

OPSPORING EN BEHANDELING VAN CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE

Y.W.J Sijpkens

Hoe vaak komt chronische nierinsufficiëntie voor?

In huisartsgeneeskundige registraties valt chronische nierinsufficiëntie (CNI) onder de restrubriek 'overige aandoeningen van de urinewegen (ICPC U99)'. De aandoeningen in deze rubriek hebben een prevalentie van 1,2-2,6 en een incidentie van 0,3-1,2 per 1000 patiënten per jaar. Op grond van deze cijfers lijkt CNI niet vaak voor te komen, hetgeen een enorme onderschatting is. Door vergrijzing en adipositas neemt in werkelijkheid de incidentie van CNI ten gevolge van nefrosclerose en diabetische nefropathie toe.[1] Omdat CNI in de vroege fase asymptomatisch is en systematische screening ontbreekt wordt nierinsufficiëntie meestal pas laat ontdekt namelijk als de patiënt zich presenteert met moeheid door renale anemie. Mogelijkheden voor preventie blijven dan onbenut.

Recent (2002) heeft het Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) van de Amerikaanse National Kidney Foundation (NKF) een nieuwe definitie en classificatie van CNI opgesteld, met daaraan gekoppeld een actieplan (*tabel 1*).[2] Onafhankelijk van de onderliggende oorzaak kan nu de diagnose CNI gesteld worden als nierschade (albuminurie) en/of een gestoorde nierfunctie (klaring < 60 ml/min) langer dan 3 maanden bestaat. Op grond van de nieuwe definitie heeft volgens het PREVEND onderzoek uit Groningen ongeveer 10% van de Nederlandse bevolking enige mate van CNI (*tabel 1*).[3] Na evaluatie van de onderliggende oorzaak van CNI richt het actieplan zich op het voorkomen van verder nierfunctieverlies en complicaties (*tabel 1*). Vooral als CNI op tijd wordt vastgesteld kan het beloop met leefregels en farmacotherapie gunstig worden beïnvloedt. Dit maakt screening tot een zinvolle activiteit, waar de (verpleeg)huisarts een sleutelrol in speelt.

Tabel 1

Actieplan chronische nierinsufficiëntie

Stadium	Beschrijving	GFR ^a	Prevalentie ^b	Actieplan
0	Verhoogd risico van CNI	> 90		Screening
1	Nierschade, normale GFR ^b	> 90	1,3%	Diagnose en behandeling
2	Nierschade, licht verlaagde GFR	60-89	3,8%	Aanpak progressiefactoren
3	Matig verlaagde GFR	30-59	5,3%	Aanpak complicaties
4	Ernstig verlaagde GFR	15-39	0,1%	Vorbereiding dialyse en tx ^c
5	Nierfalen	< 15	0,1%	Nierfunctievervangning

a) GFR: glomerulaire filtratie snelheid, b) PREVEND onderzoek Groningen, c) tx: transplantatie

Wie moet gescreend worden op chronische nierinsufficiëntie?

Screening is het meest effectief bij patiënten met een hoge kans op CNI (*tabel 2*). Dit zijn patiënten met diabetes mellitus, hypertensie en arterieel vaatlijden, die tevens worden gekenmerkt door hogere leeftijd, roken, dyslipidemie, adipositas en een positieve familieanamnese.[4,5] De prevalentie van CNI loopt in deze groepen op tot 25–50%. CNI in

deze risicogroepen is het gevolg van nefrosclerose en/of diabetische nefropathie. Verder is de kans op CNI verhoogd bij recidiverende urineweginfectie, prostaathypertrofie, niersteenlijden, autoimmuunziekten, chronisch NSAID of lithiumgebruik en cystenieren. Informatie over de nierfunctie is ook gewenst voor het veilig voorschrijven van geneesmiddelen als metformine, digoxine, sotalol, allopurinol en colchicine.

Tabel 2

Risicogroepen voor chronische nierinsufficiëntie

Diabetes mellitus	Nuchter glucose > 6,9 mmol/l
Metabool syndroom	Middelomtrek > 94 cm (man), > 80 cm (vrouw) Nuchter glucose > 5,6 mmol/l RR > 130/85 mm Hg HDL < 0,9 mmol/l (man), < 1,1 mmol/l (vrouw) Triglyceriden > 1,7 mmol/l
Hypertensie	RR > 140/90 mm Hg
Arterieel vaatlijden	CVA, coronair lijden, perifere vaatlijden
Obstructieve/reflux nefropathie	Prostaathypertrofie, niersteenlijden, urineweginfecties
Auto-immuunziekten	SLE, reumatoïde artritis, vasculitis, syndroom van Sjogren
Positieve familieanamnese	Diabetes mellitus type 2, cystenieren
Geneesmiddeltoxiciteit	NSAID, lithium

Hoe moet gescreend worden op chronische nierinsufficiëntie?

Screening op CNI bestaat uit drie vragen:

1. Behoort de patiënt tot de boven genoemde risicogroepen?
Vaak is een patiënt al bekend met diabetes, hypertensie of vaatlijden en kan de screening gemakkelijk toegevoegd worden aan de periodieke controle. Patiënten met een metabool syndroom worden meestal opgespoord bij onderzoek naar het cardiovasculaire risicoprofiel bij patiënten met verhoogde bloeddruk of adipositas. De overige risicogroepen zijn veelal onder behandeling van een specialist.
2. Is er sprake van nierschade?
Nierschade wordt geëvalueerd met urine onderzoek. De teststrook is gevoelig voor hemoglobine, leukocyten en albumine (>200 mg/l). Bij aanwezigheid van hemoglobine of leukocyten moet een sediment beoordeeld worden op aanwezigheid van erythrocyten(cilinders), leukocyten(cilinders) en bacteriën. Het bepalen van de albumine/creatinine ratio (ACR) in een willekeurige urineportie is aangewezen om, gecorrigeerd voor de mate van concentratie, kleine hoeveelheden albumine onder de detectiegrens van de teststrip op te sporen. Albuminurie wordt gedefinieerd als een ratio boven 3 mg/mmol en kan bij persisteren onafhankelijk van de nierfunctie beschouwd worden als een vroege uiting van CNI.[7]
3. Wat is de klaring?
Om een indruk van de nierfunctie te krijgen bepaalt men in de regel het serum ureum en creatinine gehalte. Deze indices zijn echter niet geschikt voor het schatten van de GFR. Het ureum is namelijk ook erg afhankelijk van dieet, metabolisme en vullingtoestand; het creatinine van leeftijd, geslacht en vooral de spiermassa. Als alleen deze parameters worden gebruikt wordt de nierfunctie fors overschat, vooral bij ouderen, vrouwen en chronisch zieken. De creatinine klaring is een betere maat voor de GFR en kan geschat worden met de Cockcroft formule: $(140 - \text{leeftijd} \times \text{gewicht}) / \text{serum creatinine} \times 1.2$ (mannen). Door het aandeel van leeftijd en gewicht in de formule wordt de nierfunctie

enigszins onderschat bij magere 70 plussers en overschat bij heel zware mensen. Er bestaan ook nomogrammen waarop de Cockroftklaring afgelezen kan worden op grond van deze gegevens. Steeds meer laboratoria rapporteren de MDRD klaring ($186 \times (\text{serumcreatinine} \times 0.0113) - 1.154 \times (\text{leeftijd}) - 0.203 \times 0.742(\text{vrouw}) \times 1.210(\text{negroïd})$) standaard naast het serum creatinine om de GFR te beoordelen. Deze MDRD klaring is gevalideerd voor patiënten met CNI,[8] maar onderschat de GFR in de normale range. Voor het alternatief, de endogene creatinine klaring, is een betrouwbare 24-uurs verzameling van urine nodig. De totale hoeveelheid creatinine hierin (mmol) moet vermenigvuldigd worden met 700 en vervolgens gedeeld worden door het serum creatinine gehalte ($\mu\text{mol/l}$). De normale GFR bedraagt gemiddeld ongeveer 100 ml/min bij vrouwen en 120 ml/min bij mannen. Onafhankelijk van nierschade en leeftijd is er sprake van CNI bij een klaring < 60 ml/min, wanneer meer dan de helft van de nierfunctie verloren is gegaan. Belangrijk is de bewustwording dat klaring de beste maat is voor de nierfunctie.

Wat is de kans op toekomstig nierfunctieverlies?

Screening heeft therapeutische consequenties. Indien bij een patiënt CNI wordt vastgesteld moet volgens het actieplan (tabel 1) in eerste instantie de onderliggende oorzaak worden vastgesteld en behandeld. Vervolgens dient de kans op toekomstig nierfunctieverlies beoordeeld te worden. De snelheid van dit proces varieert namelijk sterk tussen patiënten afhankelijk van de onderliggende nierziekte en de aanwezigheid van progressiefactoren. Bij diabetische nefropathie, glomerulaire nierziekten en cystenieren gaat de nierfunctie sneller achteruit dan bij nefrosclerose. Dit geldt ook voor mannen, zwarte mensen en mogelijk jongeren. Hoge bloeddruk, proteïnurie, overgewicht, roken en slechte glucoseregulatie zijn onafhankelijke progressiefactoren die wel aangepakt kunnen worden (tabel 3). Vroege behandeling met ACE-remmers, angiotensine II antagonisten of de combinatie daarvan, zoutbeperking (4–6 g NaCl per dag) en thiazidediuretica, zo nodig aangevuld met calcium blokkers is effectief om de streefwaarden voor bloeddrukregulatie ($< 130/80$ mmHg) en albuminurie (< 2 mg/mmol) te bereiken. Bij daling van de bloeddruk kan tijdelijk enig nierfunctieverlies optreden wat meestal een goed resultaat voor de lange termijn inhoudt en dus geaccepteerd kan worden. Vermindering van de albuminurie is sterk geassocieerd met nierfunctiebehoud. Een eiwitbeperkt (0.6–0.8 g/kg/dag) en caloriebeperkt (30–35 kcal/kg/dag) dieet werkt samen met meer lichaambeweging gunstig bij mannen, adipositas, glomerulaire nierziekten en diabetes. Een optimale glucoseregulatie ($\text{HbA1c} < 6\%$) bij patiënten met metabool syndroom en diabetes is gunstig voor de nierfunctie. Hyperlipidemie is ook geassocieerd met nierfunctieverlies. Strikte cholesterolverlaging (LDL cholesterol < 2.6 mmol/l) met een statine is mogelijk renoprotectief. Roken is een sterke progressiefactor en moet met intensieve begeleiding gestopt worden. Chronisch NSAID gebruik is gecontraïndiceerd bij patiënten met CNI. Een tijdig begonnen, strikte, duurzame, multifactoriele aanpak is de sleutel voor behoud van nierfunctie.

Tabel 3

Progressiefactoren: behandeling en streefwaarden

Progressiefactoren	Behandeling	Streefwaarden
Bloeddruk	ACE-remmer / AII-antagonist / thiazide	RR < 130/80 mm Hg
Albuminurie	ACE-remmer / AII-antagonist / thiazide	ACR < 2 mg/mmol
Eiwitintake	Eiwitbeperkt dieet	0,6–0,8 g/kg/d
Dyslipidemie	Statine	LDL cholesterol < 2,6 mmol/l
Hyperglycemie	Anti-diabetica / bewegen	HbA _{1c} < 6 %
Overgewicht	Caloriebeperkt dieet / bewegen	BMI < 25 kg/m ²
Roken	counseling	0 sigaretten

Welke complicaties moeten worden voorkomen?

De vijf stadia van CNI corresponderen goed met het voorkomen van complicaties. Verhoging van de bloeddruk treedt al in stadium 1 en 2 op en wordt vooral veroorzaakt door zoutretentie en stimulatie van het renine- angiotensine en sympathicussysteem. De behandeling is in de vorige alinea vermeld.

Systematische evaluatie van de overige complicaties is opportuun vanaf stadium 3 (GFR < 60 ml/min). Normocytair anemie ontstaat door een tekort aan erythropoëetine en draagt bij aan het ontstaan van linker ventrikel hypertrofie en een verminderde kwaliteit van leven.

Behandeling bestaat uit subcutaan darbepoëetine of epoëetine- β samen met een ijzerpreparaat en vitamine C en heeft als doel om het hemoglobinegehalte boven de 7,0 mmol/l te houden. In een vroeg stadium gaat CNI ook al gepaard met een tekort aan 25(OH)D (< 0.75 nmol/l). Dit gebrek aan substraat leidt bij afname van de renale massa en het optreden van hyperfosfatemie tot een verminderde productie van 1,25(OH)₂D (calcitriol). Het vitamine D tekort resulteert in secundaire hyperparathyreoïdie, dat gepaard gaat met osteodystrofie en osteoporose. Deze ontregeling moet voorkomen worden met het tijdig starten van cholecalciferol en bij een klaring < 80 ml/min actief vitamine D (alfacalcidol).

Patiënten met CNI ontwikkelen metabole acidose (bicarbonaat < 22 mmol/l). Door buffering uit bot en spieren heeft acidose een negatieve invloed op het metabolisme. Acidose treedt bij sommige nierziekten al in stadium 3 op en moet voorkomen worden door een eiwitbeperkt dieet en zo nodig natriumbicarbonaat. Hyperkaliëmie (kalium > 5,5 mmol/l) treedt eerder op bij acidose, maar vooral bij ernstige nierinsufficiëntie en gebruik van kaliumsparende medicatie of NSAID's. Diuretica en een kaliumbeperking kunnen deze elektrolytstoornis voorkomen.

CNI presenteert zich nogal eens met jicht, vooral bij patiënten die ook diuretica gebruiken. Een jichtaanval kan het beste behandeld worden met colchicine in een maximale dosering van driemaal daags 0.5 mg, snel afbouwend naar 1 dd 0.5 mg om bijwerkingen als diarree of spierzwakte te voorkomen. Allopurinol en een purine- en fructosebeperkt dieet is aangewezen om nieuwe aanvallen en tophi te voorkomen.

Hart- en vaatziekten moeten worden beschouwd als een complicatie van CNI.[9] Naast een toegenomen prevalentie van de traditionele risicofactoren als hypertensie, linker ventrikel hypertrofie, dyslipidemie en bewegingsarmoede spelen renale factoren als proteinurie, anemie, overvulling, hyperurikemie en hyperfosfatemie een belangrijke rol.[10] Chronische inflammatie (CRP > 3 mg/l) en calcificatie van de vaatwand verklaren het versnelde optreden van athero- en arteriosclerose bij CNI. Daardoor is voor deze patiëntengroep de kans op

overlijden tien keer groter dan het bereiken van dialyse. Vroege en strikte interventie gericht op alle genoemde risicofactoren is nodig om voortijdig overlijden te voorkomen.

Tabel 4

Complicaties: behandeling en streefwaarden

Complicaties	Behandeling	Streefwaarden
Bloeddruk	ACE-remmer / AII-antagonist / thiazide	RR < 130/80 mm Hg
Anemie	Darbepoïetine / epoïetine, ijzer, vitamine C	Hemoglobine > 6.8 mmol/l
Vitamine D deficiëntie	Cholecalciferol, alfacalcidol	PTH 5-10 pmol/l
Hyperfosfatemie	Fosfaatbeperking, fosfaatbinders	Fosfaat < 1,5 mmol/l
Metabole acidose	Natriumbicarbonaat	Bicarbonaat > 22 mmol/l
Kalium	Kaliumbeperking, diureticum	Kalium 3,5-5,5 mmol/l
Jicht	Purine- en fructosebeperkt dieet, allopurinol	Urinezuur < 0,35 mmol/l
Hart- en vaatziekten	Statine, aspirine, bewegen	LDL cholesterol < 2,6 mmol/l

Wie moet verwezen worden?

De genoemde maatregelen kunnen door de huisarts bij patiënten met CNI in de stadia 1 tot 3 vrij eenvoudig verwezenlijkt en gecontroleerd worden. Consultering of verwijzing naar een internist-nefroloog wordt aanbevolen 1) als hulp nodig is bij de diagnostiek en behandeling van de onderliggende nierziekte 2) bij progressief nierfunctieverlies ondanks de behandeling van de progressiefactoren 3) voor behandeling van metabole complicaties, zoals anemie en hyperfosfatemie en 4) bij elke patiënt in stadium 4 en 5 (GFR<30 ml/min) voor een tijdige voorbereiding van dialyse en (preëemptieve) transplantatie.

Conclusies

CNI komt in toenemende mate voor bij oudere mensen met hypertensie, overgewicht, diabetes, hart- en vaatlijden en nicotineabusus. Patiënt en dokter zijn vaak niet op de hoogte van het bestaan van CNI. Alleen met een gerichte screening is CNI in een vroege fase te ontdekken en effectief te behandelen. Aanbevolen wordt om bij de periodieke controle van de risicogroepen urineonderzoek uit te voeren op de aanwezigheid van albuminurie en de nierfunctie te bepalen door de klaring te berekenen met de Cockcroft of MDRD formule. Voor patiënten met diabetes en hypertensie bestaat al protocollaire zorg. De praktijkondersteuner, aanwezig in 30% van de praktijken, vervult hierin een steeds belangrijkere rol. Afhankelijk van het stadium CNI kan een actieplan worden uitgevoerd, dat bestaat uit diagnose en behandeling van de onderliggende nierziekte en aanpak van progressiefactoren. De praktijkondersteuner en diëtiste spelen een sleutelrol bij een succesvolle implementatie van alle leefregels. Verwijzing naar de internist-nefroloog is geïndiceerd bij progressief nierfunctieverlies en het optreden van metabole complicaties. Transmurale projecten, multidisciplinaire zorg en patiënteneducatie dragen bij aan een succesvolle uitvoering van deze richtlijnen. CNI hoort thuis binnen het werkkterrein van de (verpleeg)huisarts.

Literatuur

1. Stengel B, Billon S, van Dijk PCW, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1824-1833.
2. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis* 2002;39:S1-246.
3. de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int Suppl* 2005;S25-S29.
4. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167-174.
5. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington county, Maryland. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:2934-2941.
6. Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW, de Haan RJ, Boeschoten EW, Krediet RT. Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. The NECOSAD Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000;35:69-79.
7. Hillege HL, Janssen WMT, Bak AAA, Diercks GFH, Grobbee DE, Crijs HJGM et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *Journal of Internal Medicine* 2001;249:519-526.
8. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Caggiula AW, Hunsicker L, Kusek JW 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;330:877-884.
9. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-1305.
10. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293:1737-1745.