

NIV-Modules chronische nierschade

Geautoriseerd – 7 maart 2018

Initiatief

- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

In samenwerking met

- Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NfN)

Met ondersteuning van

- PROVA

Financiering

- Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten

Colofon

RICHTLIJN

© [2018 NIV]

Nederlandse Internisten Vereniging

Mercatorlaan 1200

Postbus 20066

3502 LB Utrecht

030 282 3229

info@internisten.nl

www.internisten.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier indien het ten goede is van de patiëntenzorg en onderwijs op het gebied van de geneeskunde. Voor het gebruik in overige gevallen dient voorafgaande toestemming gevraagd te worden aan de Nederlandse Internisten Vereniging. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling werkgroep en verantwoording

Aanvullend op de MDR Chronische Nierschade zijn 2^e lijns knelpunten uitgewerkt door de drie internisten-nefrologen uit de MDR werkgroep, te weten:

- Dhr. dr. Marc Hemmelder, internist-nefroloog, Nefrovisie, Utrecht, namens de Nederlandse Internisten Vereniging en de Nederlandse Federatie voor Nefrologie – voorzitter
- Dhr. prof. dr. Ron Gansevoort, internist-nefroloog, UMC Groningen, namens de Nederlandse Internisten Vereniging en de Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- Mw. dr. Neelke van der Weerd, internist-nefroloog, AMC, Amsterdam, namens de Nederlandse Internisten Vereniging en de Nederlandse Federatie voor Nefrologie

Zij zijn daarbij ondersteund door. Mw. drs. Mariska Tuut, epidemioloog, PROVA, Varsseveld, in de rol van secretaris en methodoloog. Deze uitwerking heeft geresulteerd in 10 extra modules.

Bij het uitwerken van deze 2^e lijns knelpunten is gebruik gemaakt van richtlijncommissie van de Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NfN) en van de voorbereidende werkzaamheden van een reeds bestaande NfN werkgroep Chronische Nierschade, te weten prof.dr P.M. ter Wee (voorzitter), internist-nefroloog, VUmc, Amsterdam; prof.dr R.T. Gansevoort (secretaris), internist-nefroloog, UMC Groningen; dr E.C. Hagen, internist-nefroloog, Meander MC, Amersfoort; prof dr H.A.H. Kaasjager, internist-nefroloog, vasculair-geneeskunde, UMC Utrecht; dr C.J.A.M. Konings, internist-nefroloog, Catharina ziekenhuis, Eindhoven. (lid kwaliteitscommissie NfN); dr M.B. Rookmaaker, internist-nefroloog, UMC, Utrecht. (lid kwaliteitscommissie NfN); dr P.L. Rensma, internist-nefroloog, St Elisabeth ziekenhuis, Tilburg; dr N.C. van de Weerd, internist-nefroloog, AMC, Amsterdam; prof.dr J.F.M. Wetzels internist-nefroloog, Radboudumc, Nijmegen.

De NIV-Modules zijn aanvullend op de multidisciplinaire richtlijn Chronische Nierschade. Voor verdere afbakening en verantwoording van de gevolgde procedures wordt verwezen naar de multidisciplinaire richtlijn Chronische Nierschade. De doelgroep van deze NIV-Modules zijn internisten-(nefrologen) en internisten in opleiding. De Nederlandse Federatie voor Nefrologie monitort de geldigheid van de aanbevelingen in deze modules. Indien nieuwe knelpunten of nieuwe evidence aanleiding zijn tot herziening van (delen van) deze modules, dan zal de NfN in overleg met de NIV hiertoe het initiatief nemen.

Deze modules zijn geautoriseerd door de Nederlandse Internisten Vereniging.

Samenvatting

Vaststellen oorzaak chronische nierschade

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, electrolyt-bepalingen 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.

Ernstig verhoogde albuminurie

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.

Medicamenteuze behandeling van secundaire metabole gevolgen

Secundaire hyperparathyreoïdie

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 fosfaatinname 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.

Verhoogd urinezuur

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 medamenteuze behandeling te worden aangepast.

Renale anemie

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.

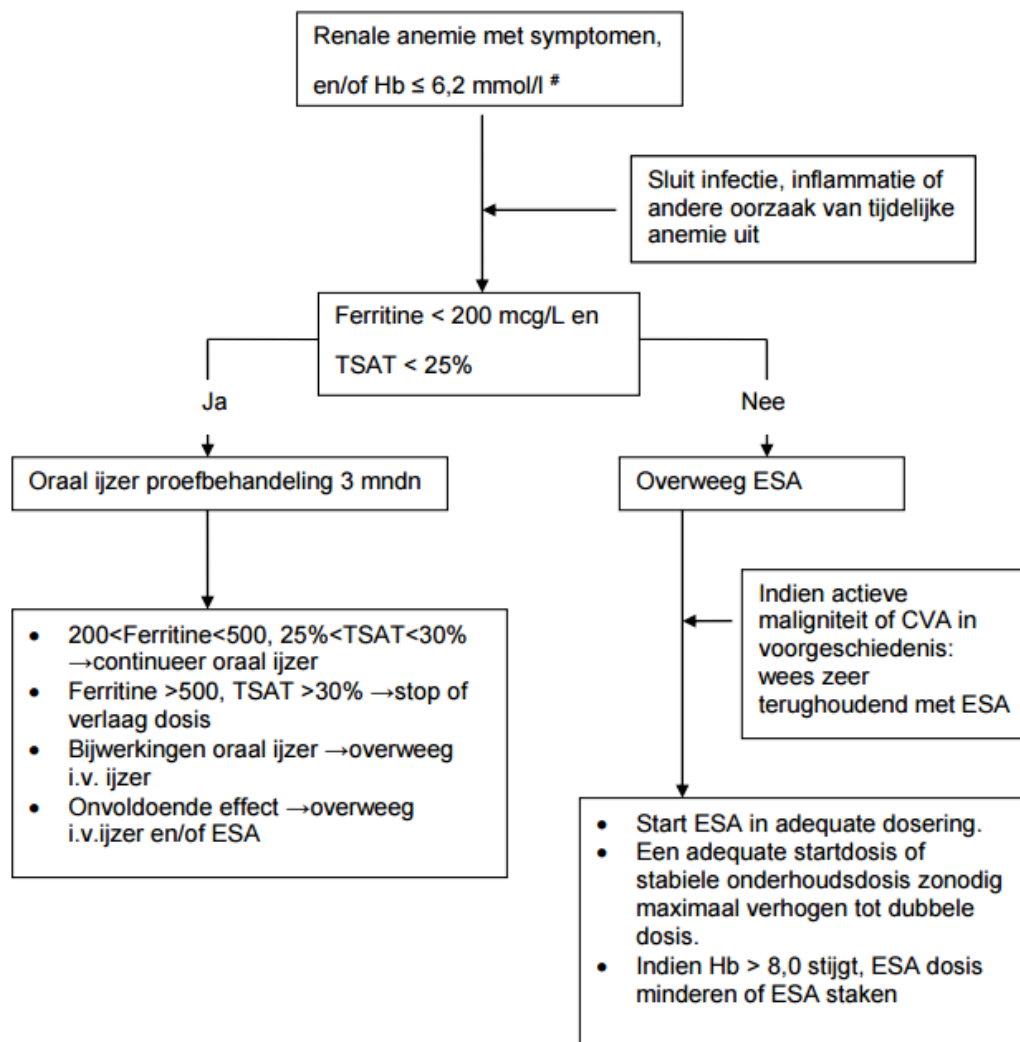
Een redelijke streef-range t.a.v. het Hb gehalte lijkt 6,2-7,4 mmol/l. Wanneer Hb $> 8,0$ mmol/l stijgt onder ESA therapie dient ESA te worden verminderd of gestaakt.

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

153 **Stroomschema uit richtlijn [Anemie bij chronische nierschade en dialyse \(NfN 2015\)](#)**


Bij jonge laagrisicopatiënten kan op basis van klachten evt eerder worden gestart

154

155 **Metabole acidose**

156 Bij patiënten met chronische nierschade en een serumbicarbonaat < 20 mmol/L wordt suppletie met natri-
157 umbicarbonaat aanbevolen om metabole acidose te voorkomen.

158 **Hyperkaliëmie**

159 Bij patiënten met chronische nierschade dient het serum kalium niet tot boven de 5,5 mmol/l te stijgen aan-
160 gezien dit aanleiding kan geven tot hartritmestoornissen en derhalve geassocieerd is met sterfte en cardiovas-
161 culaire events.

162 Tot de te nemen maatregelen bij een hyperkaliëmie horen het aanpassen van het dieet, het aanpassen of sta-
163 ken van kaliumverhogende medicamenten en de behandeling van een metabole acidose. Tevens kan het ge-
164 bruik van kationenwisselaars worden overwogen. Indien een kationwisselaar wordt voorgeschreven heeft een
165 calciumhoudende variant de voorkeur.

166 **Obstructief slaap apneu syndroom (OSAS)**

167 Een behandeling van slaapapneusyndroom bij patiënten met chronische nierschade kan plaatsvinden con-
168 form de indicaties in de multidisciplinaire richtlijn ‘Diagnostiek en behandeling van het obstructievelaapap-
169 neusyndroom bij volwassenen’.

170 **Voorkomen additionele nierschade – contrastbelasting**

171 De werkgroep verwijst naar de richtlijn ‘Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen’ tot
172 autorisatie van de multidisciplinaire richtlijn ‘Veiligheidsmaatregelen bij gebruik van contrastmiddelen’ die op
173 korte termijn verwacht wordt.

174

175	Inhoud	
176	Samenstelling werkgroep en verantwoording.....	3
177	Samenvatting.....	4
178	NIV-Module Vaststellen oorzaak chronische nierschade	9
179	NIV-Module Ernstig verhoogde albuminurie.....	11
180	NIV-Module Medicamenteuze behandeling van secundaire metabole gevolgen.....	17
181	NIV-Module Secundaire hyperparathyreoïdie	18
182	NIV-Module Verhoogd urinezuur.....	21
183	NIV-Module Renale anemie	25
184	NIV-Module Metabole acidose	31
185	NIV-Module Hyperkaliëmie	36
186	NIV-Module Obstructief slaap apneu syndroom (OSAS).....	42
187	NIV-Module Voorkomen additionele nierschade - contrastbelasting	45
188	Bijlage 1. Literatuursearches.....	47
189	Urinezuur, hyperkaliëmie en metabole acidose (bicarbonaat).....	47
190	Renale anemie	50
191		
192		

NIV-Module Vaststellen oorzaak chronische nierschade

UITGANGSVRAAG

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

METHODE

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].

RESULTATEN

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 dysmorfe erythrocyturie (>40% dysmorfe 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.

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.

REFERENTIELIJST

- 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.

NIV-Module Ernstig verhoogde albuminurie

UITGANGSVRAAG

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

METHODE

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].

RESULTATEN

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; Ruggenenti, 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 [Ruggenenti 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 ontkoppeling 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 eiwitinname 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 (*zie hiervoor Bijlage 3*). Indien er sprake is van een te hoge eiwitinname is het gewenst de eiwitinname 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. Temeer 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.

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.

REFERENTIELIJST

- 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, 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.
- 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 lowprotein 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, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of bloodpressure-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 patientlevel 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.

- 445
- 446
- 447
- 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.

NIV-Module Medicamenteuze behandeling van secundaire metabole gevolgen

De gevolgen van CNS met sterk verhoogd risico (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 fosfaatuitscheiding 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

REFERENTIELIJST

- 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.

NIV-Module Secundaire hyperparathyreoïdie

UITGANGSVRAAG

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

METHODE

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 ge-
weest 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.

RESULTATEN

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-ge-
halte 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 vergelijk-
bare bevindingen gedaan [Adeney, 2009]. Hier lieten de resultaten per 0,33 mmol/l fosfaatstijging een rele-
vante en significante stijging van het risico op de aanwezigheid van vaat- en hartklep calcificaties 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 la-
ger [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 fosfaatin-
name 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 dieet-
aanpassingen 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-calciumhou-
dende 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; Merrothra, 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 [Merrothra, 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 1 α -hydroxylase waardoor een verminderde omzetting van 1,25-dihydroxycolecalciferol 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.

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 fosfaatintake 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

REFERENTIELIJST

- 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 sucroferri 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.

NIV-Module Verhoogd urinezuur

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?

METHODE

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 22 februari 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie bijlage 1*). 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.

RESULTATEN

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 geïncludeerde 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 ± 1,6 ml/min/1,73m² in de allopurinolgroep en 13,3 ± 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 geïncludeerd, 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 geïncludeerd 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 geïncludeerd 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.

CONCLUSIES

LAAG 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.

Fleeman, 2014; Goicoechea, 2015; Kim, 2015; Sezer, 2014

VAN BEWIJS NAAR AANBEVELING

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.

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.

REFERENTIELIJST

- 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.

NIV-Module Renale anemie

UITGANGSVRAAG

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

METHODE

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 15 oktober 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie bijlage 1*). 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.

RESULTATEN

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 nierfunctieervangende 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 subgroepanalyses 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.

CONCLUSIES

LAAG	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. <i>Cody, 2016; Collister, 2016; Covic, 2014</i>
------	--

VAN BEWIJS NAAR AANBEVELING

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 ijzertoeiening, 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 darbepoëetine [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 darbepoëetine 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 waardes binnen de voorgestelde range na te streven. Deze 'praktische target range' is gebaseerd op de waardes 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.

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.

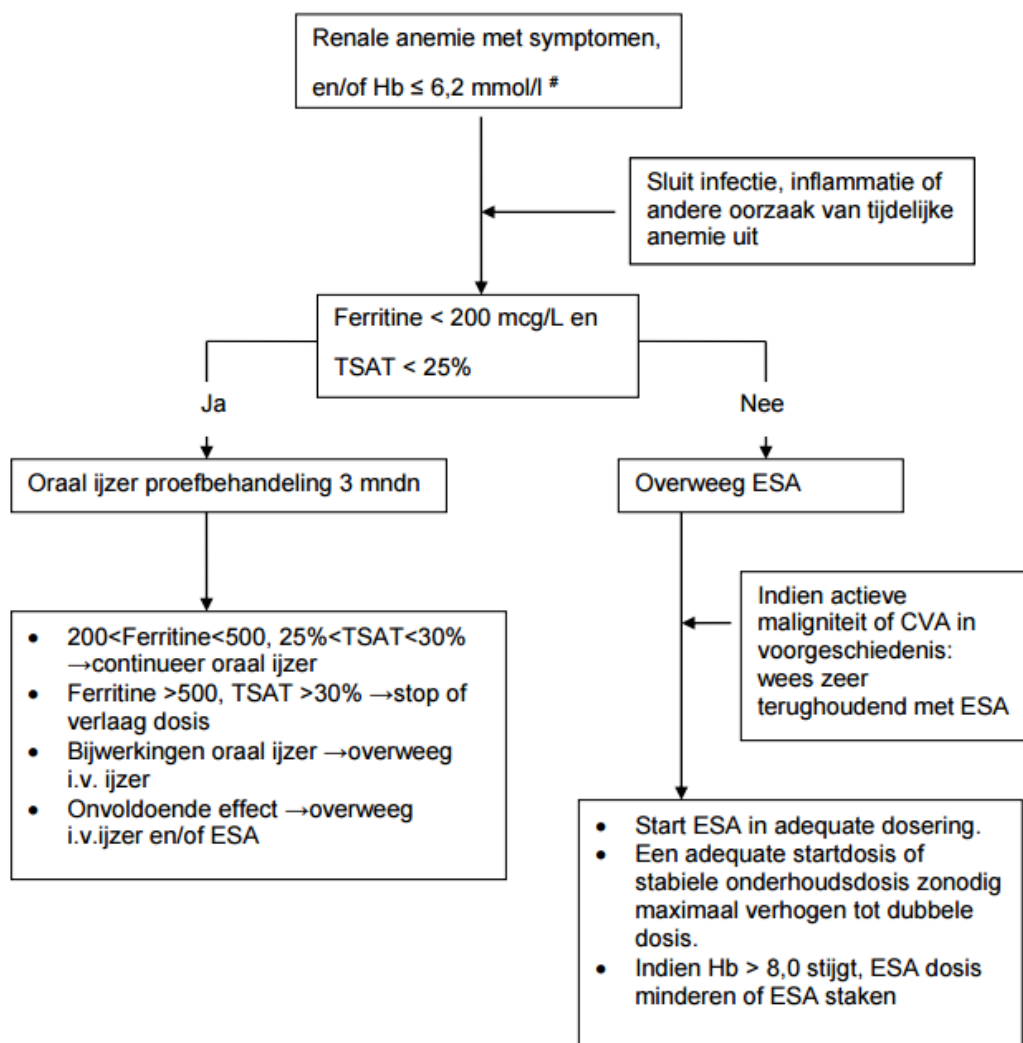
Geadviseerde startdoseringen van verschillende ESA's:

	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 stabiele onderhoudsdosis.

REFERENTIELIJST

- 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 Intern Med 2016; 164: 472-8.
- Covic A, Nistor I, Donciu M-D, Dumea R, Bolignano 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.

NIV-Module Metabole acidose

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?

METHODE

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 22 februari 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie bijlage 1*). 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.

RESULTATEN

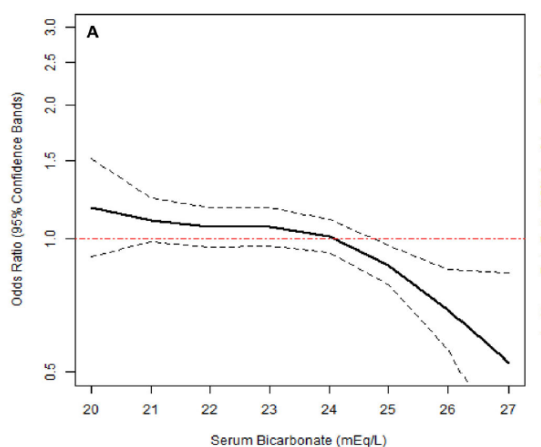
Een aantal onderzoeken onderzocht weliswaar de associatie tussen (lagere) serumbicarbonaat concentraties en slechtere cardiovasculaire en/of renale uitkomsten, maar hierbij werd veelal serumbicarbonaat < 22 mmol/L vergeleken met hogere waarden van het serumbicarbonaat. Omdat hierbij geen onderscheid 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 met en zonder 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

919 vaak hypertensie. Bij lagere bicarbonaat waarden was er een hogere kans op snellere nierfunctiedaling (zie fi-
920 guur 1).



921 **Figuur 1. Relatie tussen serum bicarbonaat en snelle nierfunctiedaling, gecorrigeerd voor leeftijd,**
922 **ras, geslacht, educatie, diabetes mellitus, hypertensie, roken, BMI, HDL, eGFR, gebruik van diure-**
923 **tica en albuminurie**

925 Serum bicarbonaat < 21 mmol/L was geassocieerd met een 35% hogere kans op snelle nierfunctiedaling (ge-
926 definieerd als afname eGFR >5% per jaar) wanneer dit werd vergeleken met serum bicarbonaat 23-24
927 mmol/L.

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

935 **Tabel 2. Associaties tussen serum bicarbonaat en lange termijn uitkomsten bij patiënten met chro-**
936 **nische nierschade (hazard ratios (en 95%BI) in vergelijking met serum bicarbonaat 26-40 mmol/L)***

		Nierfalen				Mortaliteit			
		Niet ge- corrigeerd	Model 1	Model 2	Model 3	Niet ge- corrigeerd	Model 1	Model 2	Model 3
Serum bicar- bonaat	11-20	2,76	2,52	2,22	1,05	1,27	1,64	1,39	0,99
	mmol/L	(2,31-3,30)	(2,10-3,02)	(1,83-2,68)	(0,87-1,28)	(1,00-1,62)	(1,27-2,11)	(1,07-1,18)	(0,75-1,13)
	21-23	1,97	1,90	1,78	1,06	1,01	1,23	1,07	0,85
	mmol/L	(1,65-2,35)	(1,58-2,27)	(1,48-2,14)	(0,88-1,28)	(0,78-1,29)	(0,95-1,59)	(0,83-1,90)	(0,65-1,11)

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

939 Hieruit blijkt een correlatie tussen verlaagd serum bicarbonaat en nierfalen, maar deze correlatie verdwijnt
940 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 I^{125} iothalamate clearance) event (50% reductie GFR of > 25 ml/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).

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>
------	---

VAN BEWIJS NAAR AANBEVELING

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) hypopa-

rathyreoïdie 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.nvn.nl/files/nvn_nl/160316%20brf-NaHCO3.pdf). Zeer waarschijnlijk zal het middel voor deze indicatie wel worden opgenomen in de te vergoeden geneesmiddelen.

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.

REFERENTIELIJST

- 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.

NIV-Module Hyperkaliëmie

UITGANGSVRAAG

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

METHODE

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 22 februari 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie bijlage 1*). 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.

RESULTATEN

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 geïnccludeerd, 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 patiomer 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 ± 6.9 ml/min/1.73 m² [range 3.7 to 91.7 ml/min per 1.73 m²]). 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 3. De mediane follow-up bedroeg 2,76 jaar.

Tabel 3. Relatief risico (95% BI; statistisch significante resultaten in rood) op overlijden en cardiovasculaire events afhankelijk van eGFR en serum kalium (vergeleken met serum kalium 4,5-4,9 als referentie)

Overlijden			Cardiovasculair event			
Serum kalium			Serum kalium			
eGFR	5,0-5,4	5,5-5,9	≥6,0	5,0-5,4	5,5-5,9	≥6,0
< 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)	1,14 (0,98-1,33)	2,11 (1,68-2,65)
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)	1,16 (1,00-1,35)	1,44 (1,12-1,84)
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)	1,14 (0,98-1,33)	1,56 (1,11-2,17)
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)	1,12 (0,96-1,30)	2,11 (1,53-2,89)

*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 studiestudiepopulatie). 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 studiestudiepopulatie (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).

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.

Einhorn, 2009; Heerspink, 2014; Jain, 2012; Korgaonkar, 2010; Lee, 2014; Luo, 2016

VAN BEWIJS NAAR AANBEVELING

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 *snelheid* 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. waarden tussen de 4,1 en 5,5 mmol/l, terwijl bij waarden 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 (zie hoofdstuk 3.4.1). 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 natrium-polystyrenesulfonaat en calciumpolystyrenesulfonaat 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, patiomer 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.

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.

REFERENTIELIJST

- 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 hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med 2015; 372: 211-21.

NIV-Module Obstructief slaap apneu syndroom (OSAS)

UITGANGSVRAAG

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

METHODE

Om een antwoord te krijgen op deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van de multidisciplinaire richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van het obstructiefslaapapneusyndroom 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].

RESULTATEN

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 obstructiefslaapapneusyndroom [Nicholl, 2012]. Ook de gebruikelijke screeningsmethode (vragenlijst + antropomorfe data) voor obstructiefslaapapneusyndroom blijken in deze populatie een veel minder goede screeningswaarde te hebben dan in de gewone bevolking met vermoeden op obstructiefslaapapneusyndroom [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.

CONCLUSIE

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.

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.

AANBEVELING

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

BELANGRIJKSTE VERANDERINGEN T.O.V. NfN RICHTLIJN CHRONISCHE NIERSCHADE 2009:

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

REFERENTIELIJST

- 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 obstructie-
veslaapapneusyndroom bij volwassenen. NVALT, 2009. http://www.nvalt.nl/up-loads/3U/qj/3UqjeYLVvM9yxw63AaH_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.

NIV-Module Voorkomen additionele nierschade - contrastbelasting

UITGANGSVRAAG

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

METHODE

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 $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$, 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 $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ en dialysepatiënten zijn 'at risk', maar het komt ook voor bij patiënten met een $\text{eGFR} 15\text{-}30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ [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 $\text{eGFR} > 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ mogelijk zelfs afwezig. Het advies van de KDIGO richtlijn is dan ook dat bij een $\text{eGFR} > 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ deze middelen zonder problemen gebruikt kunnen worden. Bij een $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ moet het belang van het onderzoek worden afgewogen tegen vóór- en nadelen van een eventueel alternatief. Preventief dialyseren van mensen die gadolineum hebben gekregen en een $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ 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 gadolineum 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 $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ of in dialyse.

Indien contrast gebruikt wordt, dan wordt dringend geadviseerd circulair gadolineum te gebruiken. Als dergelijk contrastmiddel gebruikt is, dan is er geen reden preventieve dialyse te starten na toediening.

N.B. een module over gadolineum contrast bij MRI is ontwikkeling.

AANBEVELING

De werkgroep verwijst naar de richtlijn '[Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen](#)' tot autorisatie van de multidisciplinaire richtlijn 'Veiligheidsmaatregelen bij gebruik van contrastmiddelen' die op korte termijn verwacht wordt.

REFERENTIELIJST

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

Bijlage 1. Literatuursearches

Urinezuur, hyperkaliëmie en metabole acidose (bicarbonaat)

Medline search

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to Present>

Search Strategy:

```

1  "chronische nierschade".ti. (0)
2  renal insufficiency, chronic/ (9783)
3  exp kidney failure, chronic/ (81770)
4  kidney diseases/ and chronic.ti.ab. (10851)
5  ((chronic or progressive) adj2 (renal or kidney)).ti.ab. (61307)
6  (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).ti.ab. (4618)
7  CKD.ti.ab. (15508)
8  ((chronic or progressive) adj2 (renal or kidney)).kf. (2939)
9  (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).kf. (45)
10 CKD.kf. (662)
11 diabetic nephropathies/ (20799)
12 exp glomerulonephritis/ (42225)
13 exp proteinuria/ (34316)
14 acidosis, renal tubular/ (2595)
15 exp hypertension, renal/ (18850)
16 (diabetic adj (kidney or renal) adj (disease* or failure)).ti.ab. (1646)
17 ((renal or renovascular) adj2 hypertensi*).ti.ab. (12663)
18 (glomerulosclerosis or glomerulonephritis or nephropath* or proteinuria* or albuminuria or microalbuminuria).ti.ab. (98132)
19 (glomerular adj (sclerosis or nephritis)).ti.ab. (1858)
20 ((renal or distal or proximal or tubul*) adj2 acidosis*).ti.ab. (2869)
21 hyperuricemia/ or hyperuric?emi*.ti.ab. (6587)
22 exp hyperparathyroidism, secondary/ (7477)
23 (renal adj2 (osteo* or hyperparathyroidism)).ti.ab. (3259)
24 or/2-23 (266391)
25 ureteral obstruction/ (12019)
26 exp urethral obstruction/ (9762)
27 ((uropath* or ureter* or urethra*) adj obstruct*).ti.ab. (6024)
28 (renal of kidney or chronic).ti.ab. (887523)
29 (25 or 26 or 27) and 28 (1251)
30 24 or 29 (267086)
31 (transplant* or donor* or graft* or allograft*).ti. (342888)
32 pregnan*.ti. (190383)
33 *renal dialysis/ not (predialysis or pre dialysis or ("not" adj4 dialysis)).ti. (53443)
34 30 not (31 or 32 or 33) (220513)=P
35 "P voor chronische nierschade".ti. (0)
36 hyperuricem*.ti. (2073)
37 limit 36 to medline (1892)
38 34 and 37 (1828)
39 glomerular filtration rate.tw. (30253)
40 gfr.kf. (208)
41 gfr.tw. (15585)
42 Glomerular Filtration Rate/ (35240)
43 (G3?? or moderat* or medium or decreas*).tw. (2548046)
44 (G4?? or G5?).tw. (11533)
45 (G4?? or G5?).ti. (1078)
46 or/39-45 (2590584)
47 34 and 46 (50091)=P + fase
48 "Hyperuricemia".kw. (218)
49 "Hyperuricemia".tw. (4725)

```

1433 50 Hyperuricemia/ (2165)
1434 51 Uric Acid/bl, ur [Blood, Urine] (13307)
1435 52 (uric adj2 acid).tw. (20620)
1436 53 (uric adj2 acid).kf. (1752)
1437 54 or/48-53 (29208)
1438 55 47 and 54 (1934)
1439 56 Allopurinol/ (6840)
1440 57 allopurinol.rn. (6840)
1441 58 allopurinol.kf. (177)
1442 59 allopurinol.tw. (5680)
1443 60 *Benzbromarone"/ (183)
1444 61 Benzbromarone/ (308)
1445 62 Benzbromarone.rn. (308)
1446 63 (desuric or besuric).tw. (3)
1447 64 Benzbromarone.tw. (378)
1448 65 Febuxostat/ (233)
1449 66 febuxostat.tw. (334)
1450 67 febuxostat.kf. (65)
1451 68 or/56-67 (9478)
1452 69 55 and 68 (309)
1453 70 47 and (54 or 68) (1986)
1454 71 "filter systematic reviews".ti. (0)
1455 72 meta analysis.pt. (61714)
1456 73 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (109580)
1457 74 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5524)
1458 75 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (86370)
1459 76 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7383)
1460 77 medline.tw. and review.pt. (50751)
1461 78 (pooled adj3 analy*).tw. (10597)
1462 79 or/72-78 (197825)
1463 80 "filter systematic reviews".ti. (0)
1464 81 "cochrane\$.fc_jour. (11743)
1465 82 79 or 81 (199103)
1466 83 70 and 82 (27)
1467 84 83 (27)
1468 85 limit 84 to yr="2000 -Current" (27)
1469 86 (dutch or english or french or german).la. (22396282)
1470 87 83 and 86 (27)
1471 88 limit 87 to yr="2005 -Current" (27)
1472 89 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
1473 90 randomized controlled trial.pt. (407420)
1474 91 controlled clinical trial.pt. (90121)
1475 92 (randomized or randomised).ab. (402419)
1476 93 placebo.ab. (166590)
1477 94 drug therapy.fs. (1821478)
1478 95 randomly.ab. (242940)
1479 96 trial.ab. (347930)
1480 97 groups.ab. (1519254)
1481 98 or/90-97 (3673104)
1482 99 98 not (exp animals/ not humans/) (3159973)
1483 100 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0)
1484 101 47 and 54 and 68 and 99 (190)
1485 102 101 (190)
1486 103 limit 102 to yr="2000 -Current" (147)
1487 104 "referral and consultation"/ or secondary care/ or tertiary healthcare/ (55847)
1488 105 (referral? or (secondary adj3 care) or (tertiar* adj3 care)).tw. (112416)
1489 106 (referral? or (secondary adj3 care) or (tertiar* adj3 care)).kf. (700)
1490 107 Urology Department, Hospital/ (422)
1491 108 hospitals, university/ or secondary care centers/ or tertiary care centers/ (27662)

1492 **109 or/104-108 (174184)= onderdeel 2e 3e lijn**
1493 110 47 and 54 and 68 and 109 (0)
1494 111 47 and 109 (645)
1495 112 47 and 109 and (54 or 68) (13)
1496 113 "Continuity of Patient Care"/ (15604)
1497 114 "delivery of health care, integrated"/ or managed care programs/ or health maintenance organizations/ (45888)
1498 115 (hospital adj5 care).tw. (52574)
1499 116 ((integrated adj3 care) or (manag* adj3 care)).tw. (42709)
1500 117 (hospital adj5 care).kf. (286)
1501 118 ((integrated adj3 care) or (manag* adj3 care)).kf. (670)
1502 **119 or/113-118 (138421) onderdeel 2e 3e lijn**
1503 120 47 and (109 or 119) and (54 or 68) (25)
1504 121 86 and 120 (19)
1505 122 121 (19)
1506 123 limit 122 to yr="2000 -Current" (18)
1507 124 Hyperuricemia/dt (526)
1508 125 47 and 124 (138)
1509 126 47 and (124 or 68) and (109 or 119) (4)
1510 127 47 and (124 or 68) and 99 (250)
1511 128 *renal insufficiency, chronic/ (8325)
1512 129 exp *kidney failure, chronic/ (56616)
1513 130 ((chronic or progressive) adj2 (renal or kidney)).ti. (26124)
1514 131 (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).ti. (2264)
1515 132 CKD.ti. (2455)
1516 **133 8 or 9 or 10 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 (73381)=P focus**
1517 134 127 and 133 (42)
1518 135 70 and 82 and 133 (8)
1519 136 from 134 keep 1-42 (42)
1520 137 from 135 keep 1-8 (8)
1521 138 Hyperkalemia/ (5156)
1522 139 (hyperkalemia? or hyperpotassemia?).tw. (4704)
1523 140 (hyperkalemia? or hyperpotassemia?).kf. (350)
1524 **141 138 or 139 or 140 (7566)=hyperkalemia**
1525 142 34 and 141 and 86 (1167)
1526 143 limit 142 to yr="2000 -Current" (666)
1527 144 143 and 47 (239)
1528 145 144 and 82 (13)
1529 **146 145 and 133 (6)**
1530 147 144 and 99 (146)
1531 **148 147 and 133 (72)**
1532 **149 143 and (109 or 119) (16)**
1533 150 "filter medline observationele studies".ti. (0)
1534 151 epidemiologic studies/ (6989)
1535 152 exp case-control studies/ (755883)
1536 153 exp cohort studies/ (1496100)
1537 154 cross-sectional studies/ (206783)
1538 155 (case adj3 control).af. (241331)
1539 156 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (273031)
1540 157 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (273031)
1541 158 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (569262)
1542 159 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1609251)
1543 160 (observational adj5 (study or studies)).af. (86995)
1544 161 or/151-160 (2282421)
1545 162 "filter observationele studies einde".ti. (0)
1546 163 143 and 161 (148)
1547 **164 163 not (146 or 148) (114)**
1548 165 exp Bicarbonates/bl [Blood] (4115)
1549 166 (bicarbonat* adj5 (decreas* or level?)).tw. (2082)
1550 167 bicarbonat*.kf. (1078)

1551 **168 or/165-167 (6802)=bicarbonates**
1552 169 34 and 168 and 86 (515)
1553 170 limit 169 to yr="2000 -Current" (211)
1554 **171 170 and 82 (6)**
1555 172 (170 and 99) not 82 (82)
1556 173 (170 and 161) not (82 or 99) (46)
1557 **174 172 and 47 (46)**
1558 **175 173 and 47 (34)**
1559 **176 170 and (109 or 119) (9)**
1560 177 exp Acidosis/ (28947)
1561 178 (metabol* adj5 acidosis*).tw. (10323)
1562 179 (metabol* adj5 acidosis*).kf. (149)
1563 180 (progre* adj5 kidney adj5 disease*).ti. (733)
1564 181 disease progression/ (115908)
1565 182 disease progression.kf. (424)
1566 183 disease progression.tw. (49174)
1567 **184 or/177-183 (186381)=outcome**
1568 185 169 and 184 (311)
1569 186 185 and 47 (139)
1570 187 186 (139)
1571 188 limit 187 to yr="2005 -Current" (52)
1572 189 70 and 184 and 86 (151)
1573 190 limit 189 to yr="2005 -Current" (123)
1574 **191 190 and (82 or 99 or 161) (98)**
1575 192 exp Arrhythmias, Cardiac/ (176957)
1576 193 (Arrhythmia* or dysrhythmia*).tw. (71209)
1577 194 (Arrhythmia* or dysrhythmia*).kf. (4772)
1578 **195 or/192-194 (204653)=outcome hartritmestoornissen**
1579 196 143 and 195 (59)
1580 **197 196 and (82 or 99 or 161) (26)**
1581 198 187 and (83 or 99 or 161) (73)
1582 199 198 (73)
1583 **200 limit 199 to yr="2005 -Current" (38)**
1584

Naam file	aantal
med20160223 CKD P focus urinezuur systrev	8
med20160223 CKD P focus urinezuur rct	38
med20160224 CKD urinezuur outcome	77
med20160222 CKD urinezuur vanaf 2000 (2e 3e lijn)	14
med20160223 CKD P focus hyperkalemia systrev	6
med20160223 CKD P focus hyperkalemia rct	65
med20160223 CKD P hyperkalemia observat	113
med20160223 CKD P hyperkalemia 2e 3e lijn	5
med20160223 CKD P hyperkalemia outcome(niet ontdubbeld)	26
med20160223 CKD bicarbonates systrev	6
med20160223 CKD bicarbonates rct	45
med20160223 CKD bicarbonates observat	33
med20160223 CKD bicarbonates 2e of 3e lijn	2
med20160223 CKD bicarbonates outcome acidose(niet ontdubbeld)	38

1585 Renale anemie

1586 Database: MEDLINE <1946 to Present incl: Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, and MED-
1587 LINE Daily>

1588 Search Strategy: med20161015 CKD ESA totaal"

1589 -----

1590 1 "chronische nierschade".ti. (0)

1591 2 renal insufficiency, chronic/ (12255)

1592 3 exp kidney failure, chronic/ (84678)

1593 4 kidney diseases/ and chronic.ti.ab. (11221)

1594 5 ((chronic or progressive) adj2 (renal or kidney)).ti.ab. (66999)

1595 6 (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).ti.ab. (4792)

1596 7 CKD.ti.ab. (18352)

1597 8 ((chronic or progressive) adj2 (renal or kidney)).kf. (4570)

1598 9 (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).kf. (78)

1599 10 CKD.kf. (1012)

1600 11 diabetic nephropathies/ (21817)

1601 12 exp glomerulonephritis/ (43748)

1602 13 exp proteinuria/ (35893)

1603 14 acidosis, renal tubular/ (2655)

1604 15 exp hypertension, renal/ (19567)

1605 16 (diabetic adj (kidney or renal) adj (disease* or failure)).ti.ab. (1860)

1606 17 ((renal or renovascular) adj2 hypertensi*).ti.ab. (13462)

1607 18 (glomerulosclerosis or glomerulonephritis or nephropath* or proteinuria* or albuminuria or microalbuminuria).ti.ab.

1608 (104354)

1609 19 (glomerular adj (sclerosis or nephritis)).ti.ab. (1948)

1610 20 ((renal or distal or proximal or tubul*) adj2 acidosis*).ti.ab. (2970)

1611 21 hyperuricemia/ or hyperuric?emi*.ti.ab. (7101)

1612 22 exp hyperparathyroidism, secondary/ (7679)

1613 23 (renal adj2 (osteo* or hyperparathyroidism)).ti.ab. (3381)

1614 24 or/2-23 (282755)

1615 25 ureteral obstruction/ (12358)

1616 26 exp urethral obstruction/ (10066)

1617 27 ((uropath* or ureter* or urethra*) adj obstruct*).ti.ab. (6348)

1618 28 (renal of kidney or chronic).ti.ab. (955408)

1619 29 (25 or 26 or 27) and 28 (1345)

1620 30 24 or 29 (283474)

1621 31 (transplant* or donor* or graft* or allograft*).ti. (362951)

1622 32 pregnan*.ti. (200208)

1623 33 *renal dialysis/ not (predialysis or pre dialysis or ("not" adj4 dialysis)).ti. (55320)

1624 34 30 not (31 or 32 or 33) (234584)

1625 35 "P voor chronische nierschade".ti. (0)

1626 36 glomerular filtration rate.tw. (33355)

1627 37 gfr.kf. (291)

1628 38 gfr.tw. (16581)

1629 39 Glomerular Filtration Rate/ (37428)

1630 40 (G3?? or moderat* or medium or decreas*).tw. (2739866)

1631 41 (G4?? or G5?).tw. (12591)

1632 42 (G4?? or G5?).ti. (1225)

1633 43 or/36-42 (2785913)

1634 44 34 and 43 (54684)

1635 45 "filter systematic reviews".ti. (0)

1636 46 meta analysis.pt. (74283)

1637 47 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (131717)

1638 48 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (6351)

1639 49 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (105303)

1640 50 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (8490)

1641 51 medline.tw. and review.pt. (60523)

1642 52 (pooled adj3 analy*).tw. (12774)

1643 53 or/46-52 (233674)

1644 54 "filter systematic reviews".ti. (0)

1645 55 "cochrane\$.fc_jour. (16243)

1646 56 53 or 55 (235307)

1647 57 (dutch or english or french or german).la. (23931180)
1648 58 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
1649 59 randomized controlled trial.pt. (432907)
1650 60 controlled clinical trial.pt. (91818)
1651 61 (randomized or randomised).ab. (448501)
1652 62 placebo.ab. (180128)
1653 63 drug therapy.fs. (1915943)
1654 64 randomly.ab. (265223)
1655 65 trial.ab. (388186)
1656 66 groups.ab. (1647882)
1657 67 or/59-66 (3932398)
1658 68 67 not (exp animals/ not humans/) (3393853)
1659 69 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0)
1660 70 "filter medline observationele studies".ti. (0)
1661 71 epidemiologic studies/ (7301)
1662 72 exp case-control studies/ (819134)
1663 73 exp cohort studies/ (1600505)
1664 74 cross-sectional studies/ (228847)
1665 75 (case adj3 control).af. (266063)
1666 76 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (310413)
1667 77 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (310413)
1668 78 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (602254)
1669 79 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1768588)
1670 80 (observational adj5 (study or studies)).af. (104947)
1671 81 or/71-80 (2492773)
1672 82 "filter observationele studies einde".ti. (0)
1673 83 (progre* adj5 kidney adj5 diseas*).ti. (859)
1674 84 disease progression/ (126624)
1675 85 disease progression.kf. (629)
1676 86 disease progression.tw. (55214)
1677 87 exp Arrhythmias, Cardiac/ (183655)
1678 88 (Arrhythmia* or dysrhythmia*).tw. (75342)
1679 89 (Arrhythmia* or dysrhythmia*).kf. (5805)
1680 90 or/87-89 (214073)
1681 91 erythropoietin/ or epoetin alfa/ (22246)
1682 92 erythropoietin.kf. (1040)
1683 93 erythropoietin.ti.ab. (23667)
1684 94 (epoetin or epogen or ESA or darbopoetin or aranesp or mircera).tw. (4334)
1685 95 (epoetin or epogen or ESA or darbopoetin or aranesp or mircera).rn. (1792)
1686 96 (epoetin or epogen or ESA or darbopoetin or aranesp or mircera).kf. (132)
1687 97 or/91-96 (31366)
1688 98 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 (380704)
1689 99 exp Cardiovascular Diseases/pc [Prevention & Control] (171737)
1690 100 (cardiovascul* adj3 prevent*).tw. (12067)
1691 101 (cardiovascul* adj3 prevent*).kf. (246)
1692 102 ae.fs. (1510100)
1693 103 erythropoietin/ae or epoetin alfa/ae (1697)
1694 104 or/98-103 (1962685)
1695 **105 34 and 57 and 43 and 97 and 56 (29)= systrev**
1696 106 34 and 57 and 43 and 97 and 68 (522)
1697 107 106 and 104 (160)
1698 **108 107 not 105 (144)= rct**
1699 **109 (34 and 57 and 43 and 97 and 81) not (56 or 68) (93)= observat**