

## Diabetes en Nierziekten

### 1e landelijke symposium

14 februari 2008 Utrecht

Dr HAH Kaasjager, nefroloog

## Richtlijn voor de behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI)

- Doelstelling: het geven van adviezen voor patiënten met CNI en voor het tijdstip van verwijzen naar nefroloog

## Definitie CNI

- Aandoening nieren:
  - Urinesediment
    - erythrocyten, leucocyten en/of celcilinders
  - Microalbuminurie (30-300 mg per dag) en proteinurie (>300 mg albumine)
  - Gestegen serum creatininegehalte of een afgenomen creatinineklaring
    - Deze 3 uitingen afzonderlijk of in combinatie met elkaar

## Definitie CNI

- Stadium 1 >3 maanden persisterend microalbuminurie of afwijkingen urinesediment met een klaring >90 ml/min
- Stadium 2 zie boven en een verminderde klaring 60-89 ml/min
- Stadium 3 30-59 ml/min
- Stadium 4 15-29 ml/min
- Stadium 5 < 15 ml/min preterminale nierinsufficiëntie nog geen dialyse

## Prevalentie CNI

Table 10. Stages of Chronic Kidney Disease

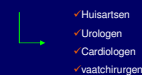
Stage	Description	GFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )		
1	Kidney damage with normal or ↑ GFR	≥90	3.3%	2.7%
2	Kidney damage with mild ↓ GFR	60-89	3.0%	9.1%
3	Moderate ↓ GFR	30-59	4.3%	→ 5.7%
4	Severe ↓ GFR	15-29	0.2%	0.1%
5	Kidney failure	<15 (or dialysis)	0.1%	0.04%

Chronic kidney disease is defined as either kidney damage or GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> for ≥3 months. Kidney damage is defined as pathologic abnormalities or markers of damage, including abnormalities in blood or urine tests or imaging studies.

PREVEND

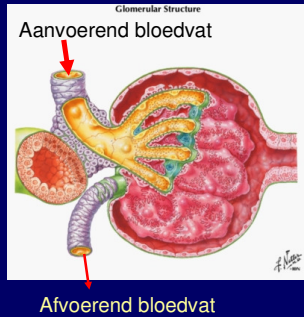
## Op grond van deze prevalentiegetallen

- ✓ meer bewustwording gestoorde nierfunctie nodig



- ✓ goede behandelrichtlijn nodig

## Nierfunctie



Tubulus

Voorurine:  
- 180 L/dag  
- 1,5 kg zout/dag

## Nierfunctie

Verwijderen cq klaren van afvalstoffen

### Definitie klaring

Hoeveelheid bloed die per tijdseenheid volledig van een bepaalde stof wordt gezuiverd

Uitgedrukt in mL/min

## Nierfunctie

Klaring wordt bepaald door som van glomerulaire filtratie, tubulaire uitscheiding en tubulaire terugresorptie

“Nierfunctie” = Glomerulaire filtratiesnelheid (GFR)

Om deze te bepalen moet gebruik worden gemaakt van een stof die volledig gefiltreerd wordt, maar waar niertubulus niets mee doet.

Hiervoor wordt gebruik gemaakt van creatinine en ureum

## Nierfunctie

### Klaring van creatinine:

Uitscheiding van creatinine in een 24 uren urine, gedeeld door serum creatinine

### In formule: $(U \times V) / P$

- U = concentratie van creatinine in 24 uren urine
- V = volume 24 uren urine
- P = concentratie van creatinine in plasma

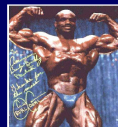
Normaalwaarde 100-120 mL/min, echter afhankelijk van leeftijd (bij ouderen lager)

## Wat bepaalt serum concentratie creatinine ?

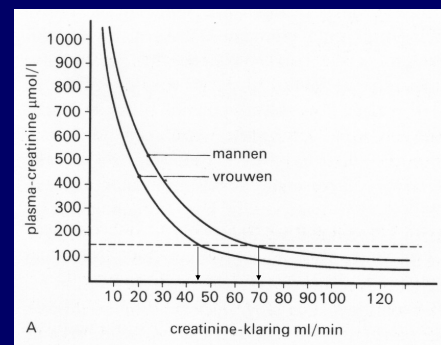
Creatinine is afbraakproduct van creatinefosfaat uit spierweefsel

Waarde serum creatinine daardoor afhankelijk van:

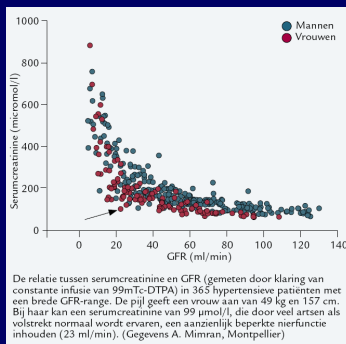
- ❖ “Nierfunctie”
- ❖ Spiermassa
- ❖ ((Hoeveelheid “spier” in voeding))



## Verband creatinine waarde en klaring



## Verband creatinine waarde en echte GFR



## Bepalen van nierfunctie

- ❖ **Indirecte maat: Hoogte van serum creatinine**
  - let op spiermassa
- ❖ **Indirecte maat: Hoogte van serum ureum**
  - Let op sterk afhankelijk van eiwitname
  - Wisselt sterk van dag tot dag
- ❖ **Directe, dus beste maat: bepalen creatinine klaring**
  - Omslachtig voor patiënt en sterk afhankelijk van kwaliteit 24 uren urine verzameling

## Schatting van nierfunctie

### Cockroft – Gault formule:

**Man**  $(140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht} / (0.81 \times \text{sCreatinine})$

**Vrouw**  $0.85 \times \text{man}$

### MDRD formule:

**Man**  $186 \times (\text{sCreatinine}/88.5)^{-1.154} \times \text{leeftijd in jr}^{-0.203}$

**Vrouw**  $0.74 \times \text{man}$

## Schatting van nierfunctie

	Cockroft	MDRD
Eenheid	mL/min	mL/min*1.73m <sup>2</sup>
Vergt stabiele nierfunctie	ja	ja
Geschikt bij extremen in spiermassa	nee	nee
Vraagt om recent gewicht	ja	nee
Invloed obesitas	ja	nee
Invloed leeftijd	onderschatting	nee
Geschikt voor kinderen	nee	nee

## Schatting van nierfunctie

- de 4-variabelen MDRD formule geeft een tamelijk nauwkeurige schatting voor GFR in het bereik van 15-60 ml/min
- Nodig: creatininebepaling laboratoria calibreren op deze bepaling
- Ook deze formule heeft een aantal beperkingen:
  - bij een afwijkende lichaamsbouw
  - leeftijd < 18 jaar
  - bepaald gebruik van medicamenten

## Nierfunctie Richtlijn 1

- Voor het schatten van de nierfunctie wordt geadviseerd de 4-variabelen MDRD formule te gebruiken

## Risicogroepen voor CNI

- Risicogroepen:
  - Bekende nierziekte/andere nieraandoening
  - Hypertensie
  - DM
  - HVZ
  - Systeemziekten zoals bv SLE

### NB

bij gezonden neemt de GFR bij een leeftijd vanaf ~45 jaar af. Gezonde mannen boven de 70 jaar kan stadium 3 worden gevonden

## Controle risicogroepen Richtlijn 2

- Bij pten met risicofactoren voor CNI dient minimaal 1x per jaar de nierfunctie te worden bepaald
- Bepalen van nierfunctie

1x per jaar meten MDRD en urine met dipstickmethode

Indien sprake lijkt van stadium 3 CNI en/of afwijkende urine dipstick lijkt bepalen van de creatklaring en proteinurie in 24-uurs urine geïndiceerd

## Gevolgen van CNI

Stadium 3	gestoorde Ca/fosfaathuishouding moehheid, beperkte conditie en verminderd algemeen welbevinden
Stadium 4	anemie en stoornissen zuurbasis
Stadium 5	GI-klachten ondervoeding
< 10 ml/min	overvulling pericarditis polyneuropathie slaapstoornissen

## Behandeldoelen CNI

- 1. voorkomen van verdere achteruitgang nierfunctie
- 2. voorkomen van late complicaties vooral cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

Voorkomen progressie nierinsufficiëntie en voorkomen cardiovasculaire complicaties:

dezelfde factoren spelen een rol

## Voorkomen van verdere achteruitgang nierfunctie

### Preventie progressie nierinsufficiëntie

- ✓ Behandeling van hoge bloeddruk
- ✓ Minimaliseren van proteinurie
- ✓ Stoppen met roken
- ✓ Hyperlipidemie
- ✓ Eiwitbeperkt dieet
- ✓ Verminderen overgewicht

### Preventie ontstaan additionele nierschade

- ✓ Dehydratie/ondervoeding
- ✓ Nefrotoxische medicatie
- ✓ Gebruik röntgencontrast

## Voorkomen late complicaties

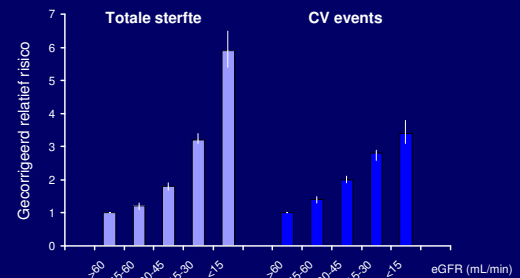
Preventie cardiovasculaire complicaties  
Preventie stoornissen Ca-fosfaathuishouding

- ✓ secundaire hyperparathyreoïdie
- ✓ extraosale calcificaties
- ✓ renale osteodystrofie

Preventie anemie

Preventie uremische klachten  
Behandeling symptomen zoals oedeem

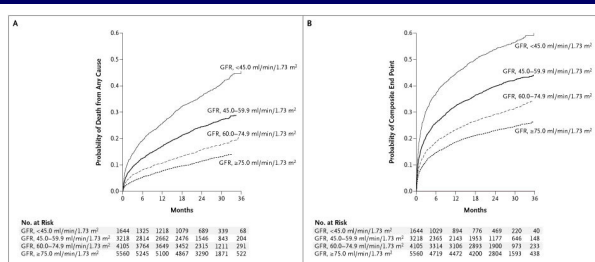
## Nierfunctie vs CV morbiditeit / mortaliteit De algemene populatie



Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, sociale status, hypertensie, dyslipidemie, diabetes, voorgeschiedenis HVZ, overige co-morbiditeit (waaronder RRT), serum albumine en proteinurie

Kaiser Permanente Studie, n=1.120.295 algemene populatie

## Nierfunctie vs CV morbiditeit / mortaliteit Post-myocardinfarct



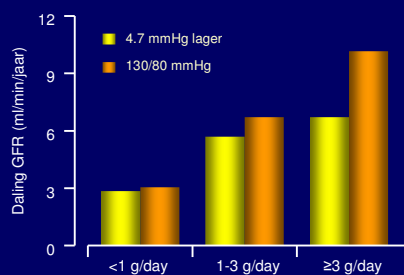
Anavekar et al. NEJM 2004;351:1285-95

## Behandeling van hoge bloeddruk

Hierbij drie vragen:

1. Wat is behandelingsdoel?
2. Welk medicament(en) en waarom?
3. Wat veroorzaakt de hoge bloeddruk?
  - Na<sup>+</sup>-retentie
  - activatie RAAS
  - overactiviteit sympathicussysteem

## Chronische nierinsufficiëntie Achteruitgang GFR en bloeddrukverlaging



Kilohr. N Engl J Med 1994;330:877  
Lazarus. Hypertension 1997;29:641

## Hypertensie

Hoe behandelen?

- |                     |  |
|---------------------|--|
| niet farmacologisch | Na <sup>+</sup> beperking 5 gr zout/dag<br>overgewicht<br>voorkomen overmatig alcoholgebruik<br>meer bewegen |
| farmacologisch      | geactiveerd RAAS bij CNI<br>ACE en/of ARB centrale plaats  |



## Hypertensie

- De initiële daling van nierfunctie gaat daarna gepaard met minder snelle achteruitgang nierfunctie
- Bij onvoldoende response combineren met thiazide
- Behandeling van bloeddruk bij CNJ leidt ook tot afname cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit

## Hypertensie Richtlijn 3

- 3.1 hypertensie die optreedt bij CNJ behandelen om progressie NI tegen te gaan en om het CV-risico te verminderen
- 3.2 streefwaarde RR  $\leq 130/85$  mmHg bij proteinurie  $< 0.5-1$  gram/24-uur en  $\leq 125/75$  mmHg bij proteinurie  $> 1$  gram/24 uur

## Albuminurie / proteinurie

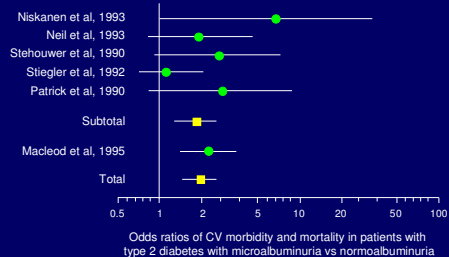
Definities gebaseerd op hoeveelheid albumine in urine

	Portie (mg/L)	24hr urine (mg/24h)
Normaal	0 - 20	0 - 30
Micro-albuminurie	20 - 200	30 - 300
Macro-albuminurie	$> 200$	$> 300$

## Waarom bepalen albuminurie van belang ?

- ❖ Teken van nierziekte: nier laat groot moleculaire stoffen door, hetgeen abnormaal is
- ❖ Micro-albuminurie / macro-albuminurie gaat vaak aan nierfunctie achteruitgang vooraf
- ❖ Mate van albuminurie /proteinurie voorspelt
  - snelheid van nierfunctieachteruitgang in toekomst
  - cardiovasculaire prognose

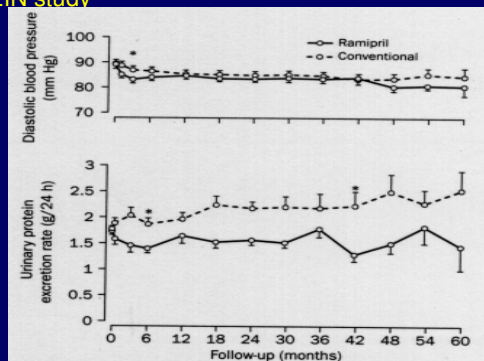
## Microalbuminurie geassocieerd met toename cardiovasculair risico - Diabetes mellitus 2 -



Dinneen SF, et al. *Arch Intern Med.* 1997;157:1413-1418.

## Proteinurie

### REIN study



Ruggenenti et al. *Lancet* 1998;354:359

## Progressie en proteinurie

- ✓ Combination ACE + All-antagonist

### Positive results

- Russo et al. Am J Kidney Dis 1999; 33:851-6: IgA
- Laverman Kidney Int 2002;62:1020-5: CKD
- Mogensen et al. BMJ 2000;321:440-4: DM 2 (CALM 1)

### Negative results

- Hebert et al. Am J Nephrol 1999;19:1-6: DM 2
- Agarwal. Kidney Int 2001;59:2282-9: CKD

## Progressie en proteinurie

### COOPERATE

- Double blind, randomized single center trial
- Creatinine 133-398  $\mu\text{mol/L}$   
Calculated GFR 20-70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>
- Maximum dose-finding trandolapril: 3 mg (n=301)

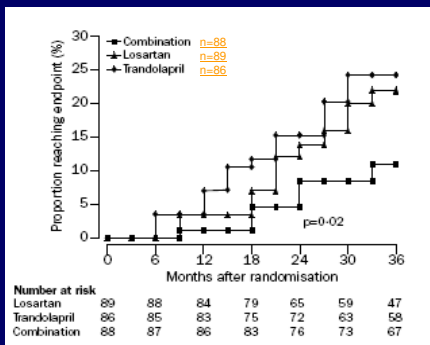
#### Randomization to:

- trandolapril + placebo
- losartan + placebo
- combination

Stopped after 3 year

Nakao et al. Lancet 2003;361:117-24

## Progressie en proteinurie COOPERATE



## Proteinurie Richtlijn 4

- 4.1: proteinurie > 1 gram/24-uur, dalen om progressie nierfunctieachteruitgang tegen te gaan
- 4.2: ACE of ARB zijn middel van eerste keus bij proteinurie > 1 gram/24-uur
- 4.3: wanneer met ACE of ARB de proteinurie niet < 1 gram daalt, als eerste diureticum toevoegen
- 4.4: behandeling met ACE of ARB dient zonodig te worden gecombineerd en/of opgehoogd tot de maximale dosering om proteinurie < 1 gram/24-uur te laten dalen
- 4.5: bij persisteren tijdens ACE en/of ARB dient behandeling uitgebreid te worden met een aldosteronantagonist om proteinurie te verminderen

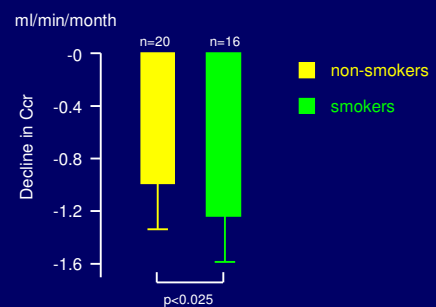
## Roken Richtlijn 5

- CNI en roken: stoppen!

zowel progressie nierinsufficiëntie als cardiovasculair risico



## The effect of smoking on the progression of renal failure in type 2 diabetic patients



## Overgewicht/adipositas Richtlijn 6

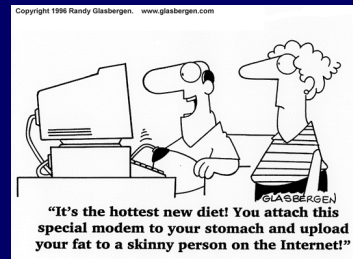
Adipositas: vergroot de kans op het ontwikkelen van CNI, ESRD en cardiovasculaire complicaties

- Advies: afvallen

Echter: studies waarin is aangetoond dat reductie overgewicht ook tot minder snelle achteruitgang van nierfunctie leidt ontbreken

Wel is aangetoond dat afvallen proteinurie vermindert tot 30%

## Advies: afvallen



## Hyperlipidemie/statine Richtlijn 7

- Pten met CNI stadium 3-5 dienen behandeld te worden met statine ter preventie cardiovasculaire complicaties, secundaire preventie

Echter: geen/zeer gering gunstig effect op beloop nierfunctie

## Lipidenverlaging en cardiovasculair risico

- **Care studie** Tonelli et al. Ann Intern Med 2003;139:98-104
  - ↳ Creatinineklaring <75 ml/min, na 5jr, pravastatine: Minder MI, cardiale dood en revascularisatie
- **Alert studie** Holdaas et al. Lancet 2003;361:2024-31
  - ↳ Nier Tx, serum creatinine 145 µmol/l, 5jr fluvastatine: Minder MI en cardiale dood
- **Heart protection study** Collins et al. Lancet 2003;361:2005-16
  - ↳ Serum creatinine 110-200 µmol/l, simvastatine: Cardiale protectie in CNI = niet-CNI

## Lipidenverlaging en progressie van CNI

- **1 meta analyse: gering effect** Friedl et al. Kidney Int 2001;59:260-9
- **3 cohort studies: gering – geen effect**
  - Care studie Tonelli et al. JASN 2003;14:1695-13
  - Alert studie Holdaas et al. Lancet 2003;361:2024-31
  - Heart protection study Collins et al. Lancet 2003;361:2005-16
- **1 gerandomiseerde studie:** Bianchi et al. Am J Kidney Dis 2003; 41:565-70

## Acetylsalicylzuur Richtlijn 8

- Bij pten met CNI stadium 4-5 wordt geadviseerd met acetylsalicylzuur te behandelen als secundaire preventie

Echter: over nut bij CNI slechts beperkte gegevens!  
Niet vaker grote bloedingscomplicatie dan pten zonder NI

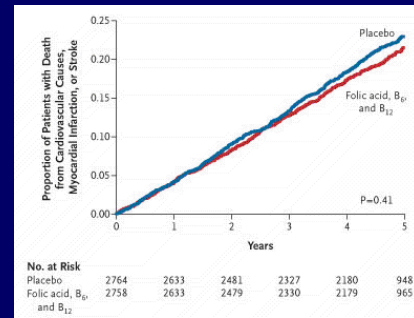


## Hyperhomocysteïnemie: cardiovasculaire complicaties

- Verhoogde homocysteïne spiegels bij CNI Chauveau, *Kidney Int* 1993; Wollesen, *Kidney Int* 1996
- Behandeling bij PD en HD: geen effect Van Guldener et al., *Nephrol Dial Transpl* 1996;13:106
- Behandeling cardiaal: geen effect

HOPE 2 (NEJM 2006;354:1567-77) en postinfarct (NEJM 2006;354:1578-88)

## Hyperhomocysteïnemie: cardiovasculaire complicaties



HOPE 2 - DM - NEJM 2006;354:1567-77

## Homocysteïne Richtlijn 9

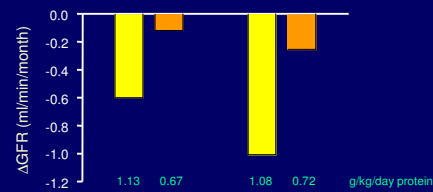
- Bij pten met CNI is er geen indicatie voor behandeling met homocysteïne verlagende therapie

Bijdragende waarde van hyperhomocysteïnemie aan cardiovasculaire morbiditeit lijkt niet noemenswaardig

ook stadium 4 en 5 en dialysepten leidt behandeling niet tot reductie cardiovasculaire complicaties

## Eiwitbeperkt dieet

### Protein restriction in IDDM



Follow-up 12-35 months  
Initial GFR 48 ml/min  
Proteinuria 3.7 g/day

Walker, *Lancet* 1989; 2: 1411  
Zeller, *NEJM* 1991; 324: 78

## Eiwitbeperking en progressie + preventie late complicaties

- geen studies eiwitbeperking tijdens ACE/ARB
- geen studies eiwitbeperking en cardiale uitkomst, maar:
  - ✓ vermindering eiwitinname leidt ook tot afname fosfaatbelasting cq verlaging serumfosfaatspiegel

Fritling PT Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc 1984;21:561-6  
Parrillo M et al. *Am J Clin Nutr* 1988;48:255-9  
Combe G, Aparicio M. *Kidney Int* 1994;46:1381-6

## Eiwitbeperkt dieet Richtlijn 10

- 10.1
  - Stadium 3-5 eiwitbeperkt 0.8 gr eiwit/kg ideaal gewicht ter preventie progressie NI
- 10.2
  - Eiwitbeperkt dieet onder begeleiding van dietist om zorg te dragen voor voldoende energie-intake en voorkomen ondervoeding
- 10.3
  - Eiwitbeperkt dieet vermindert fosfaatbelasting waardoor bij stadium 3-5 CNI de calciumfosfaat huishouding beter onder controle blijft

## Voorkom additionele nierschade Richtlijn 11

- 11.2 ondervulling/dehydratie voorkomen
- 11.3 nefrotoxische medicamenten
- 11.4 in stadium 3-5 CNi specifieke maatregelen bij indicatie voor gebruik van rontgencontrastmiddelen
  - diabetes met vaatlijden, M Kahler, volumedepletie en NSAIDs, klaring < 45 ml/min

## Anemie

Normochroom, normocytair, laag reticulocyten aantal

Bij klaring < 45 mL/min

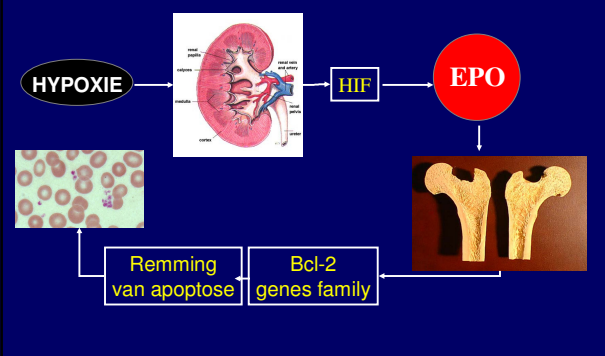
### Oorzaken:

- Verminderde productie van erythropoetine
- Gastro-intestinaal bloedverlies
- Verkorte levensduur van erythrocyten

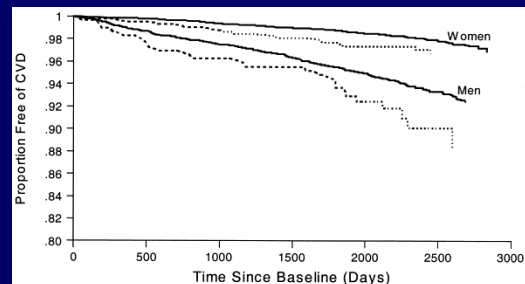
### Behandeling:

Erythropoetine sc en ijzerpreparaten.

## Hematopoietische effecten van EPO



## Anemie geassocieerd met toegenomen cardiovasculair risico



Kaplan-Meier survival analysis for cardiovascular disease (CVD) in men and women stratified by presence versus absence of anemia. Log-rank statistics were significant ( $p = 0.03$  for men and  $P = 0.04$  for women) for differences between anemic and nonanemic subjects. **Dotted line** = anemia, **solid line** = nonanemia.

## Renale anemie Richtlijn 12

- Bij pten met CNi en renale anemie moet een serum Hb 6.8-7.4 mmol/L worden nagestreefd

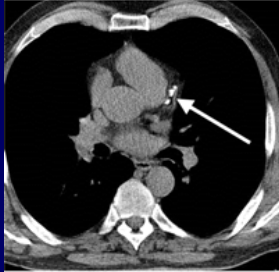
Risico myocardinfarct 2-5 maal verhoogd; toename hartfalen

Zorgdragen voor goede ijzersuppletie  
(transferrinesat > 0.2 en ferritine 100-500 ug/l)

## Calciumfosfaathuishouding

- Eerst stijgt PTH 60 ml/min
- Dan verminderde uitscheiding fosfaat 30 ml/min
- Dit leidt ook weer tot PTH productie
  - Renale botziekte en sterke toename cardiovasculair risico van pten met stadium 3 en hoger
  - Bij dialysepten met hoog fosfaat en PTH toegenomen mortaliteit; toename calcificaties coronairen

## coronaire calcificaties!



En: prevalentie klepverkalking bij HD-patiënten veel hoger dan bij niet-dialyse leeftijdgenoten.

Raggi P. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 332.

## Effecten van hoog PTH Cardiovasculair

- ✓ Hoog intracellulair calcium
  - systolische en diastolische dysfunctie
  - hypertensie
- ✓ Toegenomen fibrose en hypertrofie
  - systolische en diastolische dysfunctie
  - LVH
- ✓ Toegenomen vaat- en weefselcalcificaties
- ✓ Metabole effecten
  - toename lipidenstoornissen
  - toegenomen insulineresistentie

Rostand & DiIorio Kidney Int 1999;56:383-92

## Calciumfosfaathuishouding

- Behandeling:
  - Beperken fosfaatintake en fosfaatbinders bij de maaltijden
  - Indien serumcalcium laag, voorkeur calciumhoudende fosfaatbinders
  - Inname elementair calcium < 2000 mg/dag
  - Indien hoognormaal calcium niet-calciumhoudende fosfaatbinders
  - Bij stijging calcium > 2.54 advies vit D staken

### Controle:

Stadium 3            1x per jaar PTH  
Stadium 4            4x per jaar PTH

## Calciumfosfaathuishouding Richtlijn 13

- 13.1 Ter preventie van renale osteodystrofie en cardiovasculaire complicaties moet de calciumfosfaathuishouding goed gereguleerd worden
- 13.2 bij GFR<60 ml/min moeten pten actief vit D krijgen
- 13.3 streven serumfosfaat <1.49
- 13.4 streven serum calcium <2.54
- 13.5 ter voorkoming van extra-ossale calciumfosfaat neerslagen niet meer dan 2000mg elementair calcium per dag
  - NB PTH 1-3 normaalwaarde (adynamische botziekte)

## Elektrolytstoornissen Richtlijn 14

- 14.1 Elektrolytstoornissen moeten worden voorkomen ter preventie van cardiovasculaire complicaties
- 14.2 bij oedeemvorming een zoutbeperkt dieet en/of diuretica
- 14.3 voorkom hyperkaliaemie ter preventie van hartritmestoornissen
  - Vanaf stadium 4 lisdiuretica voorkeur
  - Bij kalium > 6 mmol/l zn orale kationenwisselaars

## Metabole acidose Richtlijn 15

- Ter preventie van eiwitkatabolisme door metabole acidose wordt geadviseerd bij serum bic < 18 orale suppletie te starten en te streven naar 20-22 mmol/L
  - nadelig effect op mineralisatie bot
- Eiwitbeperking vermindert acidose

## Gevolgen behandeling

progressie nierfalen – cardiovasculaire complicaties

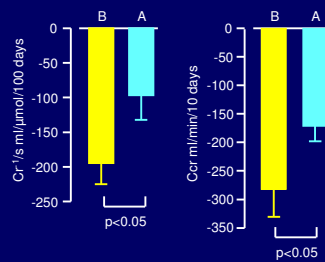
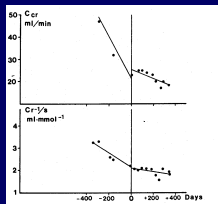


Behandeling van hypertensie	+	+
Verlagen proteinurie <1 g/dag	+	-
Behandelen CaPO <sub>4</sub> -stoornis	-	-/+
Behandeling anemie	-	+
Stoppen met roken	+	+
Behandeling lipidenstoornissen	-/+	+
Behandeling hyperhomocysteinemie	-	-

## Verwijzen/controle Richtlijn 16

- Verwijzen naar specialist met specifieke kennis van CNI of nefroloog
  - 16.1
    - Stadium 3 en leeftijd < 70 jaar laten zien en overleggen te volgen beleid
  - 16.2
    - Frequentie controle:
      - stadium 3 2-3x
      - Stadium 4 4x
      - Stadium 5 frequenter

## Het effect van frequente controles op nierfunctie



Bergström Clin Nephrol 1986;25:1-6

## Nefroloog Richtlijn 17

- Pten die in aanmerking komen voor dialyse moeten bij klaring < 30 ml/min gezien worden door nefroloog
  - op tijd starten
  - voorkomen uremische klachten
- predialysespreekuur
- Late verwijzingen meer complicaties/morbiditeit en sterfte

## Werkgroep KKcie NfN – herziening richtlijn CNI

Dr E. van Bommel  
 Dr C. Hagen  
 Dr K. Kaasjager  
 Prof. dr K. Leunissen  
 Dr W. Rensma  
 Prof. dr P. ter Wee  
 Prof. dr J. Wetzels

Unrestricted Grant: AMGEN

