

**Richtlijn voor de behandeling van patiënten met
Chronische Nierschade (CNS)**

Richtlijn voor de behandeling van patiënten met Chronische Nierschade (CNS).

Richtlijndoelstelling

Het geven van adviezen aan artsen over de behandeling van patiënten met chronische nierschade en voor het tijdstip van verwijzen naar een nefroloog.

Doelgroepen

De richtlijn is van toepassing voor alle professionals die bij de zorg voor patiënten met chronische nierschade zijn betrokken, zoals internisten, internist-endocrinologen, internist-nefrologen, internist-vasculair geneeskundigen en cardiologen.

Samenstelling van de werkgroep

P.L. Rensma	NIV, NfN
E.C. Hagen	NIV, NfN
E.F.H. van Bommel	NIV, NfN
J.F.M. Wetzels	NIV, NfN
H.A.H. Kaasjager	NIV, NfN, IVG
P.M. ter Wee (voorzitter)	NIV, NfN
Y.M. Smulders	NVVG
W.J.C. de Grauw	NHG
A.A. Voors	NVVC, NVVG

Werkwijze van de werkgroep

Deze richtlijn is een vervolg op de NIV richtlijn chronische nierinsufficiëntie. De NfN leden van de werkgroep hebben een concepttekst opgesteld.

De afzonderlijke tekstgedeelten zijn door individuele werkgroepleden of subwerkgroepen voorbereid. De werkgroepleden doorzochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt, waarna het door de voorzitter werd geredigeerd.

Hierna is deze concepttekst voorgelegd aan de door de kwaliteitscommissie van de NfN geformaliseerde werkgroep, waarvan de samenstelling bovenstaand is weergegeven. In een drietal sessies is over de tekst gediscussieerd, wat geresulteerd heeft in de uiteindelijke tekst van de conceptrichtlijn. Deze wordt/is ter akkoordering voorgelegd aan de deelnemende wetenschappelijke verenigingen. Afstemming van de richtlijn CNS heeft plaatsgevonden met de werkgroep die namens het NHG de 'Landelijke Transmurale Afspraak Chronische Nierschade' heeft opgesteld.

Voor de bepaling van evidence levels is gebruik gemaakt van de volgende indeling:

Evidence level A – gerandomiseerde gecontroleerde studie of meta-analyses;

Evidence level B – observationele studies, case- control studies of case reports;

Evidence level C – expert opinie.

Onafhankelijkheid werkgroepleden

De leden van de werkgroep hebben geen financieel of zakelijk belang bij de aanbevelingen die in de richtlijn worden gedaan.

Betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen, waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van ‘gemiddelde patiënten’, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, wordt aanbevolen dit beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt te doen.

Herziening

Uiterlijk 5 jaar na verschijnen van de definitieve richtlijn zal worden beoordeeld of herziening nodig is. Wanneer ontwikkelingen in de toekomst het eerder noodzakelijk maken deze richtlijn te herzien, zal de richtlijn vóór de termijn van 5 jaar vervallen en zal een herzieningsprocedure worden gestart.

Inhoudsopgave

Samenvatting van de richtlijn	5
1. Achtergrond, definitie, prevalentie van chronische nierschade	6
2. Vaststellen van chronische nierschade	7
3. Gevolgen van chronische nierschade	11
4. Beleid bij chronische nierschade stadium 1 en 2	12
5. Beleid bij patiënten met chronische nierschade stadium 3-5	13
5.1. Bloeddruk	15
5.2. Proteïnurie	16
5.3. Roken	18
5.4. Overgewicht	18
5.5. Lipiden	19
5.6. Acetylsalicylzuur	20
5.7. Hyperhomocysteinemie	21
5.8. Eiwitbeperkt dieet	21
5.9. Voorkomen additionele nierschade	22
5.10. Anemie	23
5.11. Calcium, fosfaat en parathormoon	24
5.12. Natriumretentie, Kaliumretentie	26
5.13. Metabole acidose	27
6. Verwijzen naar nefroloog of specialist met specifieke kennis van chronische nierschade	27
Bijlagen	
Bijlage 1: referenties	30
Bijlage 2: formules	46
Bijlage 3: tabel medicamentaanpassing	47
Bijlage 4: samenvatting tekst richtlijnen	49

Samenvatting van de richtlijnen

De richtlijn begint met een beschrijving van de definities van nierschade gevolgd door een indeling van chronische nierschade en een beschrijving van de prevalentie ervan in Nederland. Daarna wordt ingegaan op bepalingmethoden voor het vaststellen van de nierfunctie resulterend in het voorstel om als eerste methode de 4-variabelen MDRD formule te gebruiken, waarbij bij voorkeur gebruik wordt gemaakt van een gekalibreerd serumcreatininegehalte. Bij patiënten met risicofactoren voor chronische nierschade dient minimaal 1x per jaar de bloeddruk te worden gemeten en de geschatte GFR en albuminurie/proteïnurie te worden bepaald. Vervolgens worden verschillende uitingsvormen van chronische nierschade besproken. Daarna wordt kort in gegaan op de behandeling van stadium 1 en 2 chronische nierschade. De nadruk van deze richtlijn ligt op de behandeling van de patiënten met chronische nierschade stadium 3-5. De vele facetten hiervan worden uitgebreid beschreven waarbij de behandeling van deze patiënten zich enerzijds toelegt op het voorkomen van progressie van chronische nierschade tot eindstadium nierfalen ('End Stage Renal disease'; ESRD) waarvoor nierfunctievervangende behandeling is geïndiceerd, en anderzijds op het voorkomen van met name cardiovasculaire complicaties van deze patiënten. Het laatste deel van de richtlijn bevat adviezen omtrent verwijzen van patiënten naar de internist-nefroloog dan wel een specialist met specifieke kennis van chronische nierschade.

1. Achtergrond, definitie, prevalentie van chronische nierschade

1.1. Achtergrond

In het verleden waren nierfunctiestoornissen vooral het gevolg van klassieke nierziekten, zoals glomerulonefritis, vasculitis, interstitiële nefritis – al dan niet in relatie tot een urologische aandoening – en type 1 diabetes mellitus. Momenteel is het aantal mensen dat eindstadium nierfalen bereikt als gevolg van die ziekten in absolute zin aan het afnemen, terwijl het aantal mensen dat eindstadium nierfalen bereikt als gevolg van type 2 diabetes, hypertensie of atherosclerotisch vaatlijden dramatisch toeneemt¹⁻⁴.

Bij veel patiënten blijkt de achteruitgang van de nierfunctie door te gaan ook al is de oorspronkelijke oorzaak van de nierschade verdwenen, zodat bij hen risico op het ontstaan van eindstadium nierfalen bestaat. Daarnaast is de laatste jaren steeds duidelijker geworden dat een gestoorde nierfunctie een belangrijke risicofactor is voor het ontstaan van hart- en vaatziekten. Daarom dient bij patiënten met chronische nierschade al vanaf een vroege fase controle plaats te vinden om de achteruitgang van de nierfunctie te vertragen en zo mogelijk te voorkomen, en om cardiovasculaire complicaties te voorkomen.

Als de nierfunctie duidelijk afgenomen is (eGFR <45 ml/min/1,73 m²) treden vaak verstoringen van het milieu interieur op. De bijkomende late gevolgen en complicaties van chronische nierschade vormen een complex geheel en vereisen specifieke deskundigheid. Het komt verder nog regelmatig voor dat patiënten met chronische nierschade te laat voor behandeling worden verwezen naar een nefroloog dan wel een specialist met specifieke kennis van deze problematiek. Juist een vroegtijdige optimalisering van de behandeling van dergelijke patiënten kan tot vermindering van morbiditeit en mortaliteit leiden, wat ook na starten van de dialysebehandeling aantoonbaar blijft bestaan⁵⁻¹⁷.

1.2. Definities

Een aandoening van de nieren kan zich op verschillende manieren uiten. Klinische uitingen kunnen zijn het ontstaan van oedemen en/of hypertensie. Er kunnen ook alleen afwijkingen in het urinesediment zijn met aanwezigheid van erythrocyten, leukocyten en/of celcilinders. Een andere uiting van chronische nierschade is verlies van eiwit met de urine. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen microalbuminurie en macroalbuminurie (proteïnurie). Van microalbuminurie wordt gesproken als er meer dan 30 mg maar niet meer dan 300 mg albumine per dag (of 20-200 µg/min) in de urine zit. Daarboven spreken we van macroalbuminurie waarbij een albumineverlies >300 mg/dag overeen komt met een totale eiwituitscheiding van ≥500 mg/dag. We spreken dan ook wel van proteïnurie. Vaak manifesteert een nieraandoening zich door een afname van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR: 'glomerular filtration rate'), wat zich uit door een gestegen serumcreatininegehalte en/of een afgenomen (creatinine)klaring. Al deze uitingen kunnen afzonderlijk of in combinatie met elkaar voorkomen.

Door een Amerikaans kwaliteitsinitiatief (KDOQI; Kidney Disease Outcomes Quality Initiative') worden nieraandoeningen in vijf stadia onderverdeeld. De indeling (Tabel 1) is gebaseerd op de herhaalde aanwezigheid van afwijkingen in de urine en op de hoogte van de glomerulaire filtratiesnelheid, geschat met de MDRD formule¹⁸ (zie verder). Door de Amerikanen wordt hierbij voor alle stadia gesproken over 'chronic kidney disease' (CKD) ook al is er geen sprake van een nierziekte, maar wel nierschade zich bijvoorbeeld uitend door eiwitverlies met de urine, en ook al is de GFR niet gedaald¹⁹. Voorgesteld wordt om in analogie met de Amerikanen ook één uniforme naamgeving te introduceren en in het vervolg in Nederland te spreken over chronische nierschade (CNS) voor alle stadia, ook al is de GFR niet verlaagd. Van stadium 1 chronische nierschade wordt gesproken als er gedurende drie

maanden of langer sprake is van persisterende microalbuminurie, proteïnurie of afwijkingen in het urinesediment, maar met een GFR >90 ml/min/1.73 m². Van stadium 2 CNS is sprake bij tenminste drie maanden persisterende (micro-)albuminurie, proteïnurie of persisterende afwijkingen in het urinesediment met een verminderde GFR van 89-60 ml/min/1.73 m². Bij de stadia 3-5 CNS is het enige criterium de verminderde GFR, waarbij in geval van stadium 5 wel gesproken wordt over preterminale nierinsufficiëntie als er nog niet is gestart met nierfunctieervangende therapie. Hoewel op dit moment veel discussie gaande is over deze KDOQI indeling²⁰⁻²², stelt de werkgroep voor in afwachting van een eventuele herziening, de huidige indeling te continueren.

1.3. Prevalentie

Vanuit de Groningse PREVEND-studie²³ weten we wat de prevalentie van chronische nierschade in Nederland is (Tabel 1). Deze prevalentie is vergelijkbaar met of zelfs wat hoger dan die in de Verenigde Staten waar de prevalentie van stadium 3 chronische nierschade 4,3% is²⁴.

Tabel 1: Indeling van chronische nierschade (CNS)

Stadium	GFR	Albuminurie	Prevalentie in NL
1	> 90 ml/min/1,73 m ²	Ja	1,3%
2	89-60 ml/min/1,73 m ²	Ja	3,8%
3	59-30 ml/min/1,73 m ²	Ja/nee	5,3%
4	29-15 ml/min/1,73 m ²	Ja/nee	0,04%
5	<15 ml/min/1,73 m ²	Ja/nee	<0.04%

2. Vaststellen van chronische nierschade

Richtlijn 2.1: Voor het schatten van de nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid) wordt geadviseerd de 4-variabelen MDRD formule te gebruiken. (evidence level: B)

2.1.1. Beoordelen van de glomerulaire filtratiesnelheid

In de dagelijkse praktijk bedoelen we met “de nierfunctie” de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) als maat voor de hoeveelheid functionerend nierweefsel. De GFR is de hoeveelheid plasmawater die per tijdseenheid het glomerulaire filter passeert, ofwel de hoeveelheid ultrafiltraat (=voorurine) dat per tijdseenheid wordt gevormd. De gouden standaard voor het meten van de GFR is het berekenen van de klaring van een stof die ongehinderd het glomerulaire filter passeert en niet in de niertubulus wordt teruggeresorbeerd of uitgescheiden. Voorbeelden van deze stoffen zijn inuline, iothalamaat en DTPA. GFR-metingen met deze stoffen zijn tijdrovend en kostbaar, en daardoor niet geschikt voor de dagelijkse patiëntenzorg. In de dagelijkse praktijk wordt voor de schatting van de GFR gebruik gemaakt van het serumcreatininegehalte. Dit is eenvoudig en goedkoop te bepalen. Creatinine is een afbraakproduct uit het spiermetabolisme. Het passeert ongehinderd de glomerulaire filter en wordt niet gereabsorbeerd in de niertubuli, maar wordt wel gedeeltelijk actief uitgescheiden door de proximale niertubuli.

De productie van creatinine is vrij constant en vooral afhankelijk van de spiermassa, die per patiënt varieert. Daarom is de productie afhankelijk van geslacht, leeftijd en lichaamsbouw. Hierdoor en door de relatieve toename van de tubulaire secretie van creatinine bij verslechterende nierfunctie is het verband tussen de GFR en het serumcreatininegehalte niet lineair. Bepaling van het serumcreatininegehalte geeft vaak een uitslag die door veel artsen “gevoelsmatig” nog als normaal wordt beschouwd, terwijl de nierfunctie (=GFR) reeds fors afwijkend is. Aan het serumcreatininegehalte alleen is de mate van nierfunctieverlies dus niet altijd goed vast te stellen. Dit zal vooral het geval zijn bij oudere patiënten, vrouwen en patiënten met een afwijkende lichaamsbouw.

Metten van de creatinineklaring met behulp van 24-uurs verzamelde urine geeft een betere inschatting van de nierfunctie. Deze meting vergt tijd voor een goede uitleg en een goede motivatie van de patiënt. Omdat er tubulaire secretie van creatinine is, zal de klaring gemeten met creatinine de werkelijke GFR bij personen met een normale nierfunctie met $\pm 15\%$ overschatten. Bij afname van de GFR wordt het verschil door de toenemende tubulaire secretie groter en zal de gemeten creatinineklaring dus de werkelijke GFR aanzienlijk overschatten (tot wel 50%). Praktische problemen bij het meten van de creatinineklaring met de 24-uurs verzamelde urine zijn het feit dat het door patiënten als belastend wordt ervaren en dat verzamelfouten aanleiding geven tot foutief (fors) afwijkende uitslagen. Een voordeel van het verzamelen van 24-uurs urine is dat proteïnurie kan worden gemeten en dat geschat kan worden wat de zout- en eiwitinname van patiënten is.

Recente richtlijnen adviseren gebruik te maken van formules om de nierfunctie te schatten. Van oudsher was hiervoor de formule van Cockcroft en Gault, al ontwikkeld in 1976²⁵, de meest gebruikte methode. Deze formule geeft een schatting van de creatinineklaring in ml/min en gaat uit van een normale lichaamsbouw (waarmee bedoeld wordt een normale verhouding tussen spiermassa en gewicht). Bij overgewicht leidt toepassing tot overschatting van de creatinineklaring. Ook bij patiënten met een verlaagde spiermassa overschat de Cockcroft en Gault-formule de creatinineklaring. Gebruik bij ouderen leidt juist tot onderschatting. Ook gebruik van medicamenten die de tubulaire secretie van creatinine remmen, zal leiden tot onderschatting van de creatinineklaring. De belangrijkste beperking van deze formule is dat ze ontwikkeld is om de creatinineklaring te schatten en niet voor de schatting van de GFR.

Als nevenresultaat van de Amerikaanse ‘Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) trial’, een studie naar de effecten van eiwitbeperkt dieet en mate van bloeddrukbehandeling op het beloop van chronische nierschade, is een formule ontwikkeld die een meer nauwkeurige schatting van de GFR geeft¹⁸. In de oorspronkelijke MDRD formule (Appendix) wordt naast geslacht, leeftijd, ras en serumcreatininegehalte ook gebruik gemaakt van serum albumine- en ureumgehalte. Inmiddels is een eenvoudiger formule (de 4-variabelen MDRD formule; zie Appendix) ontwikkeld waarbij naast leeftijd en geslacht, alleen het serumcreatininegehalte wordt gebruikt²⁶. Deze formule geeft een schatting van de GFR in ml/min/1,73 m², en is tamelijk nauwkeurig in het bereik van 15-60 ml/min/1,73 m². Boven de 60 ml/min/1,73 m² is deze formule minder nauwkeurig. Deze formule wordt al toenemend gebruikt door laboratoria. Naar verwachting wordt in de loop van 2009 door de laboratoria een geschatte GFR gegeven op een gekalibreerd creatininegehalte, zodat deze GFR uitslagen tussen laboratoria goed vergelijkbaar zijn. Ook deze formule heeft een aantal beperkingen. De MDRD formule is niet geschikt voor kinderen <18 jaar²⁷. De formule is vooral een juiste schatting voor waarden <60 ml/min/1,73 m². Boven deze waarde is de met deze formule geschatte GFR niet betrouwbaar. Ook moet bij de toepassing rekening worden gehouden met het feit dat deze formule alleen geldt voor personen met een min of meer normale lichaamsbouw. De MDRD formule overschat de GFR bij patiënten met ondergewicht, spieratrofie, amputaties etc. Bij bodybuilders daarentegen zal eerder sprake zijn van

onderschatting. In dergelijke situaties dient een betere schatting van de GFR plaats te vinden bijvoorbeeld door berekening van een m.b.v. 24-uurs urine bepaalde creatinineklaring. De formule is niet geschikt indien medicamenten worden gebruikt die de creatinineuitscheiding remmen. Belangrijk is verder dat deze formule is ontwikkeld op basis van het serumcreatininegehalte zoals dat werd bepaald in het MDRD laboratorium. Voor een juiste toepassing van de MDRD formule is het dus noodzakelijk om de creatininebepaling van de plaatselijke laboratoria te kalibreren op deze bepaling²⁸⁻³⁰. Overleg hierover is in Nederland gaande, maar rapportage van een eGFR op basis van gekalibreerd creatinine is nog niet geëffectueerd.

Voor het vervolgen van het beloop van de nierfunctie volstaat vooreerst het volgen van het serumcreatininegehalte, waarbij dus in de nabije toekomst de geschatte GFR volgens de MDRD formule meegeleverd wordt. Ook kan gebruik worden gemaakt van het uitzetten van 1000/serumcreatinine tegen de tijd, omdat hier bij $\pm 70\%$ van de patiënten een rechte lijn ontstaat. Afwijkingen van de lijn kunnen wijzen op intercurrente zaken. Ook hier geldt dat dit alleen kan worden gebruikt als er geen veranderingen zijn opgetreden in lichaamssamenstelling en er geen interferentie is met de tubulaire secretie van creatinine.

2.1.2. Eiwitverlies met de urine

Naast een achteruitgang van de GFR kan chronische nierschade tot uiting komen door eiwitverlies met de urine. Voor het bepalen van eiwitverlies met de urine kan als eerste gebruik worden gemaakt van kwalitatieve urineteststroken. Daarmee wordt de aanwezigheid van albumine getest en wordt tevens de aanwezigheid van cellen gecontroleerd (zie verder). Indien er sprake blijkt van een verlaagde GFR en/of een afwijkende urineteststrook is aanvullend onderzoek geïndiceerd.

Bij patiënten met diabetes mellitus en hypertensie kan niet worden volstaan met bepaling van albumine met urineteststroken maar moet minimaal jaarlijks het voorkomen van microalbuminurie worden onderzocht. Omdat verzameling van 24-uurs urine een relatief belastend onderzoek is, wordt geadviseerd de albumine/creatinine ratio in ochtendurine te bepalen (Zie tabel 2 voor definities van normaalwaarden).

Tabel 2: Indeling abnormale urinealbuminewaarden

	24-u Urine Albumine (mg/24 uur)	Spot Urine	
		Albumine/Creatinine Ratio	
		geslacht	mg/mmol
Normaal	<30	M	1,25 tot <2,5
		V	1,75 tot <3,5
Microalbuminurie	30 tot <300	M	2,5 tot <25
		V	3,5 tot <35
Macroalbuminurie (= proteïnurie)	>300	M	>25
		V	>35

De uitslag van urineteststrook en/of microalbumine/creatinineratio kan foutpositief zijn in geval van menstruatie, koorts, een urineweginfectie, onregelde diabetes mellitus, manifest

hartfalen, zware lichamelijke of psychische inspanning, koude-expositie en na epileptische insulten. Bij een verhoogde albumineuitscheiding in de urine (vastgesteld met een teststrook of in het laboratorium) zullen deze oorzaken dan ook eerst moeten worden uitgesloten. Daarnaast varieert de albumineuitscheiding in de urine gedurende de dag en van dag tot dag. Een eenmalige vaststelling van albuminurie is daarom onvoldoende betrouwbaar. Bij een positieve testuitslag op een kwalitatieve teststrook dient altijd een laboratoriumbepaling van de albumine/creatinineratio te volgen. Bij een uitslag van de albumine/creatinineratio die wijst op microalbuminurie (zie Tabel 2) moet dit worden bevestigd door een tweede bepaling binnen 3 maanden. Indien ook hierbij microalbuminurie wordt gevonden is er sprake van 'persisterende microalbuminurie'. Bij macroalbuminurie is de totale eiwituitscheiding ≥ 500 mg/dag (zie Tabel 2) en spreken we van proteïnurie. Indien er proteïnurie is, is altijd nadere analyse nodig.

2.1.3. Hematurie

Als derde uiting van chronische nierschade kan er hematurie zijn. Kwalitatieve urineteststroken kunnen een indicatie geven van hematurie. In deze gevallen dient het bestaan van hematurie te worden bevestigd door onderzoek van het urinesediment.³¹ Hiermee kan tevens onderscheid worden gemaakt tussen glomerulaire en niet-glomerulaire hematurie. 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 te worden verwezen naar de uroloog. Bij dysmorfe erythrocyturie 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 nierinsufficiëntie³². 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^{31;32}. Bij patiënten bij wie glomerulaire hematurie wordt gevonden moet daarom nader onderzoek naar bijkomende risicofactoren voor nierschade (hoge bloeddruk, proteïnurie, verminderde nierfunctie) plaatsvinden. Als er sprake is van geïsoleerde glomerulaire hematurie kan worden volstaan met jaarlijkse controle van bloeddruk, serumcreatinine en proteïnurie³¹. Indien de nierfunctie over de jaren stabiel blijft en geen proteïnurie ontstaat, kan bijvoorbeeld na 10 jaar de controlefrequentie worden verlaagd. Patiënten met proteïnurie of verminderde nierfunctie dienen te worden verwezen voor aanvullend onderzoek. Overige sedimentafwijkingen vallen buiten het bestek van deze richtlijn.

Richtlijn 2.2.1: Bij patiënten met risicofactoren voor CNS zoals patiënten bekend met een nierziekte of bekend met een systeemziekte waarbij glomerulaire afwijkingen voorkomen (bijv. SLE) en bij patiënten met urologische problematiek (recidiverende pyelonefritis, spina bifida, reflux) dient tenminste eenmaal per jaar de bloeddruk, eGFR, albuminurie/proteïnurie, en erythrocyturie te worden onderzocht. (evidence level: Opinion)

Richtlijn 2.2.2: Bij patiënten met diabetes mellitus en hypertensie dient ten minste eenmaal per jaar naast de bloeddruk en eGFR de urine op microalbuminurie te worden onderzocht.

2.2. Beleid bij patiënten met risicofactoren voor het ontstaan van CNS

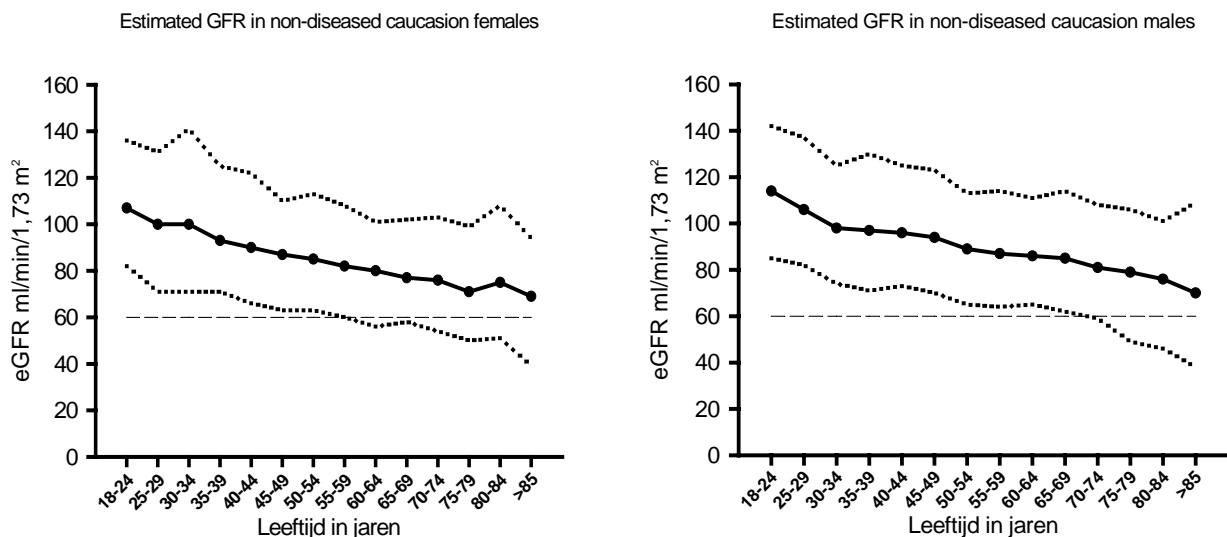
Patiënten met een bekende nierziekte of andere nieraandoening, patiënten met bekende hart- en vaatziekten, patiënten met systeemziekten zoals SLE, patiënten met urologische problematiek zoals recidiverende pyelonefritis, anti-reflux operaties of nefrectomie, en

patiënten met een positieve familieanamnese voor bepaalde nefrologische ziekten (zoals cystenieren) kunnen CNS ontwikkelen. Het risico op het ontstaan van eindstadium nierfalen is vooral erg hoog als er naast een gedaalde GFR ook proteïnurie is^{33,34}. Verder laten data van recente studies³⁵⁻³⁷ zien dat het risico op een cardiovasculaire complicatie veel sterker verhoogd is bij CNS patiënten met verhoogde albuminurie vergeleken met patiënten zonder verhoogde albuminurie.

Derhalve wordt voor deze patiënten geadviseerd om minimaal 1x per jaar de bloeddruk te meten en te controleren of er sprake is van nierschade door de GFR te schatten met de 4-variabelen MDRD formule én de urine te controleren op albumine en sedimentafwijkingen met kwalitatieve teststroken (zie eerder). Indien de GFR verlaagd blijkt (zie verder voor definitie) en/of de urineteststrook afwijkend, is aanvullend onderzoek geïndiceerd.

Bij patiënten met diabetes mellitus en hypertensie kan niet worden volstaan met bepaling van albumine met urineteststroken, maar moet minimaal jaarlijks het voorkomen van micro-albuminurie worden onderzocht.

Figuur 1



Gemiddelde waarden van Nijmeegse populatie³⁸ (gestippelde lijnen: P95 en P5 waarden)

Opgemerkt dient te worden dat bij gezonde personen de nierfunctie (=GFR) bij een leeftijd vanaf ± 30 jaar begint af te nemen (Figuur 1). Uit deze figuur blijkt dat bij een belangrijk percentage van gezonde mannen en vrouwen boven de leeftijd van 70 jaar een GFR < 60 ml/min/1,73m² kan worden gevonden. Inmiddels is ook aangetoond dat het relatieve risico op cardiovasculaire mortaliteit bij ouderen pas toeneemt bij waarden van de GFR onder 45-50 ml/min/1,73m²³⁹. Dit gegeven gecombineerd met de normaalwaardengrafiek heeft geleid tot aanpassing van de definitie van risicopatiënt op geleide van eGFR en leeftijd (zie hoofdstuk 5, Tabel 4). Hierbij dient te worden opgemerkt dat dosering van medicamenten wel gebaseerd moet zijn op deze door veroudering veroorzaakte fysiologisch verlaagde GFR.

3. Gevolgen van chronische nierschade

Chronische nierschade kan aanleiding geven tot achteruitgang van de GFR, vooral wanneer er hypertensie en/of proteïnurie is, en is een risicofactor voor cardiovasculaire complicaties. Wanneer de chronische nierschade toeneemt kunnen metabole tekortkomingen en

verstoringen van het milieu interieur optreden. Metabole tekortkomingen zoals een gestoorde calcium-fosfaathuishouding, zoutretentie, hyperlipidemie, insulineresistentie en hyperuricemie ontstaan met name bij een eGFR <45 ml/min/1.73m² en dragen bij aan een slechtere prognose voor het beloop van de nierfunctie en het beloop van hart- vaatziekten.

Patiënten met CNS stadium 1 of 2 hebben in het algemeen nog weinig tot geen klachten. Algemene verschijnselen als moeheid, een beperkt uithoudingsvermogen en verminderd algemeen welbevinden kunnen zich al voordoen in stadium 3. De eerste verschijnselen van late complicaties van chronische nierschade in de zin van een gestegen PTH als uiting van een verstoorde calcium- en fosfaathuishouding (Tabel 3) kunnen al worden waargenomen bij een eGFR <60 ml/min/1,73 m² (stadium 3 chronische nierschade)^{40,41}. Bij verdere verslechtering van de nierfunctie (stadium 4) kunnen anemie en stoornissen in het zuur-base evenwicht ontstaan. Bij een eGFR <15 ml/min/1,73 m² (stadium 5) kunnen gastrointestinale klachten op gaan treden en kunnen tekenen van ondervoeding aanwezig zijn. Bij een eGFR <10 ml/min/1,73 m² kunnen bij langzaam ontwikkelde chronische nierschade verschijnselen van overvulling voorkomen, maar ook pericarditis, polyneuropathie, slaapstoornissen en mentale veranderingen.

Deze richtlijnen zijn bedoeld als ondersteuning van de behandeling van patiënten met CNS en een verhoogd risico, maar niet zozeer voor oudere patiënten met alleen een fysiologisch afgenomen GFR. Met nadruk wordt er op gewezen dat niet het stadium van CNS, maar het risico als leidraad wordt genomen voor het opstellen van de adviezen.

Tabel 3: Gevolgen van chronische nierschade stadium 3-5

<p>Cardiovasculaire stoornissen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hypertensie 2. Linkerventrikelhypertrofie 3. Versnelde atherosclerose 4. (Diastolisch) hartfalen <p>Metabole stoornissen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hyperlipidemie 2. Insulineresistentie 3. Metabole acidose 4. Hyperurikemie 5. Hyperhomocysteinemie <p>Sexuele disfunctie</p> <p>Gestoorde calcium-fosfaathuishouding</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Renale osteodystrofie 2. Extra-ossale calcificaties 	<p>Hematologische stoornissen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anemie 2. Verhoogde bloedingsneiging 3. Gestoorde afweer <p>Neurologische stoornissen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Concentratiestoornissen 2. Slaapstoornissen 3. Perifere neuropathie 4. Encefalopathie 5. Jeuk <p>Gastroenterologische stoornissen</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Verminderde eetlust 2. Misselijkheid en braken 3. Ondervoeding
--	---

4. Beleid bij patiënten met chronische nierschade stadium 1 en 2

Stadium 1 en 2 chronische nierschade kennen verschillende uitingsvormen. Bij onderzoek van de urine met behulp van urineteststroken wordt vaak hematurie vastgesteld, die dan bevestigd moet worden door onderzoek van het urinesediment (zie eerder). Indien er alleen sprake is van geïsoleerde microalbuminurie, behoeft geen behandeling te worden gestart. Microalbuminurie is wel een onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire complicaties bij zowel diabetespatiënten⁴² als niet-diabetespatiënten⁴³. Conform de CBO-NHG-richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement⁴⁴ is de aanwezigheid van

microalbuminurie daarom een argument om bij een geschat verhoogd cardiovasculair risico (zie Tabel 4) de keuze te maken om primaire medicamenteuze therapie ter preventie van hart- en vaatziekten te starten met statines of antihypertensiva ⁴⁴. (evidence level B)

Bij aanwezigheid van hypertensie dienen zowel microalbuminurie als een nierfunctie lager dan de bij de leeftijd passende fysiologisch verminderde GFR (zie Figuur 1) te worden aangemerkt als doelorgaanschade, tenzij het tegendeel bewezen is. De aanwezigheid van doelorgaanschade is een behandelcriterium voor hypertensie ^{44;45}.

Proteïnurie voorspelt achteruitgang van nierfunctie, waarbij de nierfunctie sneller verslechtert als de proteïnurie hoger is. Ook geldt dat bij een zelfde mate van proteïnurie het absolute risico op progressie van nierschade hoger is als de GFR lager is ^{46;46-48}. Overigens is inmiddels ook duidelijk geworden dat proteïnurie de kans op het ontwikkelen van cardiovasculaire complicaties sterk vergroot ⁴⁹⁻⁵¹. Geadviseerd wordt dan ook om in geval van proteïnurie altijd proteïnurieverlagende behandeling te starten met het doel verlies van nierfunctie te voorkomen en het cardiovasculaire risico te verlagen (evidence level B). Omdat het risico op progressief nierfunctieverlies bij ontbreken van diabetes mellitus of hypertensie bij patiënten met stadium 1 CNS laag is, kan overwogen worden proteïnurieverlagende behandeling pas te starten indien de proteïnurie >1 gram/24 uur is, tenzij een van deze risicofactoren (=diabetes mellitus of hypertensie) aanwezig is.

Het volledige advies ten aanzien van de keuze van antiproteïnurische medicatie staat geformuleerd in paragraaf 5.2.

Tabel 4: Risico-inschatting voor indicatie behandeling ter vermindering van cardiovasculair risico, afhankelijk van leeftijd, eGFR en albuminurie

4a - Patiënten zonder microalbuminurie

Leeftijd	eGFR ml/min/1,73m ²			
	< 30	30 – 45	45 – 60	> 60
> 75 jaar	HR	–	–	–
65 - 75 jaar	HR	HR	–	–
< 65 jaar	HR	HR	HR	–

4b - Patiënten met microalbuminurie

Leeftijd	eGFR ml/min/1,73m ²			
	< 30	30 – 45	45 – 60	> 60
> 75 jaar	HR	HR	–	–
65 - 75 jaar	HR	HR	HR	–
< 65 jaar	HR	HR	HR	–

HR: hoog risico; –: geen verhoogd risico

5. Beleid bij patiënten met chronische nierschade stadium 3-5

De eGFR neemt af met de leeftijd. Een lage eGFR bij ouderen is dan ook een fysiologisch fenomeen. Inmiddels is ook vastgesteld dat bij ouderen een eGFR <60 ml/min/1,73m² niet een onafhankelijke risicofactor is voor cardiovasculaire complicaties. Daarom heeft de werkgroep gekozen voor een inschatting van het risico op basis van leeftijd, eGFR, het

voórkomen van diabetes of albuminurie. Op grond hiervan is de werkgroep van mening dat op iedere leeftijd bij een eGFR <30 ml/min/1,73m² geldt dat er een verhoogd risico is op nierfunctieverslechtering en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Bij een leeftijd <65 jaar geldt dit verhoogde risico bij een eGFR <60 ml/min/1,73m². Verder is de werkgroep van mening dat voor *alle* leeftijden geldt dat patiënten met stadium 3-5 CNS en diabetes mellitus en/of macroalbuminurie/proteïnurie beschouwd moeten worden als patiënten met een sterk verhoogd risico op nierfunctieverslechtering en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Tenslotte is in Tabel 4 na indeling in leeftijdscategorieën weergegeven of, afhankelijk van eGFR en het wel of niet aanwezig zijn van *microalbuminurie*, er sprake is van een verhoogd risico op cardiovasculaire complicaties, waarbij behandeling met de bedoeling om de cardiovasculaire complicaties te voorkomen moet worden gestart dan wel geïntensiveerd.⁵² In alle gevallen geldt dat bij de interpretatie van de tabel wordt uitgegaan van een adequate bloeddrukbehandeling. Altijd geldt dat de overweging om te behandelen dan wel te verwijzen afhangt van de comorbiditeit (o.a. dementie) en levensverwachting. Zie hoofdstuk 6.

De behandeling van patiënten met chronische nierschade is er dan ook op gericht om verdere nierfunctieverslechtering tegen te gaan en om late complicaties van chronische nierschade, maar met name cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, te voorkomen. (zie Tabel 5). Bij de behandeling gericht op het voorkómen van progressie van nierschade spelen meestal dezelfde factoren een rol als die bij de behandeling gericht op het voorkomen van cardiovasculaire complicaties. Ook al is (medicamenteuze) behandeling van een dergelijke factor niet bewezen nuttig voor het ene, kan dat wel gelden voor het andere.

Tabel 5: Behandeldoelen bij patiënten met chronische nierschade stadium 3-5

Voorkomen van verdere nierfunctie verslechtering

1. Preventie van progressie van nierschade
 - behandeling hoge bloeddruk (RR $<130/80$ mmHg)
 - reductie proteïnurie tot tenminste <1 gr/dag
 - eiwitbeperkt dieet
 - stoppen met roken
 - verminderen overgewicht
2. Preventie van ontstaan van additionele nierschade
 - voorkomen van dehydratie/ondervulling
 - voorkomen van gebruik nefrotoxische medicatie (b.v. NSAID's)
 - voorzichtig gebruik röntgencontrastmiddelen

Voorkomen van late complicaties

3. Preventie cardiovasculaire complicaties
4. Preventie van stoornissen calcium- fosfaathuishouding
 - secundaire hyperparathyreoïdie
 - extraossale calcificaties
 - renale osteodystrofie
5. Preventie van anemie
6. Preventie van metabole acidose
7. Voorkomen uremische klachten

Behandeling van symptomen zoals oedeem

Richtlijn 5.1.1 CNS stadium 3-5: Hypertensie die optreedt bij chronische nierschade dient te worden behandeld om progressie van nierschade tegen te gaan én om het cardiovasculaire risico te verminderen. (evidence level: A)

Richtlijn 5.1.2 CNS stadium 3-5: De streefwaarde en behandeldrempel voor de bloeddruk is <130/80 mmHg. (evidence level: A)

5.1. Bloeddruk

Hypertensie leidt tot snellere verslechtering van de nierfunctie^{53;54} terwijl behandeling van hypertensie de progressie van nierschade vertraagt. Resultaten van recente studies tonen aan dat zelfs binnen normotensieve waarden een lagere bloeddruk gepaard gaat met een minder snelle achteruitgang van de nierfunctie dan een hogere⁵⁵⁻⁵⁸. Het beleid is er dan ook op gericht om een zo laag mogelijke bloeddruk te bereiken zonder dat de patiënt last heeft van bijwerkingen zoals orthostatische hypotensie. Het nut van goede bloeddrukbehandeling is zo groot, dat geadviseerd wordt om te starten met behandeling als bij herhaling de streefwaarde van 130/80 mmHg wordt overschreden^{55;58}. Hierbij dient te worden opgemerkt dat deze gegevens groepsgemiddelden zijn. Gegevens over de mate van bloeddrukdaling en uitkomst ontbreken zodat onduidelijk is of bij patiënten met erg hoge bloeddrukken deze bloeddrukwaarden ook kunnen of moeten worden nagestreefd, of dat dan bij gebruik van 3-4 antihypertensiva in adequate doseringen een bepaalde mate van bloeddrukdaling voldoende is om een vergelijkbaar effect te behalen. Verder dient te worden opgemerkt dat bij patiënten met coronairlijden of een sterk verhoogd risico hierop de diastolische bloeddruk niet onder de 70 mmHg moet worden gebracht, omdat dan bij deze patiënten het risico op cardiovasculaire complicaties weer toeneemt⁵⁹⁻⁶¹.

Niet-farmacologische behandeling. In de normale populatie is een hogere zoutinname niet alleen geassocieerd met meer voorkomen van microalbuminurie^{62;63} en een grotere kans op hartfalen⁶⁴, vooral als er ook overgewicht is, maar ook met een hogere mortaliteit⁶⁵. Bij patiënten met essentiële hypertensie is aangetoond dat natriumbeperking in het dieet bloeddrukverlagend werkt⁶⁶⁻⁶⁸ en reductie van cardiovasculaire complicaties geeft⁶⁶⁻⁶⁸. Op grond van deze gegevens én het gegeven dat schade aan het nierparenchym aanleiding geeft tot natriumretentie, hoort als niet-farmacologische behandeling van hypertensie bij nierschade een natriumbeperking in het dieet van 2000 mg (= 5 gr zout) per dag te worden ingesteld. Daarnaast dient aandacht te worden besteed aan reductie van eventueel overgewicht en eventueel overmatig alcoholgebruik, maar ook aan voldoende lichamelijke inspanning. Deze levensstijlmaatregelen zijn doorgaans bij patiënten met nierschade ontoereikend om een bloeddruk <130/80 mmHg te bereiken.

Farmacologische behandeling. Omdat een geactiveerd renine-angiotensine systeem bijdraagt aan hypertensie bij patiënten met chronische nierschade, neemt blokkade van het renine-angiotensine systeem m.b.v. ‘Angiotensin Converting Enzyme’ (ACE)-remmers en/of angiotensine II receptor blokkers (ARB) een centrale plaats in bij de behandeling van hoge bloeddruk bij deze patiënten en zijn het de middelen van voorkeur in geval van proteïnurie (zie richtlijn 4.2). Hierbij dient te worden opgemerkt dat na starten van een ACE-remmer meestal een lichte daling van de creatinineklaring dan wel stijging van het serumcreatinine kan worden waargenomen⁶⁹. Het berust op een fysiologische intrarenale hemodynamische aanpassing. De initiële daling van de nierfunctie gaat daarna gepaard met een minder snelle achteruitgang van de nierfunctie⁶⁹. Omdat bij chronische nierschade een verlies van renale autoregulatie optreedt, kan bloeddrukverlaging met elk antihypertensivum maar vooral met blokkers van het RAAS-systeem gepaard gaan met achteruitgang van de GFR. Een sterke stijging van het serumcreatininegehalte wordt met name gezien bij patiënten met een significante dubbelzijdige nierarteriestenose. Daarom moet 3-5 dagen na starten van een ACE-remmer of ARB de nierfunctie en het serumkaliumgehalte worden gecontroleerd bij

patiënten met atherosclerose, omdat vooral bij hen een verhoogd risico op verslechtering van de creatinineklaring bestaat. Het is bekend dat een stijging van het serumcreatinine $< 20\%$ het bestaan van een dubbelzijdige stenose vrijwel uitsluit. Daarentegen moet men bij patiënten, die bekend zijn met atherosclerotisch vaatlijden of zeer hoge bloeddrukken, denken aan het bestaan van een nierarteriestenose als na starten van een ACE-remmer of ARB het serumcreatininegehalte met meer dan 20% stijgt. Bij patiënten met chronische nierschade stadium 3-5 die niet bekend zijn met vaatlijden kan een stijging van 30% van het serumcreatininegehalte worden geaccepteerd⁷⁰.

In geval van bijwerking van ACE-remmers (m.n. kriebelhoest) dienen ARBs te worden gebruikt. Bij onvoldoende respons op een ACE-remmer of ARB dienen deze middelen als eerste te worden gecombineerd met een thiazidediureticum, omdat is aangetoond dat natriumdepletie de werking van deze middelen versterkt en, andersom, dat gebruik van te veel zout de werking van deze middelen grotendeels antagoneert^{69;71-73}. Bij de meeste patiënten blijkt behandeling met een combinatie van bloeddrukverlagende middelen noodzakelijk te zijn om de streefbloeddruk te bereiken.

Hoewel gerandomiseerde onderzoeken naar het effect van antihypertensieve behandeling op cardiovasculaire uitkomst ontbreken bij patiënten met chronische nierschade, laten secundaire analyses van een aantal hypertensietrials duidelijk zien dat behandeling van hypertensie ook bij patiënten met chronische nierschade tot afname van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit leidt⁷⁴. Recent werd aangetoond dat ook bij hypertensieve patiënten ouder dan 80 jaar, antihypertensieve behandeling tot afname van cardiovasculaire complicaties leidt,⁷⁵ zodat ook bij patiënten boven 80 jaar behandeling van hoge bloeddruk geïndiceerd is.

Richtlijn 5.2.1 CNS stadium 3-5: Bij proteïnurie >1 gr/24 uur dient behandeling er op gericht te zijn de proteïnurie onder 1 gr/24 uur te laten dalen om progressie van nierschade tegen te gaan. (evidence level: A)

Richtlijn 5.2.2 CNS stadium 3-5: ACE-remmers of AII-receptor blokkers (ARBs) zijn middelen van eerste keuze bij proteïnurie >1 gr/24 uur. (evidence level A)

Richtlijn 5.2.3 CNS stadium 3-5: Wanneer bij behandeling met een ACE-remmer of ARB de proteïnurie niet onder 1 gr/24 uur daalt, dient als eerste een diureticum te worden toegevoegd. (evidence level: B)

Richtlijn 5.2.4 CNS stadium 3-5: Combinatietherapie van een ACE-remmer met een ARB dient terughoudend te worden toegepast. (evidence level: A)

Richtlijn 5.2.5 CNS stadium 3-5: Bij persisterende proteïnurie >1 gr/24 uur tijdens behandeling met ACE-remmers of AII-receptor blokkers (ARBs) in combinatie met een diureticum, dient behandeling te worden uitgebreid met een aldosteronantagonist om de proteïnurie te verminderen tenzij er hyperkaliëmie $>5,5$ mmol/l bestaat. (evidence level: B)

5.2. Proteïnurie

Proteïnurie is een onafhankelijke risicofactor voor progressie van nierschade⁷⁶. 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^{54;57;77}. De combinatie van hypertensie en proteïnurie blijkt de belangrijkste prognostische factor voor snelle progressie naar terminale nierinsufficiëntie. Ook is aangetoond dat naarmate door ingestelde behandeling proteïnurie meer daalt de snelheid van achteruitgang van GFR beter wordt tegengegaan^{69;78}.

Bij eenzelfde mate van bloeddrukdaling hebben ACE-remmers en ARBs een sterkere antiproteïnurische werking dan andere antihypertensiva⁷⁹. 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^{54;80;81}. 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^{57;72;82;83} 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 chronische nierschade of proteïnurie of diabetes mellitus wordt aangehouden zowel door de Amerikaanse⁵⁵ als de Europese hypertensierichtlijnen⁵⁸. Daarbij is de werkgroep wel van mening dat er naar een zo laag mogelijke proteïnurie moet worden gestreefd (<0,5 gram/dag), waarbij de haalbaarheid hiervan individueel bepaald moet worden, bijvoorbeeld afhankelijk van de door de patiënt gebruikte hoeveelheid en dosis antihypertensiva.

Indien behandeling met een ACE-remmer de proteïnurie onvoldoende doet dalen, dient als eerste een thiazidediureticum te worden toegevoegd. Dit omdat is aangetoond dat combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum het antiproteïnurische effect versterkt⁷¹. Daarbij kan nog worden opgemerkt dat is aangetoond dat bij een creatinineklaring <40 ml/min thiazidediuretica nog werkzaam zijn, hoewel daar soms hogere doseringen voor nodig zijn⁸⁴⁻⁸⁶. In een aantal studies is aangetoond dat bij ophogen van de dosis ACE-remmer of ARB ont koppeling van het antihypertensieve en antiproteïnurische effect optreedt. Dit betekent dat bij hogere doseringen van deze middelen de bloeddruk nauwelijks verder wordt verlaagd, maar de proteïnurie nog wel verder afneemt⁸⁷. Derhalve moeten deze middelen tot de maximaal toegestane dosering worden opgehoogd als de proteïnurie onvoldoende daalt. Recent is aangetoond dat combinatie van ACE-remmers en ARBs tot verdere verlaging van de proteïnurie kan leiden, terwijl het risico op hyperkaliëmie gering is⁸⁸. Hoewel in een Japanse studie⁸⁹ is aangetoond dat een dergelijke combinatietherapie ook tot minder snelle achteruitgang van de nierfunctie leidt dan bij afzonderlijke toediening van deze middelen, is in een recent ingezonden brief⁹⁰ zoveel statistische inconsistentie van deze studie aangetoond dat geadviseerd wordt de data van deze studie te negeren totdat meer informatie aangaande de studiedata is verstrekt. De ONTARGET-studie⁹¹ heeft bovendien getoond dat combinatietherapie van een ARB en een ACE-remmer weliswaar tot de grootste verlaging van proteïnurie leidde, maar dat de achteruitgang van de nierfunctie en het aantal patiënten dat in dialyse moest worden genomen, groter was dan in de groepen die met de ARB of de ACE-remmer alleen werden behandeld. Waarschijnlijk werd dit verschil mede veroorzaakt door een lagere bloeddruk in de met combinatietherapie behandelde patiënten. De langzaamste achteruitgang van de GFR werd gezien in de groep die alleen met een ACE-remmer werd behandeld. Omdat in deze studie grote patiëntaantallen werden behandeld, lijkt het raadzaam terughoudend te zijn met combinatietherapie van een ACE-remmer en een ARB. Temeer daar in deze studie tevens werd aangetoond dat er bij combinatietherapie van ACE-remmer en ARB geen verschil was in cardiovasculaire uitkomst vergeleken met wanneer de middelen afzonderlijk werden gegeven, maar dat combinatietherapie wel gepaard ging met meer bijwerkingen⁹².

In een aantal studies bij patiënten met diabetische nefropathie maar ook bij niet-diabetische patiënten met chronische nierschade is aangetoond dat het toevoegen van een aldosteronantagonist aan een behandelregime met ACE-remmers en/of ARBs naast een verdere verlaging van de bloeddruk ook een verdere afname geeft van proteïnurie⁹³⁻¹⁰¹. 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^{100;100}. Bianchi *et al*⁹⁹ bereikten in een prospectieve, openlabel studie in een groep patiënten met chronische

nierschade 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. Verder leidde toevoegen van spironolacton aan ACE-remming ook tot aanwijzingen voor cardioprotectie bij hypertensieve type 2 diabetische patiënten⁹⁴. In het algemeen leidt behandeling met een aldosteronantagonist tot een lichte stijging van het serumkaliumgehalte en in een deel van de patiënten moet de behandeling worden gestaakt vanwege hyperkaliëmie⁹³⁻¹⁰¹.

Richtlijn 5.3: Patiënten met chronische nierschade die roken moeten dringend worden geadviseerd te stoppen met roken om progressie van nierschade tegen te gaan en om het cardiovasculaire risico te beperken. (evidence level: A)

5.3. Roken

Als eerste werd bij patiënten met type 2 diabetes mellitus en nefropathie aangetoond dat bij patiënten die rookten de nierfunctie sneller achteruit ging dan bij niet-rokers¹⁰²⁻¹⁰⁵. In tweede instantie werd dit ook aangetoond bij patiënten met type 1 diabetes mellitus¹⁰⁴, patiënten met essentiële hypertensie¹⁰⁶ en patiënten met primaire nierziekten^{107;108}. Vervolgens werd aangetoond dat stoppen met roken tot een minder snelle achteruitgang van de nierfunctie leidt^{103;105;107}. Verder is in een aantal recente cohortstudies naar voren gekomen dat roken het risico op het ontwikkelen van chronische nierschade¹⁰⁹⁻¹¹¹ en proteïnurie^{111;112} vergroot. Op grond van deze gegevens moeten, ook met het doel de progressie van de nierschade tegen te gaan, patiënten met chronische nierschade dringend worden geadviseerd het roken te staken.

Er is opvallend weinig bekend over de relatie tussen roken en cardiovasculaire complicaties bij patiënten met nierschade. Wel is bij patiënten die starten met dialyse roken geassocieerd met het ontstaan van hartfalen, perifere vaatziekte en mortaliteit¹¹³. Ter reductie van het cardiovasculaire risico dienen patiënten met chronische nierschade dringend te worden geadviseerd het roken te staken¹¹⁴.

Richtlijn 5.4: Overgewicht, met name adipositas, vergroot de kans op het ontwikkelen van chronische nierschade en cardiovasculaire complicaties. Patiënten met overgewicht en chronische nierschade moeten worden geadviseerd gewichtsreductie na te streven. (evidence level: B)

5.4. Overgewicht

Epidemiologisch onderzoek van de laatste tijd heeft duidelijk gemaakt dat bij toenemende 'body mass index' vaker eindstadium nierfalen voorkomt¹¹⁵⁻¹¹⁷, vooral in geval van adipositas¹¹⁶⁻¹¹⁸. In een multiële regressieanalyse bleef overgewicht onafhankelijk geassocieerd met een vergrote kans op het ontwikkelen van eindstadium nierfalen¹¹⁷. Tozawa *et al.*¹¹² toonden aan dat overgewicht een onafhankelijke risicofactor was voor het ontwikkelen van proteïnurie. Ook Bonnet *et al.*¹¹⁹ toonden bij patiënten met IgA-nefropathie aan dat overgewicht een onafhankelijke risicofactor was voor het ontwikkelen van chronische nierschade. Verder is ook aangetoond dat patiënten na unilaterale nefrectomie en overgewicht proteïnurie kunnen ontwikkelen ten gevolge van secundaire focale segmentale glomerulosclerose¹²⁰. Hoewel prospectieve gegevens ontbreken, kan worden geconcludeerd dat overgewicht de kans op het ontwikkelen van chronische nierschade en eindstadium

nierfalen vergroot. Studies waarin is aangetoond dat reductie van overgewicht ook tot minder snelle achteruitgang van de nierfunctie leidt, ontbreken echter. Wel is aangetoond dat in een groep obese patiënten met diabetische en niet-diabetische nefropathie gewichtsreductie door dieet gepaard ging met een afname van ruim 30% van de proteïnurie¹²¹. In de groep waarbij het gewicht afnam, bleef de nierfunctie afgemeten aan serumcreatininegehalte en geschatte GFR stabiel, maar de nierfunctie verslechterde significant in de groep waarbij het gewicht niet veranderde¹²¹. Ook is aangetoond dat 12 maanden na gastroplastiek gewichtsreductie leidde tot afname van albuminurie en hyperfiltratie¹²². Derhalve dienen patiënten met chronische nierschade en overgewicht te worden geadviseerd gewichtsreductie na te streven om te trachten de achteruitgang van de nierfunctie tegen te gaan.

Vanwege het algemene gegeven dat overgewicht het cardiovasculaire risico vergroot, wordt geadviseerd bij overgewicht of adipositas en chronische nierschade stadium 3-5 gewichtsreductie na te streven conform de adviezen voor secundaire preventie^{44;123}.

Richtlijn 5.5 CNS stadium 3-5: Patiënten met een verhoogd risico dienen te worden behandeld met een statine ter preventie van cardiovasculaire complicaties. (evidence level: B) Er is onvoldoende bewijs dat het geven van statines nuttig is ter preventie van progressie van nierfunctieverlies.

5.5. Lipiden

Chronische nierschade per se wordt gekenmerkt door hogere spiegels van triglyceriden en lipoproteïne-a, niet die van cholesterol. Verhoogde cholesterol- en triglyceridenspiegels komen voor bij ernstige proteïnurie. Bij veel andere patiënten zijn verhoogde lipidenspiegels gevolg van genetische factoren en dieetfactoren. Er zijn geen gerandomiseerde studies naar het effect van lipidenverlagende therapie op cardiovasculaire eindpunten bij patiënten met chronische nierschade¹²⁴, maar wel observaties uit cohortstudies. In een post-hoc analyse van de CARE studie werd in de patiënten met een matige nierschade (creatinineklaring < 75 ml/min, gemiddeld 61 ml/min) na 5 jaar follow-up een significante afname gevonden van myocardinfarct, revascularisatie en cardiaal overlijden, maar niet van totaal overlijden¹²⁵. In de ALERT studie werd het effect van fluvastatine bij niertransplantatiepatiënten (serumcreatinine gemiddeld 145 µmol/l) beoordeeld¹²⁶. Na 5 jaar follow-up was er geen significant effect op het gecombineerde eindpunt van cardiale dood, hartinfarct of revascularisatie. Wel was er een significante reductie van de afzonderlijke eindpunten cardiale dood en niet-fataal myocardinfarct. In een subanalyse van de Heart Protection Study bleek het effect van simvastatine bij patiënten met serumcreatinine 110 – 200 µmol/l even gunstig als bij patiënten met normale nierfunctie¹²⁷. In een recente meta-analyse werd gevonden dat behandeling met statines bij patiënten in alle stadia van CNS tot afname van cardiovasculaire complicaties leidde.¹²⁸ Gebleken is dat bij patiënten met chronische nierschade cholesterolverlaging met een statine het cardiovasculaire risico ongeveer in dezelfde mate verlaagt als bij niet-renale populaties. De werkgroep adviseert derhalve om alle patiënten met chronische nierschade stadium 3-5 en een hoog risico (zie pagina 12 en Tabel 4) te behandelen met een statine.

Bij dialysepatiënten met type 2 diabetes mellitus werd aangetoond dat behandeling met atorvastatine geen effect had op de cardiovasculaire complicaties¹²⁹. Of behandeling met een statine bij dialysepatiënten toegevoegde waarde heeft is dus nog onzeker en de resultaten van nu lopende grote trials moeten worden afgewacht om hier een definitief oordeel over te kunnen vormen. Toch lijkt bij degenen met reeds aanwezige cardiovasculaire problematiek en een LDL >2,5 mmol/l er geen reden te zijn om af te wijken van bestaande consensusadviezen.

In een aantal meta-analyses is aangetoond dat behandeling met een statine slechts een

gering effect heeft op het beloop van de nierfunctie^{128;130;131}. Weliswaar werd in een prospectief gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie aangetoond dat behandeling bij patiënten met chronische nierschade met een statine tot afname van de proteïnurie en een minder snelle achteruitgang van de creatinineklaring leidde¹³², maar dat kon in een aantal andere studies bij patiënten met chronische nierschade^{133;134}, diabetes mellitus^{135;136} of na een niertransplantatie¹³⁷ niet worden gevonden. Wel lijkt behandeling met een statine microalbuminurie te verlagen¹³⁴. Verder is in post-hoc analyses van een drietal gerandomiseerde prospectieve cardiovasculaire studies aangetoond dat behandeling met een statine bij patiënten met stadium 3 chronische nierschade slechts tot een zeer gering verschil in achteruitgang van de nierfunctie leidt^{127;138;139}. Al met al kan men concluderen dat behandeling met statines nauwelijks effect heeft op het beloop van de nierfunctie bij patiënten met chronische nierschade en derhalve momenteel niet hoeft te worden gegeven met het doel de nierfunctie te vertragen.

In het bijzonder bij patiënten met stadium 3 of hoger chronische nierschade dient voorzichtigheid te worden betracht bij dosisvermeerdering van statines en dient gecontroleerd te worden op eventuele lever- of spiertoxiciteit. Bij deze stadia van nierschade dienen fibraten zeer terughoudend te worden gebruikt¹⁴⁰⁻¹⁴². In mildere stadia van chronische nierschade (GFR > 30 ml/min) lijkt gemfibrozil veilig te kunnen worden gegeven en secundaire preventie van cardiovasculaire complicaties te bewerkstelligen¹⁴².

Richtlijn 5.6 CNS stadium 3-5: Behandeling met acetylsalicylzuur (80-100 mg) is alleen geïndiceerd bij patiënten met CNS en een cardiovasculaire complicatie. (evidence level: B)

5.6. Acetylsalicylzuur

Over het nut van acetylsalicylzuur zijn bij patiënten met chronische nierschade slechts beperkt gegevens beschikbaar. In een aantal artikelen is aangetoond dat na een myocardinfarct aan patiënten met chronische nierschade minder vaak acetylsalicylzuur wordt voorgeschreven dan aan patiënten zonder chronische nierschade¹⁴³⁻¹⁴⁵. Wel is aangetoond dat patiënten met chronische nierschade eenzelfde voordeel van deze behandeling hebben als patiënten zonder chronische nierschade^{144;145}. Verder is aangetoond dat wanneer patiënten met chronische nierschade die cardiopulmonale bypasschirurgie moeten ondergaan tot het moment van operatie acetylsalicylzuur gebruiken, zij postoperatief minder vaak verslechtering van hun nierfunctie hebben¹⁴⁶. Ook is aangetoond dat patiënten met chronische nierschade die met acetylsalicylzuur werden behandeld niet vaker een grote bloedingcomplicatie hadden dan patiënten zonder nierschade¹⁴⁷. In een kleine groep patiënten met type 1 diabetes mellitus had kortdurende behandeling met acetylsalicylzuur geen invloed op de GFR¹⁴⁸. Geconcludeerd kan dan ook worden dat patiënten met chronische nierschade als secundaire preventie ook met acetylsalicylzuur moeten en kunnen worden behandeld. In een recente Japanse publicatie¹⁴⁹ werd aangetoond dat behandeling met acetylsalicylzuur bij patiënten met ongecompliceerde diabetes mellitus niet tot verlaging van cardiovasculaire complicaties leidde. In een andere recente studie bleek behandeling met acetylsalicylzuur in patiënten met diabetes mellitus en asymptomatisch vaatlijden geen vermindering van cardiovasculaire complicaties en mortaliteit te geven¹⁵⁰. Derhalve adviseert de werkgroep om patiënten met stadium 3-5 CNS zonder cardiovasculaire complicaties niet als primaire preventie te behandelen met acetylsalicylzuur (evidence level: Opinion).

Richtlijn 5.7 CNS stadium 3-5: Bij patiënten met chronische nierschade is er geen indicatie voor behandeling met homocysteïne-verlagende therapie. (evidence level: A)

5.7. Hyperhomocysteinemie

Bij dalende GFR stijgt de serumhomocysteïnespiegel. Recent werd in een tweetal cohortstudies in patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico aangetoond dat behandeling van hyperhomocysteinemie niet tot afname van het cardiovasculaire risico leidde, zodat de bijdragende waarde van hyperhomocysteinemie aan de cardiovasculaire morbiditeit niet noemenswaardig is ^{151;152}. Ook bij patiënten met stadium 4 en 5 CNS werd recent in een gerandomiseerde studie aangetoond dat homocysteïneverlaging niet tot reductie van cardiovasculaire complicaties leidde ¹⁵³. Op grond van deze bevindingen kan geconcludeerd worden dat er momenteel geen indicatie lijkt te bestaan voor homocysteïneverlagende therapie.

Richtlijn 5.8.1 CNS stadium 3-5: Een eiwitbeperkt dieet van 0,8 gr eiwit/kg ideaal lichaamsgewicht wordt geadviseerd ter preventie van progressie van nierschade (evidence level: A), vooral bij jongere patiënten met een levensverwachting > 5-10 jaar. (evidence level: Opinion)

Richtlijn 5.8.2 CNS stadium 3-5: Een eiwitbeperkt dieet dient onder begeleiding van een diëtist te worden gehouden om zorg te dragen voor voldoende energie-intake en het voorkomen van ondervoeding. (evidence level: Opinion)

Richtlijn 5.8.3 CNS stadium 3-5: Een eiwitbeperkt dieet vermindert de fosfaatbelasting waardoor bij stadium 3-5 chronische nierschade de calcium-fosfaathuishouding beter onder controle blijft. (evidence level: Opinion)

5.8. Eiwitbeperkt dieet

In verschillende gerandomiseerde studies is aangetoond dat eiwitbeperking een beperkt gunstig effect heeft op de progressie van nierschade ¹⁵⁴⁻¹⁵⁷, hoewel dit mogelijk niet voor alle nierziekten geldt zoals bijvoorbeeld cystenieren. Wel is een gunstig effect aangetoond bij patiënten met diabetische nefropathie, hoewel het slechts studies met kleine patiëntenaantallen betreft ¹⁵⁸. In een tweetal meta-analyses is het gunstige effect van eiwitbeperking bij chronische nierschade, inclusief diabetische nefropathie, bevestigd ^{159;160}. Hoewel studies ontbreken waarin is onderzocht of bij gebruik van ACE-remmers of ARBs een eiwitbeperkt dieet nog een toegevoegde waarde heeft om de progressie van nierschade te vertragen, leidt combinatie van een eiwitbeperkt dieet met een ACE-remmer wel tot additionele afname van de proteïnurie ¹⁶¹. De werkgroep beveelt eiwitbeperking daarom aan voor patiënten met een hoog risico op progressief nierfunctieverlies. In de praktijk zijn dit patiënten met proteïnurie. Om met behulp van eiwitbeperking te trachten progressie te vertragen dient een dieet met een eiwitbeperking van 0,8 g eiwit/kg ideaal lichaamsgewicht te worden voorgeschreven, waarbij vooral nuttigen van rood vlees moet worden beperkt. Omdat het bereikte gunstige effect pas na jaren wordt gezien, is het raadzaam eiwitbeperking alleen te gebruiken bij patiënten met een levens- en behandelverwachting >5-10 jaar. Het dieet dient onder begeleiding van een diëtist(e) te worden gehouden, die zorg draagt voor een dieet met voldoende energie-intake. Dit om te voorkomen dat patiënten ondervoed raken, wat in verband wordt gebracht met een hogere mortaliteit bij eindstadium nierfalen ¹⁶²⁻¹⁶⁶. In de praktijk blijkt ondervoeding bij een goede dieetbegeleiding mee te vallen.

Een bijkomend belangrijk voordeel van eiwitbeperking is een afname van de fosfaatbelasting ¹⁶⁷⁻¹⁶⁹. Dit is belangrijk voor een goede controle van de calcium-fosfaathuishouding bij ernstige nierschade wat vooral ook van belang is voor het terugdringen van extra-ossale (vaat)calcificaties en hiermee te trachten cardiovasculaire complicaties te

reduceren (zie verder).

Richtlijn 5.9.1 CNS stadium 3-5: Bij patiënten met chronische nierschade dient additionele nierschade te worden voorkomen. (evidence level: A)

Richtlijn 5.9.2 CNS stadium 3-5: Ondervulling en dehydratie moeten worden voorkomen. (evidence level: A)

Richtlijn 5.9.3 CNS stadium 3-5: Nefrotoxische medicamenten moeten zo mogelijk worden vermeden. (evidence level: A)

Richtlijn 5.9.4 CNS stadium 3-5: Zo mogelijk moeten specifieke maatregelen worden genomen bij gebruik van röntgencontrastmiddelen. (evidence level: A)

Richtlijn 5.9.5 CNS stadium 3-5: In stadium 4 en 5 chronische nierschade is gebruik van lineaire gadoliniumchelaten absoluut gecontra-indiceerd wegens hoog risico op ontstaan van nefrogene systemische fibrose. (evidence level: B). Cyclische gadoliniumchelaten kunnen na voldoende afweging van de risico's eventueel wel worden gebruikt.

5.9. Voorkomen additionele nierschade

Er zijn een aantal omstandigheden waarbij risico bestaat op een acute verslechtering van een reeds bestaande chronische nierfunctiestoornis. Belangrijk zijn in deze: dehydratie en ondervulling, gebruik van bepaalde medicamenten of toxische stoffen zoals röntgencontrastmiddelen. Wanneer de ernst van de nierfunctiestoornis tijdig wordt onderkend en men zich rekenschap geeft van de aanwezigheid van een potentieel schadelijke factor, kunnen voorzorgsmaatregelen worden genomen dan wel kan door adequate behandeling additionele nierschade worden voorkomen/geminimaliseerd. Bij ondervulling moet het circulerend volume vlot worden gecorrigeerd. Medicamenten die nierschade kunnen veroorzaken, moeten zo veel mogelijk worden vermeden. Van andere dient de dosis te worden aangepast aan de mate van nierfunctiestoornis.

Omdat contrastnefropathie op korte maar ook op lange termijn geassocieerd is met een hogere mortaliteit¹⁷⁰, dient het ontstaan van contrastnefropathie zo mogelijk te worden voorkomen. Wanneer invasieve diagnostiek met röntgencontrasttoediening nodig is, moeten hoogosmolare contrastmiddelen worden vermeden en moet een zo laag mogelijke dosering van het contrastmiddel worden gebruikt. Risico van nierschade door röntgencontrast bestaat vooral indien de geschatte GFR <60 ml/min/1,73 m² is, bij diabetes met vaatlijden, bij patiënten met M. Kahler, in geval van volumedepletie en bij gebruik van NSAID's. In de CBO-richtlijn "Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen"¹⁷¹ wordt geadviseerd om patiënten met een geschatte GFR van <60 ml/min en diabetes mellitus of met een geschatte GFR <60 ml/min en twee cardiovasculaire complicaties als hoogrisicopatiënten te beschouwen. Ook alle patiënten met een geschatte GFR <45 ml/min moeten als hoogrisicopatiënt worden beschouwd. Deze hoogrisicopatiënten dienen 24 uur voor de ingreep diuretica en NSAID's te staken. Pre- en posthydratie met NaCl 0,9% (voor een patiënt van 70 kg 1000 ml voor en na de ingreep; of 1 ml/kg/uur gedurende 12 uur vóór tot 12 uur na het onderzoek) is geïndiceerd¹⁷¹. Toedienen van mannitol, furosemide of dopamine heeft geen voordelige werking¹⁷², terwijl acute hemodialyse ter preventie van verdere nierschade zelfs schadelijk kan zijn¹⁷³. De bevindingen met N-acetylcysteïne zijn uitgebreid samengevat in de CBO-richtlijn¹⁷¹ waarbij de opstellers van de richtlijn tot de conclusie komen dat er onvoldoende bewijs is voor een preventief effect van N-acetylcysteïne op het ontwikkelen van contrastnefropathie. Indien preventieve behandeling met N-acetylcysteïne toch gewenst wordt, moet op de dag van en de dag na het onderzoek behandeld worden met 2 x 600 mg N-acetylcysteïne. De recente waarneming dat hemofiltratie voor en na het geven van radiocontrast minder stijging van serumcreatinine veroorzaakte en minder acute hemodialyses

verge ¹⁷⁴, dient bevestigd te worden in andere studies alvorens toe te passen.

Recent is duidelijk geworden dat contrastonderzoek met gadolinium bij dialysepatiënten, maar ook bij patiënten met ernstige nierschade, geassocieerd is met een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van een sclerodermie-achtig beeld, met een hoog overlijdensrisico ^{175;176}. Dit ziektebeeld wordt nefrogene systemische fibrose genoemd ¹⁷⁷ en wordt vooral waargenomen bij de 'lineaire'gadoliniumchelaten, terwijl over het gebruik van cyclische gadoliniumchelaten minder bekend is. Vooral patiënten met stadium 5 chronische nierschade en dialysepatiënten zijn 'at risk', maar het komt ook voor bij patiënten met stadium 4 chronische nierschade ¹⁷⁷. Deze bevindingen hebben er toe geleid dat 'lineaire'gadoliniumchelaten niet gebruikt moeten worden bij stadia 4 en 5 (= eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ¹⁷⁸. Bij een eGFR <30 ml/min/1,73 m² kunnen cyclische gadoliniumchelaten met voorzichtigheid worden gebruikt, waarbij het belang van het onderzoek moet worden afgewogen tegen het risico van alternatief onderzoek met jodiumhoudend röntgencontrast, het risico van starten met hemodialyse (met o.a. gebruik van intraveneuze katheters) ¹⁷⁸. Bij dialysepatiënten zonder restdiurese wordt gebruik van jodiumhoudend röntgencontrast geadviseerd in plaats van gadoliniumchelaten. Bij dialysepatiënten dient na gebruik van gadolinium binnen 3 uur na het onderzoek hemodialyse te worden verricht wat binnen 24 uur dient te worden herhaald. In totaal moet minimaal 9 uur hemodialyse worden uitgevoerd binnen 72 uur ¹⁷⁸. Bij patiënten met stadium 4 of 5 CNS die nog niet dialyseren, moet na contrastonderzoek met gadolinium geen hemodialyse worden uitgevoerd met het doel om gadolinium te verwijderen, omdat de kans op het krijgen van nefrogene systemische fibrose niet opweegt tegen de risico's van acute hemodialyse ¹⁷⁸.

Voorts kunnen medicamenten of hun metabolieten tot nierfunctieverslechtering aanleiding geven dan wel bij chronische nierschade tot versterkte effecten leiden (zie Bijlage 3). Opgemerkt dient te worden dat de met de MDRD geschatte eGFR niet gebruikt moet worden in programma's voor dosisaanpassingen, omdat de voor deze programma's gebruikte creatinineklaring gebaseerd is op ml/min uitslagen en niet op uitslagen gebaseerd op ml/min/1,73 m². Hoewel in het algemeen gebruik van de MDRD eGFR geen grote problemen zal geven, kunnen dan bij sterk afwijkende lichaamssamenstelling onjuiste doseringsadviezen worden gegeven.

Richtlijn 5.10 CNS stadium 3-5: Bij patiënten met chronische nierschade en renale anemie moet een serumhemoglobinegehalte van 6,8 – 7,4 mmol/l worden nagestreefd. (evidence level: A)

5.10. Anemie

Hoewel bij de meerderheid van patiënten met chronische nierschade anemie optreedt als gevolg van erythropoëtinedeficiëntie, moeten andere oorzaken van anemie worden uitgesloten. Anemie leidt tot een geringere kwaliteit van leven. Recent werd bovendien aangetoond dat in patiënten met chronische nierschade en anemie het risico om opgenomen te worden met een acuut myocardinfarct 2-5 maal verhoogd is en dat ook het risico op hartfalen is toegenomen ¹⁷⁹.

Behandeling van renale anemie vindt plaats met subcutane toediening van erythropoëtine stimulerende agentia (ESA's: epoëtine- α , epoëtine- β of darbepoetin alfa). Daarbij moet zorg worden gedragen voor een goede ijzersuppletie (transferrinesaturatie >0,20 en serumferritine 100-500 μ g/l). Om late complicaties van anemie te voorkomen, moet een Hb van >6,8 mmol/l (Hct > .33) worden nagestreefd. Recent werd aangetoond dat bij patiënten met stadium 3 en 4 chronische nierschade normalisatie van het hemoglobinegehalte door behandeling met ESA's niet tot afname van cardiovasculaire complicaties leidde ¹⁸⁰ of zelfs tot een toename daarvan

¹⁸¹. Dit was eerder ook al gevonden bij diabetische hemodialysepatiënten ¹⁸². Derhalve kan dan ook het advies, zoals vermeld wordt in de Amerikaanse en Europese richtlijnen ^{183;184}, gehandhaafd blijven om het Hb niet boven de 7,4 mmol/l te laten stijgen tijdens behandeling met erytropoësestimulerende middelen en te streven naar een Hb van 6,8-7,4 mmol/l. Met de huidige beschikbare middelen zijn toedieningregimes met subcutane injecties eens per 2-4 weken mogelijk.

Richtlijn 5.11.1 CNS stadium 3-5: Ter preventie van renale osteodystrofie en cardiovasculaire complicaties moet de calcium-fosfaathuishouding goed worden gereguleerd. (evidence level: A)

Richtlijn 5.11.2 CNS stadium 3-5: Er moet naar worden gestreefd het serumfosfaatgehalte <1,49 mmol/l te houden. (evidence level: B)

Richtlijn 5.11.3 CNS stadium 3-5: Er moet naar worden gestreefd het serumcalciumgehalte <2,54 mmol/l te houden. (evidence level: B)

Richtlijn 5.11.4 CNS stadium 3-5: Ter voorkoming van extra-ossale calciumfosfaatneerslagen dient niet meer dan 2000 mg elementair calcium per dag te worden gegeven. (evidence level: B)

Richtlijn 5.11.5 CNS stadium 3-5: Bij GFR <60 ml/min moeten patiënten (actief) vitamine D krijgen als het PTH verhoogd is. (evidence level: B)

5.11. Calcium, fosfaat en parathormoon

In de calcium-fosfaathuishouding speelt de nier op verschillende manieren een belangrijke rol. Vitamine D₃ (colecalfiferol) komt in het lichaam door omzetting in de huid van provitamine D₃ in vitamine D₃ en door opname in de darm uit voedsel. In de lever wordt vitamine D₃ omgezet in 25-OH vitamine D₃ (calcidiol) waarna dat in de nieren wordt omgezet in zijn actieve vorm (1,25-dihydroxy vitamine D₃ of calcitriol). Onder invloed van actief vitamine D₃ wordt in de darm calcium opgenomen. Als bij nierschade door afname van actief vitamine D₃ het serumcalciumgehalte daalt, is dit een stimulans voor de bijnierschilddrievelingen om het parathormoon (PTH) uit te scheiden. Ook leidt afname van actief vitamine D₃ tot minder activatie van de vitamine D-receptor o.a. van de bijnierschilddrievelingen waardoor meer PTH wordt gemaakt (activatie van de vitamine D-receptor remt de aanmaak van PTH). Op zijn beurt stimuleert PTH enerzijds de osteoclasten in het bot, waardoor calcium en fosfaat uit het bot worden gemobiliseerd met als netto resultaat een normaal serumcalcium- en fosfaatgehalte, maar ten koste van een verhoogd serum PTH-gehalte. Anderzijds bevordert PTH in de nier de tubulaire uitscheiding van fosfaat. Al in een vroeg stadium van nierschade kan de omzetting van vitamine D₃ in zijn actieve vorm verminderen. Daardoor kan al bij een GFR <60 ml/min een stijging van het PTH worden gevonden. Bij GFR <30 ml/min begint de tubulaire secretie van fosfaat tekort te schieten en stijgt het serumfosfaatgehalte. Hierdoor wordt in het bot 'fibroblast growth factor 23' (FGF23) geproduceerd. Onder invloed van FGF23 wordt in de nier enerzijds de tubulaire secretie van fosfaat verhoogd, en anderzijds de omzetting van 25-hydroxy vitamine D₃ in 1,25-dihydroxy vitamine D₃ verminderd hetgeen via afname van actief vitamine D₃ ook bijdraagt aan de stijging van het PTH.

In het verleden werden de verstoringen van de calcium-fosfaathuishouding en de secundaire hyperparathyreoïdie vooral in relatie gezien tot renale botziekte die bij lang bestaan van deze afwijkingen kan ontstaan ^{185;186}. Heden ten dage worden de verstoring van de calcium-fosfaathuishouding en de hyperparathyreoïdie ook ten dele verantwoordelijk gehouden voor de sterke toename van het cardiovasculaire risico van patiënten met chronische nierschade stadium 3 en hoger. Vanuit observationele studies is duidelijk dat bij dialysepatiënten zowel een hoog serumfosfaatgehalte als een gestegen PTH geassocieerd zijn

met een toegenomen mortaliteitsrisico¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Ook is aangetoond dat bij deze patiënten toename van calcificaties in de coronairarteriën bestaat^{190,191}. Een tekort aan actief vitamine D₃ is geassocieerd met toename van intracellulair fosfaat in gladde spiercellen en zo met botvorming in de vaatwand¹⁹². Verder is gebleken dat bij patiënten met chronische nierschade al bij een serumfosfaatgehalte >1,2 mmol/l de mortaliteit toeneemt en dat bij multivariate analyse bleek dat bij iedere 0,3 mmol/l stijging van het serumfosfaatgehalte het risico op overlijden met 23% toenam¹⁹³. Ook is gevonden dat er een positieve correlatie bestaat tussen serumfosfaatgehalte en angiografisch aangetoond atherosclerotisch coronarialijden¹⁹⁴. Recent werd zelfs aangetoond dat de cardiovasculaire mortaliteit al hoger is bij personen met een hoognormaal fosfaat in vergelijking met een laagnormaal fosfaat¹⁹⁵. Verder blijkt bij 70-80% van de patiënten met CNS stadium 3-4 een verlaagd 25-OH vitamine D₃ te bestaan¹⁹⁶. Daarbij zijn in de algemene populatie¹⁹⁷ en bij patiënten met atherosclerotisch hartlijden^{198,199} verlaagde 25-OH vitamine D₃ en 1,25-dihydroxy vitamine D₃ geassocieerd met een hogere cardiovasculaire mortaliteit die na suppletie met vitamine D₃ lager is²⁰⁰. Suppletie met ergocalciferol (vitamine D₂) leidt bij patiënten met CNS stadium 3-4 tot daling van het serum PTH gehalte^{201,202} en ook tot daling van de cardiovasculaire mortaliteit²⁰³. Het is dan ook aannemelijk dat optimalisatie van de calcium-fosfaathuishouding en van de vitamine D₃- en parathormoonspiegels tot verlaging van de cardiovasculaire complicaties van patiënten met chronische nierschade kan bijdragen. Uit toekomstig onderzoek kan blijken of substitutie met (actief) vitamine D₃ nuttig is ter reductie van het cardiovasculaire risico via andere effecten dan die via de calcium-fosfaathuishouding.

Doel van de behandeling is het fosfaat en calcium binnen normale grenzen te houden: calcium 2,1-2,4 mmol/l (en lager dan 2,54 mmol/l; waarbij het calciumgehalte gecorrigeerd moet worden in geval van een verlaagd serumalbuminegehalte: per 10 g/l albumine verlaging moet 0,2 mmol/l bij de gemeten calciumwaarde worden opgeteld), fosfaat <1,49 mmol/l²⁰⁴. Dit laatste juist om te voorkomen dat er adynamische botziekte ontstaat, waarbij het parathormoon heel laag is, omdat hierbij verminderde botbuffering optreedt met daarbij kans op toegenomen afzetting van calcium en fosfaat in de bloedvaten en weke delen. Om het serumfosfaat binnen de doelwaarden te houden bestaat de behandeling uit het beperken van de fosfaatintake (d.w.z. eiwitbeperking in het dieet) en het toedienen van fosfaatbinders met de maaltijden. Indien het serumfosfaat hoog is en het serumcalcium laag is, dienen bij voorkeur calciumhoudende fosfaatbinders te worden gegeven (bv. calciumcarbonaat 3 dd 500 mg vlak voor de maaltijden of calciumacetaat 3x daags 250 mg bij de maaltijden), waarbij in de hernieuwde Amerikaanse richtlijnen geadviseerd wordt de inname van de totale hoeveelheid elementair calcium niet >2000 mg/dag te laten zijn²⁰⁴. Indien er naast een hoog fosfaat een hoognormaal serumcalcium is, hebben niet-calciumhoudende fosfaatbinders de voorkeur (sevelamer en/of lantaancarbonaat). In geval van stijging van het serumcalciumgehalte >2,54 mmol/l wordt nu geadviseerd toediening van actieve vormen van vitamine D te staken.

Omdat stijging van het PTH al vanaf stadium 3 chronische nierschade kan optreden, wordt bij deze patiënten geadviseerd het PTH 1x per jaar te controleren en bij patiënten met stadium 4 chronische nierschade 1x per 3 maanden¹⁹. De streefwaarden voor intact PTH zijn voor stadium 3 CNS <7,7, voor stadium 4 CNS 7,7 – 12,1 pmol/l en voor stadium 5 16,5 – 33 pmol/l²⁰⁴. Omdat de prevalentie van 25-OH vitamine D₃ deficiëntie zo hoog is, kan bij PTH-waarden boven de streefwaarde eerst behandeling met vitamine D₃ (b.v. colecalciferol drank FNA 50.000 IU per week gedurende 3 maanden, daarna 50.000 IU per maand of devaron[®] 400 IE 1 á 2 per dag) worden gestart. Indien hierna het PTH boven de streefwaarde blijft dient ter preventie van secundaire hyperparathyreoïdie vervolgens suppletie met actief vitamine D₃ (alfacalcidol of rocaltrol) te worden toegevoegd, op voorwaarde dat de calcium- en fosfaatpiegels binnen de norm liggen²⁰⁵. In eerste instantie volstaat bijvoorbeeld 0,25 µg alfacalcidol eenmaal daags per os, wat kan worden opgehoogd bij hypocalciëmie en/of

stijging van het PTH tot 2x boven de normaalwaarde.

Richtlijn 5.12.1 CNS stadium 3-5: Elektrolytstoornissen moeten worden voorkomen ter preventie van cardiovasculaire complicaties.

Richtlijn 5.12.2: Bij oedeemvorming dienen een zoutbeperkt dieet en zonodig diuretica te worden gegeven. (evidence level: A)

Richtlijn 5.12.3 CNS stadium 3-5: Hyperkaliëmie moet worden voorkomen ter preventie van hartritmestoornissen. (evidence level: A)

5.12.1. Natriumretentie.

Bij veel patiënten met een chronische nierziekte bestaat de neiging tot oedeemvorming ten gevolge van natriumretentie. Indien dit optreedt, moet de Na^+ -intake worden beperkt tot 2000 mg/dag of 86 mmol NaCl (= 5 gr zout/dag), moet de vochtintake worden gematigd en moeten zonodig diuretica worden voorgeschreven. Hierbij blijken thiazidediuretica ook bij stadium 3 en 4 CNS effectief⁸⁵.

In geval van een nefrotisch syndroom en bij patiënten met hartfalen treedt in het algemeen meer uitgesproken natriumretentie op met oedeemvorming en overvulling tot gevolg. Hierbij zijn lisdiuretica geïndiceerd, die in het algemeen 1x daags gedoseerd kunnen worden in combinatie met een zoutbeperkt dieet. Wanneer er sprake is van hypo-albuminemie moeten vaak hoge doseringen lisdiuretica worden gegeven eventueel 2x daags.

Natrium- en volumedepletie kunnen voorkomen m.n. bij tubulo-interstitiële aandoeningen en als gevolg van extrarenaal verlies. In dat geval zullen extra natrium en water moeten worden toegediend. Ook overmatig gebruik van diuretica, vooral de combinatie lis- en thiazidediuretica, kan leiden tot volumedepletie.

Tot in stadium 5 nierschade blijft normale diurese bestaan. De concentratiecapaciteit van de urine is echter verminderd waardoor vaak nycturie ontstaat. Anderzijds kan bij ernstige nierschade de urineosmolaliteit niet beneden de ± 300 mosm/kg H_2O komen. Omdat bij normale voeding de meeste mensen dagelijks 900-1200 mosm/dag moeten uitscheiden betekent dit dat bij ernstige nierschade een waterinname $>3-4$ liter per dag tot waterintoxicatie (hyponatriemie) aanleiding geeft.

5.12.2. Kaliumretentie.

Het serumkaliumgehalte blijft doorgaans binnen normale grenzen tot de GFR <5 ml/min daalt of oligurie optreedt. Hyperkaliëmie treedt eerder op bij metabole acidose, bij patiënten met diabetes mellitus en tubulo-interstitiële aandoeningen, en bij gebruik van bepaalde medicamenten (o.a. kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, NSAID's, β -blokkers, Trimethoprim). In geval van hyperkaliëmie dient de kaliuminname te worden beperkt tot 2000-2400 mg/dag of 52-62 mmol K^+ . Bij hemodialysepatiënten blijkt hyperkaliëmie $>5,6$ mmol/l geassocieerd te zijn met een verhoogde mortaliteit²⁰⁶. Of dit ook geldt bij patiënten met CNS, bij wie doorgaans minder schommelingen in het serumkaliumgehalte optreden, is niet aangetoond. Desalniettemin adviseren wij ook voor patiënten met CNS bij $\text{K}^+ >5,6$ mmol/l zonodig orale kationenwisselaars te geven, waarbij wanneer er ook oedeem (= natriumretentie) is voorkeur bestaat voor calciumhoudende kationenwisselaars.

Richtlijn 5.13: Ter preventie van eiwitkatabolisme door metabole acidose wordt geadviseerd bij een serumbicarbonaatgehalte <18 mmol/l orale suppletie met natriumbicarbonaat te starten en te streven naar een veneus serumbicarbonaatgehalte van 20-22 mmol/l. (evidence level: Opinion)

5.13. Metabole acidose

De generatie van H^+ is afhankelijk van het eiwitgehalte in het dieet. Voor iemand in stikstofbalans is in feite het eiwit in het dieet de enige bron van zuur. Eiwitbeperking vermindert acidose. Een ernstige acidose is zeldzaam, omdat het excess H^+ vooral intracellulair zit en mede door het bot wordt gebufferd. Correctie van acidose is in het bijzonder van belang omdat acidose eiwitkatabolisme bevordert en een nadelig effect heeft op mineralisatie van het bot. De streefwaarde voor het serumbicarbonaatgehalte is 20-22 mmol/l bij hemodialysepatiënten²⁰⁷. Indien het bicarbonaat onder deze waarde daalt, is behandeling met Natriumbicarbonaat geïndiceerd, te beginnen met een dosis van 3 dd 500 mg afhankelijk van het serumbicarbonaatgehalte tot een dosis van 3 dd 2 gram. Daarbij dient te worden opgemerkt dat de natriumbelasting (6,25 mmol natrium per 500 mg natriumbicarbonaat) de beperkende factor kan zijn vanwege de kans op toename van oedeemvorming en/of overvulling door de toegenomen natriumretentie. Overigens zullen diuretica, welke door de meeste patiënten met nierschade worden gebruikt en die de K^+ - en H^+ -uitscheiding vergroten, de acidose en kaliumretentie ook al enigszins tegengegaan.

6. Verwijzen naar nefroloog of specialist met specifieke kennis van chronische nierschade

Richtlijn 6.1 CNS stadium 3: Patiënten <65 jaar met een eGFR <60 ml/min/1,73 m² dienen te worden verwezen naar de nefroloog dan wel een specialist met specifieke kennis van chronische nierschade. (evidence level: Opinion).

Richtlijn 6.2 CNS stadium 3: Patiënten >65 jaar met een eGFR <60 ml/min/1,73 m² dienen alleen te worden verwezen naar de nefroloog dan wel een specialist met specifieke kennis van chronische nierschade bij proteïnurie >1 gr/dag en/of een achteruitgang van de eGFR >3 ml/min/1,73 m² per jaar (evidence level: Opinion/B), tenzij er een korte levensverwachting is.

Richtlijn 6.3 CNS stadium 3-5: Patiënten met chronische nierschade \geq stadium 3 dienen regelmatig te worden gecontroleerd. (evidence level: B)

Richtlijn 6.4 CNS stadium 3-5: patiënten met een eGFR <30 ml/min/1,73 m² dienen te worden verwezen naar de nefroloog voor behandeling gericht op het voorkómen van uremische klachten en om tijdig te kunnen worden voorbereid op nierfunctievervangende therapie (evidence level: A), tenzij zij geen nierfunctievervangende therapie willen dan wel daarvoor niet in aanmerking komen vanwege een korte levensverwachting of ernstige comorbiditeit (bv. dementie).

6.1. Patiënten met stadium 3 chronische nierschade

Zoals eerder vermeld gaat bij het ouder worden de nierfunctie achteruit (Figuur 1). In de studie van O'Hare et al.²⁰⁸ is aangetoond dat boven 65 jaar het relatieve risico om te overlijden bij stadium 3 CNS maar met een eGFR >50 ml/min/1,73 m² niet verhoogd is en dat dit ook niet het geval is bij patiënten >85 jaar met een eGFR >40 ml/min/1,73 m². Het lijkt dus reëel om in de overweging om patiënten te verwijzen dit leeftijdsafhankelijk verminderende overlijdensrisico mee te nemen, maar ook het eventueel aan- of afwezig zijn van eiwitverlies met de urine. Derhalve wordt geadviseerd patiënten <65 jaar met een eGFR <60 ml/min/1,73 m² te verwijzen naar de nefroloog dan wel een specialist met specifieke kennis van chronische nierschade. Bij patiënten >65 jaar met stadium 3 CNS moeten bloeddruk, Hb, bloedsuiker, serum-K, -Ca, -PO₄, -albumine, urinesediment en proteïnurie worden bepaald. Indien alle bevindingen normaal zijn, volstaat daarna regelmatige controle van bloeddruk en 1 maal per jaar controle van eGFR, glucose en kwalitatief onderzoek van de urine met teststroken. Is bij deze patiënten echter sprake van hoge bloeddruk of diabetes

mellitus, dan dienen deze patiënten volgens de geldende richtlijnen te worden behandeld. Verwijzing naar nefroloog of specialist met specifieke kennis van chronische nierschade wordt bij deze patiënten zonedig geadviseerd bij ontstaan van proteïnurie, metabole stoornis of een verslechtering van de eGFR >3 ml/min/1,73 m² per jaar¹, tenzij er sprake is van een korte levensverwachting en/of beperkende comorbiditeit (bv. dementie), dan wel patiënten niet voor nierfunctievervangende therapie in aanmerking willen komen.

Aangetoond is dat regelmatige controle van patiënten met chronische nierschade op zichzelf al tot minder snelle verslechtering van de nierfunctie leidt²⁰⁹. Daarom wordt geadviseerd patiënten <65 jaar met stadium 3 CNS 2-3 maal per jaar te controleren. Naast de bloeddruk dient bij laboratoriumonderzoek Hb, serumkalium, -calcium, -fosfaat, -albumine, -creatinine en eGFR, urinesediment en totaal eiwit in urine (minimaal 1x per jaar m.b.v. verzamelde 24-uurs urine) te worden bepaald en jaarlijks het parathormoon (PTH). Omdat bij patiënten met chronische nierschade ook insulineresistentie kan optreden, kan geadviseerd worden ook regelmatig het serumglucosegehalte mee te controleren om bijkomende diabetes mellitus vroegtijdig te kunnen vaststellen.

Het beloop van de nierfunctie kan worden vervolgd met de creatinineklaring (gemeten met 24-uurs urineverzameling of geschat volgens de MDRD-formule^{18;26}).

6.2. Patiënten met stadium 4 en 5 chronische nierschade

Patiënten met stadium 4 CNS dienen minimaal 4 keer per jaar en patiënten met stadium 5 CNS nog frequenter te worden gecontroleerd. Daarbij moet in alle gevallen aandacht worden geschonken aan de bloeddruk, oedemen en het gewicht. Daarnaast dienen bij laboratoriumonderzoek Hb, Ht, serumkalium, -calcium, -fosfaat, -albumine en -creatinine in bloed, en urinesediment en totaal eiwit in urine te worden bepaald. Eens per drie maanden moeten het PTH en het serumcarbonaat worden gecontroleerd.

Uit een aantal onderzoeken is gebleken dat van patiënten bij wie kort (<90 dagen) na verwijzing naar een dialysecentrum gestart moet worden met nierfunctievervangende therapie, de morbiditeit en sterfte hoger zijn dan van patiënten die in een vroeger stadium worden verwezen¹²⁻¹⁷. Late verwijzing is geassocieerd met meerdere problemen. Vaak hebben de patiënten meer uremische klachten^{5;6;210}. De mate van anemie is doorgaans groter en de bloeddruk slechter gereguleerd²¹⁰, waardoor meer linkerventrikelhypertrofie is ontstaan, wat een onafhankelijke risicofactor voor cardiale morbiditeit en sterfte is. Ook de calcium-fosfaathuishouding is in deze gevallen minder goed gereguleerd en daardoor het PTH hoger. Een verhoogd PTH leidt tot toegenomen cardiovasculaire pathologie en draagt bij aan de cardiovasculaire oversterfte van dialysepatiënten²¹¹. Voorts is bij patiënten die laat worden verwezen de metabole acidose ernstiger²¹⁰, wat een bijdragende factor is voor de ondervoeding die bij deze patiënten ook vaak aanwezig is. Ondervoeding is geassocieerd met verhoogde morbiditeit en sterfte. Op grond van bovengenoemde gegevens is het niet verwonderlijk dat is aangetoond dat in vergelijking met vroegtijdig verwezen patiënten, patiënten die in een laat stadium worden verwezen vaker en langer in het ziekenhuis moeten worden opgenomen^{10;13} en vaker via een tijdelijke toegang tot de bloedbaan moeten worden gedialyseerd²¹²⁻²¹⁴, wat tot meer infectieuze complicaties leidt. Hierdoor zijn de totale kosten van de behandeling van laat verwezen patiënten hoger. Tenslotte blijken laat verwezen patiënten vaker werkeloos te worden. Er zijn dus vele factoren die een bijdrage leveren aan het feit dat de mortaliteit van laat verwezen patiënten hoger is dan van tijdig verwezen

¹ Gezien de toenemende mogelijkheden van levende donorniertransplantaties ook op oudere leeftijd is de werkgroep van mening dat bij patiënten >65 jaar, die een zodanig snelle achteruitgang van de nierfunctie hebben dat voor hun 80-ste levensjaar een indicatie voor nierfunctievervangende therapie kan ontstaan, verwijzing naar de nefroloog geïndiceerd tenzij er een korte levensverwachting is en/of patiënten dat zelf niet willen.

patiënten⁵⁻¹⁷, hetgeen in een aantal recente studies nogmaals werd bevestigd²¹⁵⁻²¹⁸, en ook geldt voor kinderen²¹⁹ en ouderen²²⁰. Op deze waarnemingen stoelt het advies om patiënten met een eGFR <30 ml/min (Stadium 4 nierschade) voor verdere behandeling te verwijzen naar een nefroloog, tenzij zij niet in aanmerking (willen) komen vanwege een korte levensverwachting (<3-6 maanden) of comorbiditeit (bv. dementie). Op grond van de Groningse PREVEND gegevens²²¹ kan worden geschat dat het in Nederland om ±12.000 patiënten gaat. Dit aantal zal bij de verwachte vergrijzing waarschijnlijk gaan toenemen.

Patiënten dienen minimaal eens per drie maanden te worden gecontroleerd, waarbij naast de eerder genoemde zaken tevens gelet dient te worden op de voedingstoestand van de patiënt. Bij een creatinineklaring <10 ml/min kunnen uremische klachten zoals anorexie, misselijkheid en braken ontstaan evenals een ernstige metabole acidose. In deze gevallen is er een indicatie voor het direct starten van nierfunctievervangende therapie. In de fase vlak voor het bereiken van eindstadium nierfalen (creatinineklaring 10-20 ml/min) kan het ontstaan van deze klachten verminderd worden door een eiwitbeperkt dieet van 0,6-0,8 g/kg/dag. Overigens blijken veel patiënten bij progressie van hun nierschade spontaan hun eiwitintake te verminderen²²².

Tijdige verwijzing naar een nefroloog biedt de gelegenheid om de patiënt goed voor te lichten en om de methode van nierfunctievervangende therapie te kiezen en daarmee te starten voordat uremische klachten ontstaan. Daarbij dient waar mogelijk bij patiënten die voor niertransplantatie in aanmerking komen, gestreefd te worden naar een pre-emptieve transplantatie met een nier van een levende donor. Het begeleiden van predialysepatiënten dient plaats te vinden op een gespecialiseerd predialysespreekuur, waar alle betrokkenen (nefroloog, nurse-practioner, verpleegkundige, maatschappelijk werker, diëtist) vertegenwoordigd zijn. Ook dient, zonodig in samenspraak met bedrijfsarts en/of arbo-arts, er naar gestreefd te worden patiënten zo lang mogelijk aan het werk te houden.

Bijlage 1: Referenties

1. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC *et al.* Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1824-1833
2. Gansevoort RT, van der HB, Stegeman CA *et al.* Trends in the incidence of treated end-stage renal failure in The Netherlands: hope for the future? *Kidney Int Suppl* 2004; S7-10
3. Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Gronhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 2005; 67: 1489-1499
4. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2644-2648
5. Innes A, Rowe PA, Burden RP, Morgan AG. Early deaths on renal replacement therapy: the need for early nephrological referral. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 467-471
6. Jungers P, Zingraff J, Albouze G *et al.* Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1089-1093
7. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2417-2420
8. Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman EA. Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 841-845
9. Ellis PA, Reddy V, Bari N, Cairns HS. Late referral of end-stage renal failure. *QJM* 1998; 91: 727-732
10. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R *et al.* Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1281-1286
11. Churchill DN. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 899-906
12. Levin A. Consequences of late referral on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 3: 8-13
13. Cass A, Cunningham J, Arnold PC, Snelling P, Wang Z, Hoy W. Delayed referral to a nephrologist: outcomes among patients who survive at least one year on dialysis. *Med J Aust* 2002; 177: 135-138
14. Roderick P, Jones C, Drey N *et al.* Late referral for end-stage renal disease: a region-wide survey in the south west of England. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1252-1259

15. Stoves J, Bartlett CN, Newstead CG. Specialist follow up of patients before end stage renal failure and its relationship to survival on dialysis. *Postgrad Med J* 2001; 77: 586-588
16. Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briancon S. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 474-485
17. Frimat L, Loos-Ayav C, Panescu V, Cordebar N, Briancon S, Kessler M. Early referral to a nephrologist is associated with better outcomes in type 2 diabetes patients with end-stage renal disease. *Diabetes Metab* 2004; 30: 67-74
18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470
19. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266
20. Coresh J, Selvin E, Stevens LA *et al.* Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-2047
21. Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1117-1121
22. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. Staging of chronic kidney disease: time for a course correction. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 844-846
23. de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int Suppl* 2005; S25-S29
24. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12
25. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
26. Levey AS, Coresh J, Greene T *et al.* Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-254
27. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-773
28. Coresh J, Eknoyan G, Levey AS. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2811-2812

29. Coresh J, Astor BC, McQuillan G *et al.* Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 920-929
30. Myers GL, Miller WG, Coresh J *et al.* Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52: 5-18
31. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348: 2330-2338
32. Peters HP, Hilbrands LB, Wetzels JF. Glomerular haematuria: not so benign? *Neth J Med* 2008; 66: 231-233
33. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 806-814
34. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH *et al.* Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1444-1452
35. Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Extended prognostic value of urinary albumin excretion for cardiovascular events. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1785-1791
36. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ* 2006; 332: 1426
37. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG *et al.* Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate: associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1386-1392
38. Wetzels JF, Kiemeneij LA, Swinkels DW, Willems HL, den HM. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int* 2007; 72: 632-637
39. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE *et al.* Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 846-853
40. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M *et al.* Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1019-1027
41. 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: 31-38

42. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418
43. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA *et al.* Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-678
44. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. www.cbo.nl/product/richtlijnen . 2006.
45. Mancia G, De BG, Dominiczak A *et al.* 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-1762
46. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844-850
47. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T *et al.* Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007; 71: 159-166
48. Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M *et al.* Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-european population. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1265-1273
49. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 44: 638-642
50. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q *et al.* Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426
51. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH *et al.* Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-927
52. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305
53. Whelton PK, He J, Perneger TV, Klag MJ. Kidney damage in 'benign' essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 177-183
54. 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: 754-762
55. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572

56. Bilous R. Blood pressure control in type 2 diabetes--what does the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) tell us? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2562-2564
57. 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: 877-884
58. Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 783-795
59. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136: 438-448
60. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L *et al.* On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1884-1891
61. Messerli FH, Mancia G, Conti CR *et al.* Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144: 884-893
62. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG *et al.* Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *J Intern Med* 2004; 256: 324-330
63. Krikken JA, Lely AT, Bakker SJ, Navis G. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men. *Kidney Int* 2007; 71: 260-265
64. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and incidence of congestive heart failure in overweight US men and women: first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1619-1624
65. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D *et al.* Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 848-851
66. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10
67. Melander O, von WF, Frandsen E *et al.* Moderate salt restriction effectively lowers blood pressure and degree of salt sensitivity is related to baseline concentration of renin and N-terminal atrial natriuretic peptide in plasma. *J Hypertens* 2007; 25: 619-627
68. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E *et al.* Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885

69. 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: 793-797
70. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160: 685-693
71. 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: 1682-1685
72. 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-S26
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;
74. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE *et al.* Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 846-853
75. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE *et al.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898
76. Navis G, Faber HJ, de Zeeuw D, de Jong PE. ACE inhibitors and the kidney. A risk-benefit assessment. *Drug Saf* 1996; 15: 200-211
77. Ruggenti 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: 1209-1216
78. 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-S178
79. Ruggenti P, Perna A, Loriga G *et al.* Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-946
80. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963-1974
81. 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. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857-1863
82. Ruggenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. 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: 1252-1256
83. 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: 337-345
 84. 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: 482-488
 85. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 349-353
 86. 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
 87. 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
 88. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. 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
 89. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124
 90. Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JF. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371: 1575-1576
 91. 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: 547-553
 92. 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: 1547-1559
 93. 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: 940-951
 94. 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: 477-479

95. 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: 471-475
96. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64-68
97. Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens* 2005; 18: 44-49
98. 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: 2285-2292
99. 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: 2116-2123
100. 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: 256-262
101. Kaito H, Nozu K, Iijima K *et al.* The effect of aldosterone blockade in patients with Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1824-1829
102. Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J. Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 1997; 48: 146-150
103. Chuahirun T, Simoni J, Hudson C *et al.* Cigarette smoking exacerbates and its cessation ameliorates renal injury in type 2 diabetes. *Am J Med Sci* 2004; 327: 57-67
104. Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferrari P. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2414-2419
105. Phisitkul S, Hacker C, Simoni J, Tran RM, Wesson DE. Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. *Kidney Int* 2008; 73: 192-199
106. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 687-694
107. Schiffh H, Lang SM, Fischer R. Stopping smoking slows accelerated progression of renal failure in primary renal disease. *J Nephrol* 2002; 15: 270-274
108. Orth SR, Stockmann A, Conradt C *et al.* Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 926-931

109. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P *et al.* Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2178-2185
110. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 263-271
111. Yoon HJ, Park M, Yoon H, Son KY, Cho B, Kim S. The differential effect of cigarette smoking on glomerular filtration rate and proteinuria in an apparently healthy population. *Hypertens Res* 2009; 32: 214-219
112. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Oshiro S, Ikemiya Y, Takishita S. Influence of smoking and obesity on the development of proteinuria. *Kidney Int* 2002; 62: 956-962
113. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Smoking and cardiovascular outcomes in dialysis patients: the United States Renal Data System Wave 2 study. *Kidney Int* 2003; 63: 1462-1467
114. Richtlijn Behandeling van Tabaksverslaving. www.cbo.nl/product/richtlijnen . 2004. Ref Type: Generic
115. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int* 2004; 65: 1870-1876
116. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006; 144: 21-28
117. Speckman RA, McClellan WM, Volkova NV *et al.* Obesity is associated with family history of ESRD in incident dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 50-58
118. Iseki K. Body mass index and the risk of chronic renal failure: the Asian experience. *Contrib Nephrol* 2006; 151: 42-56
119. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A *et al.* Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 720-727
120. Praga M, Hernandez E, Herrero JC *et al.* Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2000; 58: 2111-2118
121. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 319-327
122. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafer U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1480-1486
123. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Diagnostiek en behandeling van obesitas bij volwassenen en kinderen . www.cbo.nl/product/richtlijnen . 2007.

124. Wheeler DC. Statins and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 579-584
125. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; 138: 98-104
126. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG *et al.* Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024-2031
127. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-2016
128. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW *et al.* Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 2008; 336: 645-651
129. Wanner C, Krane V, Marz W *et al.* Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238-248
130. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-269
131. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2006-2016
132. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 565-570
133. Verma A, Ranganna KM, Reddy RS, Verma M, Gordon NF. Effect of rosuvastatin on C-reactive protein and renal function in patients with chronic kidney disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1290-1292
134. Atthobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT *et al.* The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;
135. Yasuda G, Kuji T, Hasegawa K *et al.* Safety and efficacy of fluvastatin in hyperlipidemic patients with chronic renal disease. *Ren Fail* 2004; 26: 411-418
136. Sorof J, Berne C, Siewert-Delle A, Jorgensen L, Sager P. Effect of rosuvastatin or atorvastatin on urinary albumin excretion and renal function in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72: 81-87
137. Fellstrom B, Holdaas H, Jardine AG *et al.* Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int* 2004; 66: 1549-1555

138. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1605-1613
139. Tonelli M, Isles C, Craven T *et al.* Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 171-178
140. Vita G, Toscano A, Mileto G *et al.* Bezafibrate-induced myopathy: no evidence for defects in muscle metabolism. *Eur Neurol* 1993; 33: 168-172
141. Chow LT, Chow WH. Gemfibrozil induced myositis: a case report with light microscopic and ultrastructural study. *Chin Med Sci J* 1994; 9: 129-131
142. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int* 2004; 66: 1123-1130
143. Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 201-208
144. Krause MW, Massing M, Kshirsagar A, Rosamond W, Simpson RJ, Jr. Combination therapy improves survival after acute myocardial infarction in the elderly with chronic kidney disease. *Ren Fail* 2004; 26: 715-725
145. McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S, Hudson MP, Garg M, Manley HJ. Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2002; 144: 226-232
146. Gerrah R, Ehrlich S, Tshori S, Sahar G. Beneficial effect of aspirin on renal function in patients with renal insufficiency postcardiac surgery. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2004; 45: 545-550
147. Baigent C, Landray M, Leaper C *et al.* First United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-I) study: biochemical efficacy and safety of simvastatin and safety of low-dose aspirin in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 473-484
148. Hansen HP, Gaede PH, Jensen BR, Parving HH. Lack of impact of low-dose acetylsalicylic acid on kidney function in type 1 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetes Care* 2000; 23: 1742-1745
149. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T *et al.* Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300: 2134-2141
150. Belch J, MacCuish A, Campbell I *et al.* The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840

151. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ *et al.* Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-1577
152. Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM *et al.* Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-1588
153. Zoungas S, McGrath BP, Branley P *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1108-1116
154. Rosman JB, Langer K, Brandl M *et al.* Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year follow-up shows limited indications. *Kidney Int Suppl* 1989; 27: S96-102
155. Klahr S. Is there still a role for a diet very low in protein, with or without supplements, in the management of patients with end-stage renal failure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 384-387
156. Levey AS, Greene T, Beck GJ *et al.* Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2426-2439
157. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA, Charlwood RA, Kincaid-Smith PS. The effect of protein restriction on the progression of renal insufficiency. *N Engl J Med* 1989; 321: 1773-1777
158. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991; 324: 78-84
159. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627-632
160. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 954-961
161. Gansevoort RT, de Zeeuw D, de Jong PE. Additive antiproteinuric effect of ACE inhibition and a low-protein diet in human renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 497-504
162. Avram MM, Mittman N, Bonomini L, Chattopadhyay J, Fein P. Markers for survival in dialysis: a seven-year prospective study. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 209-219
163. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-482

164. Avram MM, Goldwasser P, Erroa M, Fein PA. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 91-98
165. Avram MM, Fein PA, Bonomini L *et al.* Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a five-year prospective study. *Perit Dial Int* 1996; 16 Suppl 1: S190-S194
166. Goldwasser P, Mittman N, Antignani A *et al.* Predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1613-1622
167. Frohling PT, Schmicker R, Kokot F *et al.* Influence of phosphate restriction, keto-acids and vitamin D on the progression of chronic renal failure. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 1984; 21: 561-566
168. Combe C, Aparicio M. Phosphorus and protein restriction and parathyroid function in chronic renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 1381-1386
169. Parillo M, Riccardi G, Pacioni D *et al.* Metabolic consequences of feeding a high-carbohydrate, high-fiber diet to diabetic patients with chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 255-259
170. Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C *et al.* A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol* 2008; 101: 812-819
171. Nederlandse Vereniging voor Radiologie. Richtlijn Voorzorgsmaatregelen bij jodiumhoudende contrastmiddelen . www.cbo.nl/product/richtlijnen . 2007.
172. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-1420
173. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C *et al.* Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692-698
174. Marenzi G, Marana I, Lauri G *et al.* The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333-1340
175. Swaminathan S, High WA, Ranville J *et al.* Cardiac and vascular metal deposition with high mortality in nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int* 2008;
176. Broome DR. Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: A summary of the medical literature reporting. *Eur J Radiol* 2008;
177. Saab G, Cheng S. Nephrogenic systemic fibrosis: a nephrologist's perspective. *Hemodial Int* 2007; 11 Suppl 3: S2-S6
178. Thomsen HS. ESUR guideline: gadolinium-based contrast media and nephrogenic systemic fibrosis. *Eur Radiol* 2007; 17: 2692-2696

179. Walker AM, Schneider G, Yeaw J, Nordstrom B, Robbins S, Pettitt D. Anemia as a predictor of cardiovascular events in patients with elevated serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2293-2298
180. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N *et al.* Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084
181. Singh AK, Szczech L, Tang KL *et al.* Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098
182. Besarab A, Bolton WK, Browne JK *et al.* The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-590
183. Locatelli F, Aljama P, Barany P *et al.* Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 2: ii1-47
184. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S11-145
185. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 1084-1093
186. Sanchez CP, Goodman WG, Salusky IB. Prevention of renal osteodystrophy in predialysis patients. *Am J Med Sci* 1999; 317: 398-404
187. Young EW, Albert JM, Satayathum S *et al.* Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005; 67: 1179-1187
188. Young EW, Akiba T, Albert JM *et al.* Magnitude and impact of abnormal mineral metabolism in hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 34-38
189. Kimata N, Albert JM, Akiba T *et al.* Association of mineral metabolism factors with all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients: the Japan dialysis outcomes and practice patterns study. *Hemodial Int* 2007; 11: 340-348
190. Goodman WG. Medical management of secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 Suppl 3: iii2-iii8
191. Goodman WG. Vascular calcification in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2002; 15 Suppl 6: S82-S85
192. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006; 69: 33-43
193. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD *et al.* Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520-528

194. Narang R, Ridout D, Nonis C, Kooner JS. Serum calcium, phosphorus and albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1997; 60: 73-79
195. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 2627-2633
196. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL *et al.* Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1026-1033
197. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL *et al.* Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511
198. Pilz S, Marz W, Wellnitz B *et al.* Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3927-3935
199. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H *et al.* Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340-1349
200. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-1737
201. Al-Aly Z, Qazi RA, Gonzalez EA, Zeringue A, Martin KJ. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 59-68
202. Zisman AL, Hristova M, Ho LT, Sprague SM. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 36-43
203. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168: 397-403
204. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-201
205. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN *et al.* Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310: 358-363
206. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R *et al.* Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 999-1007
207. Fouque D, Vennegoor M, ter WP *et al.* EBPG guideline on nutrition. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 Suppl 2: ii45-ii87

208. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE *et al.* Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 846-853
209. Bergstrom J, Alvestrand A, Bucht H, Gutierrez A. Progression of chronic renal failure in man is retarded with more frequent clinical follow-ups and better blood pressure control. *Clin Nephrol* 1986; 25: 1-6
210. Eadington DW. Delayed referral for dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2124-2126
211. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383-392
212. Avorn J, Bohn RL, Levy E *et al.* Nephrologist care and mortality in patients with chronic renal insufficiency. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2002-2006
213. Avorn J, Winkelmayr WC, Bohn RL *et al.* Delayed nephrologist referral and inadequate vascular access in patients with advanced chronic kidney failure. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 711-716
214. Chesser AM, Baker LR. Temporary vascular access for first dialysis is common, undesirable and usually avoidable. *Clin Nephrol* 1999; 51: 228-232
215. Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS, Pereira BJ, Kausz AT. Late nephrology referral and mortality among patients with end-stage renal disease: a propensity score analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1808-1814
216. Goncalves EA, Andreoli MC, Watanabe R *et al.* Effect of temporary catheter and late referral on hospitalization and mortality during the first year of hemodialysis treatment. *Artif Organs* 2004; 28: 1043-1049
217. Khan SS, Xue JL, Kazmi WH *et al.* Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int* 2005; 67: 1038-1046
218. Ravani P, Brunori G, Mandolfo S *et al.* Cardiovascular comorbidity and late referral impact arteriovenous fistula survival: a prospective multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 204-209
219. Jander A, Nowicki M, Tkaczyk M *et al.* Does a late referral to a nephrologist constitute a problem in children starting renal replacement therapy in Poland?--a nationwide study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 957-961
220. Schwenger V, Morath C, Hofmann A, Hoffmann O, Zeier M, Ritz E. Late referral--a major cause of poor outcome in the very elderly dialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 962-967
221. de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int Suppl* 2005; S25-S29
222. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1386-1391

Bijlage 2: Formules

Cockcroft-Gault formule:

$$\text{Creatinineklaring (ml/min) = } \frac{(140\text{-leeftijd}) \times \text{gewicht in kg}}{0,81 \times \text{plasmacreatinineconcentratie in } \mu\text{mol/l}}$$

mannen

$$\text{Creatinineklaring (ml/min) = } \frac{(140\text{-leeftijd}) \times \text{gewicht in kg}}{\text{plasmacreatinineconcentratie in } \mu\text{mol/l}}$$

vrouwen

4-punts MDRD bij niet gekalibreerd creatinine:

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times (\text{plasmacreatinineconcentratie (in } \mu\text{mol/l)} \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{leeftijd (in jaren)})^{-0,203} \times \text{factor}$$

factor: mannen = 1; vrouwen = 0,742; negroïde personen = 1,212

4-punts MDRD met gekalibreerd creatinine:

$$\text{eGFR (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{plasmacreatinineconcentratie (in } \mu\text{mol/l)} \times 0,0113)^{-1,154} \times (\text{leeftijd (in jaren)})^{-0,203} \times \text{factor}$$

factor: mannen = 1; vrouwen = 0,742; negroïde personen = 1,212

Bijlage 3: Medicamentaanpassingen

Medicament	eGFR	Effect	Advies of alternatief
Analgetica			
NSAID's	<30	Acute nierschade	Geef zo mogelijk paracetamol en vermijd NSAID's, indien toch noodzakelijk dan alleen kortdurend geven en ten minste voorafgaand aan en week na start nierfunctie controleren
Tramadol	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen ivm verlenging halfwaardetijd	Verlaag doseerfrequentie bij een gewoon preparaat tot maximaal 2-3x per dag, geef maximaal 200 mg per dag van tramadol met gereguleerde afgifte
Morfine	<50	Cumulatie van actieve metaboliet morfine-6-glucuronide	Doseer zoals gebruikelijk op geleide van effect en bijwerkingen, lagere dosering kan nodig zijn. Omzetten naar fentanyl kan ook, dan is dosisaanpassing niet nodig: zie FTR-Pijnbestrijding.
Middelen bij infectieziekten			
Claritromycine	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Halveer normale dosis en handhaaf normaal dosisinterval
Amoxicilline (/clavulaanzuur)	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Doseringsinterval verlengen tot 12 uur, dus geef 2 dd standaarddosis of kies indien mogelijk ander antibioticum
Tetracycline	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Geef als onderhoudsdosering 250 mg 1x per dag
Nitrofurantoin/ trimethoprim	< 50	Door cumulatie kans op toxische neuropathie	Nitrofurantoin is gecontra-indiceerd; alternatief trimethoprim (de eerste 3 dagen normale dosering en daarna halve dosering of dosering op geleide van de bloedspiegel)
Ciprofloxacine	< 30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Bij eenmalige dosis is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening de halve dosis.
Norfloxacine	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Kies ander antibioticum omdat risico bestaat dat de spiegel niet hoog genoeg wordt.
Ofloxacine	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Bij eenmalige dosis is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening bij 30-50 ml/min: 50% en bij 10-30 ml/min: 25% van de normale dosering
Co-trimoxazol	< 30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosis halveren of doseringsinterval verdubbelen of kies voor ander antibioticum
Fluconazol	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Bij eenmalige toediening is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening normale startdosis en halveer onderhoudsdosering
Aciclovir	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Pas alleen de hoge dosering die wordt gebruikt bij herpes zoster aan: 800 mg 3x per dag
Famciclovir	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Geef bij 30-50 ml/min de normale dosis 1dd, halveer bij 10-30 ml/min de normale dosis 1 dd
Valaciclovir	< 80	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosis verlagen, afhankelijk van klaring en de indicatie vlgs schema fabrikant (zie bijsluiter)
Bloedsuikerverlagende middelen			
Metformine	<50	Door cumulatie kans op lactaatacidose	Bij 30-50 ml/min: startdosering verlagen tot 2 dd 500 mg; bij < 30 ml/min: contra-indicatie
Sulfonylureum- derivaten	<50	Door stapeling toename van kans op ernstige hypoglykemie	Geldt niet voor tolbutamide. Bij < 50 ml/min startdosering halveren of omzetten naar tolbutamide of insuline
Tractus circulatorius			
Atenolol	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Zet om naar metoprolol of halveer de normale dosering
Bisoprolol	<30	De uitscheiding neemt in geringe mate af	Halveer de normale dosering en geef maximaal 10 mg/dag.
Nebivolol	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosering op geleide van de bijwerkingen.
RAS-remmers	<30/ 50	Verhoogde kans op bijwerkingen, afhankelijk van de stof	Dosisaanpassing kan nodig zijn afhankelijk van de stof. Tot 10 ml/min geen aanpassing nodig bij fosinopril en Angiotensine-II-Antagonisten (met uitzondering van olmesartan)
Sotalol	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosis verlagen en doseerinterval verdubbelen, bij 10-50 ml/min max 160 mg/dag, bij 10-30 ml/min max 80 mg/dag
Thiazidediuretica	<50	Bij < 30 ml/min is monotherapie met thiazide onvoldoende werkzaam, kan dan wel in combinatie met een lisdiureticum	Bij 30-50 ml/min pas dosering aan, start met 12,5 mg hydrochloorthiazide 1 dd, zonodig verhogen op geleide van effect; vaak is een hogere dosering dan normaal nodig
Amiloride	<50	Hyperkaliëmie; bij 10-30 ml/min is amiloride gecontraïndiceerd	Controleer regelmatig de kaliumspiegel
Triamteren		Hyperkaliëmie; bij 10-30 ml/min is triamteren gecontraïndiceerd	Geef 50% van de normale dosering, controleer regelmatig de kaliumspiegel
Furosemide/ bumetanide	<30	Bumetanide heeft een betere biologische beschikbaarheid dan furosemide	Start met normale dosering, verhoog zo nodig dosering op geleide van effect; max. 1000 mg furosemide en 10 mg bumetanide per dag;
Spirolacton	<50	Hyperkaliëmie	Controleer 2 keer per jaar de kaliumspiegel
Digoxine	<50	Toxiciteit (misselijkheid, braken, visusver storing, delier) en ritmestoornissen.	Bij 10-50 ml/min halveer de oplaaddosering. Initiële onderhoudsdosering na opladen: 0,125 mg/dag. Pas de dosering daarna aan op geleide van het klinische beeld.
Tractus digestivus			
H ₂ -antagonisten	<30	Verhoogde kans op psychische en psychotomere bijwerkingen	Vanwege het farmacodynamische effect heeft, indien mogelijk, verlagen van de doseringsfrequentie naar 1x per dag de voorkeur boven halveren van de dosis, geef de helft van normale dagdosering..
Metoclopramide	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Geef zo mogelijk domperidon of halveer de normale dosering
Antihistaminica			
(Levo)cetirizine/ fexofenadine/ terfenadine	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Halveer de normale dosering of wijzig in (des)loratadine
Middelen bij jicht			
Allopurinol	<80	Verhoogde kans op toxische bijwerkingen	Pas de onderhoudsdagdosering aan: bij 50-80 ml/min: 300 mg/dag; bij 30-50 ml/min: 200 mg/dag; bij 10-30 ml/min: 100 mg/dag.

Richtlijn Chronische Nierschade, 2009

Benzbromaron	<30	Verhoogde kans op uraatnefrolithiasis of uraatnefropathie en verminderde werking	Geef geen benzbromaron bij <30 ml/min
Colchicine	<50	Verhoogde kans op toxische bijwerkingen	Verlaag de dagdosering tot maximaal 0.5 mg per dag
Psychofarmaca			
Risperidon	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Halveer de normale aanvangsdosering en doseer op geleide van effect en bijwerkingen
Midazolam	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen, wees alert op cumulatie	Midazolam wordt net als anders gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. Controleer zo nodig spiegels, ook van metabolieten, bij langdurig gebruik
Lithiumzouten	<50	Verhoogde kans op toxische bijwerkingen (kleine therapeutische breedte)	Vervang lithium indien mogelijk door anti-epilepticum (lamotrigine, carbamazepine, valproïnezuur) en/of een atypisch antipsychoticum. Als dat niet mogelijk is, halveer de normale dosering. Pas vlgvigerende richtlijnen dosering aan op geleide van spiegelbepaling.

PM adviezen zijn gebaseerd op de doseringsadviezen bij een verminderde nierfunctie zoals vastgelegd in de NHG-Standaarden en G-standaard en gelden alleen voor patiënten met een eGFR>10 ml/min

Bijlage 4: Richtlijnen (de nummering refereert naar de subnummering van de tekst waar de toelichting op de richtlijnen wordt gegeven)

Richtlijn 2.1: Voor het schatten van de nierfunctie (glomerulaire filtratiesnelheid) wordt geadviseerd de 4-variabelen MDRD formule te gebruiken. (evidence level: B)

Richtlijn 2.2.1: Bij patiënten met risicofactoren voor CNS zoals patiënten bekend met een nierziekte of bekend met een systeemziekte waarbij glomerulaire afwijkingen voorkomen (bijv. SLE) en bij patiënten met urologische problematiek (recidiverende pyelonefritis, spina bifida, reflux) dient tenminste eenmaal per jaar de bloeddruk, eGFR, albuminurie/proteïnurie, en erythrocyturie te worden onderzocht. (evidence level: Opinion)

Richtlijn 2.2.2: Bij patiënten met diabetes mellitus en hypertensie dient ten minste eenmaal per jaar naast de bloeddruk en eGFR de urine op microalbuminurie te worden onderzocht.

Richtlijn 5.1.1 CNS stadium 3-5: Hypertensie die optreedt bij chronische nierschade dient te worden behandeld om progressie van nierschade tegen te gaan én om het cardiovasculaire risico te verminderen. (evidence level A)

Richtlijn 5.1.2 CNS stadium 3-5: De streefwaarde en behandeldrempel voor de bloeddruk is <130/80 mmHg. (evidence level A)

Richtlijn 5.2.1 CNS stadium 3-5: Bij proteïnurie >1 gr/24 uur dient behandeling er op gericht te zijn de proteïnurie onder 1 gr/24 uur te laten dalen om progressie van nierschade tegen te gaan. (evidence level: A)

Richtlijn 5.2.2 CNS stadium 3-5: ACE-remmers of AII-receptor blokkers (ARBs) zijn middelen van eerste keuze bij proteïnurie >1 gr/24 uur. (evidence level A)

Richtlijn 5.2.3 CNS stadium 3-5: Wanneer bij behandeling met een ACE-remmer of ARB de proteïnurie niet onder 1 gr/24 uur daalt, dient als eerste een diureticum te worden toegevoegd. (evidence level: B)

Richtlijn 5.2.4 CNS stadium 3-5: Combinatietherapie van een ACE-remmer met een ARB dient terughoudend te worden toegepast. (evidence level: A)

Richtlijn 5.2.5 CNS stadium 3-5: Bij persisterende proteïnurie >1 gr/ 24 uur tijdens behandeling met ACE-remmers of AII-receptor blokkers (ARBs) in combinatie met een diureticum, dient behandeling te worden uitgebreid met een aldosteronantagonist om de proteïnurie te verminderen tenzij er hyperkaliëmie >5,5 mmol/l bestaat. (evidence level: B)

Richtlijn 5.3: Patiënten met chronische nierschade die roken moeten dringend worden geadviseerd te stoppen met roken om progressie van nierschade tegen te gaan en om het cardiovasculaire risico te beperken. (evidence level: A)

Richtlijn 5.4: Overgewicht, met name adipositas, vergroot de kans op het ontwikkelen van chronische nierschade en cardiovasculaire complicaties. Patiënten met overgewicht en chronische nierschade moeten worden geadviseerd gewichtsreductie na te streven. (evidence level: B)

Richtlijn 5.5 CNS stadium 3-5: Patiënten met een verhoogd risico dienen te worden behandeld met een statine ter preventie van cardiovasculaire complicaties. (evidence level: B)

Er is onvoldoende bewijs dat het geven van statines nuttig is ter preventie van progressie van nierfunctieverlies.

Richtlijn 5.6 CNS stadium 3-5: Behandeling met acetylsalicylzuur (80-100 mg) is alleen geïndiceerd bij patiënten met CNS en een cardiovasculaire complicatie. (evidence level: B)

Richtlijn 5.7 CNS stadium 3-5: Bij patiënten met chronische nierschade is er geen indicatie voor behandeling met homocysteïneverlagende therapie. (evidence level: A)

Richtlijn 5.8.1 CNS stadium 3-5: Een eiwitbeperkt dieet van 0,8 gr eiwit/kg ideaal lichaamsgewicht wordt geadviseerd ter preventie van progressie van nierschade (evidence level: A), vooral bij jongere patiënten met een levensverwachting > 5-10 jaar. (evidence level: Opinion)

Richtlijn 5.8.2 CNS stadium 3-5: Een eiwitbeperkt dieet dient onder begeleiding van een diëtist te worden gehouden om zorg te dragen voor voldoende energie-intake en het voorkomen van ondervoeding. (evidence level: Opinion)

Richtlijn 5.8.3 CNS stadium 3-5: Een eiwitbeperkt dieet vermindert de fosfaatbelasting waardoor bij stadium 3-5 chronische nierschade de calcium-fosfaathuishouding beter onder controle blijft. (evidence level: Opinion)

Richtlijn 5.9.1 CNS stadium 3-5: Bij patiënten met chronische nierschade dient additionele nierschade te worden voorkomen. (evidence level: A).

Richtlijn 5.9.2 CNS stadium 3-5: Ondervulling en dehydratie moeten worden voorkomen. (evidence level: A)

Richtlijn 5.9.3 CNS stadium 3-5: Nefrotoxische medicamenten moeten zo mogelijk worden vermeden. (evidence level: A)

Richtlijn 5.9.4 CNS stadium 3-5: Zo mogelijk moeten specifieke maatregelen worden genomen bij gebruik van röntgencontrastmiddelen. (evidence level: A)

Richtlijn 5.9.5 CNS stadium 3-5: In stadium 4 en 5 chronische nierschade is gebruik van lineaire gadoliniumchelaten absoluut gecontra-indiceerd wegens hoog risico op ontstaan van nefrogene systemische fibrose. (evidence level: B) Cyclische gadoliniumchelaten kunnen na voldoende afweging van de risico's eventueel wel worden gebruikt.

Richtlijn 5.10 CNS stadium 3-5: Bij patiënten met chronische nierschade en renale anemie moet een serumhemoglobinegehalte van 6,8 – 7,4 mmol/l worden nagestreefd. (evidence level: A).

Richtlijn 5.11.1 CNS stadium 3-5: Ter preventie van renale osteodystrofie en cardiovasculaire complicaties moet de calcium-fosfaathuishouding goed worden gereguleerd (evidence level: A)

Richtlijn 5.11.2 CNS stadium 3-5: Er moet naar worden gestreefd het serumfosfaatgehalte <1,49 mmol/l te houden. (evidence level B)

Richtlijn 5.11.3 CNS stadium 3-5: Er moet naar worden gestreefd het serumcalciumgehalte <2,54 mmol/l te houden. (evidence level B)

Richtlijn 5.11.4 CNS stadium 3-5: Ter voorkoming van extra-ossale calciumfosfaatneerslagen dient niet meer dan 2000 mg elementair calcium per dag te worden gegeven. (evidence level B)

Richtlijn 5.11.5 CNS stadium 3-5: Bij GFR <60 ml/min moeten patiënten (actief) vitamine D krijgen als het PTH verhoogd is. (evidence level: B)

Richtlijn 5.12.1 CNS stadium 3-5: Elektrolytstoornissen moeten worden voorkomen ter preventie van cardiovasculaire complicaties.

Richtlijn 5.12.2: Bij oedeemvorming dienen een zoutbeperkt dieet en zonodig diuretica te worden gegeven. (evidence level: A)

Richtlijn 5.12.3 CNS stadium 3-5: Hyperkaliëmie moet worden voorkomen ter preventie van hartritmestoornissen. (evidence level: A)

Richtlijn 5.13: Ter preventie van eiwitkatabolisme door metabole acidose wordt geadviseerd bij een serumbicarbonaatgehalte <18 mmol/l orale suppletie met natriumbicarbonaat te starten en te streven naar een veneus serumbicarbonaatgehalte van 20-22 mmol/l. (evidence level: Opinion)

Richtlijn 6.1 CNS stadium 3: Patiënten <65 jaar met een eGFR <60 ml/min/1,73 m² dienen te worden verwezen naar de nefroloog dan wel een specialist met specifieke kennis van chronische nierschade. (evidence level: Opinion)

Richtlijn 6.2 CNS stadium 3: Patiënten >65 jaar met een eGFR <60 ml/min/1,73 m² dienen alleen te worden verwezen naar de nefroloog dan wel een specialist met specifieke kennis van chronische nierschade bij proteïnurie >1 gr/dag en/of een achteruitgang van de eGFR >3 ml/min/1,73 m² per jaar (evidence level: Opinion/B), tenzij er een korte levensverwachting is.

Richtlijn 6.3 CNS stadium 3-5: Patiënten met chronische nierschade \geq stadium 3 dienen regelmatig te worden gecontroleerd. (evidence level: B)

Richtlijn 6.4 CNS stadium 3-5: patiënten met een eGFR <30 ml/min/1,73 m² dienen te worden verwezen naar de nefroloog voor behandeling gericht op het voorkómen van uremische klachten en om tijdig te kunnen worden voorbereid op nierfunctievervangende therapie (evidence level: A), tenzij zij geen nierfunctievervangende therapie willen dan wel daarvoor niet in aanmerking komen vanwege een korte levensverwachting of ernstige comorbiditeit (bv. dementie).