

INTERACTIES BIJ NIERINSUFFICIËNTIE

Het jaar 2019 stond helemaal in teken van 'interacties'. De 5^e en laatste webinar van deze reeks ging over het onderwerp 'interacties bij nierinsufficiëntie', een complex thema waarbij de betrokken geneesmiddelen niet alleen met elkaar, maar ook met de onderliggende pathologie in interactie gaan. In dit artikel wordt kort de pathofysiologie van nierinsufficiëntie onder de loep genomen en worden twee casussen besproken.

Pathofysiologie van nierinsufficiëntie

Bij nierinsufficiëntie is de normale werking van de nieren gecompromitteerd. Er worden twee vormen van nierinsufficiëntie onderscheiden: acute & chronische nierinsufficiëntie.

Men spreekt van acute nierinsufficiëntie (ANI) wanneer de nierfunctie op enkele uren of dagen sterk verslechtert. De oorzaken voor ANI zijn zeer uiteenlopend. Vaak spelen acute factoren/situaties zoals nefrotoxische medicatie of uitdroging een rol. Vooral oudere personen en/of mensen met een reeds verslechterde nierfunctie lopen risico. Bij hen kunnen de gevolgen zeer ernstig zijn en is hospitalisatie vaak vereist.

Chronische nierinsufficiëntie (CNI) daarentegen is structurele of functionele nierschade die sinds drie maanden of langer aanwezig is. Ongeveer 10% van de wereldbevolking heeft CNI. Vaak liggen co-morbiditeiten zoals hypertensie en diabetes of chronisch gebruik van nefrotoxische medicatie aan de basis. Ook de leeftijd speelt een rol: hoe ouder men wordt, hoe meer de nierfunctie afneemt (zie tabel 1). Hoe dan ook kan het ziekteverloop afgeremd worden door tijdige aanpassing van levensstijl en geschikte medicatie. Vooral ACE-inhibitoren spelen hierin een cruciale rol: naast hun antihypertensieve werking, worden op lange termijn nefroprotectieve effecten gezien.

LEEFTIJD (jaar)	GEMIDDELDE eGFR
20-29	116
30-29	107
40-49	99
50-59	93
60-69	85
70+	75

Tabel 1: Recht evenredig verband tussen leeftijd en afname van de nierfunctie (gemiddelde eGFR)

Nierfunctie en eGFR

De werking van de nieren wordt uitgedrukt via de 'glomerulaire filtratie snelheid' (GFR). Dit getal geeft aan hoeveel plasma de nieren per tijdseenheid in staat zijn te filteren. De exacte waarde van de GFR is moeilijk te bepalen. Daarom wordt het geschat op basis van de plasmaconcentratie van creatinine, een lichaamseigen afbraakproduct dat bijna volledig geëlimineerd wordt uit het lichaam door glomerulaire filtratie. Men spreekt daarom van een geschat, of 'estimated' GFR (eGFR).

STADIUM	eGFR	BESCHRIJVING	
1	≥90	Nieraandoening	Normale of gestegen eGFR + tekenen van nierschade (vb. proteïnurie)
2	60-89	Lichte nierinsufficiëntie	Lichte daling eGFR + tekenen van nierschade
3A	45-59	Matige nierinsufficiëntie	Matige daling eGFR ± tekenen van nierschade
3B	30-44		
4	15-29	Ernstige nierinsufficiëntie	Ernstige daling eGFR ± tekenen van nierschade
5	≤15	Terminaal nierfalen	Eindstadium

Tabel 2: De verschillende stadia van CNI, ingedeeld op basis van de eGFR-waarden

Op basis van de eGFR kan in indeling gemaakt van nierinsufficiëntie in stadia, gaande van 'nieraandoeningen' (i.e. een normale eGFR maar mét proteïnurie) tot matige nierinsufficiëntie tot terminaal nierfalen (zie tabel 2). Men spreekt pas van 'chronische nierinsufficiëntie' bij een eGFR-waarde van lager dan 60ml/min/1.73m². In de praktijk wordt ook de albuminurie mee in beschouwing genomen bij de beoordeling van de ernst van de ziekte; hoe meer albumine wordt teruggevonden in de urine, hoe slechter de prognose.

Casus 1: acute nierinsufficiëntie – Cozaar plus[®] en celecoxib

Situatieschets

Michel is een levenslustige vijftiger die al jaren bij jou in de apotheek komt. Hij is erg begaan met zijn gezondheid, maar heeft al van bij de geboorte een nierafwijking. Hij weet vanbuiten dat zijn nierfunctie een jaar geleden 63ml/min/1,73m² bedroeg. Hij neemt volgende medicatie:

- Cozaar plus[®] 50mg/12,5mg (losartan en hydrochloorthiazide)
- Crestor[®] 5mg (rosuvastatine)

Vandaag komt hij naar de apotheek met een voorschrift voor Celecoxib EG[®] 200mg 1 x per dag gedurende 1 maand. Hij heeft nl. artrose in zijn schouder. Je krijgt een interactiescherm tussen Cozaar plus[®] en Celecoxib.

Mechanisme

Hier is sprake van een dubbele, farmacodynamische interactie: celecoxib, een COX-2 selectief NSAID, interfereert zowel met het sartaan losartan als met het diureticum hydrochloorthiazide in Cozaar plus[®].

NSAID's oefenen hun anti-inflammatoire effecten uit door remming van de cyclo-oxygenase enzymen COX-1 en COX-2. Deze enzymen komen tussen in de productie van prostaglandines, hormoonachtige stoffen die in het lichaam verschillende functies hebben. Hiervan is COX-2 vnl. verantwoordelijk voor de productie van pro-inflammatoire prostaglandines. Remming van dit enzym zorgt dus voor vermindering van de symptomen van pijn en ontsteking. COX-2 selectieve NSAID's remmen enkel dit enzym en hebben theoretisch minder nevenwerkingen dan niet-selectieve NSAID's.

Toch ziet men in de praktijk weinig verschil, ook wat betreft de bloeddruk en nierfunctie: bij COX-2 selectieve NSAID's wordt ook de productie van prostaglandines met een 'huishoudfunctie' geremd, wat in de nieren volgende effecten heeft:

- Verminderde productie van prostaglandines I₂ en E₂, die in de afferente arteriool in normale omstandigheden een vasodilatatie veroorzaken. Hierdoor daalt de renale perfusie bij inname van een NSAID, ongeacht de COX-selectiviteit
- Remming van de prostaglandine-gemedieerde natriurese. Hierdoor vermindert de uitscheiding van natrium en vocht en stijgt dus de bloeddruk bij inname van een NSAID. Dit effect wordt ook bij alle types NSAID's gezien.

Deze twee neveneffecten van de NSAID-gemedieerde COX-remming doen de bloeddrukverlagende effecten van losartan en hydrochloorthiazide teniet. Hierdoor kan een ANI optreden. Er is hier zelfs sprake van een additief effect: het risico op een ANI is aanzienlijk vergroot wanneer deze drie geneesmiddelen in combinatie worden genomen, zeker bij personen met een reeds verslechterde nierfunctie.

Afhandeling

Eerst en vooral dient overwogen te worden of het NSAID wel echt noodzakelijk is en of het niet vervangen kan worden door een minder schadelijk alternatief. Paracetamol, topische NSAID's en/of kinesitherapie zijn hierbij een optie, eventueel in onderlinge combinatie. Bij gebruik van topische NSAID's moet men wel rekening houden met het feit dat systemische opname mogelijk is (weliswaar in beperkte mate). Het gebruik ervan dient gelimiteerd te worden tot maximum 3 weken. Overleg met de behandelend arts in alle geval noodzakelijk.

Indien bovenstaande opties niet voldoende blijken of indien de arts het toch noodzakelijk acht om het NSAID op te starten, is het aan te raden het gebruik ervan te beperken tot maximum een vijftal dagen. In dat geval raad je Michel best aan om thuis zijn bloeddruk dagelijks te monitoren. Een opvolging van de serumcreatininewaarde door de huisarts binnen de 48 à 72 uur na opstart kan ook helpen om ANI alsnog vroegtijdig op te sporen en de behandeling te staken.

Andere aandachtspunten

Gezien de nierfunctie van Michel vorig jaar nog slechts 63ml/min/1,73m² bedroeg, is het aan te raden dat hij dit minstens éénmaal per jaar laat controleren door de huisarts. Bij een eGFR < 60ml/min/1,73m² is nauwere opvolging vereist.

Casus 2: chronische nierinsufficiëntie

In deze casus wordt géén interactie tussen twee geneesmiddelen besproken, maar wordt een voorbeeld gegeven van ongeschikte medicatie bij een slechte nierfunctie.

Situatieschets

Josephine (43 jaar) komt voor het eerst bij jou in de apotheek. Ze is net naar de dokter van wacht moeten gaan met een sinusitis. Ze heeft een voorschrift bij voor Amoclane EG 875/125mg[®] (amoxicilline/clavulaanzuur) 3 x per dag, 7 dagen.

Aangezien je Josephine nog nooit hebt gezien, besluit je een blik te werpen op haar GFD. Daar vind je volgende medicatie terug:

- 1-Alpha-Leo[®] (alphacalcidol)
- Magistrale bereiding: 1g NaHCO₃
- Tardyferon[®] (ijzer(II)sulfaat)
- Atorvastatine 20mg
- Burinex[®] 1mg (bumetanide)
- Coversyl[®] 5mg (ramipril)
- Uni-diamcron[®]

Op basis van de combinatie van 1-Alpha-Leo[®], NaHCO₃ en Tardyferon[®] vermoed je dat Josephine een verslechterde nierfunctie heeft. Ze beaamt dat ze in het zorgtraject zit, maar dat ze haar exacte nierfunctie niet kent. Hierdoor kan je weten dat haar nierfunctie lager is dan 45ml/min/1,73m², maar de exacte waarde blijft onbekend.

Je krijgt bij het inlezen van het nieuwe voorschrift géén interactiemelding of pop-up. Toch is het noodzakelijk om in te grijpen.

Mechanisme

Amoxicilline/clavulaanzuur is een breedspectrumantibioticum bestaand uit twee verschillende bestanddelen. Clavulaanzuur versterkt hierbij de werking van amoxicilline door inhibitie van β -lactamase, een enzym dat bacteriën vaak produceren ter afbraak van penicilline-antibiotica. Beide producten worden vnl. renaal geklaard.

Bij verminderde nierfunctie zullen de producten opstapelen in het lichaam, wat het risico op toxische nevenwerkingen vergroot. Bij hoge doseringen en nierinsufficiëntie werden in het verleden al convulsies gezien.

Afhandeling

Bij een creatinineklaring van boven de 30ml/min is geen dosisaanpassing vereist. Onder de 30ml/min is het gebruik van dit geneesmiddel echter gecontra-indiceerd aangezien het risico op overdosering en dus toxische nevenwerkingen aanzienlijk vergroot en dosisaanpassingen moeilijk zijn.

Er vindt dus best een contact plaats met de huisarts van Josephine. Haar exacte nierfunctie zal bepalend zijn of deze therapie voor haar wel geschikt is. Indien haar nierfunctie lager is dan 30ml/min, wordt best overgeschakeld op een ander antibioticum:

- Ofwel amoxicilline in aangepaste dosering: maximaal 500mg 2 x per dag
- Ofwel cefuroxim mits dosisaanpassing (individueel te bekijken)
- Ofwel moxifloxacin 400mg 1 x per dag, geen aangepaste dosering vereist

(NB: Deze alternatieve therapieën zijn gebaseerd op de BAPCOC-richtlijn van 2012. Eind 2019 verscheen de nieuwe richtlijn, nadat dit artikel werd geschreven)

Vergelijkbare casussen

Verscheidene, veelgebruikte geneesmiddelen zoals metformine, nitrofurantoïne, allopurinol, DOAC's, etc. vereisen speciale aandacht bij CNI. In de SKP's van de producten vind je telkens informatie terug over dosisreducties en/of contra-indicaties.

Er bestaan (niet-limitatieve) lijsten en tabellen van medicatie & CNI waarin je informatie kan terugvinden over de te ondernemen stappen bij elk stadium. O.m. in de consensustekst over CNI van het RIZIV (2014) zijn dergelijke lijsten te raadplegen. Wil jij graag meer informatie? Contacteer dan zeker je beroepsvereniging.

Bronnen

- Cursus: Farmacotherapie II – KU Leuven 2018 – Prof. Bammens
- MFO pakket CNI – Domus Medica & KAVA
- Phil (APB)
- Richtlijn CNI – Domus Medica
- Consensusvergadering CNI (2014) – RIZIV
- Farmacotherapeutisch Kompas
- BCFI
- EBPnet
- UpToDate
- Commentaren Medicatiebewaking (2015-2016) – Health Base
- BAPCOC-richtlijn 2012