende pyelonefritis, anti-refluxoperaties, nefrectomie);
- vermoeden van een erfelijke nierziekte, of een erfelijke nierziekte in de familie (bijvoorbeeld cystenieren).
- snelle progressie van chronische nierschade:
 - daling van de eGFR van 25% ten opzichte van de eerste meting in de afgelopen vijf jaar, in combinatie met een verslechtering in stadium van nierschade (zie stadiëringstabel), of
 - daling van de eGFR van ten minste 5 ml/min/1,73 m²/jaar, vastgesteld met ten minste 3 metingen.

Voor patiënten met chronische nierschade wordt consultatie van een internist-nefroloog geadviseerd bij twijfel of verwijzing zinvol is en adviezen over de behandeling bij patiënten die in de eerste lijn behandeld willen worden ondanks een verwijfsindicatie. Dit kan onder andere vragen betreffen over de progressie van de nierschade, therapieresistente hypertensie en afwijkende laboratoriumuitslagen wijzend op metabole complicaties.

Indicaties voor verwijzing bij chronische nierschade met *sterk verhoogd risico* (rood in de stadiëringstabel)

Het wordt aanbevolen patiënten met een sterk verhoogd risico te verwijzen naar de internist-nefroloog, tenzij er redenen zijn om dit niet te doen (bijvoorbeeld als de patiënt na adequate voorlichting kiest voor behandeling in de eerste lijn).

Tijdige verwijzing van patiënten met progressieve nierschade, waarbij noodzaak tot start nierfunctievervangende behandeling binnen één tot twee jaar te verwachten is, wordt aanbevolen om deze patiënten multidisciplinair voor te bereiden op nierfunctievervangende behandeling middels een gestructureerd programma.

Conservatieve behandeling is aangewezen voor patiënten die ervoor kiezen af te zien van nierfunctievervangende behandeling (zie ook de richtlijnen 'Nierfunctievervangende behandeling: wel of niet?' en 'Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen').

Indien een patiënt en/of het medisch team *niet* kiest voor nierfunctievervangende behandeling moet deze patiënt, indien door hem/haar gewenst, multidisciplinair ondersteund worden in eerste en/of tweede lijn, met aandacht voor medische, psychologische en sociaal-culturele aspecten.

Terugverwijzen

De internist-nefroloog kan de patiënt, bijvoorbeeld na afronding van specialistische diagnostiek of optimalisatie van medicatie bij een stabiele patiënt, terugverwijzen naar de eerste lijn. Hij geeft daarbij aan de huisarts aan welke controles zijn geïndiceerd en bij welke ontwikkelingen hij de patiënt terug wil zien.

Niet verwijzen ondanks indicatie

Er kan in overleg met de patiënt van verwijzing/consultatie worden afgezien indien er sprake is van een beperkte levensverwachting, bijvoorbeeld vanwege hoge leeftijd en/of ernstige comorbiditeit, of indien een patiënt dit niet wil.

Indien de huisarts de patiënt met een verwijsindicatie niet verwijst, dient de huisarts bedacht te zijn op eventuele metabole complicaties, anemie en/of ondervoeding bij sterk verminderde nierfunctie. Diagnostiek en behandeling daarvan kan eventueel plaatsvinden met behulp van consultatie van een internist-nefroloog.

Een verslechtering van de situatie van de patiënt kan in een latere fase aanleiding zijn de patiënt alsnog te verwijzen of de internist-nefroloog te consulteren.

Controlefrequentie

Aanbevolen controlefrequentie (per jaar) op basis van eGFR en albumine/creatinine ratio

Nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73 m ²)			Albuminurie stadia (albumine/creatinine ratio in mg/mmol)		
			A1	A2	A3
Stadium	Beschrijving		Normaal < 3	Matig verhoogd 3-30	Ernstig > 30
G1	Normaal of hoog	≥ 90	1*	1	2
G2	Mild afgenomen	60-89	1*	1	2
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59	1	2	3 [†]
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44	2	3 [†]	3 [†]
G4	Ernstig afgenomen	15-29	3 [†]	3 [†]	4+
G5	Nierfalen	< 15	4+	4+	4+

* indien er sprake is van CNS

† het is aan te bevelen in de eerste lijn controlemomenten met de reguliere controles voor DM of CVRM samen te laten vallen

Inleiding

Verwijzing van een patiënt met CNS kan twee verschillende doelen dienen: bij de patiënt met CNS met een mild (geel in de stadiëringstabel) tot matig (oranje in de stadiëringstabel) verhoogd risico betreft dat meestal een diagnostisch dilemma, terwijl het bij de patiënt met CNS met sterk verhoogd risico (rood in de stadiëringstabel) meestal gaat om specifieke nefrologische therapeutische begeleiding en/of het op termijn voorbereiden op nierfunctievervangende behandeling: dialyse of niertransplantatie. Deze twee doelgroepen worden daarom apart besproken.

In deze module worden de termen internist en internist-nefroloog gebruikt.

Met internist-nefroloog wordt in dit geval bedoeld: internist-nefroloog of internist met een samengesteld profiel waaronder nefrologie.

Samenvatting literatuur

Stadiëring van chronische nierschade op basis van eGFR en albumine/creatinine ratio en daaraan gekoppelde risicoschatting

Nierfunctie (eGFR in ml/min/ 1,73 m ²)			Albuminurie stadia (albumine/creatinine)	
			A1	A2
Stadium	Beschrijving		Normaal < 3	Matig verhoogd 3-30
G1	Normaal of hoog	≥ 90		
G2	Mild afgenomen	60-89		
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59		
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44		
G4	Ernstig afgenomen	15-29		
G5	Nierfalen	< 15		

Voor afspraken over behandelarschap en regie wordt verwezen naar de KNMG-Handreiking verantwoordelijkheidsverdeling bij samenwerking in de zorg [KNMG, 2010].

Zoeken en selecteren

De werkgroep is uitgegaan van de uitgangspunten in de overige modules en heeft op basis daarvan samenwerkingsafspraken geformuleerd.

Overwegingen

CNS met mild tot matig verhoogd risico (geel en oranje in de stadiëringstabel (G1A2, G1A3, G2A2, G2A3, G3aA1, G3aA2, G3bA1))

Bij de meeste gevallen van CNS met mild tot matig verhoogd risico is het beleid relatief eenvoudig. Alle diagnostische en beleidsmaatregelen zijn routine in de huisartspraktijk. Er is echter een aantal situaties waarin nader overleg met of verwijzing naar de internist-nefroloog aangewezen is.

Snellere nierfunctie achteruitgang dan normaal is een consultatie- dan wel verwijsindicatie, ook als de nierfunctie misschien nog relatief goed is, omdat er bij dergelijke patiënten vaak een onderliggend probleem is dat behandeling vereist om verder nierfunctieverlies te voorkomen.

Verwijzing is bovendien zinvol wanneer er ernstig verhoogde albuminurie (> 30 mg/mmol) blijkt te zijn omdat in die gevallen sprake kan zijn van een specifieke nierziekte, die mogelijk specifieke therapie vereist, en waarvoor een nierbiopt noodzakelijk kan zijn ter diagnosestelling. Hetzelfde geldt in geval van dysmorphe erythrocyturie, zeker als dit gepaard gaat met matig of ernstig verhoogde albuminurie en/of een verminderde nierfunctie. Macroscopische hematurie heeft meestal een urologische oorzaak, waarvoor verwijzing naar een uroloog geïndiceerd is. In geval van microscopische hematurie dienen echter ook nefrologische oorzaken overwogen te worden omdat de work-up verschillend is. Er is helaas geen simpele test om onderscheid te maken tussen nefrologische en urologische oorzaken van hematurie. Het onderscheid zal meestal gemaakt moeten worden op basis van patroonherkenning. Behulpzaam daarbij zijn het bepalen van nierfunctie, albuminurie en het microscopisch beoordelen van het urine sediment. Macroscopische hematurie gaat altijd gepaard met enig urine eiwitverlies, ook als deze van urologische oorsprong is. In geval van microscopische hematurie wijst een ernstig verhoogde albuminurie (ofwel > 200 mg/l ofwel > 30 mg/mmol creatinine) vaak op een nefrologische aandoening, zeker als daar ook een gestoorde nierfunctie bij aanwezig is ($eGFR < 60$ ml/min/1,73m²). De aanwezigheid van $\geq 40\%$ dysmorphe erythrocyten (bij ten minste 20 erythrocyten/ μ l) in het urinesediment is een sterke aanwijzing voor een glomerulaire oorzaak van een hematurie [Van der Snoek, 1994; Crop, 2010]. Ook de aanwezigheid van celcilinders is van belang. Met name het vinden van erythrocytencilinders is een zeer sterke aanwijzing voor een renale oorzaak van hematurie. Patiënten met deze afwijkingen dienen geanalyseerd te worden door een internist-nefroloog, naast eventueel urologische analyse.

Omgekeerd geldt dat nefrologische beoordeling van asymptomatische microscopische hematurie geen toegevoegde waarde heeft indien albuminurie niet verhoogd is en de nierfunctie normaal. Een dergelijke bevinding heeft namelijk geen diagnostische of therapeutische consequenties op nefrologisch terrein. Wel wordt aanbevolen dat huisartsen deze patiënten volgen op het eventueel optreden van afwijkingen wat betreft albuminurie en nierfunctie, omdat deze nefrologische ziekten progressief kunnen zijn. De frequentie van follow-up is arbitrair en kan de eerste drie jaar jaarlijks zijn en daarna gedurende enige tijd eens per 3 jaren. Bij nierschade en een moeilijk behandelbare hypertensie is nader overleg dan wel verwijzing gewenst. De huisarts kan daarnaast de internist-nefroloog consulteren bij patiënten met stabiele nierfunctie indien er specifieke expertise vereist is omtrent bijvoorbeeld medicatie, prognose of metabole stoornissen (voor criteria voor consultatie zie de aanbevelingen).

Wanneer de huisarts de internist-nefroloog consulteert doet hij dit aan de hand van de volgende gegevens:

- anamnestiche gegevens en gegevens uit lichamelijk onderzoek (bloeddruk/beloop);

- eGFR, mate van albuminurie, uitslag van sedimentsonderzoek op specifieke afwijkingen (indien verricht)/beloop;
- indien verricht: uitslag van echografie van de nieren;
- medische voorgeschiedenis;
- actueel medicatieoverzicht (waaronder ook allergieën);
- bijzondere psychosociale omstandigheden

CNS met sterk verhoogd risico (rood in de stadiëringstabel (G3aA3, G3bA2, G3bA3, G4, G5))

Patiënten met een sterk verhoogd risico (rood in de stadiëringstabel) hebben een hoog risico op cardiovasculaire eindpunten, het ontstaan van eindstadium nierfalen en noodzaak tot voorlichting over de keuze t.a.v. behandelopties (nierfunctievervangende behandeling (dialyse of transplantatie) of afzien daarvan (en conservatieve behandeling)). Uit een aantal onderzoeken is gebleken dat van patiënten bij wie kort (<90 dagen) na verwijzing naar een dialysecentrum gestart moet worden met nierfunctievervangende therapie, de morbiditeit en sterfte hoger zijn dan van patiënten die in een vroeger stadium worden verwezen [Levin, 2000; Cass, 2002; Roderick, 2002; Stoves, 2001; Kessler, 2003; Frimat, 2004]. Late verwijzing is geassocieerd met meerdere problemen zoals meer uremische klachten [Innes, 1992; Jungers, 1993; Eadington, 1996], ernstigere anemie, slechter gereguleerde bloeddruk [Eadington, 1996], meer gestoord calciumfosfaat metabolisme en daardoor een hoger PTH (parathyreoïd hormoon), en een ernstigere metabole acidose [Eadington, 1996]. Patiënten die in een laat stadium worden verwezen, worden vaker en langer in het ziekenhuis opgenomen [Arora, 1999; Cass, 2002] en vaker via een tijdelijke toegang tot de bloedbaan gedialyseerd [Avorn, Arch Int Med 2002; Avorn, J Clin Epid 2002; Chesser, 1999], wat tot meer infectieuze complicaties leidt en tot hogere kosten van behandeling van laat verwezen patiënten. Ook blijken laat verwezen patiënten vaker werkloos te worden. Er zijn dus vele factoren die er toe bijdragen dat de morbiditeit en mortaliteit van laat verwezen patiënten hoger is dan van tijdig verwezen patiënten [Innes, 1992; Jungers, 1993; Sesso, 1996; Ifudu, 1996; Ellis, 1998; Arora, 1999; Churchill, 1997; Levin, 2000; Cass, 2002; Roderick, 2002; Stoves, 2001; Kessler, 2003; Frimat, 2004; Kazmi, 2004; Goncalves, 2004; Khan, 2005; Ravani, 2004], hetgeen ook geldt voor ouderen [Schwenger, 2006]. In Denemarken werd in een cohortstudie van >1700 patiënten aangetoond dat bij degenen die laat (<16 weken voor start dialyse) waren verwezen naar een internist-nefroloog, veel minder patiënten de volgens richtlijnen geadviseerde behandeling kregen en dat zij een hogere mortaliteit hadden [Hommel, 2012]. Vergelijkbare data werden uit Korea gemeld [Kim, 2013]. Verder werd in een recente meta-analyse, waarin data van meer dan 63.000 patiënten werden geanalyseerd, aangetoond dat patiënten die korter dan 6 maanden voor start van dialyse waren verwezen naar een specialist op het gebied van nierziekten, een hogere mortaliteit hadden en meer ziekenhuisopnames behoeften [Smart, 2014]. Dit verschil werd niet verklaard door comorbiditeit of verschillen in serum fosfaat tussen de groepen, maar wel door betere voorbereiding bij degenen die vroeg waren verwezen en tijdige realisatie van toegang tot de bloedbaan (hemodialyse) of buikholte (peritoneale dialyse). Op al deze waarnemingen stoelt het advies om patiënten met een sterk verhoogd risico (rood in de stadiëringstabel) voor verdere behandeling te verwijzen naar een nefroloog, tenzij zij niet in aanmerking (willen) komen vanwege een beperkte levensverwachting of bepaalde vormen van comorbiditeit (bijvoorbeeld dementie of permanent verblijf in een verpleeghuis).

Indien er geen klachten bestaan, kunnen patiënten met CNS met sterk verhoogd risico (rood in de stadiëringstabel) eens per drie maanden gecontroleerd worden, waarbij naast de eerder genoemde zaken tevens gelet dient te worden op de voedingstoestand van de patiënt. Wanneer ingeschat wordt dat nierfalen

binnen één tot twee jaar bereikt zal worden, dient tijdige voorlichting over de juiste vorm van nierfunctievervangende behandeling te starten. Daarbij dient waar mogelijk bij patiënten die voor niertransplantatie in aanmerking komen, gestreefd te worden naar een pre-emptieve transplantatie met een nier van een levende donor. Het begeleiden van patiënten met nierfalen dient plaats te vinden op een gespecialiseerd spreekuur, waar alle betrokkenen (internist-nefroloog, verpleegkundig specialist, verpleegkundige, maatschappelijk werker, diëtist) vertegenwoordigd zijn. Ook dient, zo nodig in samenspraak met bedrijfsarts en/of Arboarts, er naar gestreefd te worden patiënten zo verantwoord mogelijk aan het werk te houden.

Overigens is aangetoond dat vroeg starten met hemodialysebehandeling niet tot betere overleving leidt en zelfs gepaard gaat met verhoogde mortaliteit [Pan, 2012]. Derhalve wordt tegenwoordig, zeker bij patiënten die weinig klachten hebben, niet gestart met dialysebehandeling bij een eGFR >15 ml/min/1,73 m². Steeds vaker wordt, in overleg tussen patiënt, familie en medisch team, er in geval van hoge leeftijd en/of ernstige comorbiditeit voor gekozen om niet over te gaan tot dialyse of niertransplantatie, omdat die behandeling als te intensief wordt ervaren. In een dergelijk geval zal de begeleiding met dieet en medicatie doorgaan, zoals in de eerdere periode. Het accent zal nu logischerwijs ook meer op conservatieve behandeling liggen. In de oncologie is aangetoond dat tijdige palliatieve zorg gepaard gaat met een betere kwaliteit van leven, met minder bezoeken aan en opnames in het ziekenhuis, met minder invasieve zorg in een laatste levensfase en, verrassenderwijs, met soms een langere overleving [Temel, 2010]. Het is waarschijnlijk dat dit ook zal gelden voor vergelijkbare initiatieven in de nefrologie, waarbij passende palliatieve maatregelen zijn ingebouwd [Chandna, 2011; Davison, 2010; Davison, 2008; De Biase, 2008; Ellam, 2009; Germain, 2011] (zie ook de richtlijnen 'Nierfunctievervangende behandeling: wel of niet?' en 'Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen').

Taak van de huisarts

De huisarts ziet patiënten bij wie in het kader van het cardiovasculair risicomanagement, diabetes mellitus, de medicatiebewaking of bij oriënterend onderzoek een verminderde nierfunctie en/of verhoogde albuminurie gevonden wordt. Bij deze patiënten voert hij een diagnostisch traject uit om na te gaan wat de meest waarschijnlijke oorzaak van de verminderde nierfunctie en/of de verhoogde albuminurie is, en of sprake is van acute dan wel CNS. Patiënten die verdacht worden van acute nierschade worden onmiddellijk verwezen. Ook bij twijfel aan de oorzaak van de nierschade (onder andere vermoeden van een specifieke nieraandoening) is verwijzing aangewezen. De meeste patiënten met CNS begeleidt de huisarts echter zelf. Dit zijn vooral patiënten met CNS op basis van een vasculaire oorzaak (diabetes mellitus en hypertensie). De huisarts informeert de patiënt over de mate van nierschade en de praktische (onder andere leefstijl, handverkoop NSAID's, zoutgebruik) en medische (onder andere aandacht bij intercurrente ziektes, medicatiebewaking) consequenties. In overleg wordt de apotheek in kennis gesteld van de verminderde nierfunctie. Zo nodig wordt de bestaande medicatie aangepast al dan niet na overleg met de apotheker. De bewaking van het beloop van de CNS zal meestal onderdeel zijn van het totale cardiovasculair risicomanagement. Hierbij kan de praktijkondersteuner een belangrijke rol vervullen. Strikte behandeling van de bloeddruk heeft een centrale rol. Zoutbeperking heeft daarbij een belangrijke aanvullende waarde en advies van een diëtist kan nodig zijn. Voor patiënten met CNS betekent dit dat de behandeling veelal binnen de geprotocolleerde zorg voor patiënten met diabetes mellitus en/of een verhoogd cardiovasculair risico valt en dat de huisarts in samenspraak met de patiënt de afweging zal maken voor de intensiteit van de behandeling en het al dan niet verwijzen naar de internist-nefroloog. Specifieke aandacht dient geschonken te worden aan de systematische behandeling van patiënten die niet onder geprotocolleerde ketenzorg vallen. Zo nodig kan de huisarts de internist-nefroloog

consulteren (bijvoorbeeld via teleconsultatie) bijvoorbeeld bij vragen omtrent progressie van de nierschade, medicatie, streefwaarden van de bloeddruk, metabole afwijkingen of indien een verwijzing door de patiënt als te belastend wordt ervaren.

Typisch voor de huisarts is dat hij generalistische, persoonsgerichte en continue zorg levert. De huisarts combineert zijn medische kennis en vaardigheden met kennis van de levensloop en medische voorgeschiedenis van de patiënt in diens leef- en werkomgeving en sociale context. Bovendien is de huisarts gedurende langere tijd de constante factor in de medische zorg voor de patiënt. De huisarts kan vanuit deze positie een specifieke aanvullende rol hebben in geval van het al dan niet kiezen voor nierfunctievervangende behandeling dan wel conservatieve behandeling en in geval van de terminale zorg bij nierfalen.

Taken van de internist-nefroloog

Werkzaamheden in de poliklinische setting bij patiënten met CNS bestaan allereerst uit diagnostiek als de oorzaak van nierfalen niet meteen duidelijk is. Als er specifieke richtinggevende gegevens zijn, die bijvoorbeeld wijzen op een glomerulaire aandoening of een systeemziekte, wordt de indicatie voor een nierbiopt afgewogen op basis van therapeutische of prognostische consequenties. Bovendien wordt informatie gegeven over nierfunctie, nierschade, de effecten van leefstijl en behandeling op progressie van nierschade en de consequenties van verminderde nierfunctie.

In de therapeutische setting is de bijdrage van de internist-nefroloog sterk afhankelijk van het stadium van CNS, maar bestaat in het algemeen uit 4 pijlers:

1. Voorkomen van progressie van nierfalen;
2. Voorkomen van cardiovasculaire ziekte door aangepaste behandeling van (cardiovasculaire) risicofactoren;
3. Behandeling van eventuele metabole en overige complicaties van nierfalen;
4. Eventueel voorbereiden op nierfunctievervangende behandeling.

Taken van de internist-nefroloog bij het voorkomen van progressie van nierfalen

- voorkomen van acute verslechtering van chronisch nierschade:
 - door medicatiecontrole en advies, bijvoorbeeld m.b.t. het staken van potentieel nefrotoxische medicatie (ook zgn. "over-the-counter" NSAID's).
 - het aanpassen van medicatiedosering aan nierfunctie (ter voorkoming van risico's op zowel over- als onderdosering).
 - adviezen over hoe bepaalde middelen in specifieke situatie gebruikt moeten worden (bijvoorbeeld eventueel tijdelijk staken van ACE-remmers en/of diuretica bij dreigende dehydratie). Patiënten worden geïnformeerd bij welke verschijnselen zij zich tot een arts moeten wenden.
 - adviezen over nierfunctie bescherming bij toedienen van jodiumhoudend röntgencontrast (met name vanaf stadium G3b).
- Op basis van een individueel behandelplan, bijvoorbeeld bij ouderen of bij patiënten met ernstig (perifeer) vaatlijden, kunnen t.a.v. bloeddrukregulatie andere streefwaarden en middelen van voorkeur voor cardiovasculair risico management worden toegepast dan gebruikelijk.
- T.a.v. albuminurie in de sterk verhoogde range (A3) kunnen aanvullende behandelingen gekozen worden, waaronder:
 - in specifieke gevallen het "optitreren" van dosering ACE-remmer of ARB tot boven hetgeen

gebruikelijk is, dan wel dit in combinatie voorschrijven.

- het toevoegen van diuretica (ook spironolacton) en/of een eiwit- en zoutbeperkt dieet (met verwijzing naar een diëtist met aandachtsgebied nierziekten) ter versterking van het renoprotectieve effect van RAAS-blokkade.
- Daarnaast zal bij specifieke nierziekten een indicatie gesteld worden voor een nierbiopsie of de start van immuunmodulerende therapie dan wel innovatieve ziekte specifieke behandeling (bijvoorbeeld V2 receptor antagonist voor cystenieren).

Taken van de internist-nefroloog bij het voorkomen van cardiovasculaire ziekte door aangepaste behandeling van (cardiovasculaire) risicofactoren:

- bloeddrukcontrole, zoals bij punt 1 zijn genoemd.
- indicatie stelling voor statines.
- er is een categorie patiënten met gecombineerd hart- en nierfalen die intensief gezien worden in verband met een wankel vullingsbalans, waarbij ook periodieke controle door een internist-nefroloog gewenst is.

Taken van de internist-nefroloog bij behandeling van eventuele metabole en overige complicaties van nierfalen:

- aanpassen van medicamenteuze behandeling van diabetes mellitus afhankelijk van de nierfunctie.
- behandeling van veranderingen in het calcium-fosfaatmetabolisme en de ontwikkeling van secundaire hyperparathyreoïdie, welke soms al vanaf stadium G3a kunnen optreden.
- diagnostiek en behandeling van renale anemie; behandeling met ijzersuppletie en erythropoïes stimulerende agents (ESA's).
- behandeling van metabole acidose en hyperkaliëmie.
- Signalering van ziektegerelateerde ondervoeding

Taken van de internist-nefroloog bij het eventueel voorbereiden op nierfunctievervangende behandeling:

- patiënten met CNS en een matig tot sterk verhoogd risico (oranje en rood in de stadiëringstabel) dienen aanvullende informatie van de internist-nefroloog te krijgen over de risicofactoren voor progressie van nierschade en de wijze waarop dit beïnvloed kan worden.
- patiënten kunnen soms gerust gesteld worden als de noodzaak tot starten met nierfunctievervangende therapie onwaarschijnlijk geacht wordt, en dat behandeling zich met name zal richten op het voorkomen van progressieve hart- vaat- en nierschade en correctie van metabole afwijkingen.
- de verschillende vormen van nierfunctievervangende therapie worden besproken.
- bij patiënten die er voor in aanmerking kunnen komen kan het streven naar een pre-emptieve levende donorniertransplantatie soms in vroeg stadium aan de orde komen.
- bij kwetsbare patiënten kunnen ook de verwachtingen en (palliatieve) opties in de behandeling zónder nierfunctievervangende therapie besproken worden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Arora P, Obrador GT, Ruthazer R et al. Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1281-6
- Avorn J, Bohn RL, Levy E et al. Nephrologist care and mortality in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 2002;162:2002-6
- Avorn J, Winkelmayr WC, Bohn RL et al. Delayed nephrologist referral and inadequate vascular access in patients with advanced chronic kidney failure. *J Clin Epidemiol* 2002;55:711-6
- Cass A, Cunningham J, Arnold PC et al. Delayed referral to a nephrologist: outcomes among patients who survive at least one year on dialysis. *Med J Aust* 2002;177:135-8
- Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C et al. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1608-14
- Chesser AM, Baker LR. Temporary vascular access for first dialysis is common, undesirable and usually avoidable. *Clin Nephrol* 1999;51:228-32
- Churchill DN. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997;30:899-906
- Davison SN, Murtagh FE, Higginson IJ. Methodological considerations for end-of-life research in patients with chronic kidney disease. *J Nephrol* 2008;21:268-82
- Davison SN. End-of-life care preferences and needs: perceptions of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:195-204
- De Biase V, Tobaldini O, Boaretti C et al. Prolonged conservative treatment for frail elderly patients with end-stage renal disease: the Verona experience. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1313-7
- Eadington DW. Delayed referral for dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2124-6
- Ellam T, El-Kossi M, Prasanth KC et al. Conservatively managed patients with stage 5 chronic kidney disease outcomes from a single center experience. *QJM* 2009;102:547-54
- Ellis PA, Reddy V, Bari N, Cairns HS. Late referral of end-stage renal failure. *QJM* 1998;91:727-32
- Frimat L, Loos-Ayav C, Panescu V et al. Early referral to a nephrologist is associated with better outcomes in type 2 diabetes patients with end-stage renal disease. *Diabetes Metab* 2004;30:67-74
- Germain MJ, Kurella Tamura M, Davison SN. Palliative care in CKD: the earlier the better. *Am J Kidney Dis* 2011;57:378-80
- Goncalves EA, Andreoli MC, Watanabe R et al. Effect of temporary catheter and late referral on hospitalization and mortality during the first year of hemodialysis treatment. *Artif Organs* 2004;28:1043-9
- Hommel K, Madsen M, Kamper AL. The importance of early referral for the treatment of chronic kidney disease: a Danish nationwide cohort study. *BMC Nephrol* 2012;13:108
- Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman EA. Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 1996;28:841-5
- Innes A, Rowe PA, Burden RP, Morgan AG. Early deaths on renal replacement therapy: the need for early nephrological referral. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:467-71
- Jungers P, Zingraff J, Albouze G et al. Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1089-93
- Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS, Pereira BJ, Kausz AT. Late nephrology referral and mortality among patients with end-stage renal disease: a propensity score analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1808-14
- Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briancon S. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis* 2003;42:474-85
- Khan SS, Xue JL, Kazmi WH et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int* 2005;67:1038-46

- Kim DH, Kim M, Kim H et al. Early referral to a nephrologist improved patient survival: prospective cohort study for end-stage renal disease in Korea. *PLoS One* 2013;8:1-10
- Levin A. Consequences of late referral on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 3:8-13
- Pan Y, Xu XD, Guo LL, Cai LL, Jin HM. Association of early versus late initiation of dialysis with mortality: systematic review and meta-analysis. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c121-31
- Ravani P, Brunori G, Mandolfo S et al. Cardiovascular comorbidity and late referral impact arteriovenous fistula survival: a prospective multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:204-9
- Roderick P, Jones C, Drey N et al. Late referral for end-stage renal disease: a region-wide survey in the south west of England. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1252-9
- Schwenger V, Morath C, Hofmann A et al. Late referral--a major cause of poor outcome in the very elderly dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:962-7
- Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2417-20
- Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Jun 18;6:CD007333
- Stoves J, Bartlett CN, Newstead CG. Specialist follow up of patients before end stage renal failure and its relationship to survival on dialysis. *Postgrad Med J* 2001;77:586-8
- Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:733-42

Teleconsultatie

Uitgangsvraag

Wanneer is inzet van teleconsultatie aangewezen?

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat laagdrempelig gestructureerd contact tussen eerste en tweede lijn moet plaatsvinden om het beleid bij chronische nierschade te optimaliseren voor patiënten waarbij het niet opportuun wordt geacht hen te verwijzen voor specialistische zorg, en om onterechte verwijzingen te voorkomen.

Dergelijk overleg kan plaatsvinden. Hierbij wordt geadviseerd dat de gegevens uit het dossier gezamenlijk worden beoordeeld en afspraken worden vastgelegd, zoals bijvoorbeeld mogelijk is in de vorm van teleconsultatie.

Voordat teleconsultatie wordt uitgevoerd, is toestemming van de patiënt vereist, mede gezien de potentiële belasting van het eigen risico.

Zoeken en selecteren

Om deze uitgangsvraag te beantwoorden is gebruik gemaakt van inhoudelijke expertise in de richtlijnwerkgroep, waarbij achtergrondartikelen als basis zijn gebruikt, gericht op consensus.

Overwegingen

De werkgroep is van mening dat gedeelde zorg tussen eerste en tweede lijn kan bijdragen aan tijdige verwijzing van patiënten met verhoogd risico. Ook kunnen patiënten voor wie verwijzing niet strikt noodzakelijk is op deze manier profiteren van de tweedelijns expertise. Bij telenefrologie (een web-based consultatiesysteem) kunnen huisartsen laagdrempelig een nefroloog consulteren over een patiënt met CNS. Hierbij worden patiëntgegevens uitgewisseld op basis waarvan de nefroloog een advies kan formuleren. In een Nederlands observationeel prospectief onderzoek is dit geëvalueerd, waarin 122 consulten zijn betrokken [Scherpbier, 2013]. Indien er geen telenefrologie beschikbaar zou zijn, zou de huisarts 35% van deze patiënten verwijzen, terwijl de nefroloog dit maar bij 14% nodig achtte. De huisarts zou 65% van de patiënten zelf hebben behandeld, terwijl de nefroloog verwijzing nuttig vond bij 8%. Een effect op het aantal verwijzingen is echter niet aangetoond [Gelder, 2017]. Tevredenheid van deelnemende professionals lijkt positief, maar een belangrijke voorwaarde voor implementatie is eenvoudige toepasbaarheid, waarbij ten minste de beschikking bestaat over een elektronisch patiëntendossier met uitwisselmogelijkheid.

Ander onderzoek laat zien dat het aanbieden van specifieke tools aan huisartsen en nefrologen om het herkennen van patiënten met CNS, de communicatie en gedeelde zorg te faciliteren, de zorg voor deze groep patiënten kan verbeteren [Haley, 2014]. Consultatie van de nefroloog gebaseerd op risico lijkt een effectieve manier om de zorg voor patiënten met CNS in de eerste lijn te verbeteren en efficiënt gebruik te maken van nefrologische expertise [Lee, 2009].

Het inzetten van telenefrologie gaat gepaard met kosten (bijvoorbeeld voor gestructureerde data-uitwisseling), die het eigen risico van de patiënt belasten. De kosten van een verwijzing zijn echter veel hoger en kunnen consequenties hebben voor het eigen risico van de patiënt.

Er zijn overigens landelijk verschillende initiatieven voor overleg tussen huisarts en nefroloog waarvan teleconsultatie slechts één vorm is.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Gelder V van, Scherpbier-de Haan ND, Berkel S van, Akkermans RP, Grauw IS de, Adang EM, et al. Web-based consultation between general practitioners and nephrologists: a cluster randomized controlled trial. *Fam Pract* 2017; doi: <https://doi.org/10.1093/fampra/cmw131>.

Haley WE, Beckrich AL, Sayre J, McNeil R, Fumo P, Rao VM, et al. Improving care coordination between nephrology and primary care: a quality improvement initiative using the renal physicians association toolkit. *Am J Kidney Dis* 2014; 65: 67-79.

Lee BJ, Forbes K. The role of specialists in managing the health of populations with chronic illness: the example of chronic kidney disease. *BMJ* 2009; 339: b2395.

Scherpbier-de Haan, ND, Gelder VA van, Weel C van, Vervoort GMM, Wetzels JFM, Grauw WJC de. Initial implementation of a web-based consultation process for patients with chronic kidney disease. *Ann Fam Med* 2013; 11: 151-6.

Samenwerking met laboratoriumspecialisten klinische chemie

Uitgangsvraag

Samenwerking met laboratoriumspecialisten klinische chemie bij chronische nierschade (CNS)

Aanbeveling

- Gebruik selectieve bepalingsmethode voor creatininemeting in serum.
- Gebruik CKD-EPI formule voor het schatten van de GFR.
- Gebruik ACR in ochtendurine voor meten van albuminurie.
- Laat urinesediment op dysmorfe erythrocyten of celcilinders bepalen na correcte afname.

Overwegingen

Creatinine bepaling

Serum of plasma creatinine is de eerste keuze voor het evalueren van de nierfunctie in ieder klinisch-chemisch laboratorium in Nederland. De richtlijnwerkgroep beveelt het gebruik aan van een selectieve (veelal enzymatische) creatinine bepaling. Het gebruik van de niet-specifieke Jaffe-methode wordt afgeraden.

CKD-EPI formule

Het wordt aanbevolen voor het schatten van de nierfunctie (met de eGFR op basis van creatinine) de - tot nu toe - gebruikelijke MDRD formule te vervangen door de CKD-EPI formule. Het voordeel van de CKD-EPI formule is dat die een meer accurate schatting geeft van de eGFR dan de MDRD formule, en daardoor minder misclassificatie met zich meebrengt.

De laboratoria dienen te vermelden welke formule zij gebruiken. Voor de eGFR berekend met de MDRD formule werden in het algemeen geen exacte waarden gerapporteerd boven 60 ml/min/1,73 m². De eGFR berekend met de CKD-EPI formule wordt tot en met 90 ml/min/1,73 m² in gehele getallen gerapporteerd, en daarboven als >90 ml/min/1,73 m².

Bij een eGFR tot 60 ml/min/1,73m², kan er enkele ml/min/1,73m² verschil liggen tussen de uitslagen berekend met de CKD-EPI formule en die met de MDRD formule. De uitslag berekend met de CKD-EPI formule wordt gebruikt voor de classificatie.

Schatting van de nierfunctie aan de hand van de serum cystatine C concentratie

Bij patiënten met een op basis van creatinine geschatte eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m² en zonder andere tekenen van CNS, diabetes mellitus of hypertensie, waarbij de diagnose CNS consequenties heeft voor het beleid, kan de huisarts een schatting van de nierfunctie op basis van serum cystatine C overwegen. Anno 2017 zijn er in Nederland slechts enkele laboratoria die de cystatine C bepaling uitvoeren. De overige laboratoria kunnen wel de bepaling door één van deze laboratoria laten uitvoeren. In dit geval kan het enkele weken duren voor de uitslag binnen is. Spreek regionaal af hoe dit praktisch in te richten.

De CKD-EPI formule, die gebruik maakt van cystatine C, is in principe gelijkwaardig aan de CKD-EPI formule m.b.v. creatinine, en mogelijk accurater in patiënten met een afwijkende spiermassa. De CKD-EPI formule, die gebruik maakt van zowel creatinine als cystatine C, is accurater dan de aparte formules. Verdere verbetering van

de GFR schattingsformules is een wens voor de toekomst; deze vereist onder meer een statistische vergelijking van eGFR's met de werkelijke gemeten GFR [Levey, 2014].

Bepaling van de albuminurie

Verhoogde albuminurie wordt bij voorkeur vastgesteld door bepaling van de albumine/creatinine ratio (ACR) in (eerste) ochtendurine. Een deel van de laboratoria kan op grond van interne afspraken alleen de ACR rapporteren in combinatie met zowel de urine albumine concentratie als de urine creatinine concentratie. In dit geval is de ACR leidend. Incidenteel is de creatinine concentratie in de urine zo sterk afwijkend (bijvoorbeeld wanneer de patiënt extreem weinig spiermassa heeft) dat dit consequenties heeft voor de interpretatie van de ACR. De laboratoria wordt geadviseerd in elk geval een alarmering mee te sturen, indien de creatinine concentratie in urine buiten het referentie-interval ligt. Indien het laboratorium geen (betrouwbare) ACR kan rapporteren, is de albumine concentratie een alternatief.

Maak regionaal afspraken welke bepalingen het laboratorium uitvoert, en (met name bij het rapporteren van de ACR én de onderliggende concentraties) hoe de communicatie naar de huisarts is bij sterk afwijkende urine creatinine concentraties.

Sommige laboratoria kennen een vast stramien, waarbij een ACR automatisch kan worden vervangen door een eiwit/creatinine ratio (EKR, eiwit/kreatinine ratio oftewel PCR, protein/creatinine ratio) of vice versa. Er zijn situaties, waarin de eiwit/creatinine ratio even informatief is als de veelal duurdere ACR. In de Chronic Renal Insufficiency Cohort studie (met 3481 deelnemers met overwegend milde chronische nierziekten) waren de ACR en eiwit/creatinine ratio bijvoorbeeld in vergelijkbare mate geassocieerd met hemoglobine, bicarbonaat, albumine, PTH, fosfaat en kalium in serum (als maat voor veel voorkomende complicaties van CNS) [Fisher, 2013]. Met name in de tweede lijn wordt vaak zowel de ACR als de eiwit/creatinine ratio bepaald, terwijl zeker bij bestaande ernstig verhoogde albuminurie kan worden volstaan met alleen de eiwit/creatinine ratio. Maak hierover regionaal afspraken.

Urinesediment

Voor het beoordelen van het urinesediment op (dysmorfe) erythrocyten en/of celcilinders dient de urine zo snel mogelijk na productie (en bij voorkeur binnen een uur) onderzocht te worden [Hooijkaas, 2013]. Dit is op perifere locaties niet altijd zonder meer mogelijk. Maak afspraken met de lokale laboratoria over de te hanteren tijdslimiet en de wijze waarop de urine moet worden aangeleverd.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Fisher H, Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Bansal N. Comparison of associations of urine protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio with complications of CKD: a cross-sectional analysis. *Am J Kidney Dis* 2013;62:1102-8
Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 820834

Point-of-care creatinine bepaling

Uitgangsvraag

Wat is de betrouwbaarheid van een point-of-care creatinine bepaling? Wat is er bekend over de toegevoegde waarde in het diagnostisch of begeleidingsproces?

Aanbeveling

Vanwege de beperkte diagnostische accuratesse wordt point-of-care creatinine bepaling, met als doel afwijkende nierfuncties op te sporen waarbij de medicatie moet worden aangepast, niet aanbevolen.

Indien in uitzonderingssituaties toch gebruik wordt gemaakt van point-of-care creatinine bepaling, dient zo snel mogelijk confirmatie van de nierfunctie via de voorschrijver op de gebruikelijke wijze plaats te vinden.

Conclusies

De huidige point-of-care creatininebepalingen halen niet de diagnostische accuratesse, die nodig is voor het opsporen van patiënten met chronische nierschade.

Shephard, 2010

Samenvatting literatuur

Geerts et al. onderzochten de haalbaarheid van point-of-care creatinine testen in openbare apotheken om de medicamenteuze behandeling van ambulante oudere patiënten te controleren [Geerts, 2013]. In dit onderzoek werden 3 openbare apotheken en 5 huisartsenpraktijken in 2 Nederlandse steden geïnccludeerd. Alle patiënten ≥ 70 jaar die medicatie voor diabetes mellitus en/of cardiovasculaire aandoeningen gebruikten die door de nieren geklaard worden, werden geïdentificeerd. Patiënten bij wie de nierfunctie niet bekend was, konden geïnccludeerd worden in de studie. Creatininemeting werd gedaan in bloed dat via een vingerprik was verkregen, met i-STAT apparatuur. De GFR werd geschat middels de MDRD formule. Als de eGFR binnen 10% van de aanpassingsdrempelwaarde voor een bepaald medicament was, werd de patiënt gevraagd na een week opnieuw een bepaling te laten doen. De medicatie werd beoordeeld in relatie tot de bepaalde nierfunctie, waarbij er een alertmelding volgde als de eGFR onder de medicatiespecifieke drempelwaarde kwam. Dit werd beoordeeld door de apotheker en zo nodig werd het behandelplan in overleg met de huisarts aangepast. Patiënten, huisartsen en apothekers beoordeelden de haalbaarheid van het onderzoek met behulp van een vragenlijst. Aan het onderzoek namen 44 patiënten deel (uit een totale groep van 338 patiënten). Van deze groep kwamen 24 patiënten in aanmerking voor medicatie-aanpassing vanwege de gevonden verminderde nierfunctie. Bij 3 patiënten was een hertest na een week nodig. Patiënten, huisartsen en apothekers bleken over het algemeen tevreden over de haalbaarheid, waarbij huisartsen de efficiëntie wat lager waardeerden. De auteurs concluderen dat point-of-care testing bij oudere patiënten in openbare apotheken haalbaar en acceptabel is, maar dat voor goede diagnostiek goed getraind personeel en supervisie van een klinisch chemisch laboratorium noodzakelijk is.

Shephard et al. onderzochten de testeigenschappen van een point-of-care creatinine test (Nova StatSensor)

voor de screening op CNS, waarbij werd vergeleken met een enzymatische creatininebepaling [Shephard, 2010]. In dit onderzoek werden 63 patiënten die een nierkliniek of dialysecentrum bezochten en 37 gezonde vrijwilligers geïnccludeerd. De point-of-care bepaling werd gedaan in 1,2 µl capillair bloed, waarbij een tweevoudige bepaling werd gedaan. De creatinewaarden (bepaald in het laboratorium) varieerden van 46 tot 962 µmol/l. De waarden bepaald met de point-of-care test lagen gemiddeld genomen lager (gemiddeld verschil 47,3 µmol/l). Bij 7 van de 53 patiënten die met de referentietest een eGFR <60 ml/min hadden, werd die als fout-negatief (dus >60 ml/min) getest met de point-of-care test. Er waren geen fout-positieve resultaten. De beide point-of-care bepalingen bleken relatief veel te variëren (-35 tot 34 µmol/l). De auteurs concluderen dat verbetering van de testeigenschappen noodzakelijk is.

Kosack et al. voerden een prospectieve patiënt-controle evaluatie uit van de diagnostische accuratesse van een point-of-care creatinine test (Nova StatSensor Xpress) vergeleken met een labtest in een klinisch chemisch laboratorium van een Nederlands ziekenhuis [Kosack, 2015]. In het onderzoek zijn geen patiëntendata opgenomen, zodat interpretatie van de verkregen data niet goed mogelijk is. De auteurs vinden goede overeenkomsten tussen de point-of-care test en de referentietest, behalve bij hoge creatinewaarden. De creatinineklaring kon niet berekend worden, vanwege gebrek aan patiëntengegevens.

Avila et al. onderzochten diverse eigenschappen van een microchip voor eenmalig gebruik als point-of-care creatininebepaling voor de diagnose van nierziekten [Avila, 2013]. Hierbij werden samples van poliklinische patiënten, medewerkers en dialysepatiënten bestudeerd. In dit onderzoek is echter niet de diagnostische accuratesse ten opzichte van een referentietest (gouden standaard) beschreven.

Lomakin et al. publiceerden een systematische review over de testeigenschappen van een point-of-care creatininebepaling om patiënten at risk voor contrastnefropathie te herkennen [Lomakin, 2014]. In deze review werden 13 studies opgenomen met in totaal 3.185 patiënten. Bij de meeste van deze studies was de uiteindelijke prevalentie van nierschade (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) niet vermeld. Vanwege heterogeniteit was er geen pooling van de gevonden data. De sensitiviteit en specificiteit konden in slechts 4 studies bepaald worden. De sensitiviteit varieerde tussen 16% en 97%; de specificiteit tussen 84% en 100%. De correlatie tussen point-of-care metingen en referentiestandaarden was slechter bij lagere nierfunctie. De studies van Haneder et al. en Morita et al. waren geïnccludeerd in de review van Lomakin en worden derhalve hier niet nader besproken [Haneder, 2012; Morita, 2011]. Voor wat betreft de interpretatie van deze studies moet aangegeven worden dat deze studies bij een andere populatie gedaan zijn (bijv. patiënten met verdenking maligniteit) dan de patiënten die voor deze richtlijn relevant zijn. De testeigenschappen kunnen daardoor variëren.

Zoeken en selecteren

Om een antwoord te vinden op deze uitgangsvraag is op 8 februari 2016 gezocht naar literatuur in PubMed. Dit leverde 61 abstracts op, die niet goed bleken aan te sluiten bij de uitgangsvraag. Daarom is de search verbreed en is op 17 februari 2016 opnieuw gezocht in PubMed (*zie de zoekverantwoording*). Dit leverde 104 abstracts op. Deze abstracts zijn geselecteerd op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag en komt de onderzoekspopulatie enigszins overeen met de doelgroep van deze richtlijn) en research design (geen narratief onderzoek of case reports). Dit selectieproces resulteerde in 7 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld.

Overwegingen

Er is weinig goed onderzoek naar de diagnostische accuratesse van point-of-care creatinine bepalingen voor het opsporen van CNS bij patiënten met onbekende nierfunctie, teneinde patiënten te identificeren bij wie de medicatie vanwege een afwijkende nierfunctie moet worden aangepast.

Point-of-care bepalingen kunnen bijvoorbeeld nuttig zijn als spoed vereist is en de voorschrijver niet bereikbaar is voor overleg. Indien in een dergelijke uitzonderingssituatie toch gebruik wordt gemaakt van point-of-care testing, dient zo snel mogelijk conformatie van de nierfunctie via de voorschrijver op de gebruikelijke wijze plaats te vinden.

Vooralsnog is onvoldoende bekend, in hoeverre de creatinine uitslagen verkregen met de momenteel toegepaste point-of-care bepalingen uitwisselbaar zijn met die van IDMS-traceerbare laboratoriumbepalingen. Het is van belang dat de eGFR zodanig betrouwbaar wordt bepaald, dat met voldoende zekerheid wordt vastgesteld of de voorgeschreven medicatie in een gegeven dosering veilig kan worden verstrekt aan een patiënt met een verlaagde nierfunctie. Het is zinvol om de prestaties van point-of-care apparatuur systematisch in kaart te brengen; daarbij zal naar verwachting van de werkgroep verbetering van de analytische prestaties een aanzienlijke impact hebben op de klinische bruikbaarheid van point-of-care bepalingen.

Voor achtergrondinformatie wordt verwezen naar de richtlijn Point of Care Testing (POCT) in de huisartsenzorg.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Avila M, Floris A, Staal S, Rios A, Eijkel J, Berg A van den. Point of care creatinine measurement for diagnosis of renal disease using a disposable microchip. *Electrophoresis* 2013; 34: 2956-61.

Geerts AFJ, Koning FHP de, Vooght KMK de, Egberts ACG, Smet PAGM de, Solinge WW van. Feasibility of point-of-care creatinine testing in community pharmacy to monitor drug therapy in ambulatory elderly patients. *J Clin Pharm Ther* 2013; 38: 416-22.

Haneder S, Gutfleisch A, Meier C, Brade J, Hannak D, Schoenberg SO, et al. Evaluation of a handheld creatinine measurement device for real-time determination of serum creatinine in radiology departments. *World J Radiol* 2012; 4: 328-34.

Kosack CS, Kieviet W de, Bayrak K, Milovic A, Page AL. Evaluation of the Nova StatSensor® Xpress™ creatinine point-of-care handheld analyser. *PLOS One* 2015; 10: e0122433.

Lomakin FM, Tobar C. Accuracy of point-of-care serum creatinine devices for detecting patients at risk of contrast-induced nephropathy: a critical overview. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2014; 51: 332-43.

Morita S, Suzuki K, Masukawa A, Ueno E. Assessing renal function with a rapid, handy, point-of-care whole blood creatinine meter before using contrast materials. *Jpn J Radiol* 2011; 29: 187-93.

Shephard M, Peake M, Corso O, Shephard A, Mazzachi B, Spaeth B, et al. Assessment of the Nova StatSensor whole blood point-of-care creatinine analyzer for the measurement of kidney function in screening for chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1113-9.

Samenwerking met de diëtist

Uitgangsvraag

Samenwerking met de diëtist bij chronische nierschade (CNS)

Aanbeveling

De werkgroep adviseert om de Zorgmodule Voeding te volgen bij het verwijzen naar een diëtist voor interventies in de voeding bij patiënten met chronische nierschade.

Inleiding

De totale voedingszorg (alle zorg op het gebied van het aanleren van gezond of aangepast voedingsgedrag bij preventie en behandeling van chronische ziekten) is beschreven in de Zorgmodule Voeding. Er worden hierbij vier zorgprofielen onderscheiden (zie tabel 1).

Mild verhoogd risico (geel in de stadiëringstabel)

Als de zorgverlener en patiënt samen hebben vastgesteld dat de patiënt in staat is zelf zijn risicofactoren te beperken, dan kan de patiënt aan de slag met een gezonde leefstijl (Zorgprofiel 1, uitsluitend zelfmanagement). Heeft de patiënt hulp nodig bij het in de praktijk toepassen van het gebruik van een goede voeding en leefstijl, dan is individuele zorg met een algemeen voedingsadvies aangewezen. Dit advies kan worden gegeven door bijvoorbeeld huisarts of praktijkondersteuner (Zorgprofiel 2).

Als de acties beschreven bij zorgprofiel 1 en 2 niet hebben geresulteerd in het adequaat beperken van de met voeding en gedrag samenhangende risicofactoren, dan wordt geadviseerd de patiënt te verwijzen naar de diëtist voor individuele diëtbehandeling. Voorbeelden zijn het niet behalen van de streef bloeddruk of niet bereiken van het beoogde gewichtsverlies (Zorgprofiel 3).

Tabel 1. Zorgprofielen Zorgmodule Voeding

	Zorgprofiel 1 Uitsluitend zelfmanagement	Zorgprofiel 2 Algemeen voedingsadvies	Zorgprofiel 3 Individuele dieetbehandeling	Zorgprofiel 4 Gespecialiseerde dieetbehandeling
Indicatie	Geen zorgverleners betrokken op het gebied van voeding	Individuele zorg met algemeen voedingsadvies	Individuele zorg met dieetbehandeling	Individuele zorg met gespecialiseerde dieetbehandeling
Inhoud zorgprofiel	Patiënt gaat zelf aan de slag met de leefstijl, nadat hij door de zorgverleners op nut en noodzaak tot aanpassen leefstijl is geweest. Relevante informatie en begeleiding door online hulpprogramma's.	Zorgverlener geeft algemeen voedingsadvies en richt zich op het bewust maken van de aanwezige gezondheidsrisico's, het leggen van de relatie leefstijl/ziekte en indien nodig het creëren van motivatie door leefstijlverandering.	Zorgverlener geeft dieetbehandeling gericht op het voorkomen, opheffen, verminderen of compenseren van met voeding samenhangende of door voeding beïnvloedbare stoornissen, beperkingen en participatieproblemen, conform richtlijn indien aanwezig.	Zorgverlener geeft gespecialiseerde dieetbehandeling gericht op het voorkomen, opheffen, verminderen of compenseren van met voeding samenhangende of door voeding beïnvloedbare stoornissen, beperkingen en participatieproblemen, conform richtlijn indien aanwezig.

Het stadium van CNS (volgens de KDIGO classificatie) bepaalt in grote mate welke voedingszorg is geïndiceerd.

Matig verhoogd risico (oranje in de stadiëringstabel)

In dit stadium volstaat het gebruik van alleen een goede voeding vaak niet meer. Overweeg patiënten te verwijzen naar de diëtist voor een individuele dieetbehandeling veelal gericht op zoutbeperking, gewichtsreductie en vanwege lipidenafwijkingen (Zorgprofiel 3).

Is de patiënt vanwege complicaties, zoals metabole stoornissen, verwezen naar de nefroloog, dan is verwijzing naar een diëtist nierziekten voor een gespecialiseerde dieetbehandeling geïndiceerd (Zorgprofiel 4), indien andere maatregelen niet tot het gewenste resultaat hebben geleid. Gespecialiseerde dieetbehandeling is gericht op:

- behandeling van progressiefactoren (ondersteunen bloeddrukregulatie, bijdrage leveren aan vermindering ernstig verhoogde albuminurie en normalisering van serum urinezuur concentratie);
- behandeling van complicaties (o.a. behandeling van renale acidose en uitstellen van uremische klachten middels een eiwitbeperking, voorkomen van ziektegerelateerde ondervoeding (protein-energy wasting) middels het realiseren van adequate eiwit- en voldoende calorieënintake, regulering van de kaliumbalans en het calcium- en fosfaatmetabolisme alsmede vermindering van eventuele vochtretentie);
- cardiovasculair risicomanagement.

Het is voor de behandeling essentieel dat laboratoriumwaarden beschikbaar zijn. Naast bloedonderzoek is onderzoek van de 24-uurs urine op ureum, creatinine, natrium en totaal eiwit voor de diëtistische evaluatie uiterst waardevol.

Met behulp van de Maroni formule wordt inzicht verkregen in de eiwitinname: Eiwitname in g/24 uur: $15 + (0,18 \times \text{ureumuitscheiding met de urine in mmol per 24 uur}) + \text{eiwituitscheiding met de urine in g per 24 uur}$. De natriumuitscheiding is een betrouwbare maat voor de natriuminname via (keuken)zout in de voeding en natrium uit andere bronnen, zoals medicatie. Natriuminname in mg/24 uur: $(23 \times \text{natriumuitscheiding met de urine in mmol per 24 uur}) \times 1,05$. Zoutinname in g/24 uur = Natriuminname in mg/24 uur : 400. Vanuit de eerste lijn wordt doorgaans niet verwezen naar een gespecialiseerde diëtist, tenzij het zorgprofiel hiertoe aanleiding geeft.

Sterk verhoogd risico (rood in de stadiëringstabel)

Het wordt aangeraden de patiënt te verwijzen naar een diëtist nierziekten voor een gespecialiseerde dieetbehandeling (Zorgprofiel 4).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Samenwerking met apothekers

Uitgangsvraag

Hoe kunnen voorschrijvers en apothekers het beste samenwerken ten aanzien van de medicatiebewaking bij patiënten met verminderde nierfunctie?

Wat zijn goede adviezen voor communicatie tussen voorschrijvers en apothekers omtrent patiënten met chronische nierschade?

Aanbeveling

Een bekende verminderde nierfunctie ($< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) moet door de voorschrijver worden doorgegeven aan de apotheker. Hiervoor is toestemming van de patiënt vereist. Het is aan te bevelen de patiënt reeds om instemming hiervoor te vragen op het moment dat de nierfunctie bepaald wordt.

Voor communicatie van de nierfunctie door de voorschrijver naar de apotheker is er bij voorkeur een koppeling tussen het informatiesysteem van de voorschrijvend arts en de apotheker. Indien dat niet geldt, wordt de volgende handelswijze aanbevolen:

- De voorschrijver geeft op het recept de eGFR door zoals deze verschaft wordt door het laboratorium.
- Als de voorschrijver of de apotheker oordeelt dat de eGFR geen correcte nierfunctie voor de betreffende patiënt weerspiegelt, dan kan de voorschrijver of apotheker (in overleg met de voorschrijver) een correctie toepassen of een andere manier van nierfunctieschatting gebruiken (bijvoorbeeld schatting van de nierfunctie op basis van cystatine C of 24-uurs creatinineklaring). De voorschrijver vermeldt dan op het recept dat deze waarde afwijkt van de door het laboratorium gegeven eGFR waarde.

Huisarts en apotheker hanteren de adviezen van de KNMP-werkgroep Verminderde nierfunctie zoals vastgelegd in de G-Standaard en in HIS en AIS. Er kan ook gebruik worden gemaakt van het Farmacotherapeutisch Kompas.

De voorschrijver bepaalt de nierfunctie bij patiënten ouder dan 70 jaar bij wie de nierfunctie onbekend is of langer dan 1 jaar geleden bepaald is, en bij wie hij medicatie voorschrijft waarbij de nierfunctie van belang kan zijn.

De apotheker overlegt bij patiënten ouder dan 70 jaar in risicovolle situaties met de voorschrijver bij patiënten bij wie de nierfunctie bij de apotheker niet bekend is of langer dan 1 jaar geleden bepaald is.

Voorschrijvers en apothekers maken (op lokaal niveau) samenwerkingsafspraken hoe dit in de praktijk praktisch in te richten.

Zoeken en selecteren

Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag heeft de werkgroep zich gebaseerd op eigen ervaringen en groepsdiscussie, gericht op consensus.

Overwegingen

Naast onderstaande overwegingen en aanbevelingen zijn andere richtlijnen op dit gebied van toepassing. Het gaat om de richtlijn Overdracht van medicatiegegevens in de keten en de richtlijn Informatie-uitwisseling tussen huisarts en specialist bij verwijzingen [NHG, 2008]

Sinds 1 augustus 2013 zijn voorschrijvers wettelijk verplicht om een bekende afwijkende nierfunctiewaarde (i.c. $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) door te geven aan de apotheker van de patiënt. De apotheker dient deze gegevens te betrekken bij de medicatiebewaking. Het doorgeven van deze gegevens aan de apotheker mag echter niet zonder toestemming van de patiënt. De werkgroep signaleert hierdoor een inconsequentie in de regelgeving. Immers, indien een patiënt geen toestemming geeft voor het verstrekken van de $eGFR$ dan bestaat het risico dat de patiënt schade wordt berokkend. De bestaande regelgeving zou op dit punt aangepast moeten worden. De KNMP-werkgroep verminderde nierfunctie geeft adviezen over het voorschrijven van geneesmiddelen bij een verminderde nierfunctie ($eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Deze adviezen zijn vastgelegd in de G-Standaard die verwerkt is in de huisartsinformatiesystemen en apothekersinformatiesystemen.

Bij medicatieadviezen wordt uitgegaan van een afwijkende nierfunctie die op grond van onder meer lichaamsoppervlakte wordt geschat. Hierbij wordt een standaard aangehouden van $1,73 \text{ m}^2$ lichaamsoppervlak. In geval van patiënten welke een beduidend groter dan wel kleiner lichaamsoppervlak hebben dan normaal, wordt de nierfunctie, die met de CKD-EPI formule is geschat, respectievelijk te laag en te hoog ingeschat. Om doseringsfouten te voorkomen kan bij sterk afwijkend postuur een correctie (bijvoorbeeld met de formules van DuBois & DuBois of Mosteller) worden toegepast. Dit zal in de praktijk met name van belang zijn bij gemeten nierfuncties rond de $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

De voorschrijver bepaalt de nierfunctie bij patiënten ouder dan 70 jaar bij wie de nierfunctie onbekend is of langer dan 1 jaar geleden bepaald is, en bij wie hij geneesmiddelen voorschrijft waarbij de nierfunctie van belang kan zijn.

Bij voorkeur start de patiënt pas met de medicatie nadat de nierfunctie bepaald is. In de alledaagse praktijk, met name bij acute aandoeningen, is dit niet altijd mogelijk. In deze situaties moet de voorschrijver het risico van starten van de medicatie bij een onbekende nierfunctie afwegen tegen de noodzaak van snelle start met de behandeling.

De apotheker beoordeelt het risico en overlegt zo nodig met de voorschrijver wanneer de nierfunctie niet bekend is of langer dan 1 jaar geleden bepaald is bij het afleveren van medicatie in de volgende situaties:

- geneesmiddelen waarbij bij een $eGFR < 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ al aanpassing nodig is;
- geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte waarbij bij een $eGFR < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ aanpassing nodig is;
- patiënten met polyfarmacie (chronisch gebruik van ≥ 5 geneesmiddelen op ATC-3-niveau; deze patiënten hebben gemiddeld een lagere nierfunctie, zie MDR Polyfarmacie bij ouderen [MDR Polyfarmacie bij ouderen]).

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 18-01-2018

Laatst geautoriseerd : 18-01-2018

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik. FTO-module Uitwisseling reden van voorschrijven en nierfunctie. IVM, 2014.
Nederlands Huisartsen Genootschap. Richtlijn informatie-uitwisseling tussen huisarts en specialist bij verwijzingen (HASP).
NHG, Utrecht, 2008