

Consensusvergadering - 27 november 2014

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie



Juryrapport

Volledige (lange) tekst

Promotor

Mevrouw M. DE BLOCK, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, J. DEPOORTER, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, J. GERARD, G. HANS, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, M. MOURAD, G. NIESTEN, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: M. JADOUL, R. RUTSAERT

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: D. BOUDRY, L. CHRISTIAENS, C. DE MONIE, J.-M. DOGNÉ, G. GOESAERT

Leden CEG: G. HANS, F. NIESTEN

Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: L. CHRISTIAENS, G. VANDERMEIREN, C. VEYS)

Deskundigen (sprekers)

P. ARNOUTS, B. BOLAND, J.-L. BOSMANS, P. DELANAYE, J. HAMDANI, J.-M. HOUGARDY, P. SINNAEVE, S. STEURBAUT, G. VERPOOTEN

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Consensusvergadering

27 november 2014

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (<http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>). Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail consensus@riziv.fgov.be).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers artsen

Gert Colpin (specialist)
Bart De Moor (specialist)
Pierre Drielsma (huisarts) Vicevoorzitter
Gilles Henrard (huisarts)
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Marie-Anne van Bogaert (huisarts)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Bruno Meunier

Vertegenwoordigers apothekers

Sandrine Peeters
Lorenz Van der Linden

Vertegenwoordigers paramedici

Ayhan Findik
Marc Glorieux

Vertegenwoordiger publiek

René Vincke

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Lijst van gebruikte afkortingen

5-ASA	5-Aminosalicylzuur
ACE-inhibitor	Angiotensineconversie-enzyminhibitor
ACR	Albumine/creatinine ratio
AER	Albumine-excretiesnelheid (Albumin excretion rate)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AHT	Arteriële hypertensie
AKI	Acute nierschade (Acute kidney injury)
ANF	Acuut nierfalen
ANI	Acute nierinsufficiëntie
ARB	Angiotensin II receptor antagonists (= sartanen)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
Bid	Bis in die (2 maal per dag)
BIS	Berlin Initiative Study
BSA	Body surface area
CCB	Calcium channel blockers
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CHF	Congestief hartfalen
CKD	Chronic kidney disease (= CNI - Chronische nierinsufficiëntie)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNI	Chronische nierinsufficiëntie (=CKD - Chronic kidney disease)
CPB	Cardiopulmonale bypass
CVA	Cerebrovasculair accident
dL	Deciliter
DPP-4	Dipeptidylpeptidase-4
EBM	Evidence Based Medecine
eGFR	Geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (Estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
ESRD	Eindstadium van chronische nierfalen, terminaal nierfalen (End stage renal disease)
FAGG	Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
FDA	Food and Drug Administration
g	Gram
GFR	Glomerulusfiltratiesnelheid (Glomerular filtration rate)
GGP	Geneesmiddelgerelateerde problemen
GST	Glutathione transferases
HAART	Hoogactieve antiretrovirale therapie (Highly active antiretroviral therapy)
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus (Human immunodeficiency virus)
HR	Hazard ratio
IL	Interleukin
i.v.	Intraveneus
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KIM-1	Kidney injury molecule-1

L	Liter
LDL-C	Low density lipoproteins cholesterol
LFABP	Liver fatty acid binding protein
LMWH	Laag molecuair gewicht heparine (Low molecular weight heparin)
m ²	Vierkante meter
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MFO	Medisch-farmaceutisch overleg
mg	Milligram
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter kwikdruk
μmol	Micromol
mmol	Millimol
mTOR	Mammalian target of rapamycin
n	Aantal patiënten
NAG	N-acetyl-glucosaminidase
NGAL	Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
NOAC	Nieuwe orale anticoagulantia
NSAID	Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)
NSF	Nefrogene systemische fibrose
NYHA	New York Heart Association
OAD	Oraal antidiabeticum
OTC	Over the counter
PCR	Proteïne-creatineverhouding (Protein-to-creatinine ratio)
PER	Proteïne-excretiesnelheid (Protein excretion rate)
P-gp	P-glycoproteïne
PRR	Proportional Reporting Ratio
RAAS	Renine-angiotensine-aldosteron systeem
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SCAR	Severe cutaneous allergic reactions
SCr	Serum creatinine
SDR	Signaal van onevenredige rapportage (Signal of Disproportionate Reporting)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken (Summary of Product Characteristics)
SMQ	Standardised MedDRA Queries
TIA	Transient ischaemic attack
VKA	Vitamine K-antagonist
VKF	Voorkamerfibrillatie

Inleiding

Op donderdag 27 november 2014 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie.

Deze consensusvergadering is de 32ste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van experts in het domein.

Tijdens deze consensusvergadering komen verschillende aspecten van een rationeel gebruik van geneesmiddelen in geval van vermindering van de glomerulaire filtratie (bij nierinsufficiëntie) aan bod. Het betreft hier: het goed gebruik van geneesmiddelen in geval van bekende nierinsufficiëntie, naargelang het stadium, de mogelijke valkuilen met (acute) vermindering van de nierfunctie die problemen kunnen veroorzaken bij het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, de nefrotoxiciteit van bepaalde geneesmiddelen of van bepaalde geneesmiddelencombinaties.

Na een toelichting rond de praktijk van evaluatie van de nierfunctie en van de mogelijke effecten van bepaalde geneesmiddelen op de nierfunctie, worden een aantal mogelijke valkuilen aangehaald waarin, naast een vooraf vastgestelde nierinsufficiëntie, het gebruik van bepaalde geneesmiddelen de nierfunctie kan beïnvloeden met nierfalen tot gevolg, meer bepaald in geval van het gebruik van geneesmiddelencombinaties.

Het goed gebruik van geneesmiddelen bij de verschillende stadia van nierinsufficiëntie, vormt het voornaamste onderwerp van deze consensusvergadering en was het objectief van het literatuuronderzoek. Wij belichten vooral de volgende geneesmiddelen:

- orale antidiabetica;
- anticoagulantia;
- cardiovasculaire geneesmiddelen andere dan anticoagulantia;
- analgetica en ontstekingsremmers;
- andere geneesmiddelen die in België in de praktijk problemen veroorzaken (op grond van de ervaring van zorgverleners en gegevens van geneesmiddelenbewaking).

Voor elk van die specifieke domeinen worden de gegevens uit de literatuur door een praktijkdeskundige becommentarieerd. Er worden ook gegevens verstrekt vanuit de Belgische en internationale geneesmiddelenbewaking met betrekking tot de meest gebruikte NSAID (en paracetamol). De beperkingen bij de interpretatie van die gegevens worden belicht, evenals het belang van een meer dynamische melding van de bijwerkingen.

Vervolgens bespreken wij de bijzondere follow-up in de huisartsgeneeskunde van de geneesmiddelen met vastgestelde nefrotoxiciteit, alsook de rol van de apotheker bij het gebruik van geneesmiddelen in geval van nierinsufficiëntie.

Net als de vorige consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, spitst deze consensusvergadering zich toe op de eerstelijnsgezondheidszorg. De behandelingen die voorbehouden zijn voor het ziekenhuis, worden niet in detail besproken (buiten de noodzakelijke follow-up door de huisarts). De geneesmiddelen die besproken worden, zijn deze die beschikbaar zijn op de Belgische markt.

Niet alle geneesmiddelen die in alle mogelijke klinische situaties problemen kunnen veroorzaken, worden besproken tijdens deze consensusvergadering. Wij hebben ons om praktische redenen moeten beperken tot de voornaamste geneesmiddelenklassen en tot de meest voorkomende klinische situaties. Wij geven wel een zo volledig mogelijk overzicht van richtlijnen en naslagwerken en hun bronnen.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie¹).

<http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensusvergaderingen-methodologie.pdf>

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het “Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen”. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 27 november 2014. Een synthesesetextst hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. GRADE

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (of very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

3. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

Vraag 1: Evaluatie van de nierfunctie

- 1.1. Welke zijn de meest performante methodes om de nierfunctie te evalueren?
- 1.2. Zijn er omstandigheden en/of specifieke karakteristieken van een patiënt (bijvoorbeeld de leeftijd) die een andere, meer betrouwbare methode rechtvaardigen?

Vraag 2: Geneesmiddelen en nierfunctie

- 2.1. Welke zijn de algemene farmacologische begrippen (farmacokinetiek, farmacodynamiek) die in de eerstelijnsgeneeskunde onontbeerlijk zijn voor het correct voorschrijven van geneesmiddelen in geval van vastgestelde nierinsufficiëntie?
- 2.2. Welke zijn de algemene farmacologische begrippen (farmacokinetiek, farmacodynamiek) die in de eerstelijnsgeneeskunde onontbeerlijk zijn voor het correct voorschrijven van geneesmiddelen in geval van nierinsufficiëntie die zich voordoet bij een mogelijke valkuil – behalve de geneesmiddelen die als nefrotoxisch worden beschouwd (punt 3.5.)?

Vraag 3: Therapeutische domeinen en bijzondere medicamenteuze klassen

Hierbij wordt de nadruk gelegd zowel op efficiëntie als op veiligheid.

3.1. Orale antidiabetica

Welke keuzes zijn doorslaggevend voor een behandeling van een type 2-diabetes in geval van chronische nierinsufficiëntie (volgens de KDIGO-graad van die chronische nierinsufficiëntie) en in bijzondere omstandigheden?

3.2. Anticoagulantia

Welke keuzes zijn doorslaggevend voor een (al dan niet orale) behandeling met anticoagulantia in geval van chronische nierinsufficiëntie (overeenkomstig de KDIGO-graad van die chronische nierinsufficiëntie) en in bijzondere omstandigheden?

3.3. Cardiovasculaire geneesmiddelen (behalve de anticoagulantia)

Welke keuzes zijn doorslaggevend voor een cardiovasculaire behandeling (arteriële hypertensie, angina na infarct, hartinsufficiëntie, perifere arteritis, hyperlipidemieën) in geval van chronische nierinsufficiëntie (overeenkomstig de KDIGO-graad van die chronische nierinsufficiëntie) en in bijzondere omstandigheden?

3.4. Analgetica/anti-inflammatoire middelen en die geneesmiddelen die in de praktijk problemen veroorzaken (andere dan vermeld in 3.1. tot 3.3.)

Welke analgetica/anti-flogistica en andere geneesmiddelen veroorzaken in de praktijk problemen met de nierfunctie?

Welke keuzes zijn doorslaggevend voor een analgetische/anti-inflammatoire behandeling in geval van chronische nierinsufficiëntie (overeenkomstig de KDIGO-graad van die chronische nierinsufficiëntie) en in bijzondere omstandigheden?

3.5. Nefrotoxische geneesmiddelen: gerichte opvolging in de eerstelijnsgezondheidszorg

Welke opvolging moet in de eerstelijnsgezondheidszorg worden gegarandeerd wanneer een geneesmiddel wordt voorgeschreven dat bekend staat om zijn (acute of chronische) nefrotoxiciteit?

Vraag 4: Rol van de apotheker bij de opvolging van geneesmiddelen die door een patiënt met nierinsufficiëntie worden gebruikt

Welke rol kan de apotheker spelen bij de opvolging van een medicamenteuze behandeling in geval van reeds vastgestelde of veronderstelde nierinsufficiëntie?

4. Definities

GFR / eGFR (KDIGO AKI 2012)

De **glomerulusfiltratiesnelheid** (GFR) wordt algemeen aanvaard als de beste algemene indicator voor de nierfunctie bij gezondheid en ziekte. De GFR is echter moeilijk te meten en wordt meestal **geschat** (estimated; eGFR) op basis van het serumniveau van endogene filtratiemarkers zoals creatinine.

De jury merkt op dat GFR en eGFR vaak door elkaar gebruikt worden en dat in de praktijk meestal eGFR bedoeld wordt.

CNI (Chronische nierinsufficiëntie) (KDIGO CKD 2012)

CNI (CKD - Chronic kidney disease) wordt gedefinieerd als afwijkingen in de nierstructuur of -functie, aanwezig gedurende > 3 maanden, met gevolgen voor de gezondheid. *(Geen graad toegekend)*

Criteria voor CNI (een van de volgende factoren aanwezig gedurende > 3 maanden)

Markers van nierschade (een of meer)

- Albuminurie (AER ≥ 30 mg/24 uur; ACR ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol])
- Afwijkingen in het urinesediment
- Elektrolyten en andere afwijkingen door aandoeningen van de nierbuisjes (nietubuli)
- Afwijkingen ontdekt door histologie
- Structurele afwijkingen ontdekt door beeldvorming
- Voorgeschiedenis van niertransplantatie

Gedaald GFR

- GFR < 60 mL/minuut/1,73 m² (GFR categorieën G3a–G5)

AKI (Acute kidney injury - Acute nierschade) (KDIGO AKI 2012)

Acute nierschade (AKI) is slechts een van een hele reeks aandoeningen die de nierstructuur en -functie aantasten. AKI wordt gedefinieerd door een plotse afname van de nierfunctie dat acuut nierfalen (ANF) of acute nierinsufficiëntie (ANI) omvat, maar er niet tot beperkt is. Het is een ruim klinisch syndroom dat verschillende etiologieën omvat, waaronder specifieke nieraandoeningen (bijv. acute interstitiële nefritis, acute glomerulaire en vasculitische nieraandoeningen), niet-specifieke aandoeningen (bijv. ischemie, toxische letsels) evenals extrarenale pathologie (bijv. prerenale azotemie en acute postrenale obstructieve nefropathie).

AKI wordt gedefinieerd als een van de volgende situaties zich voordoet *(geen graad toegekend)*:

- Stijging van serum creatinine (SCr) met $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ μ mol/L) binnen 48 uur; of
- Stijging van SCr tot $\geq 1,5$ maal de basiswaarde, waarvan bekend is of verondersteld wordt dat deze stijging opgetreden is binnen de vorige 7 dagen; of
- Urinevolume $< 0,5$ mL/kg/uur gedurende 6 uur.

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van het aantal personen in een populatie dat binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de “populatie at risk”. De “populatie at risk” wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1.000 patiëntjaren.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen. Voor zwakke prevalenties (< 5 %) in niet-epidemische situaties kan men de prevalentie schatten door middel van de vergelijking: $P = I \times D_m$, hetzij prevalentie is gelijk aan de incidentie vermenigvuldigd met de gemiddelde duur van de ziekte.

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid (in het algemeen)

Is de kwaliteit die aangeeft of een interventie het vermogen heeft om de verwachte effecten te produceren. (dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al.; 1996)

Werkzaamheid

Het begrip “**werkzaamheid**” (“**efficacy**”) verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid

Het begrip “**doeltreffendheid**” of “**effectiviteit**” (“**effectiveness**”) verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De “doeltreffendheid” of “effectiviteit” van een interventie is over het algemeen lager dan de “werkzaamheid” omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de “**efficiëntie**” of “**doelmatigheid**” van een interventie door de kosten met de effectiviteit te

vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

5. Overzicht van de specialiteiten

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (<http://www.bcfi.be>).

6. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

Populatie

Het merendeel van de klinische studies werd uitgevoerd bij patiënten met vroege stadia van CNI (1-3). Informatie over patiënten met CNI stadium 4 ontbreekt.

Studies gebruikten heterogene inclusiecriteria voor nierfunctie en -schade, die gebaseerd waren op verschillende definities van CNI-stadia. De meta-analyses in dit rapport poolden deze uiteenlopende gegevens. Bovendien rapporteerden studies zelden uitkomsten gestratificeerd volgens CNI-stadium of andere CNI-kenmerken. Dit maakt het moeilijk om te bepalen of klinische voordelen toepasbaar zijn op patiënten in individuele CNI-stadia of eGFR of albuminurie categorieën. Slechts beperkte studies bestudeerden of de relatieve effectiviteit van de behandeling verschilde tussen patiënten met en zonder CNI of tussen patiënten met verschillende stadia van CNI. Ook de onvolledige rapportering van patiëntkenmerken in veel studies beperkt onze mogelijkheid om de toepasbaarheid van studieresultaten voor specifieke patiëntenpopulaties te beoordelen. (Fink 2012)

Behalve deze heterogeniteit van nierfunctie, includeerden voor het hoofdstuk over antihypertensiva, sommige studies normotensieve patiënten, andere hypertensieve en nog andere specificeerden geen bloeddrukparameters. Dit betekent dat studies van hypertensieve en normotensieve patiënten samen gepoold werden in het AHRQ rapport. (NICE CKD 2014)

Interventies

Veel studies, uitgezonderd deze in de vergelijking van sartanen versus placebo, vergeleken medicatie aan dosissen die als subtherapeutisch beschouwd worden en waarvan niet verwacht wordt dat ze baat hebben. Dit betekent een beperking van de evidentie voor deze vergelijkingen. In sommige andere studies, werden de uiteindelijk bereikte dosissen niet weergegeven, zodat het onduidelijk is of de vergeleken dosissen equivalent waren. (NICE CKD 2014)

Uitkomstmaat

Samengestelde uitkomsten

De samengestelde vasculaire en samengestelde renale uitkomsten die in de studies gerapporteerd worden zijn zeer heterogeen. Hoewel het AHRQ rapport (Fink 2012) een gepoolde analyse uitvoerde op deze uitkomsten, heeft de bibliografiegroep ervoor gekozen om deze niet te rapporteren omdat er geen klinische conclusies uit getrokken kunnen worden.

Bijwerkingen

Weinig studies rapporteerden bijwerkingen. Als deze gerapporteerd werden, bleken deze bijwerkingen vaak niet op voorhand gedefinieerd, niet systematisch verzameld of gerapporteerd, en werden vaak niet apart weergegeven voor de behandelingsgroep. Hoewel deze beperkingen in rapportering een kwantitatieve synthese over uitval en bijwerkingen uit verschillende studies onmogelijk maakte, waren de gerapporteerde bijwerkingen in het algemeen consistent met gekende veiligheidsprofielen van deze behandelingen (bv. hypotensie bij antihypertensiva; hoest bij ACE-inhibitoren; oedeem bij calciumantagonisten; hyperkaliëmie bij ACE-inhibitoren, sartanen en aldosteronreceptorantagonisten). (NICE CKD 2014)

Studie design en kwaliteit (Chevalier 2010, Chevalier 2006)

Voor bepaalde medicatiegroepen, voornamelijk statines en anticoagulantia, waren de beschikbare studies van zeer slechte kwaliteit: merendeels post-hoc subgroep analyses. Deze garanderen niet dat

randomisatie bewaard werd, noch dat de groepen voldoende groot waren om een effect te kunnen detecteren.

Enkele vooraf gedefinieerde subgroepanalyses werden gevonden, maar hierbij gebeurde er geen correctie voor het gebruik van meerdere vergelijkingen. Voorzichtigheid is geboden voor de interpretatie van deze analyses, omdat hoe meer subgroepanalyses uitgevoerd worden, hoe groter de kans is dat het gevonden resultaat veroorzaakt wordt door toeval.

Richtlijnen

De meerderheid van de huidige aanbevelingen in de richtlijnen zijn overwegend gebaseerd op een zwak level van evidentie, wat het gebrek aan hoog kwalitatieve studies in CNI-patiënten reflecteert. Soms waren aanbevelingen gebaseerd op studies die uitgevoerd zijn bij een populatie met normale nierfunctie, terwijl benadrukt wordt dat het niet duidelijk is of deze geëxtrapoleerd mogen worden naar een populatie met CNI. Richtlijnen vermelden frequent het gebrek aan gegevens in CNI-patiënten, in het bijzonder als GFR < 30 mL/minuut. Daarom is een behoorlijk deel van de aanbevelingen gebaseerd op expert consensus.

Handboeken

De handboeken die in deze literatuurstudie beschouwd worden, zijn niet volledig 'evidence-based', maar gebruiken nieuwe literatuur om hun informatie te updaten. Dosisaanpassingen en advies over het gebruik van medicatie bij CNI zijn in de boeken in eerste plaats gebaseerd op farmacokinetische modellen en expertopinie in plaats van overtuigende evidentie. Maar zoals hierboven gemeld, zijn goede studies over patiënten met CNI schaars. Dit verklaart de frequente contradicties die bestaan tussen de verschillende farmacologische compendia.

Gebrek aan studies

De bibliografiegroep wijst op het gebrek aan studies bij CNI stadium 4 en op de zwakke kwaliteit van de bestaande studies bij andere CNI-stadia. Bovendien werden voor bepaalde medicatieklassen helemaal geen studies bij patiënten met CNI uitgevoerd.

Als besluit, ervaart de bibliografiegroep dat er een belangrijk gebrek aan evidentie is over het gebruik van medicatie bij patiënten met CNI, dat hopelijk kan worden opgelost met toekomstige studies, specifiek uitgevoerd bij deze belangrijke patiëntenpopulatie.

Opmerkingen bij het lezen van de samenvatting van de richtlijnen

Over bepaalde medicatiegroepen bij CNI waren er in de richtlijnen geen aanbevelingen te vinden, doch werden er wel in de tekst of tabellen opmerkingen teruggevonden die interessant leken om op te nemen in deze samenvatting, ondanks ontbreken van Levels of evidence en Grades of recommendation. Deze opmerkingen dienen in geen geval als aanbeveling te worden geïnterpreteerd en zijn als bijkomende informatie overgenomen. Voor de duidelijkheid wordt bij deze stukken tekst steeds vermeld dat het niet over een aanbeveling doch louter aanvullende informatie gaat.

7. Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie (Van de Castele 2014)

7.1. Vraagstelling

In de volgende drie benaderingen worden aantallen patiënten met nierinsufficiëntie opgezocht die potentieel risicovolle farmaca innemen. Elke benadering is anders. Hierbij dienden we keuzes te maken 1° hoe is een patiënt met nierinsufficiëntie te herkennen in de cijfers en 2° welk geneesmiddel potentieel risicovol is. Wat dit laatste betreft, werd omwille van het kort tijdsbestek het gebruik van contrastmiddelen en antibiotica terzijde gelaten. De gegeven data betreffen farmaca voor de omnipracticus waarover de Jury vragen stelt (Farmaka 2014).

Concreet gaat het om de associatie niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID) + angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACEI) + diuretica; fbraat; de associatie statine + fbraat; metformine alleen; minstens één oraal antidiabeticum (OAD); digitalisglycoside; sotalol; methotrexaat; allopurinol; lithiumzout.

7.2. Technische opmerkingen

Voor het gebruik van associaties van farmaca werd als tijdsvenster 1 trimester genomen waarin 1 enkele patiënt deze farmaca afhaalde in de open officina. Voor de jaarcijfers werd vervolgens het gemiddeld aantal patiënten in rekening gebracht per trimester met gebruik van de associatie.

Alle gegeven aantallen patiënten slaan op unieke (anonieme) patiënten. Met andere woorden, er zijn geen dubbeltellingen van patiënten.

Het is evident dat een patiënt met nierinsufficiëntie een lagere dosis dan gewoonlijk inneemt. De voorgeschreven dagdosis is evenwel niet gekend in de Belgische Farmanetdatabank en is slechts indirect via hoeveelheid doses en via het tijdsvenster te berekenen. Vandaar wordt ze om reden van beknoptheid hier niet uitgevoerd.

7.3. 1^{ste} benadering

→ Bron databank: Permanente Steekproef (circa 250.000 Belgen), waarbij op anonieme wijze het gebruik van farmaca en medische prestaties binnen de ziekteverzekering geïnteriseerd zijn.

→ Jaar: 2012

→ Selectiecriteria nierinsufficiëntie: de 4 codes voor medische honoraria voor huisarts en specialist binnen het Zorgtraject chronische nierinsufficiëntie, namelijk n° 107096, 107111, 107133, 107155. De groep patiënten met een berekende glomerulaire filtratieratio tussen 60 en 45 mL/minuut/1,73m² zijn hier dus niet bij, een niet onbelangrijke groep (Jha 2013).

Pro deze methode: de patiënten gevolgd in het Zorgtraject chronische nierinsufficiëntie zijn geïdentificeerd.

Contra deze methode: er wordt gestart van ~ 1/40^{ste} van de Belgische populatie.

Het aantal aldus bekomen volwassen patiënten: n = 885.

Tabel 1: 1^{ste} benadering

n	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	2	7	2
fibraat	10	24	10
fibraat + statine	4	7	1
metformine zonder ander OAD	16	35	7
minstens één OAD	57	149	42
digitalis	0	10	7
sotalol	2	15	5
methotrexaat	0	0	0
allopurinol	17	103	51
lithiumzout	0	0	0
per leeftijd	138	490	257
allen	885		

%	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	1,6	1,3	0,9
fibraat	6,9	4,8	3,7
fibraat + statine	2,9	1,5	0,2
metformine zonder ander OAD	11,8	7,1	2,8
minstens één OAD	41,5	30,4	16,4
digitalis	0,0	1,9	2,5
sotalol	1,4	3,0	1,9
methotrexaat	0,0	0,0	0,0
allopurinol	12,1	20,9	19,8
lithiumzout	0,0	0,0	0,0
per leeftijd	100 %	100 %	100 %
allen	-		

7.4. 2^{de} benadering

→ Bron databank: Farmanet publieke apotheken (circa 11 miljoen Belgen), databank die op anonieme wijze het vergoedbaar gebruik van farmaca registreert. Dezelfde databank levert hier ook cijfers over de aanschaf van een bloeddrukmeter in het kader van het zorgtraject nierinsufficiëntie.

→ Jaar: 2013

→ Selectiecriteria nierinsufficiëntie: de 2 codes voor de aanschaf van bloeddrukmeters, binnen of buiten de open officina, binnen het Zorgtraject chronische nierinsufficiëntie, namelijk 754294 en 757492.

Pro deze methode: het startpunt is de globale Belgische populatie.

Contra deze methode: niet alle patiënten binnen het Zorgtraject zijn meegenomen.

Het aantal aldus bekomen volwassen patiënten: n = 7.295.

Tabel 2: 2^{de} benadering

n	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	11	28	13
fibraat	58	118	42
fibraat + statine	32	31	7
metformine zonder ander OAD	86	227	52
minstens één OAD	214	723	255
digitalis	8	58	46
sotalol	12	56	31
methotrexaat	4	5	1
allopurinol	285	727	336
lithiumzout	1	3	0
per leeftijd	1.773	3.583	1.939
allen	7.295		

%	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	0,6	0,8	0,7
fibraat	3,2	3,3	2,2
fibraat + statine	1,8	0,9	0,4
metformine zonder ander OAD	4,8	6,3	2,7
minstens één OAD	12,1	20,2	13,1
digitalis	0,4	1,6	2,3
sotalol	0,7	1,6	1,6
methotrexaat	0,2	0,1	0,1
allopurinol	16,1	20,3	17,3
lithiumzout	0,1	0,1	0,0
per leeftijd	100 %	100 %	100 %
allen	-		

7.5. 3^{de} benadering

→ Bron databank: Farmanet publieke apotheken.

→ Jaar: 2013

→ Selectiecriteria nierinsufficiëntie: de patiënt diende minstens één van de volgende vergoedbare farmaceutische specialiteiten te nemen uit deze tabel:

Tabel 3

ATC ² code en groep	actief principe	merknaam
Vitamine D analogen A11C03	alfacalcidol	1-ALPHA LEO
A11C04	calcitriol	ROCALTROL
A11C06	calcifediol	DEDROGYL
Fosfaatchelatoren V03AE02	sevelamer	RENAGEL; RENVELA
V03AE03	lanthaan	FOSRENOL
A12AA12	calciumacetaat	PHOSLO
V03AE04	calciumacetaat + magnesiumcarbonaat	RENEPHO
Calcimimeticum H05BX01	cinacalcet	MIMPARA doch indien vergoedbaar onder cat. B
Kaliumchelatoren V03AE01	polystyreensulfonaat	KAYEXALATE Ca, KAYEXALATE Na, POLYSTYRIT

² ATC = Anatomic Therapeutic Chemical classification of pharmaceuticals of the World Health Association

Pro deze methode: deze methode neemt patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie en met dialyses in rekening, en dit zowel volwassenen als minderjarigen.

Contra deze methode: Het gebruik van magistrale preparaten met calciumcarbonaat kan hier niet meegenomen worden.

Het aantal aldus bekomen volwassen en minderjarige patiënten: n = 35.714.

Tabel 4: 3^{de} benadering

n	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	63	103	58
fibraat	170	244	115
fibraat + statine	64	79	15
metformine zonder ander OAD	473	620	223
minstens één OAD	955	1.813	919
digitalis	43	175	162
sotalol	66	181	123
methotrexaat	10	8	6
allopurinol	851	1.621	970
lithiumzout	11	13	2
per leeftijd	12.196	12.976	10.542
allen	35.714		

%	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	0,5	0,8	0,6
fibraat	1,4	1,9	1,1
fibraat + statine	0,5	0,6	0,1
metformine zonder ander OAD	3,9	4,8	2,1
minstens één OAD	7,8	14,0	8,7
digitalis	0,4	1,4	1,5
sotalol	0,5	1,4	1,2
methotrexaat	0,1	0,1	0,1
allopurinol	7,0	12,5	9,2
lithiumzout	0,1	0,1	0,0
per leeftijd	100 %	100 %	100 %
allen	-		

7.6. Cijfers te gebruiken als vergelijkingspunt bij de 3 benaderingen

a) Aantal Belgische patiënten in Zorgtraject chronische nierinsufficiëntie (Auditrapport 2013).
2009: 4.328; 2010: 12.872; 2011: 17.330; 2012: 20.233; 2013: 21.459 volwassen patiënten.

b) Aantal Belgische patiënten in dialyse (European Renal Association & European Dialysis and Transplantation Association 2012) in 2010.
De prevalentie bedroeg 13.034 patiënten. In 2010 startten 2.111 patiënten dialyse.

c) Totale Belgische bevolking voor het jaar 2013, met opsplitsing volgens gebruik van farmaca zoals in de 3 benaderingen:

Tabel 5

n	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	15.006	13.939	5.881
fibraat	42.704	33.886	13.269
fibraat + statine	11.777	5.872	897
metformine zonder ander OAD	121.305	97.374	28.696
minstens één OAD	184.214	171.650	61.128
digitalis	3.299	11.256	15.457
sotalol	14.436	25.833	15.563
methotrexaat	2.230	1.504	485
allopurinol	61.470	63.996	26.458
lithiumzout	5.034	1.421	208
per leeftijd	9.051.132	1.370.723	589.050
allen	11.010.905		

%	≤ 65 jaar	66 – 80 jaar	≥ 80 jaar
NSAID + ACEI + diureticum	0,2	1,0	1,0
fibraat	0,5	2,5	2,3
fibraat + statine	0,1	0,4	0,2
metformine zonder ander OAD	1,3	7,1	4,9
minstens één OAD	2,0	12,5	10,4
digitalis	0,0	0,8	2,6
sotalol	0,2	1,9	2,6
methotrexaat	0,0	0,1	0,1
allopurinol	0,7	4,7	4,5
lithiumzout	0,1	0,1	0,0
per leeftijd	100 %	100 %	100 %
allen	-		

d) Literatuurdata over de prevalentie van chronische nierinsufficiëntie.

In de Westerse wereld (James 2010) is 2,5 à 11,2 % van de volwassen populatie getroffen door chronische nierinsufficiëntie gedefinieerd als een geschatte glomerulaire filtratieratio minder dan 60 mL/minuut/1,73m²; door toevoeging van het criterium microalbuminurie of macroalbuminurie stijgt dit naar 10,5 à 13,1 %. Bij ouderen stijgt de prevalentie in de recente decaden zoals geobserveerd in de Verenigde Staten: *“Between the 1988-1994 Survey study and the 2003-2006 Survey study, the prevalence of chronic kidney disease in people ages 60 and older jumped from 18,8 % to 24,5 %”* National Health and Nutrition Examination Surveys (National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse 2012). De jaarlijkse toename van het aantal patiënten met terminaal nierfalen kan in het Westen geschat worden op +5 à 8 % per jaar (Lameire 2005).

7.7. Bespreking en besluit

1. Naar aangeven van literatuercijfers, vermoeden we dat ook in België het aantal patiënten met chronische nierinsufficiëntie op termijn stijgt. Dit heeft met de ouder wordende Belgische bevolking te maken. Hoogbejaarden evolueren niet noodzakelijk naar terminaal nierfalen; er bestaan immers hoogrisico- en laagrisico-risicogroepen (Domus Medica CNI 2012 - SSMG). Hoe dan ook, oudere patiënten kunnen risico's lopen met de inname van farmaca en zeker met polyfarmacie (RIZIV Infospot 2014).

2. Het gebruik van fibraten varieert tussen de 1 à 2 % bij patiënten in predialyse en dialyse samen (= geschat door benadering 3) doch ligt opvallend hoger in het Zorgtraject chronische nierinsufficiëntie, 2 à 5 %, alsook in de algemene populatie, 2 à 3 % bij 66-plussers.
3. Het gebruik van allopurinol ligt typisch hoger in het Zorgtraject, 12 tot 20 % der patiënten naargelang de leeftijdstranche, maar naar verwachting gebruikt aan gereduceerde dagdos. Dit gebruik in het Zorgtraject is hoger dan bij patiënten in predialyse en dialyse samen (geschat door benadering 3) 7 à 12 %, of dan bij de algemene populatie, circa 5 %.
4. Metformine in monotherapie kent een opvallend gebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie in de leeftijdstranche van 66-80 jaar (4 à 7 %) in de 3 benaderingen, en is zoals verwacht minder vergeleken met dezelfde leeftijdsgroep in de globale populatie (7 %).
5. Het gebruik van methotrexaat, digitalis en sotalol is dan eerder beperkt te noemen bij nierinsufficiëntie, vergeleken met de algemene populatie. Dit geldt ook voor de associatie NSAID + ACE-inhibitor + diureticum (< 1 %, ook bij hoogbejaarden).

Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 27 november 2014 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

1. Evaluatie van de nierfunctie

1.1. Welke zijn de meest performante methodes om de nierfunctie te evalueren?

1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie? (enkel richtlijnen)

Opmerking van de jury: Het literatuuroverzicht heeft een samenvatting gegeven van de evaluatie van chronisch nierlijden en niet van de verschillende wijzen om de nierfunctie te onderzoeken.

1.1.1.1. KDIGO CKD 2012 (KDIGO CKD 2012)

KDIGO beveelt aan om het serum creatinine en een berekeningsformule voor GFR te gebruiken bij de initiële evaluatie van de nierfunctie. (1A)

KDIGO beveelt aan dat klinici (1B):

- een berekeningsformule op basis van het serum creatinine gebruiken om de GFR in te schatten, eerder dan enkel te vertrouwen op de bepaling van het serum creatinine.

KDIGO suggereert om de GFR te meten met een exogene filtratie merker wanneer een meer accurate bepaling van de GFR impact zal hebben op behandelbeslissingen. (2B)

Definieer GFR categorieën zoals hieronder aangegeven (*Not Graded*):

Tabel 6: GFR categorieën bij CNI zoals gedefinieerd door KDIGO (overgenomen uit de KDIGO richtlijn CNI) (KDIGO CKD 2012)

GFR categories in CKD		
GFR category	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

Definieer albuminurie categorieën zoals hieronder aangegeven (*Not Graded*):

Tabel 7: Albuminurie categorieën zoals gedefinieerd door KDIGO (overgenomen uit de KDIGO richtlijn CNI) (KDIGO CKD 2012)

Albuminuria categories in CKD				
Category	AER (mg/24 hours)	ACR (approximate equivalent)		Terms
		(mg/mmol)	(mg/g)	
A1	< 30	< 3	< 30	Normal to mildly increased
A2	30-300	3-30	30-300	Moderately increased*
A3	> 300	> 30	> 300	Severely increased**

Abbreviations: AER, albumin excretion rate; ACR, albumin-to-creatinine ratio; CKD, chronic kidney disease.

*Relative to young adult level.

**Including nephrotic syndrome (albumin excretion usually > 2200 mg/24 hours [ACR > 2220 mg/g; > 220 mg/mmol]).

1.1.1.2. NICE CKD 2014 (NICE CKD 2014)

Klinische laboratoria zouden een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid ($eGFR_{creat}$) moeten rapporteren, gebruik makend van een berekeningsformule naast de vermelding van het serum creatinine. Pas een correctiefactor toe bij patiënten van Afrikaans-Caribisch of Afrikaanse afkomst (vermenigvuldig $eGFR$ met 1,159).

Klinische laboratoria zouden de GFR moeten rapporteren als een geheel getal, indien het resultaat 90 mL/minuut/1,73 m² bedraagt of minder, of als 'groter dan 90 mL/minuut/1,73 m²'. Wanneer de GFR groter is dan 90 mL/minuut/1,73 m², gebruik een stijging van het serum creatinine met meer dan 20% om een significante nierfunctie reductie te veronderstellen.

Interpreteer $eGFR$ waarden van 60 mL/minuut/1,73 m² of meer met voorzichtigheid, voor ogen houdend dat schattingen van de GFR minder accuraat zijn wanneer de GFR toeneemt.

Bij individuen met extreme spiermassa – bijvoorbeeld, bij bodybuilders, na een amputatie of in geval van spierverlies – interpreteer de $eGFR_{creat}$ met voorzichtigheid. (Gereduceerde spiermassa zal aanleiding geven tot overschatting en toegenomen spiermassa tot onderschatting van de GFR). Raad patiënten af om vlees te eten in de 12 uren voorafgaand aan een bloedname met $eGFR_{creat}$ bepaling. Vermijd uitstel bij het verzenden van bloedstalen, om te verzekeren dat aankomst en verwerking in het labo gebeurt binnen de 12 uur na afname.

Wanneer een juiste bepaling van de GFR nodig is – bijvoorbeeld gedurende de monitoring van chemotherapie of bij de evaluatie van de nierfunctie van potentiële nierdonoren – overweeg je best een standaard referentiebepaling (inulin, 51Cr-EDTA, 125I-iothalamate or iothexol).

1.1.1.3. Domus Medica CNI 2012 (Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

Voor de opsporing van nierinsufficiëntie, raad Domus Medica de volgende labotesten aan: Creatinine met $eGFR$ (berekend volgens de MDRD-formule ('Modification of Diet in Renal Disease')) (1A).

Om chronisch nierlijden te diagnosticeren, moet de $eGFR$ minstens driemaal binnen een periode van 90 dagen bepaald worden. (*consensus*)

Stel chronisch nierlijden vast indien de $eGFR$ < 60 mL/minuut/1,73 m² gedurende minimum 90 dagen. Denk aan mogelijke acute nierinsufficiëntie in geval van plots opgetreden sterk gedaalde nierfunctie.

1.1.1.4. Overzicht van de richtlijnen voor de evaluatie van de nierfunctie

Alle richtlijnen raden aan om als eerste test een eGFR te gebruiken, gebaseerd op het serum creatinine. (KDIGO CKD 2012, Domus Medica CNI 2012 - SSMG, KDOQI DM and CKD 2007, NICE CKD 2014)

Zo een exacte waarde van de GFR noodzakelijk is, raden sommige richtlijnen een meting op basis van een exogene filtratie marker aan. (KDIGO CKD 2012, NICE CKD 2014)

1.1.2. Wat zegt de deskundige? (Delanaye 2014)

1.1.2.1. De GFR schatten door formules gebaseerd op creatinine: ja, maar op welke?

Uit de verschillende aanbevelingen en het literatuuronderzoek blijkt duidelijk dat in eerste instantie creatininegebaseerde formules of vergelijkingen gebruikt moeten worden voor de schatting van de GFR. Een fundamentele vraag, vooral voor de dosisaanpassing van geneesmiddelen, is die van het kiezen van de formule. Deze problematiek wordt niet behandeld in het literatuuronderzoek. Op basis van de literatuur en het klinisch gebruik komen drie formules duidelijk naar voren die al worden voorgesteld sinds de jaren vijftig: de Cockcroft-formule, de MDRD-formule en de CKD-EPI-formule ('Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration'). Deze formules worden weergegeven in Tabel 8. De Cockcroft-formule werd voorgesteld in 1976 om de creatinineklaring te schatten van 24-uurs-urine. De klaring van 24-uurs-urine wordt echter niet meer aanbevolen voor het schatten van de GFR. Alle aanbevelingen zijn het hierover eens. Een 24-uurs creatinineklaring van urine is inderdaad erg onnauwkeurig, enerzijds omwille van de talrijke fouten bij de urinecollecte, en anderzijds omwille van de zeer grote onderlinge variatie tussen individuen bij de uitscheiding van creatinine in de urine (Toto 1997). De Cockcroft-formule werd ontwikkeld op basis van een relatief beperkte steekproef en met statistische methoden die op vandaag ontoereikend worden geacht. Deze formule, waarin het gewicht wordt geïntegreerd, had nochtans veel succes hetgeen, gedeeltelijk tenminste, kan worden verklaard door haar grote gebruiksvriendelijkheid (Cockcroft 1976). De MDRD- en CKD-EPI-formules, die recenter zijn (respectievelijk gepubliceerd in 1999 en in 2009) (Levey 1999, Levey 2009), hebben als voordeel dat ze ontwikkeld en daarna gevalideerd werden bij duizenden patiënten en dat het gewicht hierin niet geïntegreerd wordt, hetgeen het laboratorium toelaat om een automatisch geschat GFR-resultaat te bezorgen. In tegenstelling tot de Cockcroft-formule schatten deze formules een werkelijk gemeten GFR.

Wat betreft de schatting van de GFR met behulp van de Cockcroft-formule zijn de gegevens uit de literatuur duidelijk en consistent in het bevestigen dat MDRD, en waarschijnlijk ook CKD-EPI, beter zijn dan deze oude formule (Froissart 2005, Levey 1999). De situatie in het specifieke kader van dosisaanpassing is echter veel minder duidelijk (Matzke 2011). Men moet inderdaad vaststellen dat de formule van Cockcroft onmiskenbaar historisch belang heeft. De overgrote meerderheid van de publicaties over dosisaanpassing van geneesmiddelen maakten inderdaad gebruik van de Cockcroft-formule. Tot in 2008 was de Cockcroft-formule trouwens nog de enige die werd aanbevolen door de FDA (FDA 2010) voor onderzoeken over dosisaanpassing van geneesmiddelen (Matzke 2011). De FDA aanvaardt nu het gebruik van de MDRD-formule in dit soort onderzoeken (EMA 2014). De laatste jaren echter moet worden vastgesteld dat de formule van Cockcroft nog steeds de meest gebruikte is in die farmacologische onderzoeken (Dowling 2010). Er is dus een duidelijk verschil tussen de praktijken van de nefrologen en die van de farmacologen, en dit verschil is er ook vandaag nog. Uit talrijke onderzoeken kwamen erg verschillende resultaten naar voren wat betreft de doses die toegediend zouden moeten worden, afhankelijk of gebruik werd gemaakt van de Cockcroft- of de MDRD/CKD-EPI-formule. Al deze onderzoeken zijn echter voor het merendeel simulaties (Cathomas 2014, Dufour 2012, Gill 2007, Hellden 2013, Hijazi 2014, Park 2012, Stevens 2009b). Studies over het voorspellen van de klaring van geneesmiddelen met behulp van de verschillende formules zijn

zeldzaam en de resultaten zijn tegenstrijdig (Bookstaver 2008, Chin 2013). Tot op heden is er nog geen enkel comparatief prospectief onderzoek dat de doses, de bijwerkingen, het eventueel therapeutisch falen vergelijkt afhankelijk van welke formule juist werd gebruikt. De zaken worden nog bemoeilijkt door het gebruik van "varianten" van de Cockcroft-formule (met het berekende ideale gewicht, het 'mager' gewicht, enz.), door de problematiek van het meten van de creatinine (dit is momenteel gestandaardiseerd, maar dit was niet het geval in het tijdperk van de Cockcroft-formule, hetgeen in theorie een vertekening geeft), en door het verschillend gebruik van al dan niet indexatie met de 'body surface area' (BSA) volgens de onderzoeken. De farmacologen rechtvaardigen het gebruik van de Cockcroft-formule met verschillende argumenten. Enerzijds is het de formule die werd gebruikt in dosisaanpassingsonderzoeken. Anderzijds is het gewicht geïntegreerd in de Cockcroft-formule. Dit kan farmacologisch een voordeel zijn omdat het gewicht een schatting is, hoewel vaag, van het distributievolume van het geneesmiddel waarmee rekening moet worden gehouden bij de dosisaanpassing. Dit kan verklaren waarom de Cockcroft-formule betere resultaten geeft in sommige onderzoeken en waarom hieraan nog de voorkeur wordt gegeven door bepaalde auteurs (Dufour 2012).

Tabel 8: De voornaamste formules op basis van creatinine (SCr)

MDRD-formule (mL/minuut/1,73 m²)

$$\text{GFR (mL/minuut/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{SCr (mg/dL)}^{-1,154} \times \text{Leeftijd}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (voor vrouwen)}$$

CKD-EPI-formule (mL/minuut/1,73 m²)

Vrouwen

Serum creatinine ≤ 0,7 mg/dL

$$\text{GFR (mL/minuut/1,73 m}^2\text{)} = 144 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{age}}$$

Serum creatinine > 0,7 mg/dL

$$\text{GFR (mL/minuut/1,73 m}^2\text{)} = 144 \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{age}}$$

Mannen

Serum creatinine ≤ 0,9 mg/dL

$$\text{GFR (mL/minuut/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{age}}$$

Serum creatinine > 0,9 mg/dL

$$\text{GFR (mL/minuut/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{age}}$$

Formule van Cockcroft-Gault

$$\text{Creatinineklaring (mL/minuut)} = [(140 - \text{leeftijd}) / (72 \times \text{SCr})] \times \text{gewicht} \times (0,85 \text{ voor vrouwen})$$

1.1.2.2. De rol van cystatine C bij de bepaling van de GFR

In deze context beveelt de deskundige, persoonlijk, niet aan om cystatine C te meten bij alle personen met een door creatinine geschat GFR tussen 45 en 60 mL/minuut/1,73 m². Dit lijkt hem hoe dan ook voorbarig. Hij herinnert er ook aan dat het meten van cystatine C momenteel niet wordt terugbetaald door de ziekteverzekering in België.

1.1.2.3. Wanneer en hoe de GFR schatten of meten in de praktijk?

Het meten van de GFR met een zogenaamde 'referentie'methode blijft het beste middel om de algemene nierfunctie te bepalen, en dan vooral haar filtratie- en uitscheidingsvermogen. Het meten van de GFR bij een bepaalde patiënt wordt vaak voorgesteld als een zwaar en duur proces. Het is volkomen juist te stellen dat het meten van de GFR via het meten van de urinaire klaring van inuline

een erg ingewikkeld proces blijft (Smith 1951). Er bestaan echter alternatieve methoden die praktisch eenvoudiger en minder duur zijn, zoals het meten van de plasmaklaring van iohexol (Soveri 2014). Een dergelijke meting kan niet worden overwogen bij alle patiënten en in alle ziekenhuizen. Waarschijnlijk moet dit worden voorbehouden aan welbepaalde gevallen en aan de grootste ziekenhuizen. De deskundige merkt op dat er relatief duidelijke indicaties zijn voor het meten van de GFR, zoals het nefrologisch bilan van een persoon die een nier wil afstaan. Meerdere auteurs, waaronder de grootste verdedigers van de schattingsformules, bevelen het meten van de GFR aan in die bijzondere omstandigheden waarin het noodzakelijk is om een nauwkeurige GFR te kennen (Stevens 2009a, Soveri 2014, Delanaye 2013a). Een ander voorbeeld is in de context van nefrotoxische chemotherapie en des te meer wanneer het therapeutisch venster van de behandeling beperkt is. Vóór het starten met chemotherapie op basis van platinaderivaten, raden sommige auteurs derhalve aan om de GFR te meten om de toe te dienen dosis zo goed mogelijk te kunnen aanpassen (Calvert-formule) (Cathomas 2014, Calvert 1989).

De deskundige is van oordeel dat het meten van de GFR met behulp van een referentiemethode een interessant alternatief kan zijn voor specifieke patiënten wanneer vermoed wordt dat creatinine bij hen geen goede weerspiegeling zou zijn van de GFR, en in bijzondere omstandigheden waarbij een nauwkeurige meting van de GFR noodzakelijk is. Wat de algemene farmacologie betreft zou de ideale situatie voor de dosering van geneesmiddelen als volgt zijn: elk farmaceutisch bedrijf onderzoekt de doses van een behandeling in functie van het CNI-stadium door de GFR te meten met een referentiemethode. De deskundige merkt op dat dit trouwens uitdrukkelijk zo aanbevolen wordt door het EMA (EMA 2014). Vervolgens kiest de arts de schattingsformule van de GFR die de beste schatting van deze GFR mogelijk maakt. In bepaalde uitzonderlijke omstandigheden kan men overgaan tot het meten van de GFR. Deze ideale situatie is echter jammer genoeg niet de realiteit. In farmacologische studies worden de dosisaanpassingen voorgesteld op basis van een schatter die vaak de Cockcroft-formule was en nog steeds is, met alle beperkingen die dit met zich meebrengt. De keuze van de schatter van de GFR in de context van de dosisaanpassing blijft in de praktijk vrij complex te begrijpen.

1.1.3. Wat besluit de jury?

1. De nierfunctie evalueren, met de bedoeling om een therapiedosis vast te stellen, gebeurt door middel van de bepaling van het serum creatinine via een referentietechniek en de toepassing van een formule (GRADE A, sterke aanbeveling)

Tabel 8: De voornaamste formules op basis van creatinine (SCr)

MDRD-formule (mL/minuut/1,73 m²)

$$\text{GFR (mL/minuut/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times \text{SCr (mg/dL)}^{-1,154} \times \text{Leeftijd}^{-0,203} \times 0,742 \text{ (voor vrouwen)}$$

CKD-EPI-formule (mL/minuut/1,73 m²)

Vrouwen

Serum creatinine ≤ 0,7 mg/dL

$$\text{GFR (mL/minuut/1,73 m}^2\text{)} = 144 \times (\text{SCr}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{age}}$$

Serum creatinine > 0,7 mg/dL

$$\text{GFR (mL/minuut/1,73 m}^2\text{)} = 144 \times (\text{SCr}/0,7)^{-1,209} \times 0,993^{\text{age}}$$

Mannen

Serum creatinine ≤ 0,9 mg/dL

$$\text{GFR (mL/minuut/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times (\text{SCr}/0,9)^{-0,411} \times 0,993^{\text{age}}$$

Serum creatinine > 0,9 mg/dL

$$\text{GFR (mL/minuut/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times (\text{SCr}/0,9)^{-1,209} \times 0,993^{\text{age}}$$

Formule van Cockcroft-Gault

Creatinineklaring (mL/minuut) = $[(140 - \text{leeftijd}) / (72 \times \text{SCr})] \times \text{gewicht} \times (0,85 \text{ voor vrouwen})$

2. De voorgestelde formule hangt af van de medische bijsluiter (Expert opinion, zwakke aanbeveling).
 - a. Ofwel wordt in de bijsluiter een dosisaanpassing voorgesteld volgens de creatinine klaring (in mL/minuut), dan kan de formule van Cockcroft-Gault aangewend worden.
 - b. Ofwel wordt in de bijsluiter een dosisaanpassing voorgesteld volgens de GFR (in mL/minuut/1,73 m²) of volgens de CNI-classificatie (van 1 tot 5). Dan kan de geschatte GFR (eGFR) worden berekend via de MDRD-formule of de CKD-EPI-formule. Voor wat betreft de CNI-classificatie wordt de door KDIGO CKD voorgestelde classificatie gebruikt.

Tabel 6: GFR categorieën bij CNI zoals gedefinieerd door KDIGO (overgenomen uit de KDIGO richtlijn CNI) (KDIGO CKD 2012)

GFR categories in CKD		
GFR category	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

3. Een urine staal voor microscopisch onderzoek en bepaling van de albuminurie of proteïnurie is zelden nodig bij farmacotherapeutische vragen. (Expert opinion, zwakke aanbeveling)
4. Een vierentwintiguurs urinecollectie met bepaling van de creatinine klaring is zelden nodig bij farmacotherapeutische vragen. (Expert opinion, zwakke aanbeveling)
5. De evaluatie van de nierfunctie mits bepaling van het serum cystatine C en toepassing van een op cystatine C gebaseerde GFR formule, is in de eerste lijn niet nodig en in België niet terugbetaald door de ziekteverzekering. (Expert opinion, sterke aanbeveling)
6. Indien een zeer accurate berekening van de GFR nodig is, bijvoorbeeld bij monitoring van chemotherapie en bij de evaluatie van nierfunctie bij potentiële nierdonoren, overweeg dan een referentiestandaarbepaling van de GFR (inulin, 51Cr-EDTA, 125I-iothalamate of iohexol). (GRADE B, zwakke aanbeveling)

1.2. Zijn er omstandigheden en/of specifieke karakteristieken van een patiënt (bijvoorbeeld de leeftijd) die een andere, meer betrouwbare methode rechtvaardigen?

1.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

1.2.1.1. KDIGO CKD 2012 (KDIGO CKD 2012)

KDIGO raadt aan dat klinici (1B):

- de klinische omstandigheden begrijpen wanneer een $eGFR_{creat}$ minder exact is. (enkele voorbeelden: acute nierinsufficiëntie, andere ras/etniciteit dan US en Europese zwarten en blanken, extremen van spiermassa of lichaamsomvang, dieet en voedingstoestand (eiwitrijk dieet, creatine supplementen), ziektes met spierverlies, inname van gekookt vlees, medicatie (trimethoprim, cimetidine, fenofibraat, antibiotica), dialyse, verlies van een belangrijke hoeveelheid extracellulair vocht, interferentie met creatinine bepalingen (bijvoorbeeld bilirubine, sommige farmaca, glucose, ketonen,...)

1.2.1.2. NICE CKD 2014 (NICE CKD 2014)

Pas een correctiefactor toe bij patiënten van Afrikaans-Caribisch of Afrikaanse afkomst (vermenigvuldig $eGFR$ met 1,159).

Klinische laboratoria zouden de GFR moeten rapporteren als een geheel getal, indien het resultaat 90 mL/minuut/1,73 m² bedraagt of minder, of als 'groter dan 90 mL/minuut/1,73 m²'. Wanneer de GFR groter is dan 90 mL/minuut/1,73 m², gebruik een stijging van het serum creatinine met meer dan 20% om een significante nierfunctie reductie te veronderstellen.

Interpreteer $eGFR$ -waarden van 60 mL/minuut/1,73 m² of meer met voorzichtigheid, voor ogen houdend dat schattingen van de GFR minder accuraat zijn wanneer de GFR toeneemt. Bevestig een $eGFR$ -resultaat dat lager is dan 60 mL/minuut/1,73 m² door een nieuwe test binnen de twee weken, bij een persoon zonder voorafgaande bepaling. Aanvaard een biologische en analytische variabiliteit van het serum creatinine ($\pm 5\%$).

Bij individuen met extreme spiermassa – bijvoorbeeld, bij bodybuilders, na een amputatie of in geval van spierverlies – interpreteer de $eGFR_{creat}$ met voorzichtigheid. (Gereduceerde spiermassa zal aanleiding geven tot overschatting en toegenomen spiermassa tot onderschatting van de GFR).

1.2.1.3 KDIGO AKI guidelines 2012 (KDIGO AKI 2012)

Acute nierschade (Acute Kidney Injury of AKI) wordt weerhouden bij één van de volgende vaststellingen (*Not Graded*):

- een stijging van het serum creatinine met een waarde gelijk aan of meer dan 0,3 mg/dL (= 26,5 μ mol/L) binnen 48 uur; of
- een stijging van het serum creatinine hoger dan 1,5 keer de basiswaarde, opgetreden of verondersteld opgetreden te zijn binnen de voorafgaande zeven dagen; of
- een urinevolume minder dan 0,5 mL/kg/uur gedurende 6 uren.

1.2.2. Wat zeggen de deskundigen? (Delanaye 2014, Boland 2014)

1.2.2.1. Delanaye

1.2.2.1.1. Indexatie voor lichaamsoppervlak

De GFR wordt doorgaans gegeven voor een waarde geïndexeerd voor het lichaamsoppervlak (BSA - "Body Surface Area"). Deze indexatie wordt geacht de vergelijking mogelijk te maken van de GFR tussen personen met een verschillende lichaamsbouw. De fysiologische basis voor deze indexatie blijft echter zwak en betwistbaar (Delanaye 2009). Wat belangrijker is, en dit vonden we niet terug in de documenten van het literatuuronderzoek, is dat KDIGO aanbeveelt, zelfs al is het niveau van bewijskracht behoorlijk laag, om de niet-geïndexeerde waarden van de GFR te gebruiken wanneer men de problematiek van de dosisaanpassing overweegt (Matzke 2011). Dit wordt overgenomen door de FDA (Food and Drug Administration) en het EMA (European Medicines Agency) (EMA 2014, FDA 2010). Voor de gemeten GFR en de formule van Cockcroft houdt dit in dat de resultaten niet voor het BSA worden geïndexeerd. De andere formules van het type MDRD of CKD-EPI geven een resultaat waarbij indexatie voor het BSA geïntegreerd is (Levey 1999, Levey 2009). Dit houdt dus in dat men, wat de dosisaanpassing betreft, de verkregen resultaten 'de-indexeert' voor de BSA-waarde (KDIGO CKD 2012, Matzke 2011). Hierover enkele opmerkingen. In eerste instantie lijkt het gerechtvaardigd om een resultaat van gemeten of geschat GFR voor de dosisaanpassing niet te indexeren. Men past de dosis van een geneesmiddel inderdaad aan aan het reëel GFR-niveau en niet aan het GFR-niveau dat de patiënt zou hebben indien zijn BSA 1,73 m² zou zijn (Delanaye 2011). De 'de-indexatie' van de resultaten van MDRD en van CKD-EPI is wat meer betwistbaar vanuit theoretisch en mathematisch standpunt (Delanaye 2011), maar het is een feit dat ze ongetwijfeld het verschil vermindert dat kan worden vastgesteld tussen de verschillende schattingsformules (bijvoorbeeld Cockcroft en CKD-EPI). Tenslotte moet men zich realiseren dat deze problematiek van indexatie van de GFR slechts écht grote en invloedrijke repercussies zal hebben bij patiënten van wie het BSA erg afwijkt van het normale BSA, met name obese personen of daarentegen erg magere personen (Delanaye 2009, Delanaye 2011). Deze personen zijn echter verre van uitzonderlijk.

1.2.2.1.2. Welke eGFR-formule?

In termen van GFR-schatting werd de superioriteit van de CKD-EPI-formule ten opzichte van de MDRD enigszins besproken door sommige auteurs (Delanaye 2013b). Samengevat kan men zeggen dat CKD-EPI beter presteert dan MDRD voor de hoge waarden van GFR (rond 90 mL/minuut/1,73 m²). Bij gezonde patiënten (vooral jonge vrouwen) heeft MDRD de neiging tot het onderschatten van de GFR en om dus de prevalentie van CNI te overschatten (Delanaye 2013b, Froissart 2005). Het voordeel van de CKD-EPI-formule op epidemiologisch niveau is voldoende duidelijk, terwijl op individueel niveau de toegevoegde waarde ervan eerder bescheiden is. Bepaalde auteurs hebben zelfs aangetoond dat deze betere prestatie van CKD-EPI in de hogere GFR-niveaus verkregen wordt ten koste van minder goede resultaten bij de persoon met CNI (Delanaye 2013b, Murata 2011).

Het probleem van de keuze van de formule stelt zich natuurlijk bij patiënten bij wie de geschatte GFR's erg verschillen naarmate men ofwel Cockcroft ofwel CKD-EPI gebruikt. Bij een simulatie (een situatie die sowieso een beetje kunstmatig is), zijn Cockcroft en CKD-EPI meer consistent naarmate de leeftijd stijgt, wat niet wil zeggen dat hun prestatie voor het schatten van de GFR verhoogt, eerder het tegendeel. Het type patiënt waarbij de door Cockcroft geschatte GFR de CKD-EPI schatting onderschat is de volgende: patiënten met een creatinine dicht bij het normale, die tevens slank zijn (personen van 80 jaar) of erg mager (personen van 70 jaar en jonger). Daarnaast overschat de door Cockcroft geschatte GFR de door CKD-EPI geschatte, bij patiënten met overgewicht (ongeacht leeftijd en creatinine) of patiënten met een 'normaal gewicht' en met normaal tot laag creatinine (persoonlijke expert-gegevens). De deskundige benadrukt nogmaals het feit dat deze gegevens betrekking hebben op de verschillen tussen de twee formules en de prestaties van de ene

of van beide formules om werkelijk de GFR in een specifieke populatie te schatten niet te hoog aanslaan.

Tot besluit wil de deskundige eraan herinneren dat al deze formules voor het schatten van de GFR alleen geldig zijn en (relatief) performant in een stabiele situatie, d.w.z. buiten een acute nieraandoening.

1.2.2.1.3. De problematiek van oudere patiënten

De problematiek van de schatting van de GFR bij zeventigplussers is uiteraard van zeer groot belang gezien het percentage dat deze patiënten vormen in de medische praktijk. Er moet opgemerkt worden dat zeventigplussers een minderheid vormen van de patiënten in de cohorten voor de ontwikkeling van de Cockcroft-, MDRD- en CKD-EPI-formules. In theorie zijn deze formules dus niet gevalideerd voor personen ouder dan 70 jaar. De toepassing van deze formules bij oudere patiënten kan inderdaad problematisch blijken te zijn, want de spiermassa vermindert fysiologisch met de leeftijd, hetgeen theoretisch de relatie tussen GFR en creatinine wijzigt. De formule van Cockcroft is duidelijk geen goede indicator van de GFR in deze populatie (Flamant 2012, Schaeffner 2012). Op de populatieschaal is de gemiddelde bias (d.w.z. de systematische fout ten opzichte van de geschatte GFR) van Cockcroft ten opzichte van MDRD en CKD-EPI, relatief goed. Deze bias heeft echter de neiging te vermeerderen met de leeftijd en anderzijds is de nauwkeurigheid van de formule ontoereikend, hetgeen er een betwistbare schatter van maakt op individueel niveau (Flamant 2012, Schaeffner 2012). De prestatie van MDRD en CKD-EPI werd onderzocht in de oudere populatie (Flamant 2012, Kilbride 2013, Koppe 2013, Schaeffner 2012). Wat de algemene populatie betreft (dit is minder het geval in de populatie met CNI) zijn deze twee formules geneigd om de echte GFR te overschatten, terwijl hun nauwkeurigheid beter blijft, hoewel toch nog suboptimaal, ten opzichte van de Cockcroft-formule. De deskundige heeft al de argumenten vermeld die door de farmacologen worden aangevoerd om de formule van Cockcroft te blijven gebruiken. Voor de specifieke oudere populatie wordt vaak nog een ander argument naar voren gebracht door de geriaters. MDRD en CKD-EPI geven een hoger resultaat ten opzichte van Cockcroft en dus stellen de geriaters vaak voor om de geneesmiddeldoses aan te passen in functie van Cockcroft op basis van een voorzorgsbeginsel (Hellden 2013). Dit argument is zeker pragmatisch maar weinig wetenschappelijk. Het is moeilijk om dit argument ten volle te verdedigen wanneer men weet dat dit vooral geldig is voor magere oudere patiënten (terwijl daarentegen Cockcroft geneigd zou zijn om een hoger geschat GFR te geven dan CKD-EPI bij personen met een normaal gewicht of een hoger gewicht dan normaal) (Corsonello 2011). Bovendien houdt het geen rekening met de intrinsieke prestatie van de formule bij het schatten van de GFR. Nochtans moet het gebrek aan gegevens en studies die de eventuele gevolgen vergelijken van de ene of de andere formule op de dosering en de eventuele bijwerkingen die worden geassocieerd met nefrotoxische geneesmiddelen, eens te meer worden benadrukt. In 2012 werd een nieuwe formule op basis van creatinine, de BIS-formule (Berlin Initiative Study) voorgesteld (Schaeffner 2012). De bias van deze nieuwe formule die uitsluitend ontwikkeld werd in de algemene populatie boven 70 jaar is uitstekend en de nauwkeurigheid ervan opmerkelijk (Schaeffner 2012). Er zijn echter nog te weinig externe validatiestudies voor het definitief aanbevelen van deze formule bij oudere patiënten (Alshaer 2014, Koppe 2013, Vidal-Petiot 2014). De eerste gegevens tonen een uitstekende performantie in de algemene populatie (Alshaer 2014, Koppe 2013) maar de BIS-formule zou de GFR bij CNI kunnen overschatten, terwijl toch een betere nauwkeurigheid wordt behouden (Vidal-Petiot 2014). Deze formule is te recent om zijn eventuele invloed op de dosering van geneesmiddelen te kunnen evalueren, maar het is duidelijk dat het belangrijk is ze in de toekomst te bestuderen.

1.2.2.2. Boland

De GFR-drempelwaarden moeten met de nodige omzichtigheid worden beoordeeld, zeker bij patiënten met een geriatrisch profiel want een Franse studie (O'Mahony 2014) toonde vertekeningen aan die licht negatief waren voor de Cockcroft-Gault-formule (- 3,5 mL/min) maar een

belangrijke positieve impact hadden voor de formule MDRD-4 (+ 20 mL/minuut) bij de schatting van GFR, ten opzichte van de klinische gouden standaard (meting van GFR op volledige 24 uurs-urinecollecties via katheterisatie) bij 121 oudere patiënten gehospitaliseerd in geriatrie (86 ± 6 jaar; 58 ± 12 kg, 54% vrouwen): zie Tabel 9.

Tabel 9: Waarden van gemeten creatinineklaring, Cockcroft-Gault en MDRD

Table 1. Values of Measured Creatinine Clearance (CrCl), Cockcroft-Gault (CG-CrCl), and Modification Diet in Renal Disease (MDRD-CrCl)			
Statistical Parameters	Measured CrCl	CG-CrCl	MDRD-CrCl
Median, Median (Interquartile Range)			
mL/min	43.8 (33.6–61.1)	40.9 (31.0–52.6)*	61.3 (49.4–77.0) [†]
mL/min per 1.73 m ²	49.0 (35.0–62.1)	44.7 (34.2–58.3)*	67.9 (57.0–87.0) [†]
Bias, mean ± standard deviation			
mL/min	—	− 3.5 ± 22.5	20.1 ± 28.2 [‡]
mL/min per 1.73 m ²	—	− 3.7 ± 23.9	22.3 ± 30.5 [‡]
Accuracy, %			
30%	—	66.1	35.5 [‡]
50%	—	83.5	56.2 [‡]

* $P = .04$ versus measured CrCl.

[†] $P < .001$ versus measured CrCl.

[‡] $P < .001$ versus CG-CrCl.

Tabel afkomstig uit het artikel « Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the Modification Diet in Renal Disease formula » (Péquignot 2009).

De waarschijnlijkheid (prevalentie) van nierinsufficiëntie ($GFR < 60$ mL/minuut/1,73 m²) verhoogt met 10 tot 20% tussen 70 en 80 jaar (Elinder 2014), en meer nog na 80 jaar (Van Pottelbergh 2013), met 20 tot 45% in de algemene populatie, en tot 50% in de groep van tachtigjarigen met een geriatrisch profiel. Bij deze laatsten volstaat het om 10 tot 20 mL/minuut af te trekken van de schatting door de laboratoria die de MDRD-4 formule gebruiken omdat deze laatste - die geen rekening houdt met het gewicht - de GFR gemiddeld met 20 mL/minuut overschat in die populatie (Péquignot 2009).

1.2.3. Wat besluit de jury?

1. De besproken formules zijn niet correct bij acuut nierfalen. Bij acuut nierfalen wordt de definitie van de KDIGO-groep voorgesteld, die niet gebaseerd is op formules (NOT GRADED, sterke aanbeveling) en waarbij een biologische en analytische variabiliteit van serum creatinine (+/- 5%) aanvaard wordt (NICE richtlijn).
2. De besproken GFR-formules zijn minder correct indien de nierfunctie hoger is dan 90 mL/minuut/1,73 m². (NICE richtlijn, Zwakke aanbeveling)
3. De meer recente CKD-EPI-formule heeft een betere performantie dan de MDRD-formule bij een GFR hoger dan 60 mL/minuut/1,73 m². (Expert opinion, Zwakke aanbeveling)
4. De besproken formules worden gebruikt bij ouderen (> 70 jaar), maar zijn niet gevalideerd in deze populatie. Bereken Cockcroft-Gault en eGFR en gebruik de meest veilige nierfunctie. (Expert opinion, Zwakke aanbeveling)
5. De besproken formules zijn minder correct bij extremen van lichaamsbouw zoals obesitas en magerzucht. De formule van Cockcroft-Gault is niet genormeerd, terwijl de eGFR-formules wel genormeerd zijn naar de lichaamsoppervlakte (per 1,73 m²). Bij een hoog gewicht zal de

Cockcroft-Gault-formule daarom hoger en bij een laag gewicht zal deze berekening lager uitvallen dan de eGFR-formules.

6. De besproken formules zijn gebaseerd op het serum creatinine (afbraakproduct van het creatine aanwezig in spieren) en zijn daarom minder correct bij extremen van spiermassa zoals sarcopenie, geamputeerden en bodybuilders. Gereduceerde spiermassa zal aanleiding geven tot overschatting en toegenomen spiermassa tot onderschatting van de nierfunctie.
7. De besproken formules zijn gebaseerd op het serum creatinine en zijn daarom minder correct bij gebruik van creatine supplementen, na het eten van gekookt vlees (12 uur voorafgaand aan de bloedname) en bij medicamenteuze interferentie van de tubulaire creatinine excretie (trimethoprim, cimetidine, fenofibraat, bepaalde antibiotica).
8. De formules voor de inschatting van de GFR vragen een correctiefactor bij personen van Afrikaans–Caribische of Afrikaanse afkomst (vermenigvuldig de berekende eGFR met een factor 1,159). (GRADE A, sterke aanbeveling)

2. Geneesmiddelen en de nierfunctie

2.1. Welke zijn de algemene farmacologische begrippen (farmacokinetiek, farmacodynamiek) die in de eerstelijns geneeskunde onontbeerlijk zijn voor het correct voorschrijven van geneesmiddelen in geval van vastgestelde nierinsufficiëntie?

2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Het literatuuronderzoek bevat hierover geen informatie.

2.1.2. Wat zeggen de deskundigen? (Delanaye 2014, Boland 2014)

In dat opzicht weerhoudt de jury uit de uiteenzetting van de deskundigen volgende elementen:

2.1.2.1. Delanaye

De chronische nierinsufficiëntie (CNI) kan theoretisch interfereren met het metabolisme van geneesmiddelen op elk niveau van het proces, zowel tijdens de absorptie, de distributie in het lichaam en tenslotte tijdens de eliminatie.

Het effect van CNI zal uiteraard het grootst zijn in de laatste fase van de farmacokinetiek, namelijk de eliminatie via de nieren.

2.1.2.2. Boland

Een lijst geneesmiddelen met een ongunstige voordelen/risicoverhouding werd opnieuw bijgewerkt in de gepubliceerde versie van het hulpmiddel STOPP/START in oktober 2014 (O'Mahony 2014). Interessant is dat, ten opzichte van de versie 1 (2008) een nieuwe rubriek werd toegevoegd met als titel 'Nierfunctie en voorschriften' (rubriek E).

Hoe reageren in geval van matige nierinsufficiëntie (GFR 30 tot 59 mL/minuut) of ernstige nierinsufficiëntie (GFR < 30 mL/minuut)?

- Overweeg het stopzetten of verminderen van de dosis voor geneesmiddelen die mogelijk gevaarlijk zijn in aanwezigheid van een bepaalde drempelwaarde van de GFR_{CG} (volgens Cockcroft & Gault), zoals opgesomd door het hulpmiddel STOPP versie 2 gepubliceerd in oktober 2014: (O'Mahony 2014)
 - GFR < 50 mL/minuut: de NSAID bij langdurig gebruik
 - GFR < 30 mL/minuut: digoxine
nieuwe orale anticoagulantia (NOAC): dabigatran, apixaban,
rivaroxaban
metformine
 - GFR < 10 mL/minuut: colchicine
- De dosis verminderen van de 10 substanties vermeld door de "Geneesmiddelenbrief" van februari 2009 (verschenen voor de komst van de NOAC), geselecteerd in het "WZC formularium" van Farmaka (Werkgroep RVT Formularium 2009): digoxine, spironolacton,

metformine, allopurinol, ibuprofen, alendronaat, ranitidine, ciprofloxacin, cotrimoxazol, en chronisch gebruik van nitrofurantoin.

2.1.3. Wat besluit de jury?

Zelfs indien de farmacokinetiek van alle geneesmiddelen in theorie kan beïnvloed worden door chronische nierinsufficiëntie, moet bijzondere aandacht geschonken worden aan geneesmiddelen waarvan de eliminatie voornamelijk via de nieren gebeurt, en met name die geneesmiddelen waarvan de therapeutische marge beperkt is en/of die nefrotoxisch zijn (bijvoorbeeld digoxine, spironolacton, metformine, allopurinol, de NSAID, de NOAC, alendronaat, ranitidine, ciprofloxacin, cotrimoxazol en nitrofurantoin bij chronisch gebruik).

Voor een goed medicatiebeleid in geval van bekende nierinsufficiëntie hebben de eerstelijnszorgverleners waarschijnlijk nood aan praktische en duidelijke hulpmiddelen bij het voorschrijven naast "algemene farmacologische begrippen". De aanpassing van bepaalde behandelingen (dosisvermindering of stopzetting van de toediening van de molecule) wordt aanbevolen op basis van de nierfunctie van de patiënt. De drempelwaarden voor werking zijn eigen aan elke molecule en de aanbevelingen op dit vlak zijn voornamelijk gebaseerd op advies van deskundigen of studies met een laag niveau van bewijskracht. De jury beveelt aan om op dit vlak te vertrouwen op bekende bronnen zoals bijvoorbeeld de SmPC van het product, de praktijkrichtlijnen SSMG/Domus Medica (oktober 2012) of het hulpmiddel STOPP/START. (NOT GRADED (expert opinion))

2.2. Welke zijn de algemene farmacologische begrippen (farmacokinetiek, farmacodynamiek) die in de eerstelijns geneeskunde onontbeerlijk zijn voor het correct voorschrijven van geneesmiddelen in geval van nierinsufficiëntie die zich voordoet bij een mogelijke valkuil – behalve de geneesmiddelen die als nefrotoxisch worden beschouwd (punt 3.5.)?

2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Het literatuuronderzoek bevat hierover geen informatie.

2.2.2. Wat zeggen de deskundigen? (Boland 2014, Delanaye 2014, Steurbaut 2014)

2.2.2.1. Boland

Het optreden van acute nierinsufficiëntie (ANI) komt in deze tekst overeen met de plotse daling van de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR, uitgedrukt in mL/minuut/1,73 m²) die het stadium 3 (30 tot 59 mL/minuut) of het stadium 4 of 5 (< 30 mL/minuut) bereikt (KDIGO CKD 2012).

De valkuilen in de medische praktijk die een ANI uitlokken hangen vaak samen met predisponerende en met uitlokkende factoren.

- De voornaamste predisponerende factoren van een ANI zijn
 - verstoring van de nierfunctie, maar ook van de hart-, long- en leverfunctie,
 - diabetes mellitus met metabool syndroom,
 - kankers,
 - anemie,
 - hypovolemie,
 - gevorderde leeftijd; deze laatste risicofactor hangt vaak samen met verschillende andere.
- De voornaamste uitlokkende factoren van een ANI zijn
 - ernstige infecties,
 - trauma's (waaronder val met fractuur),
 - grote chirurgische ingrepen,
 - shock van hart en bloedsomloop,
 - nefrotoxische producten (zoals jodium contrastmiddelen),
 - aminoglycosiden,
 - niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID).

Advies om valkuilen te vermijden

- De nierfunctie (GFR) schatten bij elke patiënte die polyfarmacie krijgt (≥ 5 geneesmiddelen/dag), en vooral indien het om een oudere patiënt gaat.
- Waakzaam zijn bij het optreden van een valkuil die een ANI zou kunnen bespoedigen, zoals
 - vochtverlies,
 - een ernstige infectie,
 - een trauma,
 - een periode van heel warm weer,
 - hartfalen, ...
 vooral in geval van meerdere pathologieën en een gevorderde leeftijd.
- Voorvallen voorkomen door - ook bij "juist" gebruik van risicogeneesmiddelen (zoals bijv. metformine, ACE-inhibitoren, spironolacton, digoxine, lithium,...) - de patiënten en hun omgeving (waaronder de Woon- en zorgcentra) ervan op de hoogte te brengen dat, bij optreden van een van de hierbij vermelde voorvallen, moet overgegaan worden
 - 1) tot dosisvermindering of onmiddellijke stopzetting van deze mogelijk toxische geneesmiddelen
 - 2) evenals tot een dringende biologische controle en strikte opvolging van de GFR (Aanbeveling KDIGO 2012). (KDIGO CKD 2012)

Tevens moet de **complexiteit van het zorgsysteem** benadrukt worden. Eenzelfde patiënt kan voorschriften voor geneesmiddelen krijgen van meerdere artsen, die niet altijd voldoende overleg plegen, waardoor fouten (zoals 'te veel' of 'te weinig') bij het voorschrijven van geneesmiddelen kunnen gebeuren. Dit gebeurt regelmatig bij het overschakelen van één locatie naar een andere binnen het zorgsysteem (thuis, gespecialiseerde medische consultaties, spoedgevallen, hospitalisatie, revalidatie,...).

2.2.2.2. Delanaye

Gezien de complexiteit van de mogelijke interacties en de variaties tussen individuen, wordt in de klinische praktijk een bloedcontrole aanbevolen voor de meest delicate therapeutische middelen gebruikt bij CNI, uiteraard wanneer een dergelijke controlemogelijkheid beschikbaar is (antiepileptica, aminoglycosiden, vancomycine, digoxine, ganciclovir, immunosuppressieve medicatie).

2.2.2.3. Steurbaut

Op basis van de literatuur en praktijkervaringen in binnen- en buitenland kunnen volgende aanbevelingen worden geformuleerd:

- 1) Bevordering van een diepgaande samenwerking tussen enerzijds huisartsen en officina-apothekers alsook tussen klinisch apothekers en officina-apothekers m.b.t. het management van nefrotoxische geneesmiddelen en patiënten met nierinsufficiëntie. Deze samenwerking kan tot stand worden gebracht in het kader van medisch-farmaceutisch overleg (MFO) en/of transmurale projecten.
- 2) Voor een performante opvolging van patiënten met nierinsufficiëntie is een uitwisseling van gegevens betreffende diagnoses, nierfunctiewaarden en het geneesmiddelengebruik van deze patiënten tussen huisartsen, ziekenhuizen en officina-apothekers wenselijk en noodzakelijk. eHealth toepassingen kunnen hierbij een faciliterende rol spelen.
- 3) Net zoals in Nederland is het belangrijk om te kunnen beschikken over een nationale databank met geneesmiddelen waarvoor specifieke aandacht vereist is bij verminderde nierfunctie en met inclusie van adviezen voor dosisaanpassing.
- 4) Via de uitwisseling van bovenstaande gegevens en de koppeling hiervan aan exhaustieve geneesmiddeldatabanken (context koppeling) zouden officina-apothekers een performante opvolging kunnen verzekeren van patiënten met nierinsufficiëntie en een belangrijke bijdrage kunnen leveren in het vermijden van 'Geneesmiddelgerelateerde problemen' (GGPs) bij deze populatie.
- 5) Onderzoek is nodig in deze setting ter evaluatie van bovenstaande praktijken en om na te gaan of deze kosten-effectief zijn.

In de literatuur wordt ook het nut aangehaald van computertools en clinical decision support systemen voor apothekers met betrekking tot het veilig afleveren van geneesmiddelen (adequaat geneesmiddel in adequate dosering) bij patiënten met nierinsufficiëntie. Het belang van dergelijke hulpmiddelen mag niet worden onderschat omdat zij in belangrijke en blijvende mate het percentage medicatiefouten deden dalen in een grootschalige Amerikaanse studie met 32.917 patiënten (Bhardwaja 2011).

2.2.3. Wat besluit de jury?

De jury beveelt de eerstelijnszorgverleners aan om zo goed mogelijk de 'valkuilen' te identificeren, d.w.z. situaties met een risico van acute nierinsufficiëntie, in geval van een uitlokkende factor bij een patiënt met predisponerende factor(en) (zie Tabel 10).

Tabel 10: Oorzaken van ANI (vertaling van tabel 6 van KDIGO AKI 2012) (KDIGO AKI 2012)

Oorzaken van ANI: blootstelling en predispositie voor niet-specifieke ANI

<u>Blootstelling</u>	<u>Predispositie</u>
Sepsis	Dehydratatie of volumedepletie
Kritische aandoening	Gevorderde leeftijd
Circulatoire shock	Vrouwelijk geslacht
Brandwonden	Zwart ras
Trauma	CNI (Chronische nierinsufficiëntie)
Hartchirurgie (vooral met CPB)	Chronische aandoeningen (hart, longen, lever)
Grote niet-cardiale ingreep	Diabetes mellitus
Nefrotoxische geneesmiddelen	Kanker
Radiocontrastmiddelen	Anemie
Giftige planten en dieren	

CPB: cardiopulmonale bypass.

Bij patiënten met predisponerende factor(en) moet de nierfunctie minstens jaarlijks worden gecontroleerd.

In geval van blootstelling aan een uitlokkende factor bij deze patiënten, moet het 'voorzorgsbeginsel' worden toegepast met aanpassing van de therapie (dosisvermindering of stoppen van bepaalde moleculen, zoals digoxine, spironolacton, metformine, allopurinol, de NSAID, de NOAC, alendronaat, ranitidine, ciprofloxacin, cotrimoxazol, en nitrofurantoïne in chronisch gebruik) en snelle herevaluatie van de nierfunctie, waarbij rekening moet worden gehouden met het feit dat de evaluatie van de nierfunctie door de gewoonlijk gebruikte formules weinig betrouwbaar is in geval van acute nierinsufficiëntie. Er moet dus een grotere voorzichtigheid in acht worden genomen bij acute nierinsufficiëntie en bloedcontrole uitgevoerd bij mogelijk gevaarlijke geneesmiddelen die door de nieren worden geëlimineerd.

Met het oog op mogelijke verbeteringen op dit gebied benadrukt de jury het belang van:

- Het bevorderen van de ontwikkeling van informaticatools voor hulp bij het nemen van klinische behandelbeslissingen, in de vorm van een waarschuwing bij een mogelijk onaangepast voorschrift.
- Het bevorderen van het delen van nuttige informatie tussen de eerste en de tweede zorglijn en tussen de verschillende zorgverleners van de eerstelijns (met name huisartsen, verpleegkundigen, diëtisten, kinesitherapeuten en apothekers met respect voor de verschillende medisch-juridische kaders (bijvoorbeeld door de ontwikkeling van het informaticaplatform eHealth) waarbij de privacy van de patiënt en het beroepsgeheim worden gerespecteerd.
- Het bevorderen van overleg tussen apothekers en artsen (zie vraag 4).

(NOT GRADED (expert opinion))

3. Therapeutische domeinen en bijzondere medicamenteuze klassen

3.1. Orale antidiabetica

Welke keuzes zijn doorslaggevend voor een behandeling van een type 2-diabetes in geval van chronische nierinsufficiëntie (volgens de KDIGO2-graden van die chronische nierinsufficiëntie) en in bijzondere omstandigheden?

3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen: glykemiecontrole?

Tabel 11 geeft een overzicht van de voornaamste aanbevelingen betreffende glykemiecontrole bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI), samen met hun Grades of recommendation. (KDIGO CKD 2012, KDOQI DM and CKD 2007, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

Tabel 11: Samenvatting van aanbevelingen inzake glykemiecontrole

Glykemiecontrole bij CNI		KDIGO CKD	Domus Medica CNI	KDOQI DM en CKD
AGREE domainscore Methodologie		75%	60%	66%
Doelwaarde HbA _{1c}	~7,0 % (53 mmol/mol) in de meeste patiënten	1A	-	1A
	Niet < 7,0% in patiënten met risico van hypoglykemie	1B	-	1B
	> 7,0% indien comorbiditeiten of beperkte levensverwachting en risico van hypoglykemie	2C	-	2C
Metformine	Stoppen indien GFR < 60 mL/minuut	-	-	Controversieel
	Voorgezet indien GFR < 45 mL/minuut	1C	-	Controversieel
	Herzien indien GFR 30-44 mL/minuut	1C	-	Controversieel
	Dosisaanpassing indien GFR 30-50 mL/minuut	-	txt	-
	Stoppen indien GFR < 30 mL/minuut	1C	txt	Controversieel

Txt= geen aanbeveling maar in tekst of tabel, geen graad toegekend; 1, 2 op een schaal van 1 tot 2; A= Hoge kwaliteit; B = Matige kwaliteit; C= Lage kwaliteit van bewijskracht; op een schaal van A tot D; controversieel = geen aanbeveling want nog steeds controversieel

De meeste richtlijnen raden bij CNI patiënten een HbA_{1c} target rond 7,0% aan. (KDIGO CKD 2012, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

De grenswaarden vanaf welke GFR metformine bij CNI patiënten gestopt moet worden, verschillen tussen de richtlijnen.

Over de andere diabetesmedicatie worden in de richtlijnen geen aanbevelingen gegeven, doch enkel wat nota's. Deze informatie komt in grote mate overeen met de informatie uit de handboeken. Gezien hiervoor bovendien geen Grades of Recommendation noch Levels of evidence terug te vinden

zijn, worden deze nota's in dit korte rapport niet herhaald. Voor meer informatie verwijzen we naar de lange versie van dit rapport.

3.1.1.2. Handboeken: glykemiecontrole? (Health Base 2014, Ashley 2009)

3.1.1.2.1. Metformine

Dosering: ernstige dosisverlaging wordt geadviseerd, in functie van de nierfunctie.

Bijwerkingen: lactaatacidose is een zeldzame, maar ernstige, metabole complicatie die kan optreden ten gevolge accumulatie van metformine. Gerapporteerde gevallen traden voornamelijk op bij diabetespatiënten met significante nierinsufficiëntie. Er moet aan de patiënt geadviseerd worden de arts te raadplegen in geval van tussentijdse ziekte met risico van dehydratie: eventueel moet de behandeling met metformine tijdelijk gestopt worden.

Monitoring: aangezien metformine renaal geklaard wordt, moeten eGFR waarden bepaald worden vooraleer de behandeling op te starten en deze moeten daarna regelmatig opgevolgd worden: minstens één maal per jaar bij patiënten met normale nierfunctie, en minstens 2-4 maal per jaar bij patiënten met een eGFR aan de ondergrens van de normale waarden en bij ouderen. Extra voorzichtigheid is nodig bij ouderen in situaties waarbij de nierfunctie kan verslechteren, bijv. opstarten van een behandeling met antihypertensiva, diuretica of NSAID.

Contra-indicaties: metformine is gecontra-indiceerd als GFR < 10 mL/minuut.

3.1.1.2.2. Incretinemimetica

Dosering: bij patiënten met nierinsufficiëntie moet de dosis exenatide voorzichtig opgedreven worden.

Bijwerkingen: er is een toename van de gastro-intestinale bijwerkingen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en patiënten op dialyse; risico op nierfalen, waaronder proteïnurie.

Contra-indicaties: exenatide is gecontra-indiceerd bij GFR < 30 mL/minuut.

3.1.1.2.3. DPP-4-inhibitoren (gliptines)

Dosering: dosisaanpassing is nodig als GFR < 50 mL/minuut.

Contra-indicaties: er is geen eenduidigheid tussen de handboeken betreffende de vraag of vildagliptine gecontra-indiceerd is in geval van nierinsufficiëntie.

3.1.1.2.4. Gliniden

Dosering: repaglinide kan in normale doses gebruikt worden als GFR > 30 mL/minuut. Als GFR < 30 mL/minuut, moet de startdosis laag zijn en vervolgens aangepast worden in functie van de respons.

Contra-indicaties: gliniden zijn niet gecontra-indiceerd in geval van nierinsufficiëntie.

3.1.1.2.5. Glitazonen

Dosering: voor pioglitazon is geen dosisaanpassing vereist.

Contra-indicaties: niet gecontra-indiceerd.

3.1.1.2.6. Hypoglykemiërende sulfamiden

Dosering: voor de meeste sulfamiden, start met een lage dosis (25-50% van de normale dosis) en monitor. Volgens *The renal drug handbook* (Ashley 2009) kan glimepiride gedoseerd worden zoals bij normale nierfunctie zolang als $GFR > 10$ mL/minuut; volgens *Commentaren medicatiebewaking* (Health Base 2014), moet de dosis van gliclazide niet aangepast worden.

Bijwerkingen: in geval van nierinsufficiëntie kunnen de serumspiegels van sulfamiden of hun actieve metabolieten verhoogd zijn, wat kan leiden tot hypoglykemie.

Monitoring: in geval van nierinsufficiëntie wordt strikte monitoring aanbevolen.

Contra-indicaties: de producenten raden het gebruik van sulfamiden af in sommige stadia van nierinsufficiëntie; de grenswaarde hiervoor verschilt van molecule tot molecule.

3.1.1.3. Conclusies uit de evidence tabellen: glykemieregeling

3.1.1.3.1. Intensieve versus standaard glykemiecontrole bij patiënten met CNI

Geen enkele klinische studie werd ooit opgezet om de werkzaamheid en veiligheid van strikte versus standaard glykemiecontrole te onderzoeken in een populatie met uitsluitend personen met type 2-diabetes en CNI. Studies bij patiënten met type 2-diabetes die uitkomsten rapporteren volgens een vooraf gedefinieerde stratificatie volgens nierfunctie, zijn ook zeldzaam.

De KDOQI richtlijn voor diabetes en CNI (KDOQI DM and CKD 2007, KDOQI DM and CKD 2012) includeerde 3 kleine RCT's met patiënten met CNI en microalbuminurie. In deze studies werd intensieve glykemiecontrole met meerder insuline-injecties per dag vergeleken met standaard controle met minder frequente injecties. Aangezien behandeling met insuline buiten het bestek van dit literatuuronderzoek valt, wordt dit onderwerp hier niet verder besproken.

De enige beschikbare evidentie komt van een vooraf gespecificeerde subgroepanalyse van de VADT-studie (Duckworth 2009) die patiënten includeerde met een suboptimale respons op behandeling van type 2-diabetes. Op een totale populatie van 1.791 personen, hadden 491 patiënten microalbuminurie bij de start van de studie. Deelnemers die toegewezen werden aan intensieve behandeling werden opgestart met maximale doses orale antidiabetica, waaraan zonodig insuline toegevoegd werd om een streefwaarde $HbA_{1c} < 6\%$ te bereiken. Deelnemers toegewezen aan standaard behandeling werden opgestart op de helft van maximale doses orale middelen waaraan insuline werd toegevoegd om een streefwaarde $HbA_{1c} < 9\%$ te bereiken. Na een mediane opvolging van 5,6 jaar waren 7,6% in de intensief behandeld groep en 12,1% in de groep met standaardbehandeling geëvolueerd van micro- naar macroalbuminurie ($p=0,10$; niet statistisch significant). Andere uitkomsten werden niet gerapporteerd voor deze subgroep met CNI.

Intensive versus standard glycaemic control
--

Bibliography: Duckworth 2009 (VADT)

Intensieve glykemische controle (streefwaarde $HbA_{1c} < 6\%$) is niet significant beter dan standaard glykemische controle (streefwaarde $HbA_{1c} < 9\%$) voor het verhinderen van progressie van micro- naar macroalbuminurie bij patiënten met type 2-diabetes en beginnende CNI.

GRADE: *LOW quality of evidence*

Voor patiënten met diabetes en CNI vonden we onvoldoende gegevens om te kunnen besluiten of er een verschil is tussen strikte en standaard behandeling (geen insuline) wat betreft het risico van ESRD (Eindstadium van chronische nierfalen) en mortaliteit.

3.1.1.3.2. Metformine, gliniden, glitazones, incretinemimetica bij patiënten met CNI

Geen enkele RCT over de werkzaamheid of veiligheid van deze antidiabetica bij patiënten met CNI beantwoordde aan onze inclusiecriteria.

Hoewel er meerdere studies zijn over het effect van antidiabetische behandeling op het ontwikkelen van nierlijden, zijn studies bij patiënten met reeds bestaand nierlijden schaars. Slechts 1 cohortstudie voldeed aan de inclusiecriteria van dit literatuuronderzoek.

Een observationele cohortstudie uitgevoerd in Zweden, met een follow-up van 4 jaar, vergeleek het gebruik van metformine met het gebruik van andere orale antidiabetica of insuline bij patiënten met type 2-diabetes en CNI. Met metformine werd een verlaagde totale mortaliteit vastgesteld (HR 0,87, 95% BI 0,77-0,99) bij patiënten met eGFR tussen 45 en 60 mL/minuut/1,73 m², en werd geen verhoogd risico van totale mortaliteit, acidose/ernstige infectie of cardiovasculaire events vastgesteld bij patiënten met eGFR tussen 30 en 45 mL/minuut/1,73 m², vergeleken met andere antidiabetische behandelingen (Ekström 2012).

GRADE: not applied

3.1.1.3.3. DPP-4-inhibitoren versus placebo bij patiënten met CNI

DPP 4-inhibitors versus placebo
Bibliography: McGill 2013, Nowicki 2011, Chan 2008, Lukashevich 2011

Vier RCT's vergeleken DPP-4-inhibitoren (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine, vildagliptine) met placebo, toegevoegd aan reeds bestaande behandeling bij patiënten met type 2-diabetes en CNI. De grootste studie werd uitgevoerd met vildagliptine.

Toevoegen van een DPP-4-inhibitor aan reeds bestaande antidiabetische behandeling leidt tot een extra daling van het HbA_{1c} van ongeveer 0,5%, vergeleken met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Hoewel behandeling met een DPP4-inhibitor veilig lijkt bij patiënten met CNI, is de informatie qua veiligheid zeer beperkt.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

3.1.1.3.4. DPP-4-inhibitoren versus hypoglykemiërende sulfamiden bij patiënten met CNI

Sitagliptine versus glipizide
Bibliography: Arjona Ferreira 2013

Eén RCT onderzocht de werkzaamheid en veiligheid van het toevoegen van sitagliptine of glipizide aan reeds bestaande behandeling bij patiënten met type 2-diabetes en matige tot ernstige CNI.

Er is geen significant verschil tussen sitagliptine en glipizide wat betreft de graad van glykemische controle.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Vergeleken met glipizide, leidt sitagliptine minder vaak tot symptomatische hypoglykemie.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

3.1.2. Wat zegt de deskundige? (Arnouts 2014)

De 2012 update van de praktische richtlijnen voor diabetes en CNI van de KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) beveelt een streefwaarde voor hemoglobine A1c (HbA_{1c}) aan van $\approx 7,0\%$ om progressie van de microvasculaire complicaties van diabetes, waaronder CNI, te voorkomen of te vertragen (niveau van bewijskracht 1A);

beveelt aan om een streefwaarde voor HbA_{1c} van $<7,0\%$ niet te behandelen in patiënten met risico van hypoglykemie (1B);

en suggereert om de streefwaarde voor HbA_{1c} te verhogen tot boven $7,0\%$ in personen met comorbiditeiten of een beperkte levensverwachting en risico van hypoglykemie.

3.1.2.1. Metformine

Metformine is goedkoop, heeft een goed gekarakteriseerd werkzaamheids- en veiligheidsprofiel, verhoogt het risico van hypoglykemie niet, heeft bescheiden lipidenverlagende effecten en leidt niet tot gewichtstoename. Bovendien is het gebruik van metformine geassocieerd met een lagere incidentie van macrovasculaire complicaties.

In patiënten met milde tot matige CNI kan de halfwaardetijd van metformine in het plasma duidelijk worden verlengd en kan een gevaarlijke accumulatie worden vastgesteld in personen met een ernstig verstoorde nierfunctie (eGFR < 15 mL/minuut/1,73 m²) of patiënten in dialyse.

In patiënten met een verstoorde nierfunctie (eGFR < 60 mL/minuut) is een vermindering van de dagelijkse dosis aanbevolen.

Mening van deskundige

Dosisaanbevelingen:

eGFR > 60	CNI 1-2	3 x 850 mg
eGFR 60-45	CNI 3a	2 x 850 mg
eGFR 45-30	CNI 3b	1 x 850 mg
eGFR < 30	CNI 4-5-D	STOP

Een accumulatie van metformine voldoende om lactatacidose te veroorzaken, kan enkel optreden bij ernstig nierfalen.

Metformine moet altijd vermeden worden bij patiënten bij wie de nierfunctie acuut degradeert en bij die patiënten bij wie de zuurstoftoevoer, weefselperfusie of leverfunctie ernstig in gevaar worden gebracht.

Echter, bij patiënten met type 2-diabetes en stabiele chronische nierinsufficiëntie of stabiel hartfalen, bewijzen artsen hun patiënten geen dienst door voortijdig en onnodig de behandeling met metformine stop te zetten.

Artsen moeten alle diabetespatiënten die worden behandeld met metformine ervan op de hoogte brengen dat ze het gebruik van het geneesmiddel moeten stopzetten in alle omstandigheden waarin dehydratie bevorderd wordt, zoals bij braken of diarree.

Het gebruik van diuretica en/of laxeremiddelen kan dehydratie in de hand werken, vooral bij oudere personen. Sommige geneesmiddelen kunnen de nierfunctie verstoren. NSAID en RAAS-remmers (Renine-angiotensine-aldosteron systeem) kunnen acute nierinsufficiëntie bevorderen, vooral bij gedehydrateerde personen.

Zeker bij CNI 3 moet metformine tijdelijk worden stopgezet tijdens een acute ziekte, wanneer een radiologisch onderzoek met i.v. contrast nodig is en wanneer een electieve ingreep wordt uitgevoerd.

Richtlijnen, meer dan waarschijnlijk gebaseerd op de mening van deskundigen en consensus, moeten ondersteund worden door een uitgebreide educatie van zowel de professionele zorgverleners als de patiënten betreffende niet alleen de voordelen van metformine, maar ook de situaties waarin metformine niet mag worden gebruikt of tijdelijk moet worden stopgezet. Educatie moet een prioriteit zijn om het veilig gebruik van metformine bij type 2-diabetes te promoten.

3.1.2.2. Sulfonylureumderivaten

Het risico van hypoglykemie met sulfonylureumderivaten zou met 4-9% stijgen in vergelijking met patiënten behandeld met andere orale hypoglykemische middelen. Er wordt geschat dat ernstige hypoglykemische episoden optreden aan een verhouding van 2.400 op 100.000 patiënt-jaren. Andere risico's voor hypoglykemie omvatten gevorderde leeftijd, combinatietherapie en comorbiditeiten, vooral chronische nierinsufficiëntie.

Glibenclamide

Dosisaanbevelingen:

CNI 3-4-5-D: vermijden

Glimepiride

Dosisaanbevelingen:

CNI 3-4: Starten aan een lage dosis, 1 mg per dag

CNI 5-D: vermijden

Gliclazide

Dosisaanbevelingen:

CNI 3-4-5-D: geen dosisaanpassing nodig

Glipizide

Dosisaanbevelingen:

CNI 3-4-5-D: geen dosisaanpassing nodig.

Gliquidone

Dosisaanbevelingen:

CNI 3-4-5-D: geen dosisaanpassing nodig

3.1.2.3. Non-sulfonylureum insuline secretagogen (Gliniden)

Repaglinide

Dosisaanbevelingen:

CNI 3-4-5-D: geen dosisaanpassing nodig

3.1.2.4. Incretinegebaseerde insuline secretagogen

3.1.2.4.1. DPP-4-inhibitoren

Sitagliptine

Dosisaanbevelingen:

CNI 1-2: geen dosisaanpassing nodig.

CNI 3: 50 % van de dosis (50 mg/dag)

CNI 4: 25 % van de dosis (25 mg/dag)

CNI 5-D: 25 % van de dosis (25 mg/dag)

Vildagliptine

Dosisaanbevelingen:

CNI 1-2: 2 x 50 mg/dag

CNI 3-4-5D: 50 mg/dag

Saxagliptine

Dosisaanbevelingen:

CNI 1-2: geen dosisaanpassing nodig (5 mg/dag)

CNI 3: 50 % van de dosis (2,5 mg/dag)

CNI 4: 50 % van de dosis (2,5 mg/dag)

CNI 5-D: 50 % van de dosis (2,5 mg/dag)

Linagliptine

Dosisaanbevelingen:

CNI 2-3-4-5-D: geen dosisaanpassing nodig

Alogliptine

Dosisaanbevelingen:

CNI 1-2: geen dosisaanpassing nodig (25 mg)

CNI 3: 50 % van de dosis (12,5 mg/dag)

CNI 4-5-D: 25 % van de dosis (6,25 mg/dag)

3.1.2.4.2. Incretinemimetica

Exenatide

Dosisaanbevelingen:

CNI 2: geen dosisaanpassing nodig

CNI 3: dosisverhoging van 5 µg 2 maal per dag tot 10 µg 2 maal per dag moet 'behoudend' gebeuren

CNI 4-5-D: niet aanbevolen

Liraglutide

Dosisaanbevelingen:

CNI 2: geen dosisaanpassing nodig

CNI 3: geen dosisaanpassing nodig, maar beperkte ervaring

CNI 4-5-D: geen dosisaanpassing nodig, maar geen ervaring
op dit ogenblik niet aanbevolen voor CNI 3-4-5-D

Lixisenatide

Dosisaanbevelingen:

CNI 2: geen dosisaanpassing nodig

CNI 3: waarschijnlijk geen dosisaanpassing nodig, maar beperkte ervaring.

CNI 4-5-D: geen ervaring

3.1.2.5. Thiazolidinedionen (Glitazonen)

Belangrijke bijwerkingen van glitazonen, vooral in het kader van CNI, omvatten vochtretentie met oedeem en zelfs congestief hartfalen (CHF).

Pioglitazone dient uiterst omzichtig te worden gebruikt in patiënten met een verhoogd risico van CHF, en is gecontra-indiceerd in patiënten met NYHA Klasse III en IV hartfalen.

Dosisaanbevelingen:

CNI 3-4-5-D: geen dosisaanpassing nodig

3.1.2.6. Alfa-glucosidaseremmers acarbose

Dosisaanbevelingen:

CNI 3-4-5-D: vermijden

3.1.3. Wat besluit de jury?

- Hyperglycemie is een belangrijke oorzaak van vasculaire orgaanschade, waaronder diabetes nefropathie.
- De streefwaarde voor HbA_{1c} is meestal 7,0% (53 mmol/mol). (GRADE B, sterke aanbeveling)
- De streefwaarde voor HbA_{1c} is hoger dan 7,0% (53 mmol/mol) bij patiënten met belangrijke comorbiditeit of bij patiënten met een beperkte levensverwachting en risico op hypoglycemie. (GRADE C, sterke aanbeveling)

- Metformine in aangepaste dosering kan gebruikt worden bij chronische nierinsufficiëntie. (GRADE C, sterke aanbeveling)

De jury vertrekt van het praktische voorstel van de deskundige *en voegt eraan toe:*

Dosisaanbeveling:

eGFR > 60	CNI 1-2	3 x 850 mg <i>of behoud dosis</i>
eGFR 60-45	CNI 3a	2 x 850 mg <i>of alleszins meer monitoring van de nierfunctie</i>
eGFR 45-30	CNI 3b	1 x 850 mg <i>of alleszins dosis verlaging en meer monitoring</i>
eGFR < 30	CNI 4-5-D	STOP

- Metformine moet vermeden worden bij patiënten met acute nierinsufficiëntie, bij patiënten met leverfalen en bij patiënten die problemen hebben met weefselperfusie of -oxygenatie. (GRADE C, sterke aanbeveling)
- Bij CNI 3 patiënten moet de behandeling met metformine tijdelijk onderbroken worden als een acute aandoening optreedt, als i.v. contrast gebruikt wordt of als een electieve chirurgische ingreep wordt uitgevoerd. (GRADE C, sterke aanbeveling)
- Als er contra-indicaties zijn voor het gebruik van metformine of als monotherapie met metformine onvoldoende is om optimale controle te bereiken, kunnen andere antidiabetica aangewend worden bij CNI-patiënten. De voorgestelde dosisaanpassing wordt weergegeven in Tabel 12 (zie volgende pagina).
- Glibenclamide is gecontraïndiceerd bij CNI (GRADE C, sterke aanbeveling). De andere sulfonylurea kunnen gebruikt worden bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie mits dosisaanpassing. Het risico op hypoglycemie is hoger bij patiënten met CNI waardoor extra voorzichtigheid geboden is.
- DPP-4-inhibitoren en incretinemimetica veroorzaken geen hypoglycemie. Dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie is meestal noodzakelijk. (zie Tabel 12)

Tabel 12: Gebruik van orale antidiabetica volgens CNI-classificatie bij nierinsufficiëntie

	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Metformine	Geen aanpassingen		2 x 850 mg	1 x 850 mg	Te vermijden	
Glipizide	Geen aanpassingen					
Gliclazide	Geen aanpassingen					
Glibenclamide	Te vermijden					
Glimepiride	Verminder dosis tot 1 mg/dag					Te vermijden
Gliquidon	Geen aanpassingen					
Repaglinide	Geen aanpassingen					
Acarbose	Geen aanpassingen		Te vermijden			
Pioglitazon	Geen aanpassingen					
Sitagliptine	Geen aanpassingen		Verminder tot 50 mg/dag		Verminder tot 25 mg/dag	
Vildagliptine	Geen aanpassingen		Verminder tot 50 mg eenmaal per dag			
Saxagliptine	Geen aanpassingen		Verminder tot 2,5 mg/dag			
Linagliptine	Geen aanpassingen					
Alogliptine	Geen aanpassingen		Verminder tot 12,5 mg/dag		Verminder tot 6,25 mg/dag	
Exenatide	Geen aanpassingen		Verminder tot 5 µg een- of tweemaal per dag		Te vermijden	
Liraglutide	beperkte ervaring					
Lixisenatide	Geen aanpassingen		beperkte ervaring			

3.2. De anticoagulantia

Welke keuzes zijn doorslaggevend voor een (al dan niet orale) behandeling met anticoagulantia in geval van chronische nierinsufficiëntie (overeenkomstig de KDIGO2-graad van die chronische nierinsufficiëntie) en in bijzondere omstandigheden?

3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

NICE raadt aan om apixaban te verkiezen boven warfarine bij patiënten met een bevestigde eGFR van 30-50 mL/minuut/1,73 m² en een niet-valvulaire voorkamerfibrillatie met 1 of meer risicofactoren (NICE CKD 2014):

- voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischaemic attack (TIA)
- 75 jaar of ouder
- hypertensie
- diabetes mellitus
- symptomatisch hartfalen

CCS adviseert bij patiënten met voorkamerfibrillatie die orale anticoagulantia ontvangen (CCS Atrial fibrillation 2012):

- de nierfunctie minstens jaarlijks te meten (*Strong, Moderate-Quality*).

- regelmatig de nood aan medicatie- of dosisaanpassing te overwegen op basis van de eGFR (*Strong, Moderate-Quality*).

Voor wat betreft antitrombotische behandeling van CNI-patiënten

- met eGFR > 30 mL/minuut, beveelt CCS aan dat patiënten antitrombotische behandeling ontvangen volgens hun CHADS₂ score zoals bij patiënten met normale nierfunctie. (*Strong, High-Quality*). Merk op dat CCS voor patiënten met een normale nierfunctie de voorkeur geeft aan dabigatran, apixaban en rivaroxaban boven warfarine.
- met eGFR 15-30 mL/minuut en niet onder dialyse, suggereert CCS dat deze patiënten antitrombotische behandeling krijgen volgens hun CHADS₂ score zoals bij patiënten met normale nierfunctie. Het voorkeursmiddel voor deze patiënten is warfarine. (*Conditional, Low-Quality*). (CCS Atrial fibrillation 2012)

SIGN stelt dat laag molecuair gewicht heparines (LMWH) voorzichtig gebruikt moeten worden bij patiënten met acute nierinsufficiëntie of een chronische nierinsufficiëntie stadium 4-5. SIGN stelt dat, in een normale populatie, nieuwe orale anticoagulantia als een alternatief voor warfarine gebruikt kunnen worden in de behandeling van patiënten met voorkamerfibrillatie en risicofactoren voor CVA (*Grade A*), waarbij voor apixaban nierinsufficiëntie niet vermeld wordt als een bijzonder aandachtspunt. Dit in tegenstelling tot rivaroxaban en dabigatran, waar wel speciale aandacht wordt gevraagd voor het gebrek aan gegevens bij CNI-patiënten (SIGN antithrombotics 2013).

Alle richtlijnen vermelden dat er te weinig gegevens ter beschikking zijn over de nieuwe anticoagulantia in eGFR < 30 mL/minuut (NICE CKD 2014, CCS Atrial fibrillation 2012, SIGN antithrombotics 2013).

3.2.1.2. Wat zeggen de studies?

Er bestaan geen studies die opgezet werden om de werkzaamheid en veiligheid van nieuwe orale anticoagulantie (NOAC) te onderzoeken in een populatie die uitsluitend bestaat uit patiënten met CNI. De beschikbare gegevens zijn gebaseerd op subgroepanalyses uitgevoerd bij deelgroepen van personen met CNI uit grotere studiepopulaties die oorspronkelijk veel breder waren dan enkel personen met CNI.

Aangezien de bibliografiegroep volledig akkoord gaat met de conclusies zoals geformuleerd door de NICE-werkgroep (NICE CKD 2014) en met de *levels of quality of evidence* die door deze organisatie toegekend werden, heeft de bibliografiegroep besloten hun conclusies over te nemen.

Apixaban versus placebo (Agnelli 2013 AMPLIFY-EXT, Alexander 2011)

- *Moderate quality evidence* toont aan dat apixaban 2,5-5 mg/dag werkzaam is dan placebo voor het verlagen van de totale mortaliteit en het risico van veneuze trombo-embolie of overlijden t.g.v. veneuze trombo-embolie bij personen met milde, matige of ernstige nierinsufficiëntie die ook een symptomatische diepe veneuze trombose of longembolie hadden. Echter, bij personen met recent acuut coronair syndroom en minstens 2 risicofactoren voor een nieuw ischemisch event, geeft *low and very low quality evidence* aan dat er geen verschil is tussen placebo en apixaban bij personen met CNI.
- *Low quality evidence* geeft aan dat er met beide doses apixaban een groter risico is van majeure bloeding of klinisch relevante niet-majeure bloeding vergeleken met placebo bij personen met symptomatische diepe veneuze trombose of longembolie. Tevens was er een verhoogd risico van majeure bloeding bij personen met acuut coronair syndroom en matige tot ernstige nierinsufficiëntie.

Apixaban versus acetylsalicylzuur (Eikelboom 2012 AVERROES)

Very low quality evidence geeft aan dat er geen verschil is tussen apixaban tweemaal daags en acetylsalicylzuur (in variërende dosering) bij personen met stadium 3 CNI en permanente of paroxysmale voorkamerfibrillatie (VKF) en minstens één extra risicofactor voor CVA, in het verlagen van het risico van totale mortaliteit of majeure bloeding; *low quality evidence* toont echter aan dat apixaban werkzamer was dan acetylsalicylzuur voor het verlagen van het risico van CVA of systemisch embolus in deze populatie.

Apixaban versus warfarine (Hohnloser 2012 ARISTOTLE)

Apixaban 2,5 of 5 mg tweemaal daags lijkt werkzamer dan warfarine voor het verlagen van het risico van totale mortaliteit, CVA en systemisch embolus en majeure of klinisch relevante niet-majeure bloeding bij personen met eGFR 15-50 mL/minuut/1,73 m² en VKF of flutter. Dit wordt aangegeven door *low and very low quality evidence*.

Dabigatran versus warfarine (Hijazi 2014 RE-LY)

Bij personen met VKF en minstens één extra risicofactor voor CVA, toont *low and very low quality evidence* geen verschil tussen dabigatran 100 of 150 mg tweemaal daags en warfarine wat betreft verlaging van de mortaliteit bij eGFR 30-80 mL/minuut/1,73 m² of optreden van majeure bloeding bij een dosis van 110 mg en eGFR 30-50 mL/minuut/1,73 m² of bij een dosis van 150 mg en eGFR 50-80 mL/minuut/1,73 m².

De evidentie geeft aan dat dabigatran 150 mg tweemaal daags werkzamer is dan warfarine voor het verlagen van de mortaliteit bij personen zonder CNI (eGFR > 80 mL/minuut/1,73 m²), maar in geval van 110 mg tweemaal daags is er meer onzekerheid over het effect. *Low and very low quality evidence* geeft aan dat dabigatran 110 of 150 mg tweemaal daags beter is dan warfarine wat betreft het risico van majeure bloeding, en geeft ook aan dat 150 mg tweemaal daags werkzamer is dan warfarine voor het verlagen van het risico van CVA en systemisch embolus bij alle graden van CNI. Er is echter onzekerheid over de grootte van deze effecten. *Very low quality evidence* geeft aan dat dabigatran 150 mg tweemaal daags minder werkzaam is dan warfarine bij personen met eGFR 30-50 mL/minuut/1,73 m².

Rivaroxaban versus placebo (Mega 2012 ATLAS ACS 2-TIMI 51)

Very low quality evidence toont geen verschil in werkzaamheid tussen rivaroxaban 2,5 mg/dag en placebo wat betreft verlagen van de cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct of CVA bij personen met acuut coronair syndroom en eGFR < 50 mL/minuut/1,73 m².

Rivaroxaban versus warfarine (Fox 2011 ROCKET-AF)

Bij personen met op elektrokardiogram gedocumenteerde niet-valvulaire VKF, met matig tot ernstig risico van CVA en met eGFR 30-49 mL/minuut/1,73 m², geeft *very low and low quality evidence* aan dat er geen klinisch relevant verschil is tussen rivaroxaban 15 mg/dag en warfarine voor wat betreft het risico van CVA, daling van het hemoglobinegehalte, nood aan transfusie, klinische of fatale bloeding. De evidentie geeft aan dat rivaroxaban mogelijk beter is dan warfarine wat betreft het risico van hemorragisch CVA, CVA met onbekende oorzaak en intracraniale bloeding, maar er is onzekerheid over de grootte en de richting van dit effect.

3.2.2. Wat zegt de deskundige? (Hougardy 2014)

Anticoagulatie op middellange en lange termijn vormt een echte uitdaging in de populatie patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI). Bij de gehospitaliseerde patiënt wordt het gebruik van niet-gefractioneerde heparine inderdaad gedurende korte perioden vergemakkelijkt. De LMWH zijn een uitstekende keuze voor ambulante patiënten met CNI die anticoagulatie op korte of middellange termijn nodig hebben (cf. infra). Sinds kort werden nieuwe orale anticoagulantia (NOAC) op de markt

gebracht (dabigatran, rivaroxaban en apixaban) en andere zijn nog in ontwikkeling (bijv. edoxaban, betrixaban). Hun plaats als anticoagulantia van eerste keuze in de CNI populatie verdient aandacht en noodzaakt stratificatie van het gebruik ervan volgens de graad van ernst van de CNI.

VKA als voornaamste trombo-embolische risicofactor in de CNI-populatie

Bij de controle van het trombo-embolisch risico bij CNI-patiënten staat men voor een dilemma: het tromboserisico verminderen en ondertussen ook het hemorragisch risico beperken (Reinecke 2009). In geval van ernstige CNI (stadia 4 en 5, ofwel een GFR van 30-15 mL/minuut en < 15 mL/minuut respectievelijk) kan de voordelen/risicoverhouding van anticoagulatie dus gering en soms zelfs ongunstig worden. In het algemeen is het nodig om systematisch de voordelen/risicoverhouding van de anticoagulatie te evalueren, maar ook om rekening te houden met de kenmerken van het gekozen antistollingsmiddel (Reinecke 2009).

3.2.2.1. Vitamine K-antagonisten (VKA) en nieuwe orale anticoagulantia (NOAC)

De VKA kunnen het risico van CVA met ongeveer 2/3 verminderen, maar dit impliceert ook een nauw therapeutisch spectrum, talrijke interacties met voeding en geneesmiddelen, de noodzaak van monitoring en een associatie met hemorragische voorvallen. De recente komst van de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC) zal de kortetermijnpraktijk zeker veranderen. Nochtans, en dit is het geval voor alle anticoagulantia, zijn er nog steeds maar beperkte en weinig uitgebreide gegevens die specifiek zijn voor de CNI-populatie. Ernstige CNI (GFR < 25-30 mL/minuut) blijft daarenboven verder een exclusie criterium in de studies met anticoagulantia. De exclusie van ernstige CNI uit deze studies kan worden verklaard door het toegenomen hemorragisch risico van de CNI-patiënt en de eliminatie via de nieren van het antistollingsmiddel die schommelt van ~ 80 tot ~30% afhankelijk van de NOAC. Bij deze patiënten blijft de klinische ervaring ook beperkt zodat momenteel niet kan worden gegarandeerd dat de NOAC een betere voordelen/risicoverhouding zouden hebben dan de VKA in geval van ernstige CNI.

De **VKA** blijven de eerstekeuze-antistollingsmiddelen in geval van ernstige CNI. Het is echter belangrijk te benadrukken dat de studies die in deze patiëntenpopulatie werden uitgevoerd weinig talrijk zijn. Bij CNI-patiënten wordt aanbevolen om rekening te houden met eens soms ongunstige voordelen/risicoverhouding en met de noodzaak van regelmatige dosisaanpassingen.

De **NOAC** hebben hun superioriteit ten opzichte van warfarine kunnen aantonen bij patiënten die geen CNI hebben of in geval van CNI in de stadia 1 t.e.m. 3b. De NOAC zijn dus de eerstekeuzemiddelen, vooral bij CNI-patiënten voor wie het moeilijk is om de therapeutische INR-streefwaarde van 2-3 te bereiken. Bovendien is hun veiligheidsprofiel beter in geval van matige CNI (GFR tussen 80 en 50 mL/minuut) wat hun belang voor deze bijzondere patiëntenpopulatie nog benadrukt. We beschikken echter niet over voldoende gegevens om te besluiten tot hun formeel belang voor patiënten met CNI in ernstige stadia (stadia 4 en 5), en evenmin bij patiënten met CNI in stadium 3b (d.w.z. 44-30 mL/minuut) met risico van acute nierinsufficiëntie of snelle progressie van de aandoening. Bij deze patiënten is het hemorragisch risico zeker erg groot, maar in nog onbekende en zeker variabele verhoudingen volgens de betrokken NOAC. Het zwakke punt van dabigatran is inderdaad dat het hoofdzakelijk via de nieren wordt geëlimineerd waardoor dit middel niet kan worden aanbevolen bij een GFR rond of onder 30 mL/minuut (stadium 3b; 4 en 5). De eliminatie van apixaban en van rivaroxaban hangt duidelijk minder af van de nierfunctie. Zelfs al zou het gebruik ervan kunnen worden goedgekeurd door de instanties (EMA, FDA) in geval van een inferieure creatinineklaring (≥ 15 mL/minuut), dan nog zijn de wetenschappelijke gegevens beperkt en laten niet toe om een veilig gebruik te garanderen bij patiënten met een creatinineklaring van ≤ 25 mL/minuut (apixaban) of ≤ 30 mL/minuut (rivaroxaban, dabigatran). Er moet opgemerkt worden dat de European Society of Cardiology (ESC) zich heeft uitgesproken tegen het huidige gebruik van de NOAC bij patiënten met een GFR van < 30 mL/minuut (Camm 2012). Binnen de NOAC zou apixaban het meest veilige profiel kunnen hebben in geval van CNI in stadium 3b of - beginnend - stadium 4.

Specifieke studies die de NOAC onderling vergelijken zijn absoluut noodzakelijk om deze tendens te bevestigen. Bijgevolg moet voorzichtigheid in acht worden genomen wat hun gebruik betreft bij dit type patiënten en het voorschrijven ervan moet beperkt blijven tot GFR-waarden superieur aan 30 mL/minuut (of 25 mL/minuut voor apixaban), rekening houdend met het hemorragisch risico en het risico dat de nierfunctie snel zou kunnen degraderen (progressieve CNI, ANI). In deze bijzondere gevallen is het ook belangrijk om de mogelijke geneesmiddeleninteracties te overwegen via de P-gp en de CYP3A4 die het plasmagehalte van bepaalde geneesmiddelen met een nauw therapeutisch spectrum aanzienlijk zouden kunnen veranderen (bijvoorbeeld tacrolimus, ciclosporine bij patiënten die een transplantatie ondergingen).

3.2.2.2. De LMWH

De LMWH zijn een geldig alternatief voor niet-gefractioneerd heparine omwille van een groter gebruiksgemak (geen monitoring nodig) en het minder groot risico op trombopenie veroorzaakt door heparine. De LMWH zijn niet gelijkwaardig op het vlak van hemorragisch risico bij CNI-patiënten. Vanuit dit oogpunt heeft tinzaparine een veiliger profiel dan enoxaparine. De eigenschappen van extrarenale degradatie van tinzaparine voorkomen inderdaad dat het product accumuleert op middellange termijn. Tinzaparine accumuleert niet bij de CNI-patiënt en kan aan de gebruikelijke doses worden voorgeschreven. Tinzaparine is dus een eerstekeuze LMWH voor anticoagulatie in geval van CNI, ongeacht de mate van ernst van de CNI. (ICAR 2014)

3.2.2.3. Besluit van de deskundige

De deskundige komt tot het besluit dat anticoagulatie op middellange en lange termijn van CNI-patiënten met een risico op trombo-embolisch voorval een echte uitdaging vormt. CNI is een trombotische en hemorragische risicofactor. Dit hemorragisch risico is onafhankelijk van de keuze van het antistollingsmiddel (VKA of NOAC). Het is ook belangrijk te benadrukken dat het niet voorschrijven van anticoagulantia uit vrees voor het hemorragisch risico kan bijdragen tot de catastrofische prognose van trombo-embolitische voorvallen bij CNI-patiënten.

De komst op de markt van de NOAC vormt een echte therapeutische gelegenheid voor een langdurig gebruik bij patiënten met CNI tot en met stadium 3b die niet inferieur, tot zelfs superieur is ten opzichte van de VKA en relatief veilig. De sterkte van de aanbevelingen kan echter niet hoog zijn omdat tot nog toe geen enkele studie specifiek de CNI-populatie heeft onderzocht. Idealiter zou men specifieke studies voor de CNI-patiënt moeten uitvoeren waarin de verschillende NOAC onderling prospectief worden vergeleken en gecontroleerd zodat een veiligere keuze voor gebruik mogelijk wordt.

We weten al, stelt de deskundige, dat bij CNI-patiënten in stadium 3b (meer exact met een GFR van 30-50 mL/minuut) de doses van de NOAC moeten verminderd worden (d.w.z. 15 mg 1x/dag voor rivaroxaban of 2,5 mg 2x/dag voor apixaban) om een gunstige voordelen/risicoverhouding in stand te houden. Op te merken valt dat de farmacokinetische modelleringen met betrekking tot verminderde doses van dabigatran bij CNI-patiënten de werkzaamheid ervan nog moeten aantonen. Uit de publicaties over het toegenomen hemorragisch risico van NOAC zoals dabigatran bij patiënten met een CNI in stadium 3b of ernstiger, blijkt het belang van dosisaanpassing, van regelmatige opvolging van de nierfunctie, maar ook van de keuze om al dan niet een behandeling met antistollingsmiddelen voor te stellen.

De systematische verificatie van de nierfunctie vooraleer enige behandeling met NOAC te starten, is ook een logisch gevolg van deze observaties. Voor elke CNI-patiënt is het cruciaal om het trombo-embolisch risico te evalueren (bijv. ischemisch CVA) door het gebruik van aangepaste scores (bijv. CHA₂DS₂-VASc-score) en om preventieve anticoagulatie voor te stellen bij risicopatiënten rekening houdend met hun risico op een secundair hemorragisch voorval (Reinecke 2013). Recente Canadese aanbevelingen gaan ook in die richting (CCS Atrial fibrillation 2012). De eerste 6 tot 8

behandelingsweken zijn ook onontbeerlijk om een meer intensieve controle voor te stellen die met name de nierfunctie evalueert (Reinecke 2009). Een regelmatige opvolging is vervolgens eveneens noodzakelijk, met controle van de nierfunctie elke 3 of 6 maanden in geval van respectievelijk ernstige of matige CNI (Heidbuchel 2013).

Tenslotte moet elke situatie met risico van acute nierinsufficiëntie (infectie, acuut cardiorenaal syndroom, enz.), en/of progressie van CNI eveneens leiden tot het heroverwegen van het hemorragisch risico in geval van behandeling met NOAC.

3.2.3. Wat besluit de jury?

Vooreerst wil de jury herinneren aan vorige consensusvergaderingen, die “behandeling met anticoagulantia” bespraken en verwijzen naar de juryrapporten ter zake:

“Preventie en behandeling van de veneuze trombo-embolieën” van 21 november 2013 en “Doelmatige medicamenteuze aanpak bij preventie en bij behandeling van cerebrovasculaire pathologieën in de eerstelijnsgezondheidszorg” van 10 mei 2012.

Bovendien is de jury voorstander van het niet wijzigen van een lopende behandeling, dat patiënten die worden behandeld met VKA's hun behandeling zo lang mogelijk zouden voortzetten en dat patiënten die NOAC nemen ze zouden blijven nemen tot op het ogenblik dat hun chronische nierinsufficiëntie overgaat van het matige stadium (KDIGO stadium 3, eGFR 30-59 mL/minuut/1,73 m²) naar het ernstige stadium (KDIGO stadium 4, eGFR < 30 mL/minuut). Op dat moment is het aangewezen om over te schakelen naar VKA met warfarine als eerste keuze.

Om te antwoorden op de gestelde vraag volgt de jury de aanbevelingen geformuleerd in de literatuurstudie en besluit voor patiënten met matige chronische nierinsufficiëntie (**graad KDIGO 2, 3a en 3b**; bevestigd eGFR van > 30 mL/minuut/1,73 m²) dat het aan te raden is om een anti-trombotische behandeling toe te dienen volgens hun CHADS₂-score, net zoals bij patiënten met een normale nierfunctie. (GRADE A, sterke aanbeveling)

De aanbeveling is om eerder de voorkeur te geven aan apixaban dan aan warfarine (NICE CKD 2014, CCS Atrial fibrillation 2012, Agnelli 2013 AMPLIFY-EXT, Alexander 2011). (GRADE A, sterke aanbeveling)

Voor patiënten met een ernstige chronische nierinsufficiëntie (**graad KDIGO 4-5**, eGFR van 15-30 mL/minuut/1,73 m²) en niet in dialyse, wordt aanbevolen de voorkeur te geven aan warfarine als eerste keuze. (CCS Atrial fibrillation 2012, SIGN antithrombotics 2013).

Er ontbreken bewijskrachtige gegevens over de NOAC met betrekking tot ernstige CNI. (GRADE A, sterke aanbeveling)

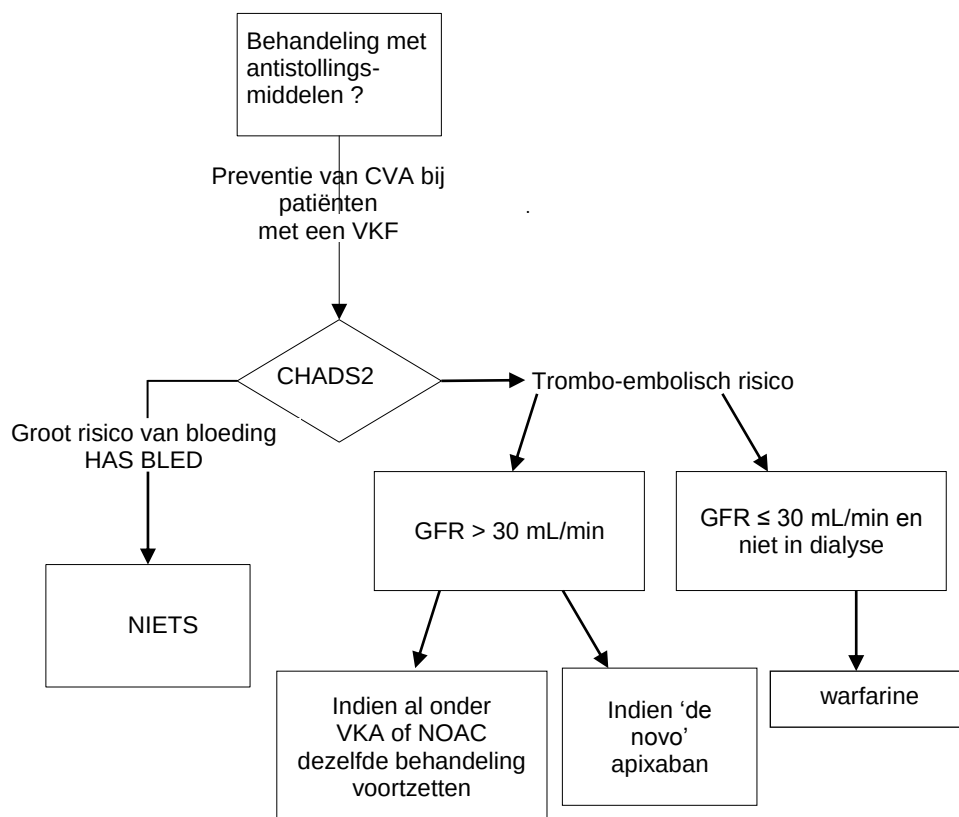
Een regelmatige opvolging met controle van de nierfunctie elke 3 maanden dringt zich op voor ernstige CNI en elke 6 maanden voor de matige CNI-patiënt met anticoagulatie. (GRADE B, sterke aanbeveling)

Gezien **dialyse**-patiënten uitgesloten werden in de zoekcriteria van de literatuurstudie en de aanpak ervan duidelijk de eerstelijnsgezondheidszorg overstijgt, kan en wil de jury zich hier niet over uitspreken.

Voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie die een **acute ambulante behandeling** (diep veneuze trombose, longembolie of dialyse) nodig hebben, is 'voorzichtig' gebruik van LMWH's aan te bevelen, in eerste instantie enoxaparine met dosisaanpassing (uitsluitend voor de curatieve doses, niet voor de preventieve doses) of tinzaparine zonder dosisaanpassing. (GRADE B, sterke aanbeveling)

Na de acute fase wordt overschakeling op warfarine aanbevolen.

Geen enkel gegeven over het belang van de educatie van de patiënt met anticoagulatie (ziekenhuisverpleging en thuiszorg) werd gevonden in de beschikbare documenten.



3.3. Cardiovasculaire geneesmiddelen (behalve de anticoagulantia)

Welke keuzes zijn doorslaggevend voor een cardiovasculaire behandeling (arteriële hypertensie, angina na infarct, hartinsufficiëntie, perifere arteritis, hyperlipidemieën) in geval van chronische nierinsufficiëntie (overeenkomstig de KDIGO2-graad van die chronische nierinsufficiëntie) en in bijzondere omstandigheden?

3.3.a. Statines en fibraten

3.3.a.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.3.a.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De richtlijnen geven verschillende indicaties voor statinetherapie bij CNI-patiënten. Volgens **KDIGO** komen CNI-patiënten

- boven 50 jaar,
- in secundaire preventie,
- met diabetes of
- met een hoog cardiovasculair risico

in aanmerking (KDIGO lipid in CKD 2013).

ACP raadt statines aan voor CNI-patiënten met een gestegen LDL-C. (ACP CKD 2013)

Domus Medica/SSMG beveelt aan het normale cardiovasculaire algoritme te volgen. (Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

3.3.a.1.2. Wat zeggen de handboeken? (Health Base 2014, Ashley 2009)

3.3.a.1.2.1. Statines

Dosering: de meeste statines kunnen gedoseerd worden zoals bij normale nierfunctie. Rosuvastatine (en simvastatine in the *Renal Drug Handbook* (Ashley 2009)) mogen enkel in lage dosissen gebruikt worden.

Bijwerkingen: rhabdomyolyse geassocieerd met lipidenverlagende middelen, zoals fibraten en statines, lijkt zeldzaam te zijn (ongeveer 1 casus per 100.000 behandelingsjaren), maar kan vaker voorkomen bij patiënten met CNI.

Contra-indicaties: producentinformatie geeft aan dat fluvastatine gecontra-indiceerd is bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

3.3.a.1.2.2. Fibraten

Dosering: afhankelijk van de molecule en van het stadium van nierinsufficiëntie, zijn dosisaanpassingen nodig.

Bijwerkingen: verhoogd risico op rhabdomyolyse, bij hoge dosissen of bij ernstige nierinsufficiëntie.

Contra-indicaties: er is geen consistentie tussen de handboeken over contra-indicatie voor fibraten bij nierinsufficiëntie met GFR > 10 mL/minuut. Als GFR < 10 mL/minuut is, moeten fibraten vermeden worden.

3.3.a.1.3. Wat zeggen de studies?

3.3.a.1.3.1. Statines versus placebo bij patiënten met CNI

Statins versus placebo
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

Deze meta-analyse vergelijkt statines met placebo bij patiënten met CNI. Slechts één RCT was ontworpen om prospectief de werkzaamheid en veiligheid van statines bij patiënten met microalbuminurie te onderzoeken (Asselbergs 2004). De overige gegevens zijn gebaseerd op post-hoc analyses van grotere studiestudiepopulaties die oorspronkelijk niet beperkt waren tot patiënten met CNI. Studiestudiepopulaties waren heterogeen voor het oorspronkelijke cardiovasculaire risico: ongeveer de helft van de patiënten was hypertensief en ongeveer 50 % had coronairlijden.

Statines verlagen significant het optreden van totale mortaliteit, in vergelijking met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Statines hebben geen significant effect op het optreden van cardiovasculaire mortaliteit, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Statines verlagen significant het risico op myocardinfarct of CVA, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Statins hebben geen significant effect op het risico van ESRD, in vergelijking met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: verdubbeling van SCr, progressie van micro- naar macroalbuminurie en ongewenste effecten.

Een recente meta-analyse (Hou 2013) poolde veelal dezelfde beschikbare studies. Subgroep analyse toonde dat de relatieve effecten van statines bij CNI significant kleiner waren naarmate de nierfunctie verslechterde ($p < 0,001$).

3.3.a.1.3.2. Statine+ezetimibe versus placebo bij patiënten met CNI

Simvastatine + ezetimibe versus placebo
Bibliography: Baigent (SHARP) 2011

In deze grote studie, werden patiënten zonder voorgeschiedenis van acuut myocardinfarct of revascularisatie en CNI (voornamelijk stadium 3 en 4) gerandomiseerd naar simvastatine 20 mg/dag + ezetimibe 10 mg/dag of naar placebo. Opvolging duurde bijna 5 jaar. Ongeveer 1/3 van de patiënten werd gedialyseerd. Gezien deze studie geen simvastatine-only arm had, kon een eventuele meerwaarde van de associatie in vergelijking met een statine alleen niet worden vastgesteld.

Behandeling met simvastatine + ezetimibe was geassocieerd met een significant lager risico op belangrijke atherosclerotische events, niet-hemorragisch CVA en nood aan revascularisatie-procedures, vergeleken met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

De associatie van simvastatine + ezetimibe was niet significant beter dan placebo wat betreft het risico op totale en cardiale mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

De associatie van simvastatine + ezetimibe leek veilig te zijn naar het algemeen risico op hepatitis, maar onderbreking van de behandeling omwille van spierpijn was frequenter ten opzichte van placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

De uitkomst ESRD was vermeld in het protocol, maar werd niet gerapporteerd in de uiteindelijke publicatie.

3.3.a.2. Wat zegt de deskundige? (Sinnaeve 2014)

De deskundige geeft aan dat de prognose van niet-dialyse-dependente CNI-patiënten grotendeels bepaald is door hun risicoprofiel, daarom is het geïndiceerd om hyperlipidemie aan te pakken.

Dit gebeurt bij voorkeur met een (hoog-gedoseerde recente generatie) statine; er is bijzonder weinig evidentie voor fenofibraat of ezetimibe.

De aanbeveling van Domus Medica om bij CNI patiënten de normale cardiovasculaire algoritmes te volgen is erg zinvol, zolang ze daarmee niet de recentste Belgische richtlijnen bedoelen (dateren van 2002, het besluit van de 2014 meeting is nog niet gepubliceerd); ze zijn trouwens vrij vergelijkbaar met de KDIGO opinie, in tegenstelling tot de algemene conclusie op pagina 68 van het synthesesrapport van de literatuurstudie.

Het gevaar op problemen met het combineren van statines en fibraten slaat voornamelijk op gemfibrozil en minder op fenofibraat; toch is waakzaamheid aangeraden (en er is geen evidentie wat betreft outcome).

3.3.a.3. Wat besluit de jury: statines en fibraten?

Gezien de zwakte van de studies en de toegenomen risico's van het gebruik van statines en van fenofibraat bij CNI en dat een meta-analyse lijkt aan te tonen dat het positief effect van de lipidenverlagende middelen zwakker is naarmate de nierinsufficiëntie ernstiger is, schaaft de jury zich achter het advies van Domus Medica/SSMG om de gewone voorschrijfcriteria te behouden. (GRADE B, sterke aanbeveling)

De jury beveelt aan om statines te gebruiken bij alle patiënten met een hoog cardiovasculair risico, evenals bij patiënten met nierinsufficiëntie.

De studies tonen aan dat men zo vroeg mogelijk moet beginnen met statines bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie want de werkzaamheid is gering wanneer men zich in de ernstige of terminale fase bevindt. (GRADE B, sterke aanbeveling)

Bovendien wil de jury verwijzen naar het rapport van de consensusvergadering van 22 mei 2014 over "[Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen](#)" dat volgend besluit formuleert:

Het effect van fibraten is niet bewezen in termen van totale of vasculaire mortaliteit. Een meta-analyse wijst op een statistisch significante daling van het aantal coronaire voorvallen. (GRADE C)

Geen enkel klinisch gegeven is beschikbaar betreffende ezetimibe.

De combinatie statine + fibraat heeft haar doeltreffendheid niet bewezen in vergelijking met monotherapie met statine bij patiënten met type 2-diabetes (GRADE B). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor andere types patiënten. (zie ook vraag 4)

Evenzo werd voor de combinatie statine-ezetimibe niet meer doeltreffendheid bewezen dan voor monotherapie met statine. (GRADE C)

Aanbeveling

Het gebruik van fibraten en ezetimibe alleen of gecombineerd met een statine wordt niet aanbevolen. (Sterke aanbeveling)

Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie worden beschouwd als hoogrisicopatiënten en moeten als dusdanig behandeld worden (GRADE C, sterke aanbeveling). Hoge dosissen statines moeten worden vermeden en fenofibraat is gecontraïndiceerd (GRADE C, sterke aanbeveling).

Bij de beslissing om therapie op te starten moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt (levensverwachting, voedingstoestand, co-morbiditeit...) en met de andere risicofactoren die eveneens adequaat moeten worden aangepakt.

3.3.b. Antihypertensiva

3.3.b.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.3.b.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

De richtlijnen raden een bloeddrukstreefwaarde van $\leq 140/90$ mmHg of $\leq 130/80$ mmHg aan, afhankelijk van de aan- of afwezigheid van diabetes en de aan- of afwezigheid van een bepaalde graad van proteïnurie.

Alle richtlijnen stellen dat bij hypertensieve CNI-patiënten met een bepaalde graad van proteïnurie, een ACE-inhibitor of sartaan de eerste keuze bloeddrukverlagende behandeling is. De meeste richtlijnen raden bovendien aan een ACE-inhibitor of sartaan te starten bij diabetespatiënten met een zekere proteïnurie, onafhankelijk van de bloeddruk.

Er is geen consensus tussen de richtlijnen over het al dan niet starten van een ACE-inhibitor of sartaan in hypertensiepatiënten zonder proteïnurie.

Monitoring van kalium en GFR voor en 1 tot 2 weken na de start van een ACE-inhibitor of sartaan wordt aangeraden. (NICE CKD 2014, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

Behalve de keuze voor ACE-inhibitoren en sartanen zoals hierboven besproken, zijn er geen aanbevelingen over de keuze tussen andere antihypertensiva bij CNI-patiënten en is een individuele afweging van ongewenste effecten, co-morbiditeit... noodzakelijk.

3.3.b.1.2. Wat zeggen de studies?

3.3.b.1.2.1. Bloeddrukstreefwaarden: strikte versus standaard bloeddrukregeling bij patiënten met CNI

Strict blood pressure target versus standard blood pressure target

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

In deze meta-analyse werd een strikte bloeddrukregeling vergeleken met standaard bloeddrukregeling. Over het algemeen was de streefwaarde in studies van strikte regeling 10-15 mmHg lager dan voor de controlegroepen met standaard behandeling, maar er was variatie tussen de studies voor de absolute streefwaarde qua bloeddruk. De specifieke antihypertensiva die gebruikt werden voor het bereiken van deze streefwaarden verschilden naargelang de studie. Weinig patiënten in de studies hadden diabetes.

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van de totale of cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van het risico van fataal myocardinfarct, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: MODERATE quality of evidence.

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van het risico van fataal CVA, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: LOW quality of evidence.

Strikte bloeddrukregeling leidt niet tot een verlaging van het risico van ESRD, vergeleken met standaard bloeddrukregeling.

GRADE: LOW quality of evidence

Omwille van een gebrek aan gegevens is het onduidelijk of de graad van bloeddrukcontrole een invloed heeft op de progressie van micro- naar macroalbuminurie.

3.3.b.1.2.2. ACE-inhibitoren versus placebo bij patiënten met CNI

ACE (ACEI) inhibitors versus placebo

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

In deze meta-analyse werden ACE-inhibitoren vergeleken met placebo bij patiënten met CNI (meestal in een vroeg stadium). Het grootste deel van de studies gebeurde bij diabetici met albuminurie. De geïncludeerde patiënten waren normo- of hypertensief.

Behandeling met ACE-inhibitoren verlaagt niet significant de incidentie van totale mortaliteit, vergeleken met placebo bij patiënten met of zonder diabetes.

GRADE: HIGH quality of evidence

Behandeling met ACE-inhibitoren verlaagt niet significant de incidentie van cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo bij patiënten met of zonder diabetes.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Patiënten met diabetische nefropathie behandeld met ACE-inhibitoren vertoonden geen lager risico van myocardinfarct, vergeleken met wie placebo kreeg. Er zijn geen gegevens over patiënten met niet-diabetische nefropathie.

GRADE: HIGH quality of evidence

Patiënten met CNI, al dan niet met diabetes, die behandeld werden met ACE-inhibitoren hadden geen lager risico van CVA, vergeleken met wie placebo kreeg.

GRADE: LOW quality of evidence

In de totale populatie met CNI verlaagt behandeling met ACE-inhibitoren significant het risico van verdubbeling van het serum creatinine, vergeleken met placebo. Bij subgroepanalyse op basis van diabetische status was dit effect niet statistisch significant.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In de totale populatie met CNI verlaagt behandeling met ACE-inhibitoren significant het risico van ESRD, vergeleken met placebo. Dit effect was significant in de subgroep zonder diabetes, maar niet in de subgroep met diabetische nefropathie.

GRADE: HIGH quality of evidence

In de totale populatie met CNI was het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie lager bij patiënten behandeld met ACE-inhibitoren dan met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Patiënten behandeld met een ACE-inhibitor verlieten vaker de studie omwille van ongewenste effecten, waaronder ernstige, dan patiënten die placebo kregen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Hoest trad vaker op in geval van behandeling met ACE-inhibitoren vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Hyperkaliëmie trad niet significant vaker op met ACE-inhibitoren dan met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

3.3.b.1.2.3. Sartanen versus placebo bij patiënten met CNI

Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus placebo

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012), Imai 2011
--

In deze meta-analyse plus in een bijkomende RCT werden angiotensine-II-receptor antagonisten (sartanen) vergeleken met placebo bij patiënten met diabetische nefropathie en albuminurie. De meeste patiënten hadden hypertensie bij de basismeting.

Behandeling met sartanen verlaagt niet significant de totale mortaliteit, vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt niet significant de cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo.

GRADE: LOW quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt niet significant het risico van myocardinfarct vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt significant het risico van verdubbeling van het serum creatinine en de kans op progressie van micro- naar macroalbuminurie.

GRADE: HIGH quality of evidence

Behandeling met sartanen verlaagt significant het risico van ESRD vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

De behandeling moest vaker onderbroken worden omwille van hyperkaliëmie bij patiënten behandeld met sartanen, vergeleken met placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende eindpunten: CVA, andere ongewenste effecten dan hyperkaliëmie.

3.3.b.1.2.4. Bètablokkers versus placebo bij patiënten met CNI

Beta blockers versus placebo
Bibliography: AHRQ Fink CER 37 (Fink 2012)

Deze meta-analyse includeerde twee post hoc analyses van patiënten met CNI, geselecteerd uit grotere studies met patiënten met hartfalen. Patiënten met optimale medicamenteuze behandeling voor hartfalen werden gerandomiseerd naar bètablokker of naar placebo.

De totale mortaliteit was significant lager bij patiënten behandeld met een bètablokker dan bij patiënten die placebo kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

De cardiovasculaire mortaliteit was significant lager bij patiënten behandeld met een bètablokker dan bij patiënten die placebo kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Het risico van hospitalisatie omwille van hartfalen was significant lager bij patiënten behandeld met een bètablokker dan bij patiënten die placebo kregen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: myocardiinfarct, CVA, uitkomsten op de nier, bloeddruk, ongewenste effecten.

3.3.b.1.2.5. Calciumantagonisten versus placebo bij patiënten met CNI

Calcium channel blockers (CCB) versus placebo
Bibliography: AHRQ Fink CER 37 (Fink 2012)

Deze meta-analyse includeerde 2 studies met patiënten met diabetes en CNI. De patiënten in de grootste studie (n=1.136) hadden type 2-diabetes en hypertensie; patiënten in de kleine studie (n=60) hadden type 1-diabetes en waren normotensief.

Behandeling met calciumantagonisten verlaagt niet significant de totale en de cardiovasculaire mortaliteit, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Patiënten behandeld met een calciumantagonist hadden een lager risico van myocardiinfarct dan patiënten die placebo kregen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met een calciumantagonist verlaagt niet significant het risico van CVA, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met een calciumantagonist verlaagt niet significant het risico van verdubbeling van het serum creatinine of het risico van ESRD, vergeleken met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Behandeling met een calciumantagonist verlaagt niet significant het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie, vergeleken met placebo.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: bloeddruk, totale, ernstige of renale ongewenste effecten.

3.3.b.1.2.6. Diuretica versus placebo bij patiënten met CNI

Geen enkele studie beantwoordde aan de studiecriteriën van dit literatuuroverzicht.

3.3.b.1.2.7. ACE-inhibitoren versus sartanen bij patiënten met CNI

ACE inhibitors (ACEI) versus angiotensin receptor II antagonists (ARB)

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

In deze meta-analyse werden ACE-inhibitoren vergeleken met sartanen bij patiënten met vroege stadia van CNI. De meerderheid van de geïncludeerde patiënten had diabetes en albuminurie. Bijna alle patiënten hadden hypertensie bij de basismeting. De studies zijn in het algemeen klein en van lage methodologische kwaliteit.

Er zijn geen significant verschillen tussen ACE-inhibitoren en sartanen wat betreft het risico van totale en cardiovasculaire mortaliteit, myocardiinfarct of CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Er is geen significant verschil tussen ACE-inhibitoren en sartanen voor het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-inhibitoren en sartanen wat betreft totale studie-uitval of uitval omwille van ongewenste effecten.

GRADE: LOW quality of evidence

Hoest trad vaker op met ACE-inhibitoren dan met sartanen.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: verdubbeling van het serum creatinine en ESRD.

3.3.b.1.2.8. ACE-inhibitoren versus bètablokkers bij patiënten met CNI

ACE inhibitors versus beta blockers
--

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

In deze meta-analyse werden ACE-inhibitoren vergeleken met bètablokkers bij patiënten zonder diabetes met CNI. De grootste studie werd uitgevoerd bij Afro-Amerikanen met matig CNI (stadium 3). De meerderheid van de geïncludeerde patiënten had hypertensie bij de basismeting.

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-inhibitoren en bètablokkers wat betreft totale en cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-inhibitoren en bètablokkers voor het risico van CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-inhibitoren en bètablokkers voor het risico van ESRD.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen ACE-inhibitoren en bètablokkers voor het totale risico van ongewenste effecten, noch voor het risico van ernstige ongewenste effecten.

GRADE: LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: myocardinfarct, verdubbeling van het serum creatinine, progressie van micro- naar macroalbuminurie, bloeddruk, hoest en hyperkaliëmie.

3.3.b.1.2.9. ACE-inhibitoren versus calciumantagonisten bij patiënten met CNI

ACE inhibitors versus calcium channel blockers

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

In deze meta-analyse werden ACE-inhibitoren vergeleken met calciumantagonisten bij patiënten met CNI, meestal niet-diabetisch. De grootste opgenomen studie is een post hoc analyse in een subgroep van 3.049 personen met GFR < 60 mL/minuut/1,73m² uit de grote ALLHAT-trial. Een andere grote studie in deze meta-analyse includeerde enkel Afro-Amerikanen. Alle patiënten hadden hypertensie bij de basismeting.

ACE-inhibitoren en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het optreden van totale en cardiovasculaire mortaliteit en wat betreft het risico van myocardinfarct.

GRADE: LOW quality of evidence

ACE-inhibitoren en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het risico van CVA.

GRADE: MODERATE quality of evidence

ACE-inhibitoren en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het risico van ESRD.

GRADE: MODERATE quality of evidence

ACE-inhibitoren en calciumantagonisten verschillen niet significant wat betreft het totale risico van ongewenste effecten en het risico van ernstige ongewenste effecten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er zijn geen gegevens beschikbaar voor de volgende uitkomsten: verdubbeling van het serum creatinine, progressie van micro- naar macroalbuminurie, bloeddruk, hoest en hyperkaliëmie.

3.3.b.1.2.10. ACE-inhibitoren versus diuretica bij patiënten met CNI

ACE inhibitors versus diuretics
--

Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

In deze meta-analyse werden ACE-inhibitoren vergeleken met diuretica bij patiënten met CNI. De grootste opgenomen studie is een post hoc analyse van de ALLHAT-trial; diabetische en niet-diabetische patiënten werden opgenomen. De andere studie in de meta-analyse includeerde patiënten met diabetische nefropathie. Alle patiënten hadden hypertensie bij de basismeting.

ACE-inhibitoren en diuretica verschillen niet significant wat betreft het optreden van totale en cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

ACE-inhibitoren en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van myocardinfarct.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

ACE-inhibitoren en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

ACE-inhibitoren en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van ESRD.

GRADE: LOW quality of evidence

ACE-inhibitoren en diuretica verschillen niet significant wat betreft het risico van progressie van micro- naar macroalbuminurie.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

ACE-inhibitoren en diuretica verschillen niet significant wat betreft het totale risico van ongewenste effecten en het risico van ernstige ongewenste effecten.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: myocardinfarct, verdubbeling van het serum creatinine, bloeddruk, hoest en hyperkaliëmie.

3.3.b.1.2.11. Sartanen versus calciumantagonisten bij patiënten met CNI

Angiotensin II receptor antagonists (ARB) versus calcium channel blockers (CCB)
Bibliography: meta-analysis AHRQ CER 37 (Fink 2012)

In deze meta-analyse, werden angiotensine-II-receptorantagonisten (sartanen) vergeleken met calciumantagonisten bij patiënten met diabetische CNI, albuminurie en hypertensie.

Er zijn geen significante verschillen tussen sartanen en calciumantagonisten wat betreft het optreden van totale mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er zijn geen significante verschillen tussen sartanen en calciumantagonisten wat betreft het risico op CVA.

GRADE: LOW quality of evidence

Patiënten behandeld met sartanen hadden een significant lager risico om een verdubbeling van hun serum creatinine te ontwikkelen in vergelijking met patiënten behandeld met een calciumantagonist.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het risico om hyperkaliëmie te ontwikkelen is significant hoger met sartanen, in vergelijking met calciumantagonisten.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er zijn geen gegevens voor de volgende uitkomsten: cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct, bloeddruk, totale incidentie van ongewenste effecten.

3.3.b.2. Wat zegt de deskundige? (Sinnaeve 2014)

In de dagdagelijkse praktijk weten de meeste artsen in de eerste en tweede lijn vakkundig om te springen met cardiovasculaire geneesmiddelen bij CNI-patiënten.

Pragmatisch weet de gemiddelde Belgische arts wel vaak hoe om te gaan met cardiovasculaire geneesmiddelen bij gekende licht tot matige CNI, toch wat betreft courante middelen. Cardiovasculaire risicofactoren worden aan de andere kant niettemin vaak te weinig agressief aangepakt bij patiënten met CNI, vaak uit een (al of niet terechte) angst op té veel bijwerkingen en/of verdere deterioratie van de renale klaring, zeker wat betreft de ACE-inhibitoren en sartanen. Bovendien wordt proteïnurie buiten de toegewezen work-up van CNI niet erg vaak en zeker niet systematisch gemeten.

In de praktijk wordt de nierfunctie té weinig als risicofactor beschouwd in de aanpak van patiënten met een cardiovasculaire ziekte. Een eerste pragmatische stap, vóór de discussie over de voor-/nadelen van diverse cardiovasculaire geneesmiddelen, zou dan ook de aanbeveling om op regelmatige wijze de nierfunctie (en kaliëmie) te bepalen bij deze patiënten.

De keuze van antihypertensivum wordt tegenwoordig voornamelijk bepaald door comorbiditeit. Bij hypertensieve CNI-patiënten met proteïnurie is er inderdaad een studie-ondersteunde rationale voor ACE-inhibitoren of sartanen. Hoewel niet ondersteund door studies noch richtlijnen, wordt in de praktijk ook voor (licht) hypertensieve CNI-patiënten zonder opvallende proteïnurie vaak een ACE-inhibitor of sartaan gegeven; merk op dat de 2013 ESC richtlijnen voor hypertensie, ACE-inhibitoren en sartanen zonder kwalificatie adviseren als voorkeur bij CNI (ie zonder proteïnurie, zelfs met lichte hypertensie). Dit wordt overigens ook geïllustreerd door de variabele adviezen in Tabel 6 van het syntheserapport van de literatuurstudie. Dit geldt bovendien ook voor diabetici met hypertensie.

Er mag ook niet uit oog verloren worden dat dezelfde groep van antihypertensiva gebruikt worden voor hun 'pleiotrope' specifieke kenmerken (als antianginosum, als antiarritmicum, ...). Gezien de grote prevalentie van CNI bij patiënten met een cardiovasculaire ziekte, wordt de keuze dan ook vaak mee bepaald door comorbiditeit en eventuele ongewenste neveneffecten. ACE-inhibitoren en sartanen worden naast hypertensie ook frequent gebruikt voor hartfalen, vroege post-infarct behandeling, (late) secundaire preventie, renoprotectie bij diabetes, niet-diabetische proteïnurie. De keuze tussen ACE-inhibitoren en sartanen en tussen de verschillende geneesmiddelen binnen deze groepen is vaak ingegeven door de verschillende landmark studies binnen een ziekte entiteit. In de dagelijkse praktijk wordt de keuze minder bepaald door de aan/afwezigheid van CNI of proteïnurie, wel eerder door vertrouwdheid met het middel en de beschikbare evidentie. De beschikbaarheid (Bf) is tegenwoordig minder relevant met de komst van verschillende generieke sartanen. Het advies om bij het starten of optitreren van ACE-inhibitoren of sartanen een lagere initiële dosis te overwegen en om na één week de nierfunctie en het ionogram te controleren zit vrij goed ingebakken in de Belgische medische praktijk. Wel wordt mogelijks nog te vaak deze geneesmiddelen gestopt bij milde stijging van het serum creatinine, terwijl ze wel nefroprotectief zijn. Dit probleem stelt zich nog vaker bij patiënten in cardiorenaal dilemma. De veiligheidsmarges die de NICE-criteria aanbieden vormen een erg goede leidraad (tolerantie marges voor creatinine en kalium).

Combinatie van sartanen en ACE-inhibitoren is tegenwoordig minder populair (na OnTARGET), al is er wel wat evidentie uit kleinere studies naar nefroprotectie toe. Dit is meestal een weloverwogen uitzondering, met nauwgezette opvolging van de nierfunctie en kalium. Combinaties met aliskiren zijn af te raden. Het combineren van ACE-inhibitoren of sartanen met een diureticum gebeurt wel frequent.

Wat betreft de diuretica, toch zeker voor de lisdiuretica (en in mindere mate thiaziden), is er in de dagelijkse praktijk geen groot probleem. Vaak zijn wel hogere dosissen nodig, en in de praktijk wordt meestal naar bumetanide gegrepen (i.p.v. furosemide). Kaliumsparende diuretica zijn populair bij hartfalen en refractaire hypertensie, en kunnen uiteraard wel een probleem vormen voor het ionogram. Frequentie opvolging van kalium spiegels is dan ook nodig. Soms wordt de bemerking gemaakt of spironolactone (eplerenone is niet terugbetaald) wel effectief is in de lagere (getolereerde) dosissen bij CNI-patiënten.

Al zijn er weliswaar verschillen in renale klaring tussen de verschillende bètablokkers, dit wordt in de dagelijkse praktijk vrij eenvoudig klinisch getitreerd op basis van de rustpols. Ongeacht de manier van klaring van de bètablokker blijft het verstandig de CNI-patiënt te monitoren op bradyarritmieën, zeker wanneer andere negatief chronotrope medicaties nodig zouden zijn.

Ook wat betreft calciumantagonisten, is de praktijk pragmatischer dan de theorie. Calciumantagonisten worden niet (puur) gebruikt voor proteïnurie; diltiazem en verapamil zijn trouwens negatief chronotroop en moeten met de nodige omzichtigheid gedoseerd worden bij CNI. In tegenstelling met de noot over barnidipine in het syntheserapport van de literatuurstudie (pagina

45), kan dit middel wel bij mild tot matige CNI (tenzij bij preterminale CNI). Net zoals bij ACE-inhibitoren, sartanen en bètablokkers, is de keuze/dosering van het middel eerder ingegeven door de indicatie dan door de aan/afwezigheid van CNI (hypertensie, angor, ...).

Zoals boven vermeld is de prognose van niet-dialyse-dependente CNI-patiënten grotendeels bepaald door hun risicoprofiel, daarom is het geïndiceerd om hyperlipidemie aan te pakken. Dit gebeurt bij voorkeur met een (hoog-gedoseerde recente generatie) statine; er is bijzonder weinig evidentie voor fenofibraat of ezetimibe. De aanbeveling van Domus Medica om bij CNI-patiënten de normale cardiovasculaire algoritmes te volgen is erg zinvol, zolang ze daarmee niet de recentste Belgische richtlijnen bedoelen (dateren van 2002, het besluit van de 2014 meeting is nog niet gepubliceerd); ze zijn trouwens vrij vergelijkbaar met de KDIGO opinie, in tegenstelling tot de algemene conclusie op pagina 68 van het syntheserapport van de literatuurstudie. Het gevaar op problemen met het combineren van statines en fibraten slaat voornamelijk op gemfibrozil en minder op fenofibraat; toch is waakzaamheid aangeraden (en er is geen evidentie qua outcome).

Tenslotte nog digoxine en sotalol. Digoxine en aanverwanten zijn te vermijden bij CNI, en meestal goed te vervangen door alternatieve geneesmiddelen. Wanneer ze toch zouden nodig zijn, is een lage instapdosis en frequente monitoring (van de spiegel én de nierfunctie) aan te bevelen. Sotalol is een grotendeels voorbijgestreefd antiarritmicum die met de nodige omzichtigheid moet gebruikt worden bij iedereen inclusief CNI-patiënten (al zijn torsades eerder een probleem bij patiënten met concomitante hypokaliëmie, wat minder frequent is bij CNI, in de afwezigheid van diuretica).

Om tenslotte terug te komen op de specifieke vraag (3.3.) over de cardiovasculaire geneesmiddelen: de keuze tussen de verschillende beschikbare preparaten voor de verschillende cardiovasculaire aandoeningen is meestal slechts ten dele ingegeven door de graad van CNI. Enkel bij preterminaal nierfalen en combinatietherapieën met risico op hyperkaliëmie is extra verhoogde waakzaamheid aangewezen. (nb “angor na infarct” en “perifere arteritis” zijn verlaten terminologie). Dit betekent met andere woorden dat patiënten met milde/matige CNI met angor, hartfalen, hypertensie, perifere arterieel lijden, CVA, voorkamerfibrillatie, hyperlipidemie,... vrij vergelijkbaar worden behandeld als patiënten zonder CNI. Het klopt dat de aan/afwezigheid van diabetes en/of proteïnurie wél de keuze stuurt (of zou moeten sturen), maar in de praktijk wordt in de eerste lijn en de tweede lijn toch wat betreft cardiologen dit niet frequent toegepast. De populariteit van ACE-inhibitoren in secundaire preventie (cfr. de HOPE studie, en in mindere mate EUROPA), als overkoepelende standaardbehandeling los van de indicatie (ie hypertensie, hartfalen,...), verklaart dit zeker ten dele. Wél is uiteraard aanbevolen om bij patiënten met CNI de dosis van renaal geklaarde geneesmiddelen aan te passen, en omzichtig te zijn met de startdosis en gevolgen van ACE-inhibitoren en sartanen.

3.3.b.3. Wat besluit de jury: antihypertensiva

Indien een patiënt met matige of ernstige CNI geen arteriële hypertensie vertoont, is er geen aanbeveling om hem te behandelen met antihypertensiva (KDOQI DM and CKD 2012, KDIGO BP in CKD 2012, ACP CKD 2013, Domus Medica CNI 2012 - SSMG). (GRADE A, sterke aanbeveling)

Bij elke patiënt met arteriële hypertensie (AHT) moet de nierfunctie en het kaliumgehalte gemeten worden.

Er bestaat geen enkele consensus tussen de praktijkrichtlijnen over de noodzaak om al dan niet een ACE-inhibitor of een sartaan te starten bij hypertensieve patiënten die geen proteïnurie vertonen. (GRADE B, sterke aanbeveling)

Indien de hypertensieve CNI-patiënt proteïnurie vertoont, is het aan te raden om hem te behandelen met een ACE-inhibitor of een sartaan. (GRADE B, sterke aanbeveling)

Er is geen enkele consensus over de drempelwaarde van de proteïnurie volgens de literatuur. De jury beveelt aan om de drempelwaarde vanaf wanneer behandeld moet worden, vast te leggen op 30 mg/g. (GRADE B, sterke aanbeveling)

De hypertensieve CNI-patiënt zonder proteïnurie kan eveneens worden behandeld met ACE-inhibitoren of sartanen of met andere klassen van moleculen in functie van eventuele comorbiditeiten of een medicamenteuze intolerantie. (Geen superioriteit van de ACE-inhibitoren aangetoond ten opzichte van andere anti-AHT).

Diuretica: lis-diureticum, thiazide, kaliumsparend diureticum (gebruikt voor hartinsufficiëntie en cirrose), maar in de praktijk wordt de voorkeur gegeven aan een lis-diureticum (expert opinion).

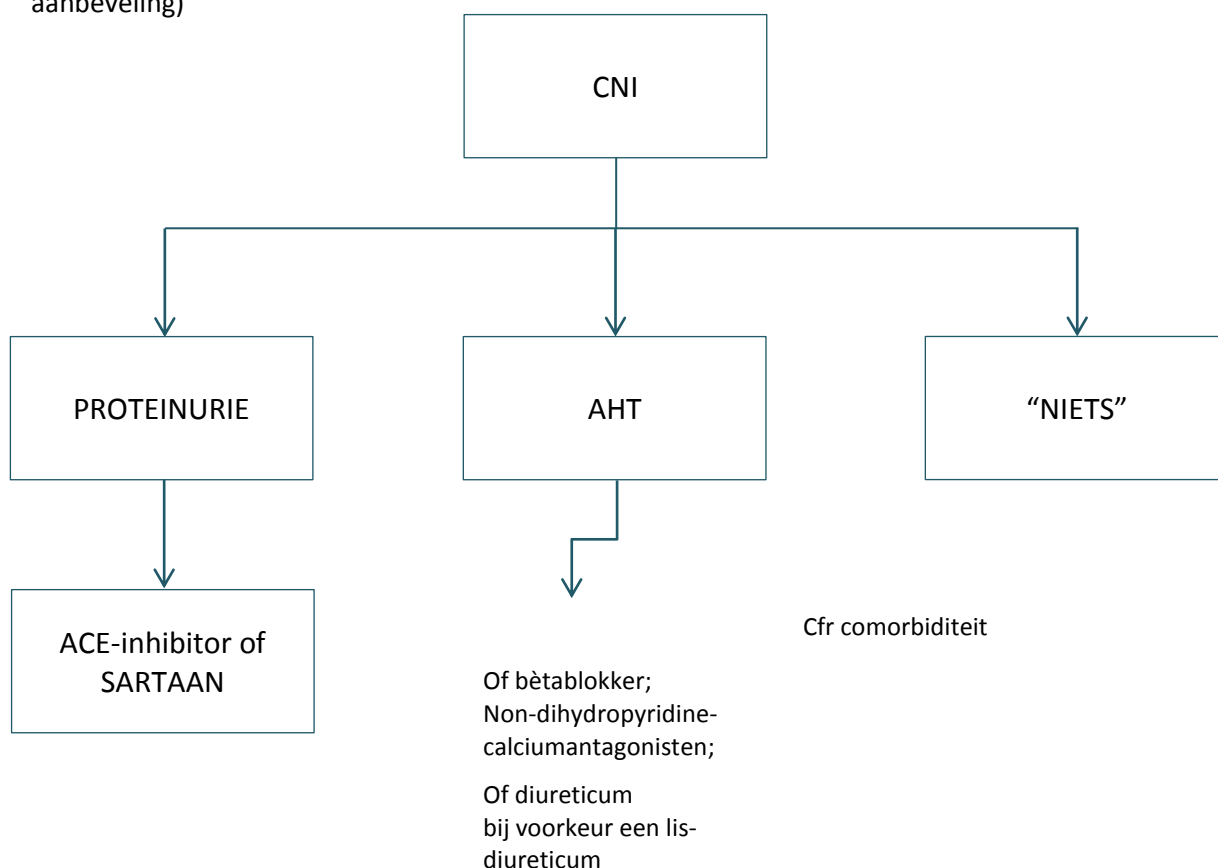
Calciumantagonisten: geef de voorkeur aan diltiazem en verapamil (positief effect op proteïnurie) en bijzondere aandacht voor verapamil waarvan de metabolieten zich kunnen accumuleren, voor de andere calciumantagonisten is titratie nodig.

Bètablokkers bij voorkeur geëlimineerd door de lever (in vet oplosbaar). De voorkeur moet gegeven worden aan lipofiele middelen (betaxolol, bisoprolol, carvedilol, labetolol, metoprolol, nebivolol, pindolol, propranolol) ten opzichte van hydrofiele middelen (acebutolol, atenolol, celiprolol, esmolol). (literatuurstudie)

Centraal werkende antihypertensiva: Moxonidine: max. 0,2 mg.
(GRADE A, sterke aanbeveling)

De dubbele remming (Sartaan + ACE-inhibitor) wordt niet aanbevolen in de eerstelijnszorg (OnTARGET Study) (GRADE A, sterke aanbeveling)

Het is niet aan te raden om een patiënt met CNI te behandelen met geneesmiddelen (antihypertensiva) indien er geen risicofactoren aanwezig zijn (AHT - proteïnurie). (GRADE B, sterke aanbeveling)



3.4. Analgetica/anti-inflammatoire middelen en die geneesmiddelen die in de praktijk problemen veroorzaken (andere dan vermeld in 3.1. tot 3.3.)

Welke analgetica/anti-flogistica en andere geneesmiddelen veroorzaken in de praktijk problemen met de nierfunctie?

Welke keuzes zijn doorslaggevend voor een analgetische/anti-inflammatoire behandeling in geval van chronische nierinsufficiëntie (overeenkomstig de KDIGO2-graad van die chronische nierinsufficiëntie) en in bijzondere omstandigheden?

3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.1.1. NSAID, paracetamol en narcotische analgetica

3.4.1.1.1. Richtlijnen: NSAID, paracetamol en narcotische analgetica

KDIGO adviseert een tijdelijke stop van nefrotoxische medicatie zoals NSAID bij patiënten met $GFR < 60 \text{ mL/minuut/1,73 m}^2$ in geval van interfererende ziekten die het risico op acuut nierfalen verhogen (1C). (KDIGO CKD 2012)

NICE raadt aan om de GFR minimum jaarlijks te controleren bij patiënten die nefrotoxische medicatie nemen zoals NSAID. Bij patiënten met CNI kan het chronisch gebruik van NSAID geassocieerd zijn met progressie, en acuut gebruik met een reversibele daling van GFR. Wees voorzichtig met de langdurige behandeling met NSAID bij patiënten met CNI. Monitor het effect op de GFR. (NICE CKD 2014) In geval van acute ziekte bij gebruik van nefrotoxische medicatie zoals NSAID de week voordien, test voor acute nierinsufficiëntie. (NICE AKI 2013)

KDIGO en Domus Medica/SSMG bevelen aan om NSAID te vermijden bij $GFR < 30 \text{ mL/minuut}$. (*geen aanbeveling*) (KDIGO CKD 2012, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

Er worden geen aanbevelingen gegeven betreffende narcotische analgetica of paracetamol; wel wordt er vermeld dat een lagere dosis van narcotische analgetica noodzakelijk kan zijn bij CNI. (*geen aanbeveling*) (KDIGO CKD 2012, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

3.4.1.1.2. Handboeken: NSAID, paracetamol en narcotische analgetica (Health Base 2014, Ashley 2009)

3.4.1.1.2.1. NSAID

Dosering: volgens *The Renal drug book* (Ashley 2009), kunnen de meeste NSAID (behalve ketorolac en nabumeton) in normale dosissen met voorzichtigheid gebruikt worden.

Bijwerkingen: NSAID, in het bijzonder in hoge dosissen en wanneer ze in combinaties gebruikt worden, kunnen papilnecrose veroorzaken, gevolgd door een interstitiële nefritis. Ze zijn nefrotoxisch en kunnen zowel acute als chronische nierschade veroorzaken. Ketoprofen is geassocieerd met nefrotisch syndroom, interstitiële nefritis, hyperkalemia en natriumretentie.

Monitoring: controleer het serum creatinine 48-72 u na start van NSAID-behandeling – zo deze gestegen is, onderbreek de NSAID-behandeling.

Contra-indicaties: volgens *Commentaren medicatiebewaking* (Health Base 2014) zijn NSAID gecontra-indiceerd als GFR < 50 mL/minuut. De selectieve COX-2-inhibitoren hebben hetzelfde effect op de bloeddoorstroming in de nier, en nierinsufficiëntie is voor deze middelen bijgevolg eveneens een belangrijke contra-indicatie. *The Renal drug handbook* (Ashley 2009) adviseert om alle NSAID zo mogelijk te vermijden bij GFR < 20 mL/minuut.

3.4.1.1.2.2. Paracetamol

Dosering: enkel als GFR < 10 mL/minuut is, moet het interval tussen twee dosissen verlengd worden.

Bijwerkingen: paracetamol is nefrotoxisch, in het bijzonder bij hoge dosissen en zo gebruikt in combinatie met NSAID.

3.4.1.1.2.3. Narcotische analgetica

Dosering: afhankelijk van het product, kan gestart worden met een normale of een lagere dosis. De dosis wordt aangepast aan de respons. Een lagere dosis kan noodzakelijk zijn.

Bijwerkingen: een verminderde nierfunctie kan de effecten van narcotische analgetica versterken, zowel door accumulatie van de moedermolecule als door het effect van toxische metabolieten. Er is een verhoogde kans op sterke sedatie, ademhalingsdepressie en hypotensie. Pethidine is geassocieerd met een risico op depressie van het centraal zenuwstelsel en ademhalingsdepressie of convulsies.

Monitoring: monitor voor toxiciteitssymptomen.

Contra-indicaties: pethidine moet zo mogelijk vermeden worden bij GFR < 10 mL/minuut.

3.4.1.1.3. Conclusies uit de evidence tabellen: NSAID en paracetamol

3.4.1.1.3.1. NSAID versus placebo bij patiënten met CNI

Er zijn geen RCT's van goede kwaliteit die de werkzaamheid en veiligheid van NSAID bij patiënten met CNI beoordelen. Een zeer kleine studie (n=29) (Murray 1995) is de enige RCT uitgevoerd bij patiënten met CNI.

De enige beschikbare evidentie komt van observationele studies.

- De meta-analyse van Nderitu 2013 voerde een pooling uit van 3 cohortstudies met een totaal van > 50.000 patiënten met CNI stadium 3-5. Er was geen significante invloed van gebruikelijke doses NSAID op het risico van versnelde CNI-progressie, maar hoge doses NSAID verhoogden significant het risico op versnelde CNI-progressie. De publicatie rapporteerde geen standaard definitie voor 'hoge dosis'.

GRADE: not applied

- Een ander cohort (Möller 2013) volgde > 4.000 patiënten met reumatoïde artritis gedurende meer dan 10 jaar en vergeleek NSAID-gebruikers met niet-gebruikers (NSAID-naïef). Er was geen significant effect van NSAID-gebruik op daling van eGFR bij patiënten met CNI 1-3, maar wel een significante versnelling van de daling van eGFR bij patiënten met CNI 4-5.

GRADE: not applied

3.4.1.1.3.2. Paracetamol

Noch RCT's, noch observationele studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van paracetamol bij patiënten met CNI, die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep, werden geïdentificeerd (vanaf 2009).

3.4.1.1.3.3. Narcotische analgetica

Noch RCT's, noch observationele studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van narcotische analgetica bij patiënten met CNI, die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep, werden geïdentificeerd (vanaf 2009).

3.4.1.2. Medicatie tegen jicht bij patiënten met CNI

3.4.1.2.1. Richtlijnen: Medicatie tegen jicht

De onderzochte richtlijnen doen geen uitspraak over behandeling van asymptomatische hyperuricemie in CNI-patiënten, bij gebrek aan bewijs. (KDIGO CKD 2012, NICE CKD 2014)

In CNI-patiënten met jicht adviseert ACR (American College of Rheumatology) een xanthine oxidase-inhiberende behandeling te starten met allopurinol of febuxostat. Bij gebruik van allopurinol, wordt aangeraden een lage dosis te starten en gradueel op te titreren. (ACR gout 2012)

3.4.1.2.2. Handboeken: Medicatie tegen jicht (Health Base 2014, Ashley 2009)

3.4.1.2.2.1. Colchicine

Dosering: doseer zoals bij normale nierfunctie als GFR > 10 mL/minuut is. Bij GFR < 10 mL/minuut is dosisaanpassing nodig. Bij CNI stadium 5 kan colchicine toegediend worden in combinatie met allopurinol, maar specialistisch advies is aangeraden. Over de behandelfrequentie bij CNI is de informatie niet eenduidig: maximum 1x/week of maximum 1 kuur per 3 dagen zo GFR < 10 mL/minuut.

Bijwerkingen: colchicine is nefrotoxisch; bij nausea, braken of diarree, stop de behandeling.

3.4.1.2.2.2. Allopurinol

Dosering: dosisaanpassingen zijn noodzakelijk, afhankelijk van de GFR. De meest actieve metaboliet oxipurinol wordt renaal geklaard. Bij alle graden van nierinsufficiëntie, start met 100 mg/dag en verhoog de dosis als serum- en/of urine urinezuur-respons ontoereikend is. Dosissen van minder dan 100 mg/dag kunnen nodig zijn bij sommige patiënten.

Bijwerkingen: er is een verhoogde incidentie van huiduitslag bij patiënten met nierinsufficiëntie.

3.4.1.2.2.3. Febuxostat

Geen informatie beschikbaar in de handboeken.

3.4.1.2.3. Conclusies uit de evidence tabellen: Medicatie tegen jicht

Gegevens over de werkzaamheid en veiligheid van urinezuurverlagende geneesmiddelen zijn beperkt. De meeste RCT's hebben een kleine steekproefgrootte, korte studieduur en zijn van lage methodologische kwaliteit. Slechts 2 RCT's voldeden aan de selectiecriteria van de literatuurstudie. Geen enkele observationele studie voldeed aan de selectiecriteria van het literatuuronderzoek.

3.4.1.2.3.1. Allopurinol versus controle bij patiënten met CNI

Een recent *Health Technology Assessment* (Fleeman 2014) evalueerde de mogelijke werkzaamheid van allopurinol voor de behandeling van CNI. De auteurs concludeerden: “Er is beperkte evidentie dat allopurinol de CNI-progressie of het aantal cardiovasculaire events vermindert. Bijwerkingen, en in het bijzonder ernstige bijwerkingen toegeschreven aan allopurinol, lijken zeldzaam te zijn. De exacte incidentie van bijwerkingen bij patiënten met CNI is echter ongekend.” Deze conclusie is voornamelijk gebaseerd op de resultaten van Goicoechea 2010.

Allopurinol versus control

Bibliography: Goicoechea 2010

In deze kleine studie werd behandeling met allopurinol 100 mg/dag vergeleken met de gebruikelijke behandeling bij patiënten met CNI (gemiddelde eGFR 40 mL/minuut).

Toevoeging van allopurinol aan de gebruikelijke behandeling kan het risico op hospitalisatie en het risico op cardiovasculaire events doen dalen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Toevoeging van allopurinol aan de gebruikelijke behandeling kan de achteruitgang van eGFR doen dalen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

Er zijn geen betrouwbare gegevens beschikbaar over mortaliteit, ESRD of bijwerkingen.

3.4.1.2.3.2. Febuxostat versus placebo bij patiënten met CNI

Noch RCT's, noch observationele studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van febuxostat versus placebo bij patiënten met CNI, die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep, werden geïdentificeerd.

3.4.1.2.3.3. Febuxostat versus allopurinol bij patiënten met CNI

Febuxostat 80 mg/d versus allopurinol
--

Bibliography: Becker 2010

Deze studie includeerde 2.269 patiënten met jicht, 66% van hen had mild tot matig CNI. We rapporteren hier enkel de resultaten van de vooraf gedefinieerde subgroep met CNI.

De urinezuurverlagende werkzaamheid van febuxostat overtreft die van allopurinol.

GRADE: HIGH quality of evidence

Febuxostat lijkt even veilig als allopurinol bij patiënten met jicht en CNI.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Merk op dat er geen informatie beschikbaar is over klinische eindpunten als jichtopstoten.

Er is geen betrouwbare informatie beschikbaar over mortaliteit en renale eindpunten.

3.4.1.2.3.4. Colchicine bij patiënten met CNI

Noch RCT's, noch observationele studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van colchicine bij patiënten met CNI, die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep, werden geïdentificeerd (vanaf 2009).

3.4.1.3. Resultaten: specifieke geneesmiddelen bij patiënten met CNI

3.4.1.3.1. Sotalol bij patiënten met CNI

3.4.1.3.1.1. Richtlijnen: sotalol

Enkel de Domus Medica/SSMG-richtlijn vermeldt sotalol; waarbij er wordt gewezen op de grotere kans op bijwerkingen bij eGFR < 50 mL/minuut en dus de noodzaak van een aanpassing van de dosis en het dosisinterval (*geen aanbeveling*). (Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

3.4.1.3.1.2. Handboeken: sotalol (Health Base 2014, Ashley 2009)

Dosering: dosisreductie afhankelijk van GFR; gebruik met voorzichtigheid bij GFR < 10 mL/minuut.

Bijwerkingen: sotalol verlengt het QT-interval, wat voorbeschikt om *torsades de pointes* te ontwikkelen.

3.4.1.3.2. Digoxine bij patiënten met CNI

3.4.1.3.2.1. Richtlijnen: digoxine

KDIGO raadt aan om digoxine bij patiënten met GFR < 60 mL/minuut tijdelijk te stoppen in geval van ernstige interfererende ziekten die het risico op acuut nierfalen doen stijgen (1C). (KDIGO CKD 2012)

De Domus Medica/SSMG-richtlijn raadt aan om digoxine te vermijden bij CNI omwille van het hoger risico op intoxicatie. Zo digoxine noodzakelijk is, worden lagere dosissen gebruikt (2C). (Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

Beide richtlijnen vermelden het aanpassen van de dosis op basis van de plasmaconcentraties (*geen aanbeveling*). (KDIGO CKD 2012, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

3.4.1.3.2.2. Handboeken: digoxine (Health Base 2014, Ashley 2009)

Dosering: dosisverlaging in functie van GFR. Verdere aanpassing gebeurt op basis van serumspiegels, volgens *Commentaren medicatiebewaking* (Health Base 2014).

Bijwerkingen: hypokaliëmie, hypomagnesemie, hypercalcemie en hypothyroïdie verhogen toxiciteit.

Monitoring: steady-state plasma monitoring wordt geadviseerd. Het distributievolume en de totale lichaamsklaring zijn verminderd bij CNI. Monitor digoxinespiegels bij GFR < 20 mL/minuut (*Renal drug Handbook* (Ashley 2009)) of reeds bij GFR < 50 mL/minuut (*Commentaren medicatiebewaking* (Health Base 2014)).

Contra-indicaties: formeel gecontra-indiceerd bij nierinsufficiëntie volgens *Commentaren medicatiebewaking* (Health Base 2014).

3.4.1.3.3. Methotrexaat bij patiënten met CNI

3.4.1.3.3.1. Richtlijnen: methotrexaat

Enkel KDIGO vermeldt methotrexaat; waarbij dosisverlaging wordt gesuggereerd vanaf GFR < 60 mL/minuut/1,73m² en het vermijden van methotrexaat vanaf GFR < 15 mL/minuut/1,73m² (*geen aanbeveling*). (KDIGO CKD 2012)

3.4.1.3.3.2. Handboeken: methotrexaat (Health Base 2014, Ashley 2009)

Methotrexaat wordt in hoofdzaak uitgescheiden door de nieren (> 90%).

Dosering: dosisverlaging in functie van GFR; corrigeer in functie van creatinineklaring.

Bijwerkingen: methotrexaat is nefrotoxisch: een hoge dosis methotrexaat kan neerslag van methotrexaat of zijn metabolieten in de niertubuli veroorzaken. Een hoge urineproductie en alkalinisatie van de urine, door middel van natriumbicarbonaat zo nodig, wordt aangeraden.

Monitoring: nierfunctie moet nauw opgevolgd worden tijdens behandeling. De dosis moet ook aangepast worden volgens bloedsuikerslagen en leverfunctie.

Contra-indicaties: als GFR < 10 mL/minuut is, is methotrexaat gecontra-indiceerd.

3.4.1.3.3.3. Conclusies uit de evidence tabellen: methotrexaat

Noch RCT's, noch observationele studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van methotrexaat bij patiënten met CNI, die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep, werden geïdentificeerd (vanaf 2009).

3.4.1.3.4. Lithium bij patiënten met CNI

3.4.1.3.4.1. Richtlijnen: lithium

Lithium is nefrotoxisch. Bij gebruik van lithium moet de GFR regelmatig (minstens jaarlijks) worden gemeten (1A). (KDIGO CKD 2012, NICE CKD 2014)

Tijdelijke stop bij patiënten met GFR < 60 mL/minuut/1,73m² is aangewezen in geval van ernstige interfererende ziekten die de kans op acuut nierfalen verhogen (1C). (KDIGO CKD 2012)

Domus Medica/SSMG-richtlijn vermeldt eveneens een hoger risico op toxische bijwerkingen door het smal therapeutisch spectrum. (*geen aanbeveling*) (Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

3.4.1.3.4.2. Handboeken: lithium

Dosering: verlaag de dosis en pas deze aan volgens de serumspiegels van lithium, of verminder de dosis. De minimum klinisch effectieve dosis van lithium zou altijd gebruikt moeten worden.

Bijwerkingen: lange termijn behandeling kan resulteren in permanente veranderingen in nierhistologie en nierinsufficiëntie. Hoge serumconcentraties van lithium, inclusief episodes van acute lithiumtoxiciteit, kan deze veranderingen verergeren.

Monitoring: monitor plasmaconcentratie voorzichtig. De dosis wordt aangepast om lithiumplasmaconcentraties van 0,4-1,0 mmol/L te bereiken.

Contra-indicaties: vermijd lithium bij nierinsufficiëntie zo mogelijk. Lithium zou in het algemeen niet gebruikt moeten worden bij patiënten met ernstige nierziekten gezien het verhoogde risico op toxiciteit (belangrijke contra-indicatie).

3.4.1.3.4.3. Conclusies uit de evidence tabellen: lithium

Noch RCT's, noch observationele studies van voldoende kwaliteit over het gebruik van lithium bij patiënten met CNI, die voldeden aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep, werden geïdentificeerd (vanaf 2009).

3.4.1.3.5. Orale fosfaatlaxativa bij patiënten met CNI

3.4.1.3.5.1. Richtlijnen: fosfaatlaxativa

KDIGO raadt het gebruik van orale fosfaatlaxativa af bij patiënten met een GFR < 60 mL/minute/1,73 m² of bij patiënten met een risico op fosfaatnefropathie. (1A) (KDIGO CKD 2012)

3.4.1.3.5.2. Handboeken: fosfaatlaxativa (Health Base 2014, Ashley 2009)

Bijwerkingen: orale toediening van natriumfosfaatlaxativa kan acute nierschade veroorzaken door intrarenale en tubulaire calciumfosfaatdeposities, veroorzaakt door de hoge fosfaat serum concentraties. Risicofactoren zijn oudere leeftijd, dehydratatie en korte dosisintervallen.

Opmerking: geen informatie beschikbaar in *The Renal Drug handbook*. (Ashley 2009)

3.4.1.3.5.3. Conclusies uit de evidence tabellen: fosfaatlaxativa

Geen enkele RCT van voldoende kwaliteit over het gebruik van fosfaatlaxativa bij patiënten met CNI, die voldeed aan de inclusiecriteria van de bibliografiegroep, werd geïdentificeerd (vanaf 2009).

Een observationele studie met 1.105 Koreaanse patiënten evalueerde een eventuele relatie tussen het gebruik van orale natriumfosfaat laxativa en acuut nierfalen. 13,3% van de studiepopulatie had CNI (stadium niet beschreven). De auteurs vonden een verhoogd risico op acuut nierfalen 0-12 weken na de toediening van orale natriumfosfaat laxativa bij patiënten met en zonder CNI. Een vergelijking tussen patiënten met CNI en patiënten zonder CNI werd niet gerapporteerd (Choi 2014).
GRADE: not applied

3.4.2. Wat zeggen de deskundigen? (Hamdani 2014, Verpooten 2014)

3.4.2.1. Analgetica

3.4.2.1.1. Hamdani (Hamdani 2014)

Bij de onderzochte geneesmiddelen, voor de periode die dit onderzoek omvat in de gegevensbank EudraVigilance, 08-08-2009 tot 08-08-2014, zijn degene die het meest frequent geassocieerd worden met SMQ Acute Renal Failure-broad in dalende volgorde: ibuprofen, diclofenac, paracetamol, naproxen, ketoprofen, meloxicam, paracetamol+codeïne, piroxicam.

Nochtans moet deze opsomming met de nodige omzichtigheid worden gehanteerd want deze resultaten zouden tegenover de blootstelling aan elk van deze geneesmiddelen moeten worden geplaatst. Bovendien moeten een totaliteit aan beperkingen worden overwogen: met name beperkingen verbonden aan de co-medicatie, de comorbiditeit of andere parameters zoals de toegediende dosis, de blootstellingsduur en de gebruikscontext. Zo verschijnen voorvallen die optreden met paracetamol vaak in een context van overdosering (zelfmoordpoging,...). Rekening houdend met deze beperkingen is het niet passend om de cijfergegevens van EudraVigilance te beschouwen als iets dat een willekeurige hiërarchisering van het risiconiveau mogelijk maakt.

Om signalen te kunnen genereren, moet de gegevensbank EudraVigilance echter voorzien worden van rapporten van kennisgevingen van bijwerkingen voor geneesmiddelen. Daarom is het belangrijk dat de professionele zorgverleners (artsen, apothekers, tandartsen, verpleegkundigen en vroedvrouwen) vermoedelijke bijwerkingen die na het nemen van een geneesmiddel zijn opgetreden, melden aan het FAGG via het online-systeem www.fichejaune.be of via de gele papieren fiche (<http://www.fagg-afmps.be>).

Tabel 13: Signaal van onevenredige rapportage (SDR, Signal of Disproportionate Reporting) voor acute nierinsufficiëntie

	Wereldwijd	België
ibuprofen	n=1.154 PRR(-)=2,43	n=19 PRR(-)=2,92
piroxicam	n=48 PRR(-)=1,54	n=3 PRR(-)=1,22
diclofenac	n=1.095 PRR(-)=2,59	n=22 PRR(-)=4,08
naproxen	n=355 PRR(-)=2,01	n=9 PRR(-)=3,28
meloxicam	n=112 PRR(-)=2,21	n=0 PRR(-)= ?
ketoprofen	n=332 PRR(-)=2,55	n=0 PRR(-)=?
paracetamol	n=948 PRR(-)=1,37	n=18 PRR(-)=2,32
paracetamol+codeïne	n=90 PRR(-)=0,95	n=0 PRR(-)= ?

n = aantal rapporten opgenomen in EudraVigilance

PRR(-) = ondergrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval van het Proportional Reporting Ratio

3.4.2.1.2. Verpooten (Verpooten 2014)

Analgetica en anti-inflammatoire middelen zijn frequent voorgeschreven geneesmiddelen. Een aantal middelen zoals paracetamol, aspirine en ibuprofen, zijn bovendien vrij verkrijgbaar.

Het probleem met deze middelen bij patiënten met nierinsufficiëntie is niet zozeer een veranderde werkzaamheid maar wel een verhoogde kans op toxiciteit. Uit RCT's is weinig informatie te puren omdat nierpatiënten meestal uitgesloten worden van deelname, tenzij het specifieke studies over geneesmiddelen gericht tegen nierziekten betreft. Daarom moeten wij terugvallen op informatie uit observationele studies, gevallenrapportering en experten advies, dat als nadeel heeft dat deze experten meestal geconfronteerd worden met de meest ernstige gevallen en daardoor een vertekend beeld krijgen van de pathologie.

3.4.2.1.2.1. Paracetamol

Paracetamol is de eerste keuze bij de symptomatische behandeling van pijn en koorts, ook bij patiënten met nierinsufficiëntie. Paracetamol heeft de connotatie van nefrotoxiciteit geërfd van de periode, ondertussen twintig jaar geleden, toen het een component vormde van de fenacetine-bevattende samengestelde pijnstillers. Langdurig overmatig gebruik van deze middelen leidde tot chronisch nierlijden dat vaak eindigde in kunstnierbehandeling. Dankzij de verbanning van fenacetine uit deze samengestelde analgetica behoort deze ziekte nu tot de nefrologische geschiedenis (Michielsen 2007).

Voor alle duidelijkheid herhalen wij dat er met het gebruik van paracetamol in monotherapie geen gevaar voor nefrotoxiciteit bestaat.

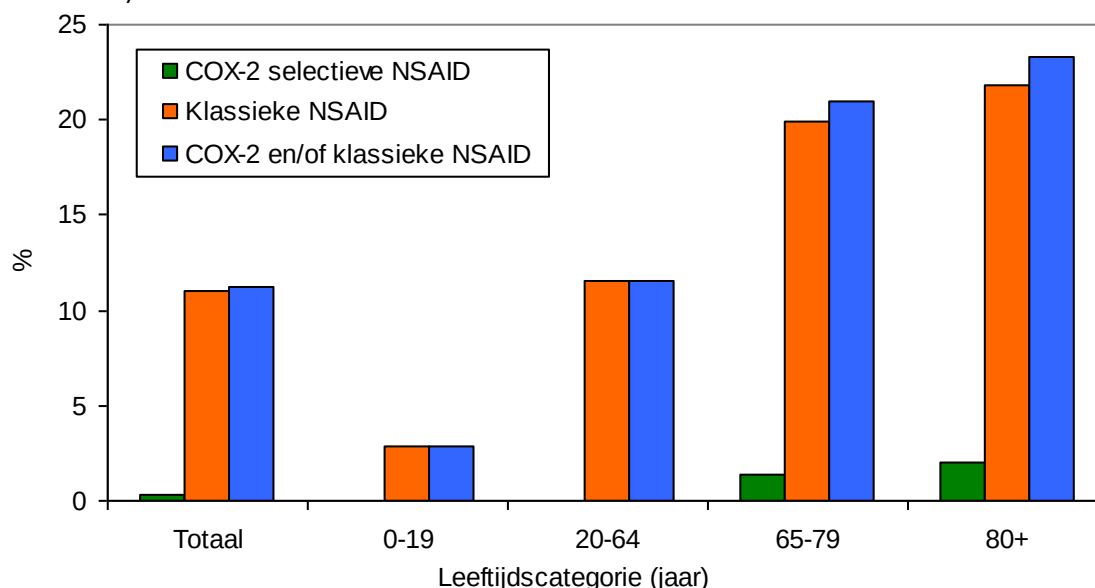
3.4.2.1.2.2. Narcotische analgetica

Deze middelen worden in het algemeen gedoseerd in functie van hun effect en neveneffecten. Ervaring leert dat patiënten met ernstig nierfalen en kunstnierbehandeling (KDIGO 4 en 5) meer gevoelig zijn aan neveneffecten zoals hypotensie, sedatie en ademhalingsonderdrukking (KDIGO CKD 2012). Het is daarom aangewezen om met een verlaagde startdosis te beginnen bij deze patiënten. Obstipatie is een veel voorkomend probleem bij dialysepatiënten, dat kan verergeren onder chronisch gebruik van opioïden zoals tramadol.

3.4.2.1.2.3. Anti-inflammatoire middelen (NSAID)

NSAID worden vaak voorgeschreven (zie Figuur 1), ook bij bejaarde en hoogbejaarde personen (Smets 2008). Voorgeschreven NSAID zijn echter slechts een fractie van het totale verbruik, omdat er ook vrij verkrijgbare NSAID bestaan, zoals ibuprofen.

Figuur 1: Bevolkingspercentage in België met minstens 1 NSAID-voorschrift volgens type NSAID (2005) (Smets 2008)



NSAID vertonen door hun invloed op de prostaglandinesynthese belangrijke renale neveneffecten. Hierna bespreekt de deskundige onder meer hun effect op de progressie van chronisch nierlijden, alsmede het risico dat zij vormen op acuut nierfalen en de elektrolytenstoornissen die zij kunnen uitlokken.

3.4.2.1.2.3.1. Het effect van NSAID op de evolutie van chronisch nierlijden

Zoals blijkt uit de literatuurstudie vond Nderitu (Nderitu 2013) geen effect van het chronisch gebruik van NSAID op de progressie van chronisch nierlijden. In een recente longitudinale cohortstudie bij reumapatiënten werd wel een nadelig effect vastgesteld bij patiënten met een nierfunctie onder 30 mL/minuut (Möller 2013). Het antwoord op de vraag of chronisch gebruik van NSAID *de novo* chronisch nierlijden kan uitlokken, blijft controversieel (Whelton 2013).

3.4.2.1.2.3.2. NSAID als risicofactor voor acuut nierfalen

Bij hypovolemie of verminderd effectief circulerend volume is er een verhoogde sympathische activiteit en een stimulatie van het Renine-Angiotensine-Aldosteron-Systeem (RAAS). De mediators die hierbij vrijkomen, veroorzaken vasoconstrictie in de nier, vooral ter hoogte van het preglomerulaire en postglomerulaire bloedvat. Dit leidt tot daling van de intraglomerulaire perfusiedruk. Als compensatie zal de nier het vaatverwijdend prostaglandine PGE₂ produceren, dat

door preglomerulaire dilatatie de daling van de glomerulaire perfusiedruk zal herstellen en de glomerulaire filtratie zal bewaren bij hypovolemie (Whelton 1999).

Wanneer een patiënt die geconfronteerd wordt met hypovolemie of gedaald effectief circulerend volume, behandeld wordt met NSAID, mist hij dit compenserend mechanisme en treedt er een acute daling op van de glomerulaire filtratie. De daling is nog meer uitgesproken bij patiënten die gelijktijdig remmers van het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS), zoals ACE-inhibitoren of sartanen, toegediend krijgen wegens het wegvallen van de postglomerulaire vasoconstrictie.

Klinisch uit deze situatie zich als acuut nierfalen of bij vooraf bestaand nierlijden als 'acute-on-chronic' nierfalen. Klinische risicofactoren die de kans op acuut nierfalen bij NSAID-gebruikers kunnen versterken, zijn opgesomd in Tabel 14, alsmede de comedities die het risico nog doen toenemen (Whelton 1999, Winkelmayer 2008).

Tabel 14: *Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nierfalen onder NSAID*

<u>Patiëntgebonden factoren</u>	<u>Comedities</u>
Oudere leeftijd	ACE-inhibitoren
Chronisch nierlijden	Sartanen
Hypovolemie	Ciclosporine, tacrolimus
Ernstig hartfalen	Diuretica
Leverfalen	

In een studie uitgevoerd in samenwerking met het RIZIV (Smets 2008) heeft de deskundige aangetoond dat in 2005 30% van de hoogbejaarde patiënten die behandeld werden met een RAAS-blokker minstens één voorschrift met een NSAID ontvingen. Hoeveel van deze patiënten daadwerkelijk acuut nierfalen ontwikkelden, is onzeker. Uit de beperkte literatuurgegevens blijkt wel dat het risico gering is. In een Medicare studie (Winkelmayer 2008) bleek dat 0,48% van de patiënten bij wie een NSAID werd opgestart binnen de 45 dagen gehospitaliseerd werden voor acuut nierfalen.

Voor de volledigheid vermelden wij nog een andere vorm van acuut nierfalen uitgelokt door NSAID: acute interstitiële nefritis. Klinisch vinden wij bij dit ziektebeeld kort na de opstart van een behandeling met NSAID bilaterale flankpijn, huiduitslag, acuut nierfalen en proteïnurie. Fysiopathologisch betreft het een allergische reactie in de nier, die zich onder meer uit in hypereosinofilie en eosinofilurie.

3.4.2.1.2.3.3. Elektrolietenstoornissen uitgelokt door NSAID

De gevaarlijkste elektrolietenstoornis die door NSAID uitgelokt wordt is hyperkaliëmie. Wanneer de kaliëmie boven 7 mmol/L stijgt, kan er hartstilstand optreden. Het enige voorspellende klinische teken is spierzwakte.

De klinische risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie onder NSAID zijn opgesomd in Tabel 15. Daarnaast is elke comeditatie, die naast NSAID het RAAS onderdrukt, een bijkomende risicofactor.

Tabel 15: *Risicofactoren voor het ontwikkelen van hyperkaliëmie onder NSAID*

<u>Patiëntgebonden factoren</u>	<u>Comedities</u>
Oudere leeftijd	ACE-inhibitoren
Ernstig chronisch nierlijden	Sartanen
Diabetes	Ciclosporine, tacrolimus
Insulinedeficiëntie	Kaliumsparende diuretica
	Trimethoprim

Naast hyperkaliëmie zijn natrium- en vochtretentie onder NSAID een probleem voor ongeveer één derde van de patiënten. De reden hiervoor is dat intrarenaal aangemaakte prostaglandines een rol spelen in de natriurese. Naast oedeem is het belangrijkste klinisch effect van de natriumretentie dat onder NSAID antihypertensiva en vooral diuretica minder werkzaam zijn.

3.4.2.1.2.3.4. Extrarenale bijwerkingen

Zowel NSAID als chronisch nierlijden zijn beide onafhankelijke risicofactoren voor gastro-intestinaal bloedverlies. Een recente case-control studie toonde aan dat hemodialysepatiënten onder behandeling met NSAID driemaal meer kans hebben op een maagdarmbloeding (Jankovic 2009). Patiënten met chronisch nierlijden vertonen in stadium 4 en 5 vaak erosieve letsels in de gastro-intestinale tractus. Bovendien treden er in deze stadia stollingsstoornissen op door een functionele trombopathie.

3.4.2.1.2.3.5. Conclusie

Uit het voorgaande is het duidelijk dat men voor patiënten met ernstig nierlijden (stadium 4 en 5) best een alternatief zoekt voor een behandeling met NSAID. Niet alleen bestaat er bij deze patiënten een risico op deterioratie van de nierwerking, maar bovendien vertonen zij een verhoogd risico op ernstige neveneffecten zoals hyperkaliëmie en gastro-intestinale bloeding.

Bij een patiënt met een glomerulaire filtratiesnelheid van meer dan 30 mL/minuut is een behandeling met NSAID te overwegen op voorwaarde dat hij niet te veel risicofactoren vertoont. In elk geval dient men de patiënt aan te manen de behandeling met NSAID onmiddellijk te staken indien er gevaar bestaat voor hypovolemie, zoals bij diarree of tijdens een hittegolf.

3.4.2.2 De behandeling van jicht en hyperuricemie bij patiënten met chronisch nierlijden (Verpooten 2014)

Patiënten met chronisch nierlijden vertonen vaak hyperuricemie door de verminderde renale uitscheiding van urinezuur. Hyperuricemie veroorzaakt niet alleen jicht in deze populatie, maar is ook een bevorderende factor voor progressie van het nierlijden (Johnson 2013). Ook bij transplantatiepatiënten onder behandeling met het immunosuppressivum ciclosporine komt jicht meer voor.

Acute jichtarthritis

Het is duidelijk dat bij vele van deze patiënten NSAID geen eerste keuze zijn voor de behandeling van een acute jichtarthritis. Maar ook het alternatief colchicine heeft nadelen. Geneesmiddelenbewakingsrapporten (zie literatuurstudie) waarschuwen voor de nefrotoxiciteit van dit middel. Bovendien kunnen de gekende gastro-intestinale bijwerkingen van colchicine hypovolemie veroorzaken, wat absoluut te mijden is bij chronisch nierlijden. Of systemische corticoïden een waardevol alternatief vormen voor NSAID en colchicine bij de behandeling van een acute jichtaanval was het onderwerp van een Cochrane Systematic Review in 2007 (Janssens 2008a). De auteurs besloten dat een kortdurende kuur met corticoïden veilig was, maar dat er onvoldoende evidentie was om de werkzaamheid en doeltreffendheid van deze behandeling aan te tonen bij een acute jichtaanval. Eén jaar later publiceerden diezelfde auteurs de resultaten van een goed opgezette RCT, waarbij zij nu wel aantoonde dat een vijfdaagse orale kuur met 35 mg prednisolone per dag equivalent was met naproxen 500 mg tweemaal daags met betrekking tot de pijngewaarwording (Janssens 2008b).

Een korte kuur met orale prednisolone is dus een heilzaam alternatief voor NSAID en colchicine bij patiënten met chronisch nierlijden. Het is te betreuren dat er op dit ogenblik in België geen specialiteit beschikbaar is op basis van prednisolone. Een magistraal voorschrift is een alternatief, maar kan in de praktijk een vertraging betekenen voor het instellen van de pijnbehandeling.

Onderhoudsbehandeling

De standaardbehandeling voor de preventie van jichtaanvallen bij patiënten met hyperuricemie bestaat uit de toediening van de xanthine-oxidaseremmer allopurinol. Recente gegevens suggereren tevens dat allopurinol de progressie van chronisch nierlijden kan afzwakken en dat het middel cardiovasculaire gebeurtenissen kan verminderen in deze populatie. De meest gevreesde bijwerking van allopurinol is een ernstige huidruptie (SCARs in de Angelsaksische literatuur = severe cutaneous allergic reactions). Er zijn aanwijzingen dat SCARs meer voorkomen bij patiënten met chronisch nierlijden.

In een recente systematische review (Fleeman 2014) besluiten de auteurs dat er op dit ogenblik onvoldoende evidentie is om allopurinol te gebruiken bij nierpatiënten om een andere reden dan jicht. De incidentie van SCARs bij het opstarten van allopurinol was 2%. Of het risico op SCARs afhankelijk is van de dosis allopurinol was in deze studie onduidelijk. De aanbeveling van de richtlijnen om de dosis allopurinol te verminderen bij ernstig nierlijden heeft dus geen wetenschappelijke basis.

Sommige nierpatiënten met een systeemziekte en sommige transplantatiepatiënten worden behandeld met het immunosuppressivum azathioprine. Een interactie tussen allopurinol en azathioprine kan ernstige leukopenie veroorzaken. Deze combinatie is dus te mijden. Hierna bespreken wij de alternatieven wanneer een behandeling met allopurinol niet aangewezen is wegens bijwerkingen.

Bij een nierfunctie van meer dan 30 mL/minuut kan febuxostat een alternatief zijn. Of er een kruisovergevoeligheid bestaat tussen allopurinol en febuxostat is onduidelijk.

Colchicine wordt in lage dosis soms chronisch gebruikt of bij de opstart van allopurinol. Bij chronisch gebruik kan dit middel een toxische myopathie veroorzaken. Chronisch nierlijden is de voornaamste risicofactor voor deze bijwerking (Wilbur 2004). Colchicine wordt daarom best vermeden bij ernstige nierinsufficiëntie (stadium 4) en dialyse (stadium 5).

Tot en met stadium 3 kan bij chronisch nierlijden ook een uricosuricum gebruikt worden. Er is in België geen specialiteit meer beschikbaar met deze werking. Een alternatief is magistraal voorgeschreven probenecid in een dosis van 4 x 500 mg per dag.

3.4.2.3. Sotalol en digoxine (Sinnaeve 2014)

Digoxine en aanverwanten zijn te vermijden bij CNI, en meestal goed te vervangen door alternatieve geneesmiddelen. Wanneer ze toch zouden nodig zijn, is een lage instapdosis en frequente monitoring (van de bloedspiegel én de nierfunctie) aan te bevelen. Sotalol is een grotendeels voorbijgestreefd antiaritmicum die met de nodige omzichtigheid moet gebruikt worden bij iedereen inclusief CNI-patiënten (al zijn torsades eerder een probleem bij patiënten met concomitante hypokaliëmie, wat minder frequent is bij CNI, in de afwezigheid van diuretica).

3.4.2.4. Lithium (Verpooten 2014)

Lithium is de standaardbehandeling van de manische fase van de bipolaire stoornis. Het element heeft een nauw therapeutisch venster. Wanneer de lithiumplasmaconcentratie stijgt boven 1 mmol/L kunnen er toxische neurologische bijwerkingen optreden.

Lithium wordt door de glomerulus uitgescheiden maar een gedeelte wordt ter hoogte van de proximale niertubulus gereabsorbeerd door dezelfde pompen als natrium. Elke (patho)fysiologische toestand die aanleiding geeft tot verhoogde proximale tubulaire reabsorptie van natrium kan de plasmaconcentratie van lithium doen oplopen. Klinisch vinden wij deze situatie bij hypovolemie met al zijn oorzaken en bij behandeling met diuretica en NSAID. Lithium heeft bovendien een effect op de

functie van het distaal nefron en remt daar de werking van het antidiuretisch hormoon. Klinisch geeft dit polyurie. Een patiënt met een verhoogde lithiumplasmaconcentratie dreigt daarom in een 'vicieuze cirkel' terecht te komen. Polyurie leidt tot hypovolemie en hypovolemie versterkt de reabsorptie van lithium en doet de plasmaconcentratie verder oplopen. Hypovolemie is bovendien een toestand die bij patiënten met chronisch nierfalen absoluut te mijden is.

In de praktijk is een behandeling met lithium bij patiënten met chronisch nierlijden moeilijk te beheren. Daarom verdient het de voorkeur om in overleg met de psychiater te kiezen voor een alternatief zoals valproaat.

3.4.2.5. Fosfaatlaxativa (Verpooten 2014)

Een tiental jaar geleden werd een nieuwe vorm van acute nierbeschadiging door geneesmiddelen beschreven, namelijk de fosfaatnefropathie (Markowitz 2009). Deze pathologie treedt op na toediening van orale fosfaatlaxativa. Buiten acuut nierfalen vindt men ook elektrolyetenstoornissen zoals hypocalciëmie. In de nier vindt men tubulaire beschadiging met intratubulaire en interstitiële calciumfosfaatneerslagen. De aandoening is vaak niet geheel reversibel, met chronisch nierlijden tot gevolg.

Observationele studies konden de in Tabel 16 opgesomde risicofactoren identificeren.

Tabel 16: *Risicofactoren voor het ontwikkelen van acute fosfaatnefropathie*

<u>Patiëntgebonden factoren</u>	<u>Comedicaties</u>
Oudere leeftijd	ACE-inhibitoren
Chronisch nierlijden	Sartanen
Vrouwelijk geslacht	Diuretica
Hypertensie	NSAID
Hartfalen	

Preventie van deze aandoening houdt in dat de toediening van orale fosfaatlaxativa vermeden wordt bij hoogrisicopatiënten. Bij de andere moet men tijdens de behandeling dehydratatie ten allen tijde voorkomen, een interval van ten minste twaalf uur tussen de toedieningen handhaven benevens de laagst mogelijke dosis toedienen.

3.4.3. Wat besluit de jury?

3.4.3.1. Analgetica

De jury besluit dat **paracetamol** als analgeticum eerste keuze is in monotherapie in de normale dosering. The Renal Drug Handbook suggereert op basis van farmacokinetische studies dat de dosis of het dosisinterval niet aangepast moeten worden indien eGFR > 10 mL/minuut (KDIGO). (GRADE C, sterke aanbeveling)

De jury stelt voor om bij **narcotische analgetica** het voorstel van de deskundige te volgen: gebruik een halve dosis van de normale startdosis bij opstart en titreer vervolgens de dosis op basis van het effect (pijnstilling), rekening houdende met de (dosislimiterende) bijwerkingen. De jury wenst de aandacht te trekken op het feit dat tramadol effectief een narcotisch analgeticum is. Dezelfde voorzorgsmaatregelen moeten bijgevolg genomen worden. (GRADE C, zwakke aanbeveling)

Uit het voorgaande is het duidelijk dat men voor patiënten met ernstig nierlijden (stadium 4 en 5) best een alternatief zoekt voor een behandeling met **NSAID**. Niet alleen bestaat er bij deze patiënten

een risico op deterioratie van de nierwerking, maar bovendien vertonen zij een verhoogd risico op ernstige bijwerkingen zoals hyperkaliëmie en gastro-intestinale bloeding.
(GRADE C, sterke aanbeveling)

Bij een patiënt met een glomerulaire filtratiesnelheid van meer dan 30 mL/minuut is een behandeling met NSAID te overwegen op voorwaarde dat de voordelen opwegen tegen de nadelen, tenzij aanwezigheid van - frequent voorkomende - risicofactoren (zie Tabel 14 en 15). In elk geval moet men de patiënt aanmanen de behandeling met NSAID onmiddellijk te staken indien er gevaar bestaat voor hypovolemie, zoals bij diarree of tijdens een hittegolf.
(GRADE C, sterke aanbeveling)

Indien er toch nood zou zijn voor het oordeelkundig gebruik van NSAID, wordt gesteld dat de oxicams (gezien hun langere halfwaardetijd) en ketoprofen (gezien de hogere incidentie van nefrotisch syndroom) best gemeden worden bij CNI-patiënten. Het gebruik van alle NSAID moet in ieder geval beperkt worden in dosis en in duur.
(GRADE C, sterke aanbeveling)

NSAID kunnen acute interstitiële nefritis uitlokken, dewelke normaliter reversibel is bij stop van NSAID. Deze bijwerking is zeldzaam maar ernstig.
(GRADE C)

Niet te vergeten dat zekere NSAID ook 'over the counter' (OTC) beschikbaar zijn. Het feit dat ze OTC bestaan, maakt dat er een goede communicatie moet zijn tussen patiënt, arts en apotheker.

SDR kunnen adequaat gedetermineerd worden, mits een adequate PRR berekend kan worden. Dit impliceert echter een goede uptake van het gebruik van de gele kaart door de verschillende zorgverstrekkers. België scoort hierin ondermaats.

Er wordt vastgesteld dat er een verhoogd signaal is van acuut nierfalen bij het gebruik van NSAID. De expert verklaart de hogere prevalentie van ANI bij diclofenac en ibuprofen doordat deze tevens OTC te krijgen zijn. Verder wordt gesteld dat de meldingen van nierfalen onder paracetamol eerder te wijten zijn aan multiorgaanfalen in het kader van leverfalen (i.e. suïcidepoging).

Tabel 14: Risicofactoren voor het ontwikkelen van acuut nierfalen onder NSAID

<u>Patiëntgebonden factoren</u>	<u>Comedicaties</u>
Oudere leeftijd	ACE-inhibitoren
Chronisch nierlijden	Sartanen
Hypovolemie	Ciclosporine, tacrolimus
Ernstig hartfalen	Diuretica
Leverfalen	

Tabel 15: Risicofactoren voor het ontwikkelen van hyperkaliëmie onder NSAID

<u>Patiëntgebonden factoren</u>	<u>Comedicaties</u>
Oudere leeftijd	ACE-inhibitoren
Ernstig chronisch nierlijden	Sartanen
Diabetes	Ciclosporine, tacrolimus
Insulinedeficiëntie	Kaliumsparende diuretica
	Trimethoprim

3.4.3.2. Behandeling van jicht

3.4.3.2.1. Acute behandeling van jicht

NSAID zijn 1^e keuze volgens de richtlijnen in de algemene populatie in de acute behandeling van jicht. Gezien de eerder precare setting van de CNI-populatie kiest de jury eerder voor het vermijden van NSAID in de acute behandeling bij deze patiënten.

(GRADE C, sterke aanbeveling)

Mogelijke alternatieven zijn **prednisolone 35 mg/dag** gedurende 5 dagen of colchicine. Bij het kortdurend gebruik van deze eerder hoge dosis prednisolone moet men rekening houden met een ontregeling van de glycemie bij diabetes mellitus patiënten. Een mogelijk alternatief beschikbaar op de Belgische markt, zoals aanbevolen in het WZC Formulier van Farmaka, is **methyprednisolone 32 mg/dag**, tevens gedurende 5 dagen.

(GRADE B, zwakke aanbeveling)

Maar ook het alternatief **colchicine** heeft nadelen. De gekende gastro-intestinale bijwerkingen van colchicine kunnen immers hypovolemie veroorzaken, wat absoluut te mijden is bij chronisch nierlijden. Alleszins raadt de jury aan bij nierlijden een dosisaanpassing door te voeren en de laagst actieve dosis te gebruiken.

(GRADE C, zwakke aanbeveling)

3.4.3.2.2. Onderhoudsbehandeling van jicht

Allopurinol is en blijft de eerste keuze voor de onderhoudsbehandeling van jicht. Bij alle graden van nierinsufficiëntie, start met 100 mg/dag en verhoog de dosis als serum- en/of urine urinezuur-respons ontoereikend is.

(NO GRADE, sterke aanbeveling)

Een klinisch relevant, doch relatief zeldzame bijwerking van allopurinol is het optreden van huidrupties (i.e. SCAR = severe cutaneous allergic reactions), dewelke niet in toenemende mate optreden bij een verminderde nierfunctie.

Febuxostat is een potentieel alternatief, maar louter en alleen indien GFR > 30 mL/minuut.

(NO GRADE, zwakke aanbeveling)

Chronische colchicine therapie moet gemeden worden gezien het risico op myoneuropathie.

(NO GRADE, sterke aanbeveling)

3.4.3.3. Digoxine

Digoxine is te mijden bij CNI en meestal goed te vervangen door alternatieven.

(NO GRADE, sterke aanbeveling)

3.4.3.4. Sotalol

Sotalol is een grotendeels voorbijgestreefd antiaritmicum dat met de nodige omzichtigheid moet gebruikt worden bij iedereen, inclusief CNI-patiënten (al zijn torsades eerder een probleem bij patiënten met concomitante hypokaliëmie, wat minder frequent is bij CNI, in de afwezigheid van diuretica).

(NO GRADE, sterke aanbeveling)

3.4.3.5. Lithium

Bij reeds bestaande bipolaire stoornis waarvoor al lithium genomen wordt en 'de novo' (of concomitante) CNI is er een plaats voor striktere monitoring van de nierfunctie en de lithiumpiegels. Comedicatie die de blootstelling aan lithium verhoogt (bijv. NSAID, diuretica) moet gemeden worden. Elke acute ziekte-toestand die tevens de blootstelling aan lithium verhoogt, moet resulteren in een tijdelijke onderbreking van de lithium-therapie. In bijna alle gevallen zal overgegaan moeten worden, in samenspraak met de behandelende specialist, op een alternatief.

(LOW GRADE, sterke aanbeveling)

3.4.3.6. Fosfaatlaxativa

Fosfaatlaxativa zijn te mijden bij CNI-patiënten, ongeacht de nierfunctie of het risicoprofiel, gezien het risico op de potentieel irreversibele fosfaatnefropathie. Er zijn voldoende alternatieven beschikbaar op de Belgische markt.

(NO GRADE, sterke aanbeveling)

Tabel 16: Risicofactoren voor het ontwikkelen van acute fosfaatnefropathie

<u>Patiëntgebonden factoren</u>	<u>Comedicaties</u>
Oudere leeftijd	ACE-inhibitoren
Chronisch nierlijden	Sartanen
Vrouwelijk geslacht	Diuretica
Hypertensie	NSAID
Hartfalen	

3.5. Nefrotoxische geneesmiddelen: gerichte opvolging in de eerstelijnsgezondheidszorg

Welke opvolging moet in de eerstelijnsgezondheidszorg worden gegarandeerd wanneer een geneesmiddel wordt voorgeschreven dat bekend staat om zijn (acute of chronische) nefrotoxiciteit?

3.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.5.1.1. Risico op acuut nierfalen (AKI) bij CNI

Volgens de richtlijnen hebben patiënten met CNI een verhoogd risico op acuut nierfalen. (KDIGO CKD 2012, KDIGO AKI 2012, NICE AKI 2013)

KDIGO raadt aan om mogelijk nefrotoxische of renaal geklaarde medicatie te stoppen bij patiënten met een GFR <60 mL/minuut/1,73 m² in geval van ernstige interfererende ziekten die het risico op acuut nierfalen verhogen (1C). (KDIGO CKD 2012)

De richtlijnen wijzen er op bij een plots gedaalde nierfunctie te denken aan acuut nierfalen, eerder dan aan verergering van hun chronische ziekte. (NICE AKI 2013, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

Patiënten moeten (ook voor bijv. een operatie) beoordeeld worden op hun risico op acuut nierfalen (AKI) en in geval van acute ziekte onderzocht worden op acuut nierfalen (KDIGO CKD 2012, NICE AKI 2013), bij risicofactoren zoals deze weergegeven in onderstaande Tabel 10 (overgenomen uit KDIGO AKI (KDIGO AKI 2012)).

Tabel 10: Oorzaken van ANI (vertaling van tabel 6 van KDIGO AKI 2012) (KDIGO AKI 2012)

Oorzaken van ANI: blootstelling en predispositie voor niet-specifieke ANI	
<u>Blootstelling</u>	<u>Predispositie</u>
Sepsis	Dehydratatie of volumedepletie
Kritische aandoening	Gevorderde leeftijd
Circulatoire shock	Vrouwelijk geslacht
Brandwonden	Zwart ras
Trauma	CNI (Chronische nierinsufficiëntie)
Hartchirurgie (vooral met CPB)	Chronische aandoeningen (hart, longen, lever)
Grote niet-cardiale ingreep	Diabetes mellitus
Nefrotoxische geneesmiddelen	Kanker
Radiocontrastmiddelen	Anemie
Giftige planten en dieren	

CPB: cardiopulmonale bypass

Patiënt die een AKI hebben doorgemaakt, moeten gedurende 2-3 jaren opgevolgd worden gezien zij een hoger risico op het ontwikkelen van CNI hebben. (NICE CKD 2014)

3.5.1.2. Contrastgeïnduceerde nefropathie

3.5.1.2.1. Richtlijnen: contrastnefropathie

De richtlijnen raden aan om in de risicobatenanalyse van beeldvorming met contraststoffen, het risico op contrastgeïnduceerde nefropathie in overweging te nemen. (KDIGO CKD 2012, NICE AKI 2013)

Indien geen recente eGFR-bepaling ter beschikking is, moet deze worden bepaald vóór het uitvoeren van een contrastonderzoek en doorgegeven aan de radioloog. (KDIGO AKI 2012, NICE AKI 2013, Domus Medica CNI 2012 - SSMG)

NICE beschrijft bovendien de risicofactoren op contrastgeïnduceerde nefropathie die beoordeeld moeten worden (NICE AKI 2013):

- CNI (vooral bij eGFR < 40 mL/minuut/1,73 m²)
- Diabetes maar enkel indien ook CNI (vooral bij eGFR < 40 mL/minuut/1,73 m²)
- Hartfalen
- Niertransplantatie
- >75 jaar
- Hypovolemie
- Groter volume contrastmiddel
- Intra-arteriële toediening van het contrast

Bij patiënten met $\text{eGFR} < 60 \text{ mL/minuut/1,73 m}^2$ die een electief onderzoek met intravasculaire toediening van jodiumhoudend contrast moeten ondergaan, worden volgende maatregelen aangeraden:

- Vermijden van hoog osmolaire stoffen (1B). (KDIGO CKD 2012, KDIGO AKI 2012)
- Gebruik van de laagst mogelijke contrastdosis (*not graded*). (KDIGO CKD 2012, KDIGO AKI 2012)
- Tijdelijk stoppen van de mogelijk nefrotoxische medicatie alsook ACE-inhibitoren of sartanen (1C). (KDIGO CKD 2012, NICE AKI 2013)
- Adequate hydratatie met i.v. fysiologische oplossing (1A). (KDIGO CKD 2012, KDIGO AKI 2012, NICE AKI 2013)
- Meting van GFR met stadiëring van AKI na de procedure (1C/*not graded*). (KDIGO CKD 2012, KDIGO AKI 2012)

Gadolinium houdend contrast wordt volgens KDIGO best vermeden bij $\text{eGFR} < 15 \text{ mL/minuut/1,73 m}^2$ (1B); in geval van $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/minuut/1,73 m}^2$ krijgen macrocyclische chelaatpreparaten de voorkeur (2B). (KDIGO CKD 2012)

3.5.1.2.2. Handboeken: contrastnefropathie (Health Base 2014, Ashley 2009)

Bijwerkingen: jodiumhoudende middelen kunnen nefropathie veroorzaken. Bij nierinsufficiëntie is het risico verhoogd. Als intravasculaire en intrathecale toediening van jodiumhoudende contraststoffen noodzakelijk is, moeten voorzorgen genomen worden.

Opmerking: geen informatie in *The Renal Drug Handbook* (Ashley 2009)

3.5.2. Wat zegt de deskundige? (Bosmans 2014)

3.5.2.1. Bijzondere maatregelen bij intercurrente aandoeningen met verhoogd risico op acuut nierfalen

Bij patiënten met verminderde nierfunctie ($\text{eGFR} < 60 \text{ mL/minuut/1,73 m}^2$) die een intercurrente aandoening vertonen met verhoogd risico op acuut nierfalen, moeten potentieel nefrotoxische geneesmiddelen en geneesmiddelen die renaal geëxcreteerd worden, tijdelijk onderbroken worden (KDIGO AKI 2012, NICE AKI 2013). Onder deze geneesmiddelen verstaat men: inhibitoren van het renine-angiotensine-aldosterone stelsel (ACE-inhibitoren, sartanen, directe renine-inhibitoren en aldosterone antagonist), NSAID, diuretica, metformine, lithium en digoxine.

Tijdig onderkennen van de patiëntenpopulatie at risk, tijdelijk onderbreken van hoger vermelde geneesmiddelen en daarenboven adequate hydratatie nastreven, zijn hier de kritische elementen om acute nefrotoxische events te voorkomen. De populatie at risk wordt weergegeven in Tabel 10, ontleend aan de KDIGO-richtlijnen voor acuut nierfalen (KDIGO AKI 2012).

Tabel 10: Oorzaken van ANI (vertaling van tabel 6 van KDIGO AKI 2012) (KDIGO AKI 2012)

Oorzaken van ANI: blootstelling en predispositie voor niet-specifieke ANI	
<u>Blootstelling</u>	<u>Predispositie</u>
Sepsis	Dehydratatie of volumedepletie
Kritische aandoening	Gevorderde leeftijd
Circulatoire shock	Vrouwelijk geslacht
Brandwonden	Zwart ras
Trauma	Chronische nierinsufficiëntie (CNI)
Hartchirurgie (vooral met CPB)	Chronische aandoeningen (hart, longen, lever)
Grote niet-cardiale ingreep	Diabetes mellitus
Nefrotoxische geneesmiddelen	Kanker
Radiocontrastmiddelen	Anemie
Giftige planten en dieren	

CPB: cardiopulmonale bypass.

3.5.2.2. Algemene richtlijnen gericht op het voorkomen of het beperken van nefrotoxiciteit

Voor deze algemene richtlijnen willen wij voornamelijk refereren naar gepubliceerde internationale richtlijnen in de context van zowel acute nierinsufficiëntie (KDIGO AKI 2012, NICE AKI 2013) als van chronisch nierlijden (KDIGO CKD 2012, NICE CKD 2014).

3.5.2.2.1. Hou rekening met de huidige nierfunctie

Hou steeds rekening met de huidige nierfunctie (eGFR) bij het voorschrijven van de posologie van een geneesmiddel (KDIGO CKD 2012). Hou hierbij voor ogen dat vrijwel alle laboratoria de nierfunctie berekenen aan de hand van de meest recente mathematische modellen (namelijk berekend met de MDRD- of met de CKD-EPI-formule), terwijl de medicamenteuze dosisaanpassingen in de meeste bijsluiters van geneesmiddelen berekend werden aan de hand van de Cockcroft en Gault formule (New York State Department of Health 2012). Om potentiële fouten te vermijden bij dosisaanpassing volgens de nierfunctie, wordt dus best gebruik gemaakt van de **Cockcroft-Gault formule**, waarbij:

voor vrouwen:

$$GFR[ml / min] = 0,85 \cdot \frac{(140 - Leeftijd[jaar]) \cdot Gewicht[kg]}{72 \cdot Serumcreatinin[mg / dl]}$$

voor mannen:

$$GFR[ml / min] = \frac{(140 - Leeftijd[jaar]) \cdot Gewicht[kg]}{72 \cdot Serumcreatinin[mg / dl]}$$

3.5.2.2.2. Opvolging van patiënten die langdurig (chronisch) behandeld worden met nefrotoxische geneesmiddelen

Bij patiënten die langdurig of chronisch behandeld worden met nefrotoxische geneesmiddelen, zoals calcineurine-inhibitoren en lithium, zal men op geregelde tijdsintervallen de nierfunctie en de elektrolyten evalueren. Indien deze nefrotoxische geneesmiddelen daarenboven een nauw therapeutisch venster vertonen, zoals dit het geval is voor de calcineurine-inhibitoren en voor

lithium, moeten op geregelde tijdsintervallen eveneens bloedconcentraties van deze geneesmiddelen bepaald worden (KDIGO CKD 2012).

Meer specifieke richtlijnen hierover worden verderop beschreven (zie paragraaf 3.5.2.4.4. De calcineurine-inhibitoren en paragraaf 3.5.2.4.5. De lithiumzouten).

Mondeling toegevoegd door de deskundige: Huisartsen moeten er rekening mee houden dat de kaliëmie vals verhoogd kan zijn door de beperkte hemolyse die kan optreden indien de tijd tussen staalname en bepaling in het laboratorium een zekere grens overschrijdt. Dit bemoeilijkt de interpretatie. Er is geen eenduidige oplossing. Er wordt o.a. gesuggereerd om de kaliëmie rechtstreeks in het labo te laten bepalen (bron: Domus Medica).

Opmerking van de jury:

De jury stelt vast dat het niet gemakkelijk is om de kaliëmie te bepalen in de eerste lijn. Hij herinnert aan de tekst opgesteld in het kader van de consensusvergadering "[Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante behandeling](#)" (27/11/2008):

"Tevens wil de jury de deskundige bijtreden en de aandacht trekken op de kwaliteit van de kaliumbepalingen. De klinische laboratoria moeten dringend in samenspraak met alle betrokken artsen maatregelen zoeken om deze kwaliteit te optimaliseren. Bloedafname, prepareren (centrifugeren) en transport van de bloedstalen moeten kwalitatief verbeterd worden om hemolyse te vermijden. Alle betrokkenen moeten hier eveneens hun verantwoordelijkheid nemen."

3.5.2.2.3. Op welke manier moet de nierfunctie geëvalueerd worden bij patiënten die behandeld worden met nefrotoxische geneesmiddelen?

De KDIGO-richtlijnen voor chronisch nierlijden adviseren de bepaling van cystatine C of de rechtstreekse meting van de GFR wanneer een exacte evaluatie van de nierfunctie vereist is (bijv. in geval van toediening van geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster) of wanneer de eGFR onbetrouwbaar is, zoals bijvoorbeeld bij lage spiermassa (KDIGO CKD 2012). De bepaling van cystatine C en de radio-isotopische bepalingen van de nierfunctie behoren echter niet tot de dagelijkse routine-praktijk, en moeten beperkt worden tot heel specifieke indicaties, die echter niet thuishoren in de eerstelijnsgezondheidszorg. Voor de evaluatie van de nierfunctie zal men zich steunen op de seriële opvolging van het serum creatinine en van een aanvaarde eGFR-formule (bij voorkeur de CKD-EPI, zoniet de MDRD-formule). Essentieel hierbij is steeds de actuele waarde te vergelijken met vroegere metingen, zodat snel veranderingen in de nierfunctie kunnen gedetecteerd worden. Bij twijfel over de accuraatheid van het mathematisch model (zoals bij bijv. cachexie), kan eventueel een beroep gedaan worden op een 24 u urine collectie om de creatinineklaring te meten. Deze moet uiteraard gecorrigeerd worden voor het lichaamsoppervlak (standaard 1,73 m²). Er moet echter steeds rekening gehouden worden met potentiële fouten tijdens de uitvoering van een 24 u urinecollectie. Voor nefrotoxische geneesmiddelen met een nauw therapeutisch venster, zal men naast de nierfunctie ook geregeld de bloedconcentraties bepalen, om dosisaanpassing mogelijk te maken (zie ook paragraaf 3.5.2.2.2.).

Mondeling toegevoegd door deskundige: Het is nagenoeg onmogelijk om een 24 u collectie in de eerste lijn uit te voeren. De deskundige stelt dat de plaats hiervan in elk geval heel beperkt is.

3.5.2.2.4. Hou rekening met potentiële interacties tussen geneesmiddelen (expert opinion)

De dagelijkse praktijk spoort ons aan om bijzondere aandacht te besteden bij het voorschrijven van een tweede klasse geneesmiddelen bij patiënten die reeds chronisch behandeld worden met een potentieel nefrotoxisch geneesmiddel. Kennis en aandacht voor potentiële interacties en/of

bijwerkingen is hier cruciaal. Als voorbeeld citeert de deskundige de combinatie van clarithromycine en ciclosporine enerzijds en de combinatie van furosemide en litiumcarbonaat anderzijds.

3.5.2.2.5. Overweeg het voorschrijven van alternatieve klassen van geneesmiddelen, indien mogelijk (expert opinion)

Bij het voorschrijven van nefrotoxische geneesmiddelen op chronische basis (onderhoudstherapie) moet men zich steeds bevragen over de haalbaarheid van een alternatieve medicamenteuze behandeling, zoals bijvoorbeeld in het geval van de NSAID waar corticosteroïden een alternatief anti-inflammatoir middel zijn en paracetamol en opioïden analgetisch werken. Ook lithium en calcineurine-inhibitoren hebben potentieel niet-nefrotoxische alternatieven (bijv. valproïnezuur en mTOR-inhibitoren respectievelijk). Het is vanzelfsprekend dat de keuze voor een alternatieve behandeling in overleg zal gebeuren met de verantwoordelijke specialist (bijv. neuropsychiater of arts behorend tot een transplantatieteam).

3.5.2.3. Diagnostische testen voor de opvolging van patiënten behandeld met nefrotoxische geneesmiddelen

Er is tot op heden geen evidentie dat urinaire merkers of biomerkers in het circulerend bloed (zoals neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), Cystatin C, interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-18 (IL-18), N-acetyl-glucosaminidase (NAG), glutathione transferases (GST) en liver fatty acid binding protein (LFABP)) een bijdrage leveren in de vroegtijdige diagnostiek van acuut nierfalen (Vanmassenhove 2013, NICE 2014). Het is dus niet zinvol om dergelijke testen aan te vragen bij de opvolging van patiënten behandeld met nefrotoxische geneesmiddelen in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Zoals reeds hoger aangehaald dient de nierfunctie opgevolgd te worden door sequentiële bepalingen van het serum creatinine en van gevalideerde eGFR formules (zie 3.5.2.2.3.). In twijfelgevallen (afwijkende spiermassa) moet een creatinineklaring niet berekend, maar gemeten worden aan de hand van een 24 u urine collectie (risico op collectiefouten). De bepaling van cystatine C en radio-isotopische metingen van de nierfunctie hebben geen plaats in de eerstelijnsgezondheidszorg.

Tenslotte is het zinvol om de graad van proteïnurie op te volgen bij patiënten die chronisch behandeld worden met een nefrotoxisch geneesmiddel, voornamelijk indien deze patiënten reeds een onderliggend chronisch nierlijden vertonen. Eenvoudige bepalingen van de proteïnurie zijn de albumine / creatinine ratio (normaal < 30 mg/g) op een (ochtend-) urinestaal, of de proteïne / creatinine ratio (normaal < 150 mg/g) op een (ochtend-) urinestaal. Indien meer accuraatheid gewenst is, kan de 24 u proteïnurie gemeten worden (normaal < 150 mg/24 u) (KDIGO CKD 2012, Tabel 17).

Tabel 17: Relatie tussen categorieën voor albuminurie en proteïnurie (vertaling van tabel 7 van KDIGO CKD 2012) (KDIGO CKD 2012)

Relatie tussen categorieën voor albuminurie en proteïnurie

Meting	Categorieën		
	Normaal tot mild verhoogd (A1)	Matig verhoogd (A2)	Ernstig verhoogd (A3)
AER (mg/24 uur)	<30	30-300	>300
PER (mg/24 uur)	<150	150-500	>500
ACR			
(mg/mmol)	<3	3-30	>30
(mg/g)	<30	30-300	>300
PCR			
(mg/mmol)	<15	15-50	>50
(mg/g)	<150	150-500	>500
Teststrook eiwit	Negatief tot sporen	Sporen tot +	+ of groter

Afkortingen: ACR, albumine-creatinineverhouding; AER, albumine-excretiesnelheid; PCR, proteïne-creatinineverhouding; PER, proteïne-excretiesnelheid.

Albuminurie en proteïnurie kunnen worden gemeten door middel van de excretiesnelheden in tijdsgebonden urinecollecties, concentratieverhouding tot creatinineconcentratie in spot urinemonsters, en het gebruik van teststrips in spot urinestalen. Relaties tussen meetmethoden binnen een categorie zijn niet exact. Bijvoorbeeld de relaties tussen AER en ACR en tussen PER en PCR zijn gebaseerd op de veronderstelling dat de gemiddelde creatinine-excretiesnelheid ongeveer 1,0 g/dag of 10 mmol/dag is. De conversies zijn afgerond om pragmatische redenen. (Voor een exacte conversie van mg/g creatinine naar mg/mmol creatinine, vermenigvuldigen met 0,113.). De creatinine-excretie varieert met de leeftijd, geslacht, ras en dieet; daarom zijn de relaties tussen deze categorieën alleen approximatief. ACR < 10 mg/g (< 1 mg/mmol) wordt beschouwd als normaal; ACR 10–30 mg/g (1-3 mg/mmol) wordt beschouwd als ‘hoog normaal’. ACR > 2200 mg/g (> 220 mg/mmol) wordt beschouwd als ‘nefrotisch bereik’. De relatie tussen de resultaten van urineteststrookjes en andere metingen hangen af van de urineconcentratie.

3.5.2.4. Specifieke aanbevelingen voor de opvolging van nefrotoxische geneesmiddelen

3.5.2.4.1. De niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID)

Deze uitgebreide klasse van geneesmiddelen heeft voornamelijk het potentieel risico om een functionele (reversibele) daling van de nierfunctie te veroorzaken, als gevolg van de inhibitie van het vasodilaterend effect van prostaglandines op de afferente arteriole van de glomerulus. Dit risico is dus sterk gepotentialiseerd bij intravasculair ondervulde patiënten (bijv. door diuretica of deshydratatie), bij patiënten behandeld met ACE-inhibitoren of sartanen, en bij patiënten met diverse co-morbiditeiten zoals:

- ernstig (congestief) hartfalen
- ernstig leverfalen (levercirrose)
- nefrotisch syndroom (gedaalde oncotische druk)
- chronisch nierlijden (serum creatinine > 1,5 mg/dL, eGFR < 30 mL/minuut)
- oudere leeftijd (> 80 jaar)
- deshydratatie (agressieve diureticatherapie of langdurige intercurrente ziekte)
- patiënten behandeld met lithiumzouten
- patiënten behandeld met calcineurine-inhibitoren

Het voorschrijven van NSAID aan deze risicopatiënten wordt dus best vermeden. Indien toch opgestart, moet de nierfunctie (serum creatinine, eGFR), de kaliëmie, de proteïnurie (de albumine/creatinine ratio in urine of de proteïne/creatinine ratio in de urine) en de bloeddruk binnen de week na de initiatie van de NSAID opgevolgd worden. Overweeg steeds alternatieve behandelingen (zoals bijvoorbeeld paracetamol, opioïden, ...) bij deze risicopatiënten (Olyaei 2008).

3.5.2.4.2. De ACE-inhibitoren, sartanen en directe renine-inhibitoren

Deze klassen van geneesmiddelen inhiberen het vasoconstrictorisch effect van angiotensine II ter hoogte van de efferente arteriole van de glomerulus door te interfereren met het Renine Angiotensine Aldosterone Stelsel. Hierdoor wordt de autoregulatie van de renale perfusie – en dus onrechtstreeks de nierfunctie – nadelig beïnvloed. Bij patiënten met een eGFR < 30 mL/minuut is er dus een daling van de nierfunctie te verwachten na het opstarten van deze klassen van geneesmiddelen, evenals een milde toename van de kaliëmie. Het is dus aan te bevelen om bij deze patiënten **steeds** een controle van de nierfunctie én van de kaliëmie uit te voeren binnen een termijn van 3 à 7 dagen na het opstarten of na dosisverhoging van deze geneesmiddelen. Een toename van het serum creatinine met < 30% of een daling van de eGFR met < 25% is aanvaardbaar en mag niet leiden tot dosisreductie of onderbreking van het geneesmiddel. Een controle van de nierfunctie en van de kaliëmie binnen 1 à 2 weken is wel geboden in dat geval. Indien er een hyperkaliëmie > 6 mmol/L en/of een grotere daling van de nierfunctie optreedt, dient de RAAS blokker definitief gestaakt te worden (NICE AKI 2013). De gelijktijdige behandeling met een RAAS blokker en een diureticum of NSAID verhoogt het potentieel nefrotoxisch effect van de RAAS blokkers, en vereist een verhoogde waakzaamheid voor het optreden van acute nierinsufficiëntie en/of hyperkaliëmie. Een tijdelijke onderbreking van RAAS blokkers is aanbevolen bij intercurrente aandoeningen (die gepaard gaan met deshydratatie en/of hypovolemie), bij geplande i.v. radiocontrast toediening, bij majeure chirurgie en bij voorbereiding voor coloscopie (KDIGO CKD 2012, Tabel 18).

Tabel 18: Belangrijke waarschuwingen voor het voorschrijven bij mensen met CNI (vertaling van tabel 32 van KDIGO CKD 2012) (KDIGO CKD 2012)

Belangrijke waarschuwingen voor het voorschrijven bij mensen met CNI

Producten	Waarschuwingen
1. Antihypertensiva/hartmedicaties	
RAAS antagonisten (ACE-inhibitoren, sartanen, aldosteron-antagonisten, directe renineremmers)	• Vermijden bij mensen met vermoeden van functionele nierslagaderstenose • Starten aan een lagere dosis bij mensen met GFR < 45 mL/minuut/1,73 m² • Beoordeel GFR en meet serumkalium binnen 1 week na het starten of na elke dosisescalatie • Tijdelijk opschorten tijdens bijkomende ziekte, geplande toediening van i.v. radiocontrastmiddel, voorbereiding darmen voor colonoscopie, of voor een grote chirurgische ingreep • Niet routineus stopzetten bij mensen met GFR < 30 mL/minuut /1,73 m² aangezien ze de nieren blijven beschermen
Bèta-blokkers	• Dosis verminderen met 50% bij mensen met GFR < 30 mL/minuut /1,73 m²
Digoxine	• Dosis verminderen op basis van plasmaconcentraties
2. Analgetica	
NSAID	• Vermijden bij mensen met GFR > 30 mL/minuut /1,73 m² • Langdurige behandeling is niet aanbevolen bij mensen met GFR < 60 mL/minuut /1,73 m² • Niet gebruiken bij mensen die lithium nemen • Vermijden bij mensen die RAAS-remmers nemen
Opioiden	• Verminder dosis wanneer GFR < 60 mL/minuut /1,73 m² • Met de nodige omzichtigheid gebruiken bij mensen met GFR < 15 mL/minuut /1,73 m²

3.5.2.4.3. De lisdiuretica en de thiaziden

Deze klassen van geneesmiddelen induceren een renale zoutexcretie die varieert in intensiteit en tijdsduur in functie van de klasse diuretica (de lisdiuretica enerzijds en de thiaziden anderzijds). De renale zoutexcretie gaat gepaard met eliminatie van vocht. Hoewel deze klassen van geneesmiddelen op zichzelf niet nefrotoxisch zijn, houden zij een groot risico in op aggraving van het (nfro-)toxisch potentieel van andere geneesmiddelen zoals de lithiumzouten, de RAAS-blokkers, de NSAID en de calcineurine-inhibitoren. Daarnaast kunnen de diuretica ernstige elektrolytstoornissen induceren. Het is dus aan te bevelen om de nierfunctie en het ionogram te revalueren binnen de 3 à 7 dagen na het opstarten van diuretica, zeker wanneer zij gecombineerd worden met nefrotoxische geneesmiddelen of wanneer zij bij risicogroepen worden toegediend (zoals bijv. ernstig congestief hartfalen of ernstig chronisch leverfalen). Bij dehydratatie en/of hypovolemie moeten diuretica tijdelijk onderbroken worden.

3.5.2.4.4. De calcineurine-inhibitoren (tacrolimus en ciclosporine)

Tacrolimus en ciclosporine zijn 2 verschillende calcineurine-inhibitoren die meestal de hoeksteen vormen van de immuunsuppressie na orgaantransplantatie. Beide geneesmiddelen vertonen een zeer vergelijkbaar nefrotoxisch profiel. De pathofysiologie van de nefrotoxiciteit van deze geneesmiddelen is zeer complex, maar centraal staat hun vasoconstrictorisch effect op de afferente arteriole van de glomerulus, die aanleiding geeft tot hypoperfusie en ischemie. Klinisch onderscheidt men de acute nierinsufficiëntie die meestal de uiting is van een overdosering. Deze acute vorm is vrijwel steeds reversibel na dosisreductie van de calcineurine-inhibitor. Daarnaast is er ook een chronische, irreversibele nefrotoxiciteit met histologisch vrijwel steeds gestreepte tubulo-interstitiële fibrose en arteriolaire hyalinose. De chronische calcineurine-inhibitorennefrotoxiciteit is een gevreesde complicatie die aanleiding kan geven tot eindstadium nierfalen, met behoefte aan niervervangende therapie (Burdmann 2008). Er wordt om deze redenen steeds gestreefd naar de laagst mogelijke onderhoudsdosis van calcineurine-inhibitoren op lange termijn. Dergelijke strategie wordt mogelijk gemaakt dankzij combinatie van meerdere immunosuppressiva post-transplantatie. Alternatief kan een calcineurine-inhibitor eventueel vervangen worden door een mTOR-inhibitor.

Het opvolgen van calcineurine-inhibitoren, evenals dosisaanpassingen en eventuele conversie naar alternatieve immunosuppressiva vallen onder de expertise en de verantwoordelijkheid van artsen gespecialiseerd in transplantatiegeneeskunde. Nochtans kan het voorkomen dat de arts in de eerstelijnsgezondheidszorg geconfronteerd wordt met een intercurrente aandoening bij deze transplantatiënt. Best wordt er in dat geval een klein nefrologisch bilan opgesteld. Meestal volstaat hiervoor de bepaling van het serum creatinine, de eGFR (aan de hand van de MDRD- of de CKD-EPI-formule), een proteïnurie op een urinestaal (albumine/creatinine ratio of proteïne / creatinine ratio), de elektrolyten met voornamelijk aandacht voor de kaliëmie, en bloedconcentraties van ciclosporine of tacrolimus (deze bloedconcentraties moeten bepaald worden net voor de eerstvolgende inname van het geneesmiddel dus 12 u na inname van Neoral, 12 u na inname van Prograf of 24 u na inname van Advagraf). Bij acute aandoeningen moet er steeds gewaakt worden over een adequate hydratatie. Associatie van nefrotoxische geneesmiddelen (bijv. NSAID) moet vermeden worden. De voorschrijvende arts moet zich bewust zijn dat diverse geneesmiddelen kunnen interageren met de metabolisatie van calcineurine-inhibitoren en aldus hun nefrotoxiciteit potentialiseren (bijv. de macroliden). Bij twijfel is overleg met een arts van het transplantatieteam aangewezen.

3.5.2.4.4.1. KDIGO richtlijnen voor de opvolging van niertransplantatiënten

In 2009 werden de internationaal aanvaarde KDIGO-richtlijnen voor de opvolging van niertransplantatiënten gepubliceerd (KDIGO 2009). Samengevat worden volgende richtlijnen voor opvolging na niertransplantatie voorgesteld:

Bepaal de bloedconcentratie van ciclosporine of tacrolimus (tijdstip van afname zie hoger):

- bij elke intercurrente aandoening met een invloed op de klinische toestand,
- bij elke medicatiewijziging,

- bij elke achteruitgang van de nierfunctie

Bepaal het serum creatinine en de berekende creatinineklaring (eGFR):

- dagelijks tijdens de posttransplantatiefase tot eerste ontslag
- 3 maal per week gedurende de eerste maand
- wekelijks tot en met de derde maand
- wekelijks tot en met de zesde maand
- maandelijks tot en met de 12^{de} maand
- nadien 2 à 3 maandelijks

Bepaal de proteïnurie:

- Tijdens de eerste maand
- Vervolgens 3 maandelijks gedurende het eerste jaar
- Nadien jaarlijks

Mondeling toegevoegd door de deskundige: In se behoort bovenstaande tot het takenpakket van de specialist terzake. Het biedt echter een goed algemeen overzicht over hoe om te gaan met potentieel nefrotoxische geneesmiddelen.

3.5.2.4.5. De lithiumzouten

De lithiumzouten zijn een aparte klasse geneesmiddelen, die voorgeschreven worden voor de behandeling van bipolaire stoornissen. Nefrogene diabetes insipidus is de meest frequente bijwerking en treedt bij ongeveer 40% van de patiënten op. De nefrotoxiciteit van lithiumzouten wordt gekenmerkt door overmatige water- en zoutdiurese, die kan resulteren in matige deshydratatie, hyperchloremische metabole acidose, en renale tubulaire acidose. Terwijl de tubulaire concentratiedefecten reeds na enkele weken kunnen optreden, ontstaat er na verloop van jaren een chronisch nierlijden met gedaalde glomerulaire filtratie. Centraal hierbij is de dysregulatie van Aquaporine-2 ter hoogte van de *collecting duct* cellen ten gevolge van de accumulatie van de lithiumzouten aldaar (Grünfeld 2009).

In het licht van deze gegevens, moet deshydratatie absoluut vermeden worden, zoniet tijdig herkend en gecorrigeerd worden bij patiënten die behandeld worden met lithiumzouten. Bij deshydratatie is er immers een verhoogd risico voor accumulatie van lithium in het bloed, met bewustzijnsstoornissen tot gevolg. Diuretica moeten dus zoveel mogelijk geweerd worden, net als de combinatie met nefrotoxische geneesmiddelen zoals de RAAS-blokkers en/of de NSAID.

Voor de opvolging van patiënten die behandeld worden met lithiumzouten zal men minstens zesmaandelijks de nierfunctie (serum creatinine en eGFR) en de plasmaconcentraties van lithium (gemeten 12 u na de laatste inname) bepalen. Bij acute, intercurrente aandoeningen zijn dezelfde bepalingen aangewezen (KDIGO CKD 2012 (zie Tabel 18)). De therapeutische plasmaconcentraties situeren zich tussen 0,6 en 1 mmol/L. Bij bejaarde patiënten kunnen zelfs lagere concentraties nagestreefd worden. Plasmaconcentraties > 2,5 mmol/L zijn toxisch en vereisen hospitalisatie.

Bij langdurige of chronische behandeling met lithiumzouten moet een risico versus baten analyse uitgevoerd worden, en moeten alternatieve behandelingen (zoals bijv. valproïnezuur) in overweging genomen worden. Dit zal best in overleg met een neuropsychiater gebeuren.

3.5.2.4.6. De intraveneuze contrastmiddelen

Bij het aanvragen van een i.v. contrastonderzoek moet er steeds de balans gemaakt worden tussen de diagnostische meerwaarde, de therapeutische implicaties, en de potentiële risico's voor acuut nierfalen. Risicogroepen voor acuut nierfalen zijn:

- patiënten met chronisch nierlijden

- patiënten met hartfalen
- diabetes mellitus
- behandeling met nefrotoxische middelen
- deshydratatie

Voor patiënten met een gedaalde nierfunctie (vanaf een eGFR < 60 mL/minuut/1,73m² rekening houdend met andere risicofactoren) worden best volgende maatregelen genomen (KDIGO CKD 2012):

- zorg voor een adequate hydratatie met i.v. zoutoplossing vóór en na het onderzoek
- vermijd het gebruik van radiocontrastmiddelen met hoge osmolaliteit
- gebruik de laagst mogelijke dosis i.v. contrast
- onderbreek tijdelijk (vóór en na het onderzoek) potentieel nefrotoxische middelen
- meet de nierfunctie (serum creatinine, eGFR) 48 tot 96 u na het onderzoek

Onderzoeken met gadolinium als contraststof:

- moeten formeel vermeden worden bij patiënten met een eGFR < 15 mL/minuut, omwille van potentieel risico op de ontwikkeling van nefrogene systemische fibrose (NSF), tenzij er geen alternatief diagnostisch onderzoek mogelijk is (KDIGO CKD 2012)
- worden best met een macrocyclisch chelaatvorm van gadolinium uitgevoerd, indien de eGFR < 30 mL/minuut bedraagt (KDIGO CKD 2012)

3.5.2.4.7. De antiretrovirale middelen

De prognose van AIDS-patiënten geïnfecteerd met HIV is significant verbeterd sinds de introductie van antiretrovirale behandelingsschema's (HAART - highly active antiretroviral therapy). De complexe co-morbiditeit en de complexe medicamenteuze behandelingen bemoeilijken echter vaak een rigoureuze analyse van de nefrotoxiciteit van deze geneesmiddelen. Lactatacidose kan uitgelokt worden door de nucleoside reverse transcriptase inhibitoren. Indinavir kan crystallurie en interstitiële nefritis veroorzaken. Met uitzondering van Tenofovir wordt echter aangenomen dat er geen impliciete nefrotoxiciteit verbonden is aan de meerderheid van de antiretrovirale middelen (Wikman 2013). Wel moet er een dosisreductie van sommige antiretrovirale middelen doorgevoerd worden, indien de GFR onder een bepaalde drempel gedaald is (New York State Department of Health 2012). Indien een HAART op basis van Tenofovir wordt toegepast moet de nierfunctie basaal gemeten worden, na 1 maand, en vervolgens 4-maandelijks (New York State Department of Health 2012). Het gebruik van NSAID is af te raden bij AIDS-patiënten met achteruitgang van de nierfunctie (New York State Department of Health 2012).

3.5.2.4.8. Sulfamethoxazol (Cotrimoxazole)

Klinische en experimentele evidentie toont aan dat Cotrimoxazole geassocieerd is met een zeer lage incidentie van nefrotoxiciteit zowel in de setting van de intraveneuze behandeling van specifieke infecties als tijdens de langdurige orale profylaxie voor opportunistische infecties (zoals bijvoorbeeld de profylaxie van Pneumocystis Jirovecii). Risicofactoren voor nefrotoxiciteit zijn: vooraf bestaand chronisch nierlijden, gelijktijdig gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen, hogere leeftijd, volumedepletie, sepsis, en onaangepaste dosissen voor de nierfunctie. Bij deze risicopatiënten is het geboden om op regelmatige tijdsintervallen de nierfunctie (serum creatinine en eGFR) en de kaliëmie op te volgen (omwille van een verhoogd risico op hyperkaliëmie). De nefrotoxiciteit van cotrimoxazole kan tubulo-obstructief, tubulotoxisch of immunologisch zijn.

Mondeling toegevoegd door de deskundige als antwoord op een vraag uit het publiek: trimethoprim geeft een iets hogere incidentie van hyperkaliëmie.

3.5.2.4.9. De bisfosfonaten

De intraveneuze toediening van pamidronaat en zoledronaat kan potentieel nefrotoxiciteit (acute tubulusnecrose of collapsing focale segmentaire glomerulosclerose) induceren zowel experimenteel als in de klinische setting. De bijkomende rol van co-morbiditeiten (oncologische setting, paraproteïnemie, nierinsufficiëntie, associatie van nefrotoxische chemotherapie) kan in deze context echter niet volledig uitgesloten worden. De nefrotoxiciteit van intraveneuze pamidronaat en zoledronaat kan in belangrijke mate gereduceerd worden door de nierfunctie vóór elke infusie te bepalen, en door de aangepaste dosisreductie door te voeren (Perazella 2008).

De orale bisfosfonaten daarentegen werden aan miljoenen patiënten voorgeschreven ter preventie van osteoporotische fracturen en vertonen een uitstekend veiligheidsprofiel met betrekking tot de nier. Bisfosfonaten mogen niet voorgeschreven worden aan patiënten met gevorderd nierlijden (eGFR < 30 mL/minuut), omdat zij accumuleren bij nierinsufficiëntie. Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie moet de nierfunctie (serum creatinine, eGFR) en de graad van proteïnurie minstens zesmaandelijks geëvalueerd worden.

3.5.2.4.10. 5-Aminosalicylzuur (5-ASA)

5-ASA is een aanvaarde therapie in de setting van inflammatoire darmaandoeningen (voornamelijk colitis ulcerosa). Case reports wijzen op een mogelijke associatie tussen het gebruik van 5-ASA en (chronische) tubulo-interstitiële nefritis. Er wordt aanbevolen de nierfunctie (serum creatinine, eGFR) maandelijks op te volgen tijdens de eerste 3 maanden, 3 maandelijks tijdens het verdere eerste jaar, en vervolgens jaarlijks. Patiënten met een stoma of die een acute episode van deshydratatie doormaken, hebben een verhoogd risico op nierinsufficiëntie.

Mondeling toegevoegd als overkoepelende opmerking, als home-take-message:

Stop het desbetreffend geneesmiddel, hydrateer zo nodig (met natriumchloride 0,9%, niet met water), rekening houdende met het euvolemische doel en volg op (nierfunctie en elektrolyten).

3.5.3. Wat besluit de jury?

3.5.3.1. Algemeen

De jury wil hierbij de lezer ook verwijzen naar zijn antwoorden op vraag 1 en 2 (zie jurybesluiten 1.1.3. en 2.2.3.).

1. Om potentiële fouten te vermijden bij dosisaanpassing volgens de nierfunctie, wordt best gebruik gemaakt van de **Cockcroft-Gault-formule**.

2. Bij patiënten met verminderde nierfunctie (eGFR < 60 mL/minuut/1,73 m²) die een **intercurrente aandoening vertonen met verhoogd risico op acuut nierfalen**, moeten potentieel nefrotoxische geneesmiddelen en geneesmiddelen die renaal geëxcreteerd worden, tijdelijk onderbroken worden (KDIGO AKI 2012, NICE AKI 2013).

Tijdig onderkennen van de patiëntenpopulatie at risk, tijdelijk onderbreken van specifieke geneesmiddelen (o.m. ACE-inhibitoren, sartanen, directe renine-inhibitoren, aldosterone antagonisten, NSAID, diuretica, metformine, lithium en digoxine), en daarenboven adequate hydratatie nastreven, zijn hier de kritische elementen om acute nefrotoxische events te voorkomen. De populatie at risk wordt weergegeven in Tabel 10, ontleend aan de KDIGO-richtlijnen voor acuut nierfalen.

Tabel 10: Oorzaken van ANI (vertaling van tabel 6 van KDIGO AKI 2012) (KDIGO AKI 2012)

Oorzaken van ANI: blootstelling en predispositie voor niet-specifieke ANI

<u>Blootstelling</u>	<u>Predispositie</u>
Sepsis	Dehydratatie of volumedepletie
Kritische aandoening	Gevorderde leeftijd
Circulatoire shock	Vrouwelijk geslacht
Brandwonden	Zwart ras
Trauma	Chronische nierinsufficiëntie (CNI)
Hartchirurgie (vooral met CPB)	Chronische aandoeningen (hart, longen, lever)
Grote niet-cardiale ingreep	Diabetes mellitus
Nefrotoxische geneesmiddelen	Kanker
Radiocontrastmiddelen	Anemie
Giftige planten en dieren	

CPB: cardiopulmonale bypass.

3. Bij patiënten die langdurig of chronisch behandeld worden met nefrotoxische geneesmiddelen, zoals calcineurine-inhibitoren en lithium, zal men **op geregelde tijdsintervallen de nierfunctie en de elektrolyten** evalueren. Indien deze nefrotoxische geneesmiddelen daarenboven een nauw therapeutisch venster vertonen, zoals dit het geval is voor de calcineurine-inhibitoren en voor lithium, moeten op geregelde tijdsintervallen eveneens bloedconcentraties van deze geneesmiddelen bepaald worden (KDIGO CKD 2012).

4. Voor nefrotoxische geneesmiddelen met een **nauw therapeutisch venster**, zal men naast de nierfunctie ook geregeld de **bloedconcentraties** bepalen, om dosisaanpassing mogelijk te maken (zie ook paragraaf 3.5.2.2.2.).

5. De dagelijkse praktijk spoort ons aan om bijzondere aandacht te besteden bij het voorschrijven van een tweede klasse geneesmiddel bij patiënten die reeds chronisch behandeld worden met een potentieel nefrotoxisch geneesmiddel. Kennis en aandacht voor potentiële interacties en/of bijwerkingen zijn hier cruciaal.

6. Bij het voorschrijven van nefrotoxische geneesmiddelen op chronische basis (onderhoudstherapie) moet men zich steeds bevragen over de haalbaarheid van een **alternatieve medicamenteuze behandeling**.

3.5.3.1. In het bijzonder

NSAID

Het voorschrijven van NSAID aan deze risicopatiënten wordt dus best vermeden. Indien toch opgestart, moet

- de nierfunctie (serum creatinine, eGFR),
- de kaliëmie, de proteïnurie (de albumine/creatinine ratio in urine of de proteïne/creatinine ratio in de urine)
- en de bloeddruk

binnen de week na de initiatie van de NSAID opgevolgd worden.

Overweeg steeds alternatieve behandelingen (zoals bijvoorbeeld paracetamol, opioïden, ...) bij deze risicopatiënten.

ACE-inhibitoren, sartanen(RAAS blokkers)

Bij patiënten met een eGFR < 30 mL/minuut is er dus een daling van de nierfunctie te verwachten na het opstarten van deze klassen van geneesmiddelen, evenals een milde toename van de kaliëmie. Het is dus aan te bevelen om bij deze patiënten **steeds** een controle van de nierfunctie én van de kaliëmie uit te voeren binnen een termijn van 3 à 7 dagen na het opstarten of na dosisverhoging van deze geneesmiddelen.

Een toename van het serum creatinine met < 30% of een daling van de eGFR met < 25% is aanvaardbaar en mag niet leiden tot dosisreductie of onderbreking van het geneesmiddel.

Een controle van de nierfunctie en van de kaliëmie binnen 1 à 2 weken is wel geboden in dat geval.

Indien er een hyperkaliëmie > 6 mmol/L en/of een grotere daling van de nierfunctie optreedt, moet de RAAS blocker definitief gestaakt worden (NICE AKI 2013).

De gelijktijdige behandeling met een RAAS blokker en een diureticum of NSAID verhoogt het potentieel nefrotoxisch effect van de RAAS blokkers, en vereist een verhoogde waakzaamheid voor het optreden van acute nierinsufficiëntie en/of hyperkaliëmie.

Een tijdelijke onderbreking van RAAS blokkers is aanbevolen bij intercurrente aandoeningen (die gepaard gaan met deshydratatie en/of hypovolemie), bij geplande i.v. radiocontrast toediening, bij majeure chirurgie en bij voorbereiding voor coloscopie (KDIGO CKD 2012, Tabel 18).

Tabel 18: Belangrijke waarschuwingen voor het voorschrijven bij mensen met CNI (vertaling van tabel 32 van KDIGO CKD 2012) (KDIGO CKD 2012)

Belangrijke waarschuwingen voor het voorschrijven bij mensen met CNI

Producten	Waarschuwingen
1. Antihypertensiva/hartmedicaties	
RAAS antagonisten (ACE-inhibitoren, sartanen, aldosteron-antagonisten, directe renineremmers)	● Vermijden bij mensen met vermoeden van functionele nierslagaderstenose ● Starten aan een lagere dosis bij mensen met GFR < 45 mL/minuut/1,73 m² ● Beoordeel GFR en meet serumkalium binnen 1 week na het starten of na elke dosisescalatie ● Tijdelijk opschorten tijdens bijkomende ziekte, geplande toediening van i.v. radiocontrastmiddel, voorbereiding darmen voor colonoscopie, of voor een grote chirurgische ingreep ● Niet routineus stopzetten bij mensen met GFR < 30 mL/minuut/1,73 m² aangezien ze de nieren blijven beschermen
Bèta-blokkers	● Dosis verminderen met 50% bij mensen met GFR < 30 mL/minuut/1,73 m²
Digoxine	● Dosis verminderen op basis van plasmaconcentraties
2. Analgetica	
NSAID	● Vermijden bij mensen met GFR > 30 mL/min/1,73 m² ● Langdurige behandeling is niet aanbevolen bij mensen met GFR < 60 mL/minuut/1,73 m² ● Niet gebruiken bij mensen die lithium nemen ● Vermijden bij mensen die RAAS remmers nemen
Opioiden	● Verminder dosis wanneer GFR < 60 mL/minuut/1,73 m² ● Met de nodige omzichtigheid gebruiken bij mensen met GFR < 15 mL/minuut/1,73 m²

Diuretica

Het is dus aan te bevelen om

- de nierfunctie
- en het ionogram te revalueren

binnen de 3 à 7 dagen na het opstarten van diuretica, zeker wanneer zij gecombineerd worden met nefrotoxische geneesmiddelen of wanneer zij bij risicogroepen worden toegediend (zoals bijv. ernstig congestief hartfalen of ernstig chronisch leverfalen). Bij dehydratatie en/of hypovolemie moeten diuretica tijdelijk onderbroken worden.

Calcineurine-inhibitoren (tacrolimus, ciclosporine)

Het opvolgen van calcineurine-inhibitoren, evenals dosisaanpassingen en eventuele conversie naar alternatieve immunosuppressiva vallen onder de expertise en de verantwoordelijkheid van artsen gespecialiseerd in transplantatiegeneeskunde. Nochtans kan het voorkomen dat de arts in de eerstelijnsgezondheidszorg geconfronteerd wordt met een intercurrente aandoening bij deze transplantatiënt.

Best wordt er in dat geval een klein nefrologisch bilan opgesteld.

Meestal volstaat hiervoor

- de bepaling van het serum creatinine, de eGFR (aan de hand van de MDRD- of de CKD-EPI-formule),
- een proteïnurie op een urinestaal (albumine/creatinine ratio of proteïne / creatinine ratio),
- de elektrolyten met voornamelijk aandacht voor de kaliëmie,
- en bloedconcentraties van ciclosporine of tacrolimus (deze bloedconcentraties moeten bepaald worden net voor de eerstvolgende inname van het geneesmiddel dus 12 u na inname van Neoral, 12 u na inname van Prograf of 24 u na inname van Advagraf).

Bij acute aandoeningen moet er steeds gewaakt worden over een adequate hydratatie. Associatie van nefrotoxische geneesmiddelen (bijv. NSAID) moet vermeden worden. De voorschrijvende arts moet zich bewust zijn dat diverse geneesmiddelen kunnen interageren met de metabolisatie van calcineurine-inhibitoren en aldus hun nefrotoxiciteit potentialiseren (bijv. de macroliden). Bij twijfel is overleg met een arts van het transplantatieteam aangewezen.

Lithium

In het licht van deze gegevens, moet deshydratatie absoluut vermeden worden, zoniet tijdig herkend en gecorrigeerd worden bij patiënten die behandeld worden met lithiumzouten. Bij deshydratatie is er immers een verhoogd risico voor accumulatie van lithium in het bloed, met bewustzijnsstoornissen tot gevolg. Diuretica moeten dus zoveel mogelijk geweerd worden, net als de combinatie met nefrotoxische geneesmiddelen zoals de RAAS blokkers en/of de NSAID.

Voor de opvolging van patiënten die behandeld worden met lithiumzouten zal men minstens zesmaandelijks

- de nierfunctie (serum creatinine en eGFR)
- en de plasmaconcentraties van lithium (gemeten 12u na de laatste inname) bepalen.

Bij acute, intercurrente aandoeningen zijn dezelfde bepalingen aangewezen (KDIGO CKD 2012, Tabel 18). De therapeutische plasmaconcentraties situeren zich tussen 0,6 en 1 mmol/L. Bij bejaarde patiënten kunnen zelfs lagere concentraties nagestreefd worden. Plasmaconcentraties > 2,5 mmol/L zijn toxisch en vereisen hospitalisatie.

Bij langdurige of chronische behandeling met lithiumzouten moet een risico-batenanalyse uitgevoerd worden, en moeten alternatieve behandelingen (zoals bijv. valproïnezuur) in overweging genomen worden. Dit zal best in overleg met een neuropsychiater gebeuren.

Tenofovir

Indien een HAART op basis van Tenofovir wordt toegepast, moet

- de nierfunctie basaal gemeten worden, na 1 maand, en vervolgens 4-maandelijks (New York State Department of Health 2012).

Het gebruik van NSAID is af te raden bij AIDS patiënten met achteruitgang van de nierfunctie (New York State Department of Health 2012).

Cotrimoxazole

Bij deze risicopatiënten is het geboden om

- op geregelde tijdsintervallen
- de nierfunctie (serum creatinine en eGFR) en
- de kaliëmie op te volgen (omwille van een verhoogd risico op hyperkaliëmie).

Bisfosfonaten

Bisfosfonaten mogen niet voorgeschreven worden aan patiënten met gevorderd nierlijden (eGFR < 30 mL/minuut), omdat zij accumuleren bij nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie moet

- de nierfunctie (serum creatinine, eGFR) en
 - de graad van proteïnurie
- minstens zesmaandelijks geëvalueerd worden.

5-Aminosalicylzuur (5-ASA)

Er wordt aanbevolen

- de nierfunctie (serum creatinine, eGFR)
- maandelijks op te volgen tijdens de eerste 3 maanden,
3 maandelijks tijdens het verdere eerste jaar,
en vervolgens jaarlijks.

Patiënten met een stoma of die een acute episode van deshydratatie doormaken, hebben een verhoogd risico op nierinsufficiëntie.

4. Rol van de apotheker bij de opvolging van geneesmiddelen die door een patiënt met nierinsufficiëntie worden gebruikt.

Welke rol kan de apotheker spelen bij de opvolging van een medicamenteuze behandeling in geval van reeds vastgestelde of veronderstelde nierinsufficiëntie?

4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werd slechts heel beperkt informatie aangereikt door de bibliografiegroep.

Wat zeggen de richtlijnen?

Over de opvolging van CNI-patiënten door de apotheker is in de richtlijnen niet veel informatie te vinden. KDIGO raadt aan dat patiënten met CNI advies van dokter of apotheker vragen voor het gebruik van over the counter medicatie of voedingssupplementen. Fytotherapie wordt afgeraden. (1B). (KDIGO CKD 2012)

NICE raadt advies van een apotheker aan over de op puntstelling van medicatie en medicatiedosis in patiënten met risico op AKI. (NICE AKI 2013)

4.2. Wat zegt de deskundige? (Steurbaut 2014)

4.2.1. Aanbevelingen voor de Belgische praktijk

Op basis van de literatuur en praktijkervaringen in binnen- en buitenland kunnen volgende aanbevelingen worden geformuleerd:

Bevordering van een diepgaande samenwerking tussen enerzijds huisartsen en officina-apothekers alsook tussen klinisch apothekers en officina-apothekers m.b.t. het management van nefrotoxische geneesmiddelen en patiënten met nierinsufficiëntie. Deze samenwerking kan tot stand worden gebracht in het kader van medisch-farmaceutisch overleg (MFO) en/of transmurale projecten.

Voor een performante opvolging van patiënten met nierinsufficiëntie is een uitwisseling van gegevens betreffende diagnoses, nierfunctiewaarden en het geneesmiddelengebruik van deze patiënten tussen huisartsen, ziekenhuizen en officina-apothekers wenselijk en noodzakelijk. eHealth toepassingen kunnen hierbij een faciliterende rol spelen.

Net zoals in Nederland is het belangrijk om te kunnen beschikken over een nationale databank met geneesmiddelen waarvoor specifieke aandacht vereist is bij verminderde nierfunctie en met inclusie van adviezen voor dosisaanpassing.

Via de uitwisseling van bovenstaande gegevens en de koppeling hiervan aan exhaustieve geneesmiddelendatabanken (context koppeling) zouden officina-apothekers een performante

opvolging kunnen verzekeren van patiënten met nierinsufficiëntie en een belangrijke bijdrage kunnen leveren in het vermijden van GGP's (Geneesmiddelgerelateerde problemen) bij deze populatie.

Onderzoek is nodig in deze setting ter evaluatie van bovenstaande praktijken en om na te gaan of deze kosten-effectief zijn.

4.2.2. Conclusies

Zoals uit voornamelijk buitenlands onderzoek blijkt, kan de officina-apotheker een belangrijke meerwaarde betekenen m.b.t. de opvolging van een medicamenteuze behandeling bij patiënten met een reeds vastgestelde of veronderstelde nierinsufficiëntie via het verlenen van farmaceutische zorgadviezen aan zowel artsen als patiënten, het bewaken van de medicatie, het bevorderen van de therapietrouw, het opstellen van een voor de patiënt overzichtelijk medicatieschema en het opsporen, oplossen en vermijden van GGP's. Door hun goede overzicht over medicatie die patiënten nemen, zijn officina-apothekers uitstekend geplaatst om gerichte waarschuwingen te communiceren naar artsen en patiënten bij het gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen of bij gebruik van geneesmiddelencombinaties die de nierfunctie negatief kunnen beïnvloeden.

Indien officina-apothekers zouden kunnen beschikken over klinische gegevens (bijv. nierfunctiewaarden) en deze gegevens zouden kunnen integreren in hun apotheekafleversoftware met clinical decision support functionaliteit, zouden zij een nog performantere opvolging kunnen verzekeren van patiënten met nierinsufficiëntie. Hierdoor zou het immers mogelijk worden om specifieke geneesmiddelenwaarschuwingen te genereren, met een hoge kans op acceptatie door de behandelende arts, en die in belangrijke mate kunnen bijdragen tot het verhogen van de veiligheid van de farmacotherapie bij patiënten met nierinsufficiëntie.

4.3. Wat besluit de jury?

De apotheker kan een rol spelen bij de opvolging van een medicamenteuze behandeling bij patiënten met een reeds vastgestelde of veronderstelde nierinsufficiëntie door het verlenen van farmaceutische zorgadviezen aan zowel artsen als patiënten, het bewaken van de medicatie, het bevorderen van de therapietrouw, het opstellen van een voor de patiënt overzichtelijk medicatieschema en het opsporen, oplossen en vermijden van geneesmiddelgerelateerde problemen (GGP). Het voorgaande kan enkel bewerkstelligd worden indien er a priori duidelijk afspraken gemaakt worden met de verschillende zorgverleners en indien er een adequate opleiding wordt voorzien voor de apotheker. De samenwerking kan best gesteund worden door de nationale en lokale overheden, ook financieel. Deze moet geschieden in inter-professionele samenwerking met de andere partners in de gezondheidszorg.

(NO GRADE, sterke aanbeveling)

Indien officina-apothekers zouden kunnen beschikken over klinische gegevens (bijv. nierfunctiewaarden) en deze gegevens zouden kunnen integreren in hun computersysteem met clinical decision support functionaliteit, zouden zij - met respect voor de privacy van de patiënt - een nog meer uitgebreide opvolging kunnen verzekeren van patiënten met nierinsufficiëntie.

(NO GRADE, sterke aanbeveling)

Algemeen besluit

De **nierfunctie evalueren** gebeurt door middel van de bepaling van het serum creatinine via een referentietechniek en de toepassing van een van deze formules: MDRD, CKD-EPI of Cockcroft-Gault.

De jury neemt de onderstaande KDIGO classificatie van chronisch nierfalen over

GFR categories in CKD		
GFR category	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60–89	Mildly decreased*
G3a	45–59	Mildly to moderately decreased
G3b	30–44	Moderately to severely decreased
G4	15–29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

*Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

Een microscopisch urine-onderzoek, een vierentwintiguurs urinecollectie met bepaling van de creatinine klaring, bepaling van het serum cystatine C en toepassing van een op cystatine C gebaseerde GFR formule **zijn zelden zinvol** in de eerste lijn.

In bepaalde situaties zijn deze formules minder correct: acuut nierfalen, nierfunctie > 90 mL/minuut/1,73 m², 70-plussers, obesitas, magerzucht, sarcopenie, geamputeerden, bodybuilders, bij gebruik van creatine supplementen, na het eten van gekookt vlees (12 uur voorafgaand aan de bloedname) en bij medicamenteuze interferentie (trimethoprim, cimetidine, fenofibraat, sommige antibiotica) en bij personen van Afrikaans–Caribische of Afrikaanse afkomst.

Bijzondere aandacht moet gegeven worden aan **geneesmiddelen** met hoofdzakelijk renale eliminatie, vooral indien ze een nauwe therapeutische marge hebben of nefrotoxisch zijn zoals bijv. digoxine, spironolactone, metformine, allopurinol, NSAID, NOAC, alendronaat, ranitidine, ciprofloxacin, cotrimoxazole en (chronisch) nitrofurantoïne. Een dosisvermindering of het stoppen van de medicatie is dan noodzakelijk.

Predisponerende factoren voor AKI zijn bepaalde situaties als sepsis, kritische ziekte, circulatoire shock, brandwonden, traumata, cardiochirurgie, majeure niet-cardiale chirurgie, nefrotoxische producten, contrastmiddelen, giftige planten en dieren, dehydratatie of volumedepletie, oudere leeftijd, vrouwelijk geslacht, zwarten, CNI, chronische hart-, long-, leverziekte, diabetes, kanker, anemie.

Deze **patiëntenpopulatie at risk**, moet tijdig onderkend worden. Tijdelijk onderbreken van specifieke geneesmiddelen (o.m. ACE-inhibitoren, sartanen, directe renine-inhibitoren, aldosteron antagonisten, NSAID, diuretica, metformine, lithium en digoxine), en daarenboven adequate hydratatie nastreven, zijn hier de kritische elementen om acute nefrotoxische events te voorkomen.

De conclusies van de jury over de verschillende 'Therapeutische domeinen en bijzondere medicamenteuze klassen' worden weergegeven in onderstaande synoptische tabel:

Orale antidiabetica

Streefwaarde voor HbA1c is	meestal	7,0% of 53 mmol/mol
	bij patiënten met - belangrijke comorbiditeit - beperkte levensverwachting - risico op hypoglycemie	> 7,0% of 53 mmol/mol
Metformine	kan bij CNI 3a en CNI 3b in aangepaste dosering en/of met meer monitoring van de nierfunctie	
	is te vermijden bij AKI, bij leverfalen en bij weefselperfusie en – oxygenatie probleem	
	is tijdelijk te onderbreken bij CNI 3 + i.v. contrastgebruik of chirurgie	
	moet gestopt worden bij CNI 4 en CNI 5	

	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Metformine	Geen aanpassingen		2 x 850 mg	1 x 850 mg	Te vermijden	
Glipizide	Geen aanpassingen					
Gliclazide	Geen aanpassingen					
Glibenclamide	Te vermijden					
Glimepiride	Verminder dosis tot 1 mg/dag					Te vermijden
Gliquidon	Geen aanpassingen					
Repaglinide	Geen aanpassingen					
Acarbose	Geen aanpassingen		Te vermijden			
Pioglitazon	Geen aanpassingen					
Sitagliptine	Geen aanpassingen		Verminder tot 50 mg/dag		Verminder tot 25 mg/dag	
Vildagliptine	Geen aanpassingen		Verminder tot 50 mg eenmaal per dag			
Saxagliptine	Geen aanpassingen		Verminder tot 2,5 mg/dag			
Linagliptine	Geen aanpassingen					
Alogliptine	Geen aanpassingen		Verminder tot 12,5 mg/dag		Verminder tot 6,25 mg/dag	
Exenatide	Geen aanpassingen		Verminder tot 5 µg een- of tweemaal per dag		Te vermijden	
Liraglutide	beperkte ervaring					
Lixisenatide	Geen aanpassingen		beperkte ervaring			

Orale anticoagulantia

	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Lopende behandeling VKA	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine
Lopende behandeling NOAC	NOAC	NOAC	NOAC	NOAC	warfarine	warfarine
De novo behandeling volgens CHADS ₂	apixaban	apixaban	apixaban	apixaban	warfarine	warfarine

Acute behandeling diepe veneuze trombose of longembolie	LMWH	- enoxaparine, met aanpassing curatieve dosis (dosisaanpassing niet nodig voor preventieve doses) - tinzaparine, zonder dosisaanpassing
gevolgd door	warfarine	

Frequentie bepaling nierfunctie	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Orale anticoagulantia		6 maand		3 maand		

Cardiovasculaire geneesmiddelen

Hypolipemiërende geneesmiddelen	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Statines	Aan te raden volgens cardiovasculair risico				Nog weinig effect	
Fibraten Ezetimibe (Consensusvergadering van 22 mei 2014 over “ Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen ”)	<i>Het gebruik van fibraten en ezetimibe alleen of gecombineerd met een statine wordt niet aanbevolen.</i> <i>Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie worden beschouwd als hoogrisicopatiënten en moeten als dusdanig behandeld worden (GRADE C, sterke aanbeveling). Hoge dosissen statines moeten worden vermeden en fenofibraat is gecontraïndiceerd (GRADE C, sterke aanbeveling).</i> <i>Bij de beslissing om therapie op te starten moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt (levensverwachting, voedingstoestand, co-morbiditeit...) en met de andere risicofactoren die eveneens adequaat moeten worden aangepakt.</i>					
Antihypertensiva	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Zonder hypertensie	Geen antihypertensiva					
Met hypertensie (AHT)	Wel antihypertensiva = altijd bepaling nierfunctie en kaliëmie nodig					
AHT - proteïnurie	Keuze in functie van co-morbiditeit en/of medicamenteuze intolerantie					
AHT + proteïnurie (< 30 mg/g)						
AHT + proteïnurie (> 30 mg/g)		ACE-inhibitor (of sartaan)				
Diuretica (lisdiuretica, thiaziden en zgn. kaliumsparende)		Voorkeur voor lisdiuretica				
Calciumantagonisten		Voorkeur voor diltiazem en verapamil (positief effect op proteïnurie) Cave verapamil: opstapeling metaboliëten mogelijk Anderen: titratie nodig				
Bètablokkers		Voorkeur voor vet oplosbare (met eliminatie via lever): betaxolol, bisoprolol, carvedilol, labetolol, metoprolol, nebivolol, pindolol, propranolol (acebutolol, atenolol, celiprolol, esmolol zijn wateroplosbaar en worden dus geëlimineerd door nier)				
Moxonidine		Maximum dosis: 0,2 mg per dag				
ACE-inhibitor + sartaan	Niet aanbevolen in eerste lijn					

Analgetica

	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Paracetamol	1° keuze in monotherapie in normale dosering zonder dosisaanpassing tot een eGFR > 10 mL/minuut					
Narcotische analgetica (o.m. tramadol)		Opstarten met halve dosis Vervolgens titreren volgens effect en bijwerkingen				
NSAID (CAVE ! OTC beschikbaarheid)		Alleen te overwegen als voordelen > nadelen, tenzij risicofactoren voor AKI: - Oudere leeftijd - Chronisch nierlijden - Hypovolemie - Ernstig hartfalen - Leverfalen Of risicofactoren voor hyperkaliëmie: - Oudere leeftijd - Ernstig chronisch nierlijden - Diabetes - Insulinedeficiëntie Stoppen bij gevaar op hypovolemie, zoals bij diarree of tijdens een hittegolf. Oxicams en ketoprofen te mijden. Altijd beperken in dosis en duur.			Te vermijden	

Behandeling van jicht

	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
acute aanval						
NSAID		Te mijden				
Prednisolon 35 mg/dag gedurende 5 dagen (methylprednisolon 32 mg/dag gedurende 5 dagen)		Kan Mogelijks ontregeling diabetes				
Colchicine acuut		Laagst actieve dosis Risico op hypovolemie door diarree				
onderhouds-behandeling						
Allopurinol		Starten met 100 mg/dag en verhogen bij ontoereikende urinezuur respons				
Febuxostat		Mogelijk alternatief voor allopurinol tot eGFR > 30 mL/minuut			Te vermijden	
Colchicine chronisch		Te vermijden (risico op myoneuropathie)				

Andere

	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Digoxine		Te vermijden				
Sotalol	Altijd met nodige voorzichtigheid (torsade de pointe vooral bij hypokaliëmie, minder frequent bij CNI)					
Lithium		Striktere monitoring nierfunctie en lithiumspiegel Comedicatie bijv. NSAID of diuretica te mijden Tijdelijke onderbreking bij acute ziekte-toestanden				
Fosfaatlaxativa		Te vermijden (risico irreversibele fosfaatnefropathie)				

Bij gebruik van geneesmiddelen bekend om zijn (acute of chronische) nefrotoxiciteit moeten volgende voorzorgen genomen worden:

ALGEMEEN

- Om potentiële fouten te vermijden bij dosisaanpassing volgens de nierfunctie, wordt best gebruik gemaakt van de **Cockcroft-Gault formule**.
- Bij patiënten met verminderde nierfunctie (eGFR < 60 mL/minuut/1,73 m²) die een **intercurrente aandoening vertonen met verhoogd risico op acuut nierfalen**, moeten potentieel nefrotoxische geneesmiddelen en geneesmiddelen die renaal geëxcreteerd worden, tijdelijk onderbroken worden.
- Voor nefrotoxische geneesmiddelen met een **nauw therapeutisch venster**, zal men naast de nierfunctie ook geregeld de **bloedconcentraties** bepalen, om dosisaanpassing mogelijk te maken.
- Bijzondere aandacht is nodig bij het voorschrijven van een tweede klasse geneesmiddelen bij patiënten die reeds chronisch behandeld worden met een potentieel nefrotoxisch geneesmiddel.
- Bij het voorschrijven van nefrotoxische geneesmiddelen op chronische basis (onderhoudstherapie) moet men zich steeds bevragen over de haalbaarheid van een **alternatieve (medicamenteuze) behandeling**.

IN HET BIJZONDER

		Wat controleren?	Wanneer?	Aandachtspunten
NSAID	Te mijden!	- Nierfunctie (serum creatinine, eGFR), - Kaliëmie, - Proteïnurie (de albumine/creatinine ratio in urine of de proteïne/creatinine ratio in de urine) - Bloeddruk	Binnen de week	Overweeg alternatieven als - Paracetamol - Opioïden
ACE-inhibitoren Sartanen (RAAS blokkers)	Daling nierfunctie en milde toename van de kaliëmie te verwachten	- Creatininemie, eGFR - Kaliëmie	Binnen 3-7 dagen na start of dosisverhoging	Toename creatinine met < 30% of daling eGFR met < 25% - is aanvaardbaar en - mag niet leiden tot dosisreductie of onderbreking van

	bij eGFR < 30 mL/min			het geneesmiddel. - controle nierfunctie en kaliëmie binnen 1 à 2 weken is wel geboden Indien hyperkaliëmie > 6 mmol/L en/of een grotere daling van de nierfunctie → stop RAAS blokker Gelijktijdige behandeling met diureticum of NSAID → verhoogt risico AKI en/of hyperkaliëmie Tijdelijke onderbreking aanbevolen - bij intercurrente aandoeningen (met deshydratatie en/of hypovolemie) - bij geplande i.v. radiocontrast toediening - bij majeure chirurgie - bij voorbereiding coloscopie
Diuretica		- Creatininemie, eGFR - Ionogram	Binnen 3-7 dagen Na opstarten Bij associatie nefrotoxische geneesmiddelen Bij risicopatiënten zoals bij congestief hartfalen of ernstig chronisch leverfalen	Onderbreken bij dehydratatie en/of hypovolemie
Calcineurine-inhibitoren: tacrolimus, ciclosporine		- Creatininemie, eGFR - Kaliëmie - Proteïnurie - Bloedconcentraties van ciclosporine of tacrolimus (net voor de 'eerstvolgende inname van' d.w.z.: - 12 u na inname Neoral	Bij acute aandoening	Overleg met transplantatie-arts Adequate hydratatie! Associatie nefrotoxische geneesmiddelen zoals NSAID e.a. vermijden

		- 12 u na inname Prograft - 24 u na inname Advagraf)		
Lithium	Te mijden met Dehydrata-tie Diuretica RAAS-blokkers NSAID	- Creatininemie, eGFR - Lithium in plasma (12 u na laatste inname)	Minstens 6- maandelijks Bij acute intercurrente aandoeningen	Lithium 0,6 – 1 mmol/L (bij ouderen minder) Zo > 2,5 mmol/L → hospitalisatie Alternatieven zoals bijv. valproïnezuur overwegen
Tenofovir		- Creatininemie, eGFR	Basaal + Na 1 maand + 4-maandelijks	NSAID te mijden bij AIDS en achteruitgang nierfunctie
Cotrimoxa- zole		- Creatininemie, eGFR Kaliëmie	Geregelde (?) tijdsintervallen	
Bisfosfona- ten	Te mijden bij eGFR < 30 mL/min	- Creatininemie, eGFR Proteïnurie	Minstens 6-maandelijks	
5-ASA		- Creatininemie, eGFR	Maandelijks gedurende 3 maanden 3-maandelijks gedurende 1 jaar Daarna jaarlijks	

Slotopmerkingen

- De jury betreurt dat in België concrete gegevens over bijwerkingen van geneesmiddelen grotendeels ontbreken. De data zijn enkel afkomstig uit vrijwillige meldingen via de zgn. 'gele fiches' aan het FAGG en verwerking ervan door het project EudraVigilance van EMA. Door de deskundige werd duidelijk een onder-rapportering aangetoond. De jury hoopt dat met behulp van elektronische medische dossiers en eHealth een betere registratie zal kunnen gebeuren. Intussen kunnen alle betrokkenen aangemoedigd worden om zo veel mogelijk bijwerkingen te melden bij het FAGG. (http://www.fagg-afmps.be/nl/notification_effets/)
- De jury betreurt eveneens het gebrek aan kwalitatieve studies bij patiënten met chronisch nierlijden.
- Wat de bepaling van de kaliëmie betreft, die in de eerstelijns geneeskunde nog steeds problematisch verloopt, wil de jury herinneren aan een aanbeveling uit de consensusvergadering van 27/11/2008 over "Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante behandeling":

Tevens wil de jury de deskundige bijtreden en de aandacht trekken op de kwaliteit van de kaliumbepalingen. De klinische laboratoria moeten dringend in samenspraak met alle betrokken artsen maatregelen zoeken om deze kwaliteit te optimaliseren.

Bloedafname, prepareren (centrifugereren) en transport van de bloedstalen moeten kwalitatief verbeterd worden om hemolyse te vermijden.

Alle betrokkenen moeten hier eveneens hun verantwoordelijkheid nemen.
- Uit het publiek kwam de vraag of er, nationaal, geen instrument kan worden uitgewerkt waarmee, na ingave van de verschillende medicaties én de nierfunctie, de correcte dosisaanpassing kan berekend worden. De jury ziet het nut van dergelijk hulpmiddel in en vraagt deze mogelijkheid te onderzoeken.

De jury houdt bij deze rekening met de voordelen van een doorgedreven standaardisatie. De jury beseft echter ook dat een dergelijke databank niet mogelijk kan zijn zonder eerst een consensus te bereiken, aangezien er vele tegenstrijdige bronnen zijn, die vaak gestoeld zijn op gebrekkige evidentie.
- De jury staat, in het kader van het beperken van nier- (en andere) schade, ook stil bij het OTC-karakter van zekere NSAID en andere nefrotoxische producten (zoals bepaalde analgetica, fytotherapeutica, anti-inflammatoire crèmes, e.a.) en stelt voor
 - ofwel deze klassen voorschriftplichtig te maken
 - ofwel de verantwoordelijkheid om de patiënt in te lichten over de risico's bij de afleverende apotheker te leggen en desgevallend de aankoop ervan te weigeren.
- Ook het feit dat in de verschillende media voor NSAID e.a. nefrotoxische preparaten (perorale en transdermale) reclame/publiciteit gemaakt wordt, stoort de jury omdat daardoor het risico op ondeskundig gebruik toeneemt.
- Het is de rol van alle betrokken zorgverleners attent te zijn, niet alleen op het risico van nefrotoxiciteit, maar op alle mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen. Overleg/samenwerking tussen deze zorgverleners en vooral tussen artsen en apothekers is daarbij zeer belangrijk. De rol van de apotheker bij het bewaken van mogelijke interacties is uiteraard primordiaal. De jury juicht dan ook het ontstaan van het gedeeld farmaceutisch dossier toe. De jury droomt ervan dat deze

gegevens - mits respect voor beroepsgeheim en persoonlijke levenssfeer van de patiënt - ook ter beschikking zouden staan van behandelende artsen.

- Meer in het algemeen in termen van het vooruitzicht van een mogelijke verbetering op het gebied van de kwaliteit van de voorschriften, met name in geval van nierinsufficiëntie, benadrukt de jury het belang van:
 - Het bevorderen van de ontwikkeling van het informaticatool voor hulp bij het nemen van klinische behandelbeslissingen, met name in de vorm van een waarschuwing bij een mogelijk ongeschikt voorschrift.
 - Het bevorderen van het delen van nuttige informatie tussen de eerste en de tweede zorglijn en tussen de verschillende zorgverleners van de eerstelijns (met name huisartsen, verpleegkundigen, diëtisten, kinesitherapeuten en apothekers) met respect voor de verschillende medisch-juridische kaders (bijvoorbeeld door de ontwikkeling van het informaticaplatform eHealth) waarbij de privacy van de patiënt en het beroepsgeheim worden gerespecteerd.
 - Het bevorderen van de creatie van ruimte tot overleg tussen apothekers en artsen (zie vraag 4).

Bibliografie

(ACP CKD 2013) Qaseem A, Hopkins RH, Jr., Sweet DE, et al. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2013;159:835-47, Dec 17. DOI: 10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726.

(ACR gout 2012) Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431-46, Oct. DOI: 10.1002/acr.21772.

(Agnelli 2013) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *New England Journal of Medicine* 2013;368:699-708. DOI: doi:10.1056/NEJMoa1207541.

(Alexander 2011) Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with Antiplatelet Therapy after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2011;365:699-708. DOI: doi:10.1056/NEJMoa1105819.

(Alshaer 2014) Alshaer IM, Kilbride HS, Stevens PE et al. - External validation of the Berlin equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis*, 2014, 63, 862- 865.

(Arjona Ferreira 2013) Arjona Ferreira JC, Corry D, Mogensen CE, et al. Efficacy and safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and ESRD receiving dialysis: a 54-week randomized trial. *Am J Kidney Dis* 2013;61:579-87, Apr. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.11.043.

(Arnouts 2014) Arnouts P. Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie : Orale Antidiabetica. Consensusvergadering RIZIV 27 november 2014.

(Ashley 2009) Ashley C, Currie A. *The Renal Drug Handbook*. Third edition ed. Oxford: Radcliffe Publishing Ltd; 2009.

(Asselbergs 2004) Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004;110:2809-16, Nov 2. DOI: 10.1161/01.CIR.0000146378.65439.7A.

(Auditrapport 2013) Auditrapport 2013, Actuarieat RIZIV-INAMI.

(Baigent 2011) Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92, Jun 25. DOI: 10.1016/s0140-6736(11)60739-3.

(Becker 2010) Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R63. DOI: 10.1186/ar2978.

(Bhardwaja 2011) Bhardwaja B, Carroll NM, Raebel MA, et al. Improving prescribing safety in patients with renal insufficiency in the ambulatory setting: the Drug Renal Alert Pharmacy (DRAP) program. *Pharmacotherapy*. 2011 Apr;31(4):346-56.

- (Boland 2014)** Boland B. Notions pharmacologiques générales indispensables en Médecine de 1ère ligne pour la bonne gestion de la prescription médicamenteuse en cas de survenue d'insuffisance rénale dans le cadre d'une situation piège. Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.
- (Bookstaver 2008)** Bookstaver PB, Johnson JW, McCoy TP et al. - Modification of Diet in Renal Disease and modified Cockcroft-Gault formulas in predicting aminoglycoside elimination. *Ann Pharmacother*, 2008, 42, 1758- 1765.
- (Bosmans 2014)** Bosmans JL. Nefrotoxische geneesmiddelen: Gerichte opvolging in de eerstelijnsgezondheidszorg. Consensusvergadering RIZIV 27 november 2014.
- (Burdmann 2008)** Burdmann DA, Bennett WM. Nephrotoxicity of calcineurin and mTOR inhibitors. In: *Clinical Nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals (3rd Edition)*. Edited by M.E. De Broe, G.A. Porter. Springer 2008, pp.618-682.
- (Calvert 1989)** Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA et al. - Carboplatin dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol*, 1989, 7, 1748- 1756.
- (Camm 2012)** Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P, Guidelines-CPG ESCCfP, Document R. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2012;14(10):1385-413.
- (Cathomas 2014)** Cathomas R, Klingbiel D, Geldart TR et al. - Relevant risk of carboplatin underdosing in cancer patients with normal renal function using estimated GFR: lessons from a stage I seminoma cohort. *Ann Oncol*, 2014, 25, 1591- 1597.
- (CCS Atrial fibrillation 2012)** Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012;28:125-36, Mar-Apr. DOI: 10.1016/j.cjca.2012.01.021.
- (Chan 2008)** Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:545-55, Jul. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2008.00914.x.
- (Chevalier 2006)** Chevalier P, Van Driel M. De valkuilen van subgroepanalyses. *Minerva* 2006;5:154.
- (Chevalier 2010)** Chevalier P. subgroupanalyses (update). *Minerva* 2010;9:108.
- (Chin 2013)** Chin PK, Florkowski CM, Begg EJ. - The performances of the Cockcroft-Gault, modification of diet in renal disease study and chronic kidney disease epidemiology collaboration equations in predicting gentamicin clearance. *Ann Clin Biochem*, 2013, 50, 546- 557.
- (Choi 2014)** Choi NK, Lee J, Chang Y, et al. Acute renal failure following oral sodium phosphate bowel preparation: a nationwide case-crossover study. *Endoscopy* 2014;46:465-70, Jun. DOI: 10.1055/s-0034-1365419.
- (Cockcroft 1976)** Cockcroft DW, Gault MH. - Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, 1976, 16, 31- 41.
- (Corsonello 2011)** Corsonello A, Pedone C, Lattanzio F et al. - Association between glomerular filtration rate and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients: the role of the estimating equation. *Drugs Aging*, 2011, 28, 379- 390.

(Delanaye 2009) Delanaye P, Mariat C, Cavalier E et al. - Errors induced by indexing glomerular filtration rate for body surface area: reductio ad absurdum. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24, 3593-3596.

(Delanaye 2011) Delanaye P, Krzesinski JM. - Indexing of renal function parameters by body surface area: intelligence or folly? *Nephron Clin Pract*, 2011, 119, c289- c292.

(Delanaye 2013a) Delanaye P, Mariat C. - The applicability of eGFR equations to different populations. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9, 513- 522.

(Delanaye 2013b) Delanaye P, Pottel H, Botev R. - Con: Should we abandon the use of the MDRD equation in favour of the CKD-EPI equation? *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28, 1396- 1403.

(Delanaye 2014) Delanaye P. L'usage rationnel des médicaments en cas d'insuffisance rénale. Evaluations de la fonction rénale. Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.

(Domus Medica CNI 2012 - SSMG) Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie - Insuffisance rénale chronique: recommandation de bonnes pratiques. *Domus Medica vzw - SSMG 2012*;oktober 2012.

(Dowling 2010) Dowling TC, Matzke GR, Murphy JE et al. - Evaluation of renal drug dosing: prescribing information and clinical pharmacist approaches. *Pharmacotherapy*, 2010, 30, 776- 786.

(Duckworth 2009) Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39, Jan 8. DOI: 10.1056/NEJMoa0808431.

(Dufour 2012) Dufour B, Toussaint-Hacquard M, Kearney-Schwartz A et al. - Glomerular filtration rate estimated by Cockcroft-Gault formula better predicts anti-Xa levels than modification of the diet in renal disease equation in older patients with prophylactic enoxaparin. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16, 647- 652.

(Eikelboom 2012) Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P, et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:429-35, Aug. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.05.007.

(Ekström 2012) Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012;2. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001076.

(Elinder 2014) C.G. Elinder, P Barany, O Heimbürger. The use of estimated glomerular filtration rate for dose adjustment of medications in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31:493–499.

(EMA 2014) EMA.

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162133.pdf. 2014.

(European Renal Association & European Dialysis and Transplantation Association 2012) European Renal Association & European Dialysis and Transplantation Association. Annual Report 2010. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands 2012.

(Farmaka 2014) Farmaka. The rational use of drugs in chronic kidney disease: systematic literature review, full report 2014.

(FDA 2010) FDA. - <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM204959.pdf>. 2010.

(Fink 2012) Fink HA, Ishani A, Taylor BC, et al. Chronic Kidney Disease Stages 1-3: Screening, Monitoring, and Treatment AHRQ Comparative Effectiveness Review No 37 [Internet]. 2012 [cited j; AHRQ Publication No. 11 (12)-EHC075EF. Available from: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

(Flamant 2012) Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E et al. - GFR Estimation Using the Cockcroft-Gault, MDRD Study, and CKD-EPI Equations in the Elderly. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60, 847- 849.

(Fleeman 2014) Fleeman N, Pilkington G, Dundar Y, et al. Allopurinol for the treatment of chronic kidney disease: a systematic review. *Health Technol Assess* 2014;18:1-77, v-vi, Jun. DOI: 10.3310/hta18400.

(Fox 2011) Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-94, Oct. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr342.

(Froissart 2005) Froissart M, Rossert J, Jacquot C et al. - 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.

(Gill 2007) Gill J, Malyuk R, Djurdjev O et al. - Use of GFR equations to adjust drug doses in an elderly multi-ethnic group--a cautionary tale. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22, 2894- 2899.

(Goicoechea 2010) Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388-93, Aug. DOI: 10.2215/cjn.01580210.

(Werkgroep RVT Formularium 2009) Werkgroep RVT Formularium. Ouderen en nierfunctie. Geneesmiddelenbrief. /Formule R/info 2009 16 (februari 2009)

(Grünfeld 2009) Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nature Reviews Nephrology* 2009; 5(5): 270-276.

(Hamdani 2014) Hamdani J. Insuffisance rénale aiguë et AINS (les plus couramment utilisés et les oxicams) ou paracétamol : recherche dans la base de données européenne de pharmacovigilance. Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.

(Health Base 2014) Health Base. Commentaren Medicatiebewaking 2014/2015. 29e editie ed. Houten: Health Base; 2014.

(Heidbuchel 2013) Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P, European Heart Rhythm A. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2013;15(5):625-51.

(Hellden 2013) Hellden A, Odar-Cederlof I, Nilsson G et al. - Renal function estimations and dose recommendations for dabigatran, gabapentin and valaciclovir: a data simulation study focused on the elderly. *BMJ Open*, 2013, 3.

(Hijazi 2014) Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-70, Mar 4. DOI: 10.1161/circulationaha.113.003628.

- (Hohnloser 2012)** Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-30, Nov. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs274.
- (Hou 2013)** Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807-17, Jun. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs065.
- (Hougardy 2014)** Hougardy JM. Les anticoagulants : quels sont les choix préférentiels pour un traitement anticoagulant (oral ou non) en cas d'insuffisance rénale chronique (suivant le grade KDIGO de celle-ci) et dans des circonstances particulières ? Réunion de consensus INAMI 27 novembre 2014.
- (ICAR 2014)** La Lettre d'ICAR en Néphrologie [press release]. Information Conseil Adaptation rénale (ICAR)28 janv 2014.
- (Imai 2011)** Imai E, Chan JC, Ito S, et al. Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study. *Diabetologia* 2011;54:2978-86, Dec. DOI: 10.1007/s00125-011-2325-z.
- (James 2010)** James MT et al. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *The Lancet* 2010;375:1296-1309.
- (Jankovic 2009)** Jankovic SM, Aleksic J, Rakovic S, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of gastrointestinal bleeding among patients on hemodialysis. *J Nephrol* (2009) 22: 502-507
- (Janssens 2008a)** Janssens HJ, Lucassen PL, Van de Laar FA, et al. Systemic corticosteroids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev.* (2008) 16: CD005521. doi: 10.1002/14651858.CD005521.pub2.
- (Janssens 2008b)** Janssens HJEM, Janssen M, van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* (2008) 371: 1854-1860
- (Jha 2013)** Jha V et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *The Lancet* 2013;382:260-272.
- (Johnson 2013)** Johnson RJ, Nakagawa T, Jalal D, et al. Uric acid and chronic kidney disease: which is chasing which? *Nephrol Dial Transplant* (2013) 28: 2221-2228
- (KDIGO 2009)** KDIGO guidelines Tx Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Transplant Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation* 2009; 9(Suppl 3): S1-S155.
- (KDIGO AKI 2012)** Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute kidney injury work group. KDIGO Clinical practice guideline for acute kidney injury. *kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
- (KDIGO BP in CKD 2012)** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:337-414.
- (KDIGO CKD 2012)** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.

- (KDIGO lipid in CKD 2013)** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO clinical practice guideline for lipid management in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:259-305.
- (KDOQI DM and CKD 2007)** National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49:S1-S180.
- (KDOQI DM and CKD 2012)** National kidney foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86, Nov. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.07.005.
- (Kilbride 2013)** Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G et al. - Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61, 57- 66.
- (Koppe 2013)** Koppe L, Klich A, Dubourg L et al. - Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *J Nephrol*, 2013, 26, 716- 723.
- (Lameire 2005)** Lameire N et al. Chronic kidney disease: a European perspective. *Kidney International* 2005;68 S99:S30-S38.
- (Levey 1999)** Levey AS, Bosch JP, Lewis JB et al. - 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.
- (Levey 2009)** Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. - A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 2009, 150, 604- 612.
- (Lukashevich 2011)** Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, et al. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:947-54, Oct. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01467.x.
- (Markowitz 2009)** Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int* (2009) 76:1027-34
- (Matzke 2011)** Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, Jr. et al. - Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease-a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2011, 80, 1122- 1137.
- (McGill 2013)** McGill JB, Sloan L, Newman J, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013;36:237-44, Feb. DOI: 10.2337/dc12-0706.
- (Mega 2012)** Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2012;366:9-19. DOI: doi:10.1056/NEJMoa1112277.
- (Michielsen 2007)** Michielsen P. In memoriam 'analgesic nephropathy' (circa 1972–2006). *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22: 999–1001
- (Möller 2013)** Möller B, Pruijm M, Adler S, et al. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheum Dis* (2013) Online First doi: 10.1136

- (Murata 2011)** Murata K, Baumann NA, Saenger AK et al. - Relative Performance of the MDRD and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate among Patients with Varied Clinical Presentations. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6, 1963- 1972.
- (Murray 1995)** Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, et al. Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. Am J Med Sci 1995;310:188-97, Nov.
- (National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse 2012)** National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse. Kidney disease statistics for the United States.US Department of Health and Human Services publication n° 12-3895, 2012.
- (Nderitu 2013)** Nderitu P, Doos L, Jones PW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. Fam Pract 2013;30:247-55, Jun. DOI: 10.1093/fampra/cms086.
- (New York State Department of Health 2012)** New York State Department of Health. Kidney disease in HIV-infected patients. New York (NY): New York State Department of Health; 2012 Sep. 21 p. [54 references]
- (NICE 2014)** The NGAL Test for early diagnosis of acute kidney injury. National Institute for Health and Care Excellence. NICE guideline February 2014.
- (NICE AKI 2013)** National clinical guideline center. National Institute for Health and Clinical Excellence. Acute kidney injury: Prevention, detection and management up to the point of renal replacement therapy. Clinical guideline CG 169. 2013;August 2013.
- (NICE CKD 2014)** National clinical guideline center. National Institute for Health and Clinical Excellence. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care (update). Clinical guideline 182. 2014;July 2014.
- (Nowicki 2011)** Nowicki M, Rychlik I, Haller H, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. Diabetes Obes Metab 2011;13:523-32, Jun. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01382.x.
- (O'Mahony 2014)** D. O'Mahony et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing 2014 doi: 10.1093/ageing/afu145 First published online: October 16, 2014
- (Olyaei 2008)** Olyaei AJ, Whelton A, Sturmer T et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: Clinical Nephrotoxins-Renal injury from drugs and chemicals (3rd Edition). Edited by M.E. De Broe, G.A. Porter. Springer 2008, pp. 419-457.
- (Park 2012)** Park EJ, Wu K, Mi Z et al. - A systematic comparison of cockcroft-gault and modification of diet in renal disease equations for classification of kidney dysfunction and dosage adjustment. Ann Pharmacother, 2012, 46, 1174- 1187.
- (Péquignot 2009)** R. Péquignot et al. Renal function in older hospital patients is more accurately estimated using the Cockcroft-Gault formula than the Modification Diet in Renal Disease formula. J Am Geriatr Soc 2009 ; 57:1638–1643.
- (Perazella 2008)** Perazella MA, Markovitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. Kidney International 2008; 74 (11): 1385-1393.

- (Reinecke 2009)** Reinecke H, Brand E, Mesters R, Schabitz WR, Fisher M, Pavenstadt H, Breithardt G. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(4):705-11.
- (Reinecke 2013)** Reinecke H, Engelbertz C, Schabitz WR. Preventing stroke in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation: benefit and risks of old and new oral anticoagulants. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2013;44(10):2935-41.
- (RIZIV Info Spot 2014)** RIZIV Info Spot maart 2014: Polyfarmacie bij ouderen.
- (Schaeffner 2012)** Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P et al. - Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med*, 2012, 157, 471- 481.
- (SIGN antithrombotics 2013)** Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Antithrombotics: indications and management. SIGN publication no 129 2012; august 2012. Updated 2013
- (Sinnaeve 2014)** Sinnaeve P. Het gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie: Cardiovasculaire geneesmiddelen (behalve de anticoagulantia). Consensusvergadering RIZIV 27 november 2014.
- (Smets 2008)** Smets HLE, De Haes JFF, De Swaef A, et al. Exposure of the elderly to potential nephrotoxic drug concentrations in Belgium. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2008) 10:1014-9
- (Smith 1951)** Smith HW. - The kidney: Structure and function in health and disease. 1951, 1- 1049.
- (Soveri 2014)** Soveri I, Berg UB, Bjork J et al. - Measuring GFR: a systematic review. *Am J Kidney Dis*, 2014, 64, 411- 424.
- (Steurbaut 2014)** Steurbaut S. Rol van de apotheker bij de opvolging van geneesmiddelen gebruikt bij nierinsufficiëntie. Consensusvergadering RIZIV 27 november 2014.
- (Stevens 2009a)** Stevens LA, Levey AS. - Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20, 2305- 2313.
- (Stevens 2009b)** Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM et al. - Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54, 33- 42.
- (Toto 1997)** Toto RD, Kirk KA, Coresh J et al. - Evaluation of serum creatinine for estimating glomerular filtration rate in African Americans with hypertensive nephrosclerosis: results from the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Pilot Study. *J Am Soc Nephrol*, 1997, 8, 279- 287.
- (Van de Casteele 2014)** Van de Casteele M. Cijfers over het gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie. Consensusvergadering RIZIV 27 november 2014.
- (Van Pottelbergh 2013)** G. Van Pottelbergh et al. Drug prescriptions unadapted to the renal function in patients aged 80 years and older. *Eur. Journal of General Practice*, 2013 december
- (Vanmassenhove 2013)** Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2013; 28: 254–273.
- (Verpooten 2014)** Verpooten G. Analgetica/anti-inflammatoire middelen en die geneesmiddelen die problemen geven in de praktijk. Consensusvergadering RIZIV 27 november 2014.

(Vidal-Petiot 2014) Vidal-Petiot E, Haymann JP, Letavernier E et al. - External validation of the BIS (Berlin Initiative Study)-1 GFR estimating equation in the elderly. Am J Kidney Dis, 2014, 63, 865- 867.

(Whelton 1999) Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. Am J Med (1999) 106: 13S-24S

(Whelton 2013) Whelton A, Sturmer T, Porter GA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: De Broe ME, Porter GA, Bennett WM , Verpooten GA(eds.) Clinical Nephrotoxins. Kluwer Academic Publishers (2013) chapter 14: 279-306

(Wikman 2013) Wikman P, Safont P, Del Palacio M et al. The significance of antiretroviral-associated acute kidney injury in a cohort of ambulatory human immunodeficiency virus-infected patients. Nephrology Dialysis Transplantation 2013; 28(8): 2073-2081.

(Wilbur 2004) Wilbur K, Makowsky M. Colchicine myotoxicity: case reports and literature review. Pharmacotherapy (2004) 24: 1784-1792

(Winkelmayer 2008) Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, et al. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. Am J Med (2008) 121: 1092-1098