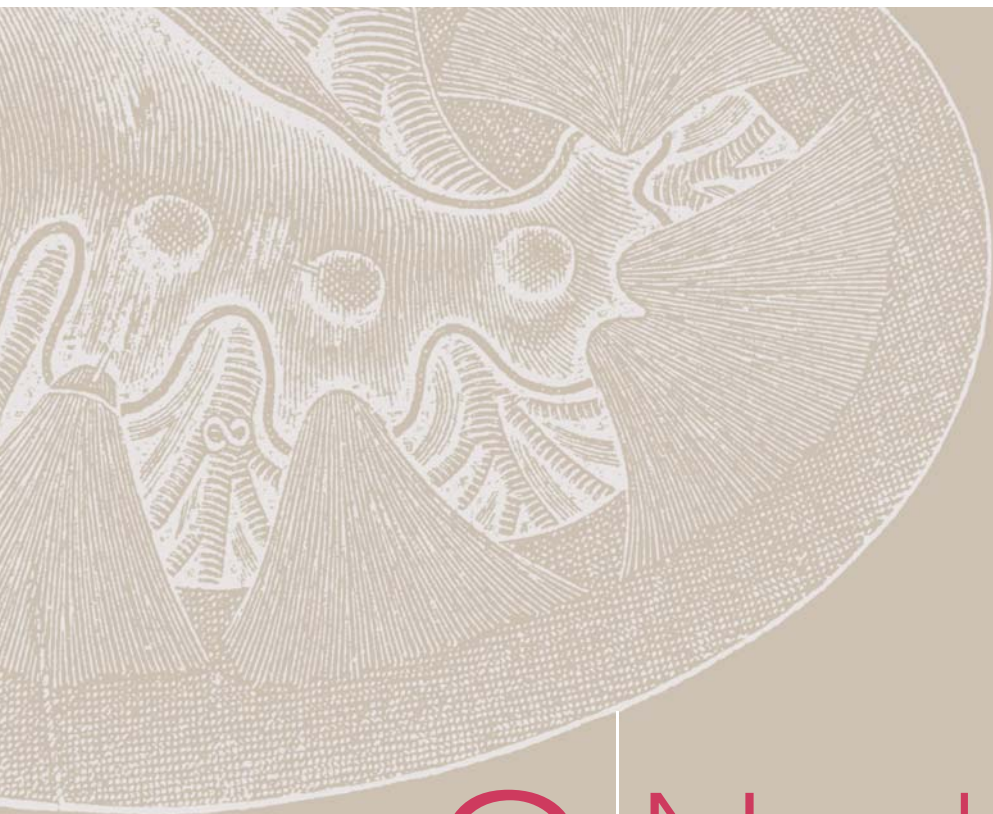




2

juli 2009

Nephrology

up-date

from science to clinical practice

in dit nummer

Richtlijn voor behandeling van patiënten met Chronische Nierschade (CNS)

Mw. Dr. H. A. H. Kaasjager

internist gespecialiseerd in intensive care en vasculaire geneeskunde

Ziekenhuis Rijnstate, Wagnerlaan 55, 6815 AD Arnhem



Deze service is mogelijk gemaakt door

AMGEN
Nefrologie



Inleiding

Recent werd de richtlijn voor behandeling van Chronische Nierschade (CNS) gepubliceerd (www.nefro.nl). De doelstelling van deze richtlijn is het geven van adviezen aan artsen uit de tweede lijn over de behandeling van patiënten met chronische nierschade en voor het tijdstip van verwijzen naar een nefroloog. Afstemming van de richtlijn preventie CNS heeft plaatsgevonden met de werkgroep die namens het NHG de 'Landelijke Transmurale Afspraak Chronische Nierschade' heeft opgesteld.

1. Achtergrond, definitie, prevalentie van chronische nierschade

Achtergrond

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

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

en om cardiovasculaire complicaties te voorkomen.

Als de nierfunctie duidelijk afgenomen is ($\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) treden vaak verstoringen van het milieu interieur op. De bijkomende late gevolgen en complicaties van chronische nierschade vormen een complex geheel en vereisen specifiek deskundigheid. Het komt verder nog regelmatig voor dat patiënten met chronische nierschade te laat voor behandeling worden verwezen naar een nefroloog dan wel een specialist met kennis van deze problematiek. Juist een vroegtijdige optimalisering van de behandeling van dergelijke patiënten kan tot vermindering van morbiditeit en mortaliteit leiden, wat ook na starten van de dialysebehandeling aantoonbaar blijft bestaan⁵⁻¹⁷.

Definities

Door het Amerikaans kwaliteitsinitiatief (KDOQI; Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative) worden nieraandoeningen in vijf stadia onderverdeeld. De indeling (Tabel 1) is gebaseerd op de herhaalde aanwezigheid van afwijkingen in de urine en de hoogte van de glomerulaire filtratie snelheid, geschat met de MDRD formule (Levey et al.¹⁸; zie verder). Door de Amerikanen wordt hierbij voor alle stadia gesproken

over 'chronic kidney disease' (CKD) ook al is er geen sprake van een nierziekte, maar wel nierschade zich bijvoorbeeld uitend door eiwitverlies met de urine, en ook al is de GFR niet gedaald¹⁹. Voorgesteld wordt om in analogie met de Amerikanen ook één uniforme naamgeving te introduceren en in het vervolg in Nederland te spreken over chronische nierschade (CNS) voor alle stadia, ook al is de GFR niet verlaagd. Van stadium 1 chronische nierschade wordt gesproken als er gedurende drie maanden of langer sprake is van persisterende microalbuminurie, proteinurie of afwijkingen in het urinesediment, maar met een $\text{GFR} > 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Van stadium 2 CNS is sprake bij ten minste drie maanden persisterende (micro-)albuminurie, proteinurie of persisterende afwijkingen in het urinesediment met een verminderde GFR van $89\text{--}60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Bij de stadia 3-5 CNS is het enige criterium de verminderde GFR waarbij in geval van stadium 5 wel gesproken wordt over preterminale nierinsufficiëntie als er nog niet gestart is met nierfunctievervangende therapie. Hoewel op dit moment veel discussie gaande is over deze KDOQI indeling²⁰⁻²², wordt in afwachting van een eventuele herziening, de huidige indeling gecontinueerd.

Prevalentie

Vanuit de Groningse PREVENT-studie²³ is de prevalentie van chronische nierschade in Nederland

bekend (Tabel 1). Deze prevalentie is vergelijkbaar met of zelfs wat hoger dan die in de Verenigde Staten waar de prevalentie van stadium 3 chronische nierschade 4,3% is²⁴.

2. Vaststellen van chronische nierschade

2.1.1. Beoordelen van de glomerulaire filtratiesnelheid

In de dagelijkse praktijk bedoelen we met "de nierfunctie" de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) als maat voor de hoeveelheid functionerend nierweefsel. In de dagelijkse praktijk werd voor de schatting van de GFR gebruik gemaakt van het serumcreatininegehalte. Dit is eenvoudig en goedkoop te bepalen. Creatinine is een afbraakproduct uit het spiermetabolisme. Het passeert ongehinderd de glomerulaire filter en wordt niet gereabsorbeerd in de niertubuli, maar wordt wel gedeeltelijk actief uitgescheiden door de proximale niertubuli.

De productie van creatinine is vrij constant en vooral afhankelijk van de spiermassa, die per patiënt varieert. Daarom is de productie afhankelijk van geslacht, leeftijd en lichaamsbouw. Hierdoor en door de relatieve toename van de tubulaire secretie van creatinine bij verslechterende nierfunctie is het verband tussen de GFR en het serumcreatininegehalte niet lineair. Bepaling van het serumcreatininegehalte geeft vaak een uitslag die door veel artsen "gevoels-

Tabel 1: Indeling van chronische nierschade (CNS)

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

matig" nog als normaal wordt beschouwd, terwijl de nierfunctie (=GFR) reeds fors afwijkend is. Aan het serumcreatininegehalte alleen is de mate van nierfunctieverlies dus niet altijd goed vast te stellen. Dit zal vooral het geval zijn bij oudere patiënten, vrouwen en patiënten met een afwijkende lichaamsbouw. Meten van de creatinineklaring met 24-uurs verzamelde urine geeft een betere inschatting van de nierfunctie. Deze meting vergt tijd voor een goede uitleg en een goede motivatie van de patiënt. Omdat er tubulaire secretie van creatinine is, zal de klaring gemeten met creatinine de werkelijke GFR bij personen met een normale nierfunctie met $\pm 15\%$ overschatten. Bij afname van de GFR wordt het verschil door de toenemende tubulaire secretie groter en zal de gemeten creatinineklaring dus de werkelijke GFR aanzienlijk overschatten (tot wel 50%). Praktische problemen bij het meten van de creatinineklaring met de 24-uurs verzamelde urine zijn het feit dat het door patiënten als belastend wordt ervaren en dat verzamelfouten aanleiding geven tot foutief (fors) afwijkende uitslagen. Een voordeel van het verzamelen van 24-uurs urine is dat proteïnurie kan worden gemeten en dat geschat kan worden wat de zout- en eiwitinname van patiënten is.

Recente richtlijnen adviseren gebruik te maken van formules om de nierfunctie te schatten. Van oudsher was hiervoor de formule van Cockcroft en Gault, al ontwikkeld in 1976²⁵, de meest gebruikte methode. Deze formule geeft een schatting van de creatinineklaring in ml/min en gaat uit van een normale lichaamsbouw (waarmee bedoeld wordt een normale verhouding tussen spiermassa en

gewicht). Bij overgewicht leidt toepassing tot overschatting van de creatinineklaring. Ook bij patiënten met een verlaagde spiermassa overschat de Cockcroft en Gault-formule de creatinineklaring. Gebruik bij ouderen leidt juist tot onderschatting. Ook gebruik van medicamenten die de tubulaire secretie van creatinine remmen, zal leiden tot onderschatting van de creatinineklaring. De belangrijkste beperking van deze formule is dat ze ontwikkeld is om de creatinineklaring te schatten en niet voor de schatting van de GFR.

Als nevenresultaat van de Amerikaanse 'Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) trial', een studie naar de effecten van eiwitbeperkt dieet en mate van bloeddrukbehandeling op het beloop van chronische nierschade, is een formule ontwikkeld die een meer nauwkeurige schatting van de GFR geeft¹⁸. In de oorspronkelijke MDRD formule wordt naast geslacht, leeftijd, ras en serumcreatininegehalte ook gebruik gemaakt van serum albumine- en ureumgehalte. Inmiddels is een eenvoudiger formule (de 4-variabelen MDRD formule*) ontwikkeld waarbij naast leeftijd en geslacht, alleen het serumcreatininegehalte wordt gebruikt²⁶. Deze formule geeft een schatting van de GFR in ml/min/1,73 m², en is tamelijk nauwkeurig in het bereik van 15-60 ml/min/1,73 m². Boven de 60 ml/min/1,73 m² is deze formule minder nauwkeurig. Deze formule wordt al toenemend gebruikt door laboratoria. Naar verwachting wordt in de loop van 2009 door de laboratoria een geschatte GFR gegeven op een gekalibreerd creatininegehalte, zodat deze GFR uitslagen tussen laboratoria goed vergelijkbaar zijn. Ook deze formule heeft een aantal beperkingen. De

MDRD formule is niet geschikt voor kinderen <18 jaar²⁷. De formule is vooral een juiste schatting voor waarden <60 ml/min/1,73 m². Boven deze waarde is de met deze formule geschatte GFR niet betrouwbaar. Ook moet bij de toepassing rekening worden gehouden met het feit dat deze formule alleen geldt voor personen met een min of meer normale lichaamsbouw. De MDRD formule overschat de GFR bij patiënten met ondergewicht, spieratrofie, amputaties etc. Bij bodybuilders daarentegen zal eerder sprake zijn van onderschatting. Belangrijk is verder dat deze formule is ontwikkeld op basis van het serumcreatininegehalte zoals dat werd bepaald in het MDRD laboratorium. Voor een juiste toepassing van de MDRD formule is het dus noodzakelijk om de creatininebepaling van de plaatselijke laboratoria te kalibreren op deze bepaling²⁸⁻³⁰.

2.1.2. Eiwitverlies met de urine

Naast een achteruitgang van de GFR kan chronische nierschade tot uiting komen door eiwitverlies met de urine. Bij patiënten met diabetes mellitus en hypertensie moet minimaal jaarlijks het voorkomen van micro-albuminurie worden onderzocht. Omdat verzameling van 24-uurs urine een relatief belastend onderzoek is, wordt geadviseerd de

albumine/creatinine ratio in ochtend urine te bepalen (Zie tabel 2 voor definities van normaalwaarden).

De uitslag van microalbumine/creatinine ratio kan fout-positief zijn bij menstruatie, koorts, een urineweginfectie, ontregelde diabetes mellitus, manifest hartfalen, zware lichamelijke of psychische inspanning, koude expositie en na epileptische insulten. Daarnaast varieert de albumine-uitscheiding in de urine gedurende de dag en van dag tot dag. Een eenmalige vaststelling van albuminurie is daarom onvoldoende betrouwbaar. Bij een uitslag van de albumine/creatinine-ratio die wijst op microalbuminurie moet dit worden bevestigd door een tweede bepaling binnen 3 maanden. Indien er ook hierbij sprake is van microalbuminurie is er sprake van 'persisterende microalbuminurie'. Bij macroalbuminurie is sprake van een totale eiwituitscheiding ≥ 500 mg/dag en spreken we van proteïnurie. Indien er sprake is van proteïnurie is altijd nadere analyse nodig.

2.1.3. Hematurie

Als derde uiting van chronische nierschade kan er sprake zijn van hematurie. Kwalitatieve urineteststroken kunnen een indicatie geven dat er sprake is van hematurie. In deze gevallen dient het bestaan van hematurie te worden bevestigd door

Tabel 2: Indeling abnormale urine albuminewaarden

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

* 4-punts MDRD met gekalibreerd creatinine:
 $eGFR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 175 \times (\text{plasma creatinineconcentratie (in } \mu\text{mol/l)}) \times 0,0113 - 1,154 \times (\text{leeftijd (in jaren)}) - 0,203 \times \text{factor}$
 factor: mannen = 1; vrouwen = 0,742; negroïde personen = 1,212



onderzoek van het urinesediment.³¹ Hiermee kan dan ook onderscheid worden gemaakt tussen glomerulaire en niet-glomerulaire hematurie. Bij herhaling bestaande hematurie kan op urologische en/of nefrologische problemen wijzen. Als er in geval van hematurie sprake is van monomorfe erythrocyturie dienen patiënten verwezen te worden naar de uroloog. Bij dysmorfe erythrocyturie in combinatie met eiwitverlies in de urine en/of hypertensie is verwijzing naar de nefroloog dan wel een specialist met specifieke kennis van chronische nierschade geïndiceerd.

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

Patiënten met een bekende nierziekte of andere nieraandoening, patiënten met bekende hart- en vaatziekten, patiënten met systeemziekten zoals SLE, patiënten met urologische problematiek zoals recidiverende pyelonefritis, anti-reflux operaties of nefrectomie, en patiënten met een positieve familieanamnese voor bepaalde nefrologische ziekten (zoals cystenieren) kunnen CNS ontwikkelen. Het risico op het ontstaan van

eindstadium nierfalen is vooral erg hoog als er naast een gedaalde GFR ook sprake is van proteïnurie^{33,34}. Verder laten data van recente studies³⁵⁻³⁷ zien dat het risico op een cardiovasculair complicatie veel sterker verhoogd is bij CNS patiënten met verhoogde albuminurie vergeleken met patiënten zonder verhoogde albuminurie.

Derhalve wordt voor deze patiënten geadviseerd om minimaal 1x per jaar de bloeddruk te meten en te controleren of er sprake is van nierschade door de GFR te schatten met de 4-variabelen MDRD formule én de urine te controleren op albumine en sedimentsafwijkingen.).

Opgemerkt dient te worden dat bij gezonde personen de nierfunctie (=GFR) bij een leeftijd vanaf ± 30 jaar begint af te nemen (Figuur 1). Uit deze figuur blijkt dat bij een belangrijk percentage van gezonde mannen en vrouwen boven de leeftijd van 70 jaar een GFR < 60 ml/min/1,73m² kan worden gevonden. Inmiddels is ook aangetoond dat het relatieve risico op cardiovasculaire mortaliteit bij ouderen pas toeneemt bij waarden van de GFR

onder 45-50 ml/min/1,73m²³⁹. Dit gegeven gecombineerd met de normaalwaardengrafiek heeft geleid tot aanpassing van de definitie van risicopatiënt op geleide van eGFR en leeftijd (zie verder, Tabel 4). Hierbij dient opgemerkt te worden dat dosering van medicamenten wel gebaseerd moet zijn op deze door veroudering veroorzaakte fysiologisch verlaagde GFR.

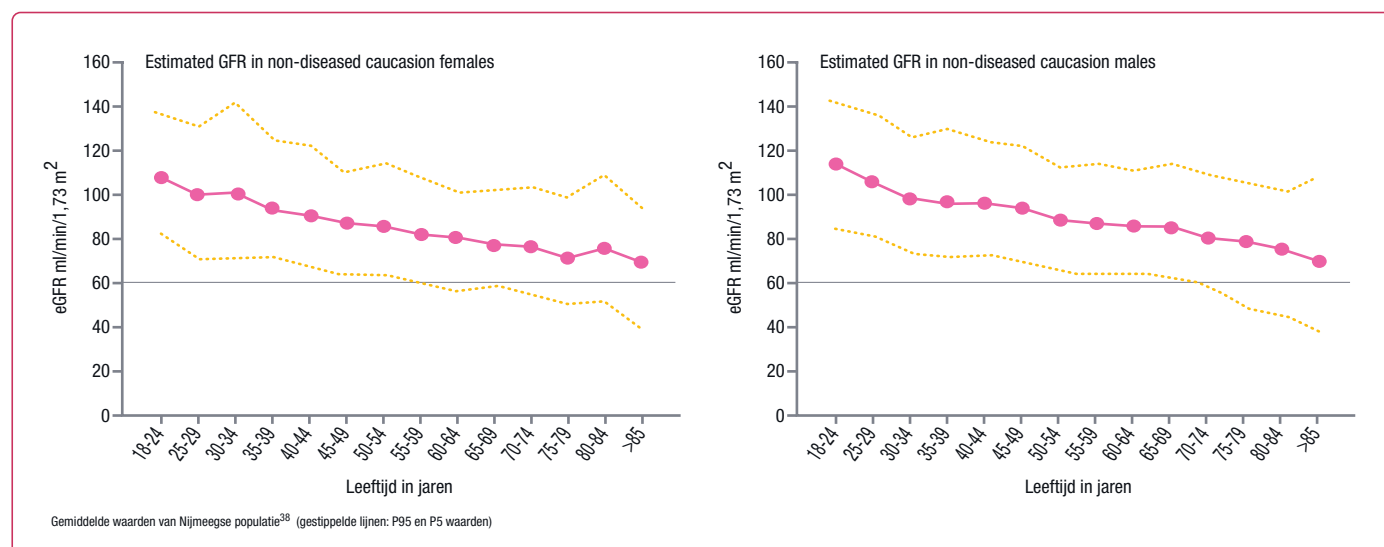
3. Gevolgen van chronische nierschade

Chronische nierschade kan aanleiding geven tot achteruitgang van de GFR, vooral wanneer sprake is van hypertensie en/of proteïnurie, en is een risicofactor voor cardiovasculaire complicaties. Wanneer de chronische nierschade toeneemt kunnen metabole tekortkomingen en verstoringen van het milieu interieur optreden. Metabole tekortkomingen zoals gestoorde calcium fosfaat huishouding, zoutretentie, hyperlipidemie, insuline resistentie en hyperuricemie ontstaan met name bij een eGFR < 45 ml/min/1.73m² en dragen

bij tot een slechtere prognose voor beloop nierfunctie en beloop hart-vaatziekten.

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

Figuur 1



stoornissen en mentale veranderingen.

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

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

Stadium 1 en 2 chronische nierschade kennen verschillende uitingsvormen. Indien er alleen sprake is van geïsoleerde microalbuminurie, behoeft geen behandeling te worden gestart. Microalbuminurie is wel een onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire complicaties bij zowel diabetespatiënten⁴² als niet-diabetespatiënten⁴³. Conform de CBO-NHG-richtlijn Cardiovasculair

Risicomanagement⁴⁴ is de aanwezigheid van microalbuminurie daarom een argument om bij een geschat verhoogd cardiovasculair risico (zie Tabel 4) de keuze te maken om primaire medicamenteuze therapie ter preventie van hart- en vaatziekten te starten met statines of antihypertensiva⁴⁴.

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

Proteïnurie voorspelt achteruitgang van nierfunctie, waarbij de nierfunctie sneller verslechtert als de proteïnurie hoger is. Ook geldt dat bij een zelfde mate van proteïnurie het absolute risico op progressie van nierschade hoger is als de GFR lager is⁴⁶⁻⁴⁸. Overigens is inmiddels ook duidelijk geworden dat proteïnurie de kans op het ontwikkelen van cardio-

vasculaire complicaties sterk vergroot⁴⁹⁻⁵¹. Geadviseerd wordt dan ook om in geval van proteïnurie altijd proteïnurie verlagende behandeling te starten met het doel verlies van nierfunctie te voorkomen en het cardiovasculaire risico te verlagen. Omdat het risico op progressief nierfunctieverlies bij ontbreken van diabetes mellitus of hypertensie bij patiënten met stadium 1 CNS laag is, kan overwogen worden proteïnurie verlagende behandeling pas te starten indien de proteïnurie >1 gram/24 uur is.

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

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

komen van diabetes of albuminurie. Op grond hiervan is gesteld dat op iedere leeftijd een eGFR <30 ml/min/1,73m² en bij een leeftijd <65 jaar een eGFR <60 ml/min/1,73m² geldt dat er sprake is van een verhoogd risico op nierfunctiever slechtering en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Verder wordt aangenomen dat voor *alle* leeftijden geldt dat patiënten met stadium 3-5 CNS en diabetes mellitus en/of macroalbuminurie/proteïnurie beschouwd moeten worden als patiënten met een sterk verhoogd risico op nierfunctiever slechtering en cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Tenslotte is in Tabel 4 na indeling in leeftijdscategorieën weergegeven of afhankelijk van eGFR en het wel of niet aanwezig zijn van *microalbuminurie* er sprake is van een verhoogd risico op cardiovasculaire complicaties, waarbij behandeling met de bedoeling om de cardiovasculaire complicaties te voorkomen moet worden gestart dan wel geïntensiveerd.⁵² In alle gevallen geldt dat bij de interpretatie van de tabel wordt uitgegaan van een adequate bloed-drukbehandeling. De behandeling

Tabel 3: Gevolgen van chronische nierschade stadium 3-5

Cardiovasculaire stoornissen	Hematologische stoornissen
1. Hypertensie	1. Anemie
2. Linkerventrikelhypertrofie	2. Verhoogde bloedingsneiging
3. Versnelde atherosclerose	3. Gestoorde afweer
4. (Diastolisch) hartfalen	
Metabole stoornissen	Neurologische stoornissen
1. Hyperlipidemie	1. Concentratiestoornissen
2. Insulineresistentie	2. Slaapstoornissen
3. Metabole acidose	3. Perifere neuropathie
4. Hyperurikemie	4. Encefalopathie
5. Hyperhomocysteinemie	5. Jeuk
Sexuele disfunctie	Gastroenterologische stoornissen
Gestoorte calcium-fosfaathuishouding	1. Verminderde eetlust
1. Renale osteodystrofie	2. Misselijkheid en braken
2. Extra-ossale calcificaties	3. Ondervoeding

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

3a - Patiënten zonder microalbuminurie				
	eGFR ml/min/1,73m ²			
Leeftijd	< 30	30 – 45	45 – 60	> 60
> 75 jaar	HR	-	-	-
65 - 75 jaar	HR	HR	-	-
< 65 jaar	HR	HR	HR	-
3b - Patiënten met microalbuminurie				
	eGFR ml/min/1,73m ²			
Leeftijd	< 30	30 – 45	45 – 60	> 60
> 75 jaar	HR	HR	-	-
65 - 75 jaar	HR	HR	HR	-
< 65 jaar	HR	HR	HR	-
HR: hoog risico; -: geen verhoogd risico				



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

In de richtlijn Chronische Nierschade (CNS) wordt elk behandeldoel apart besproken (zie ook Tabel 6). Een aantal van deze behandeldoelen zullen hier worden belicht.

Bloeddruk

Hypertensie leidt tot snellere verslechtering van de nierfunctie^{53,54} terwijl behandeling van hypertensie de progressie van nierschade vertraagt. Resultaten van recente studies tonen aan dat zelfs binnen normotensieve waarden een lagere bloeddruk gepaard gaat met een minder snelle achteruitgang van de nierfunctie dan een hogere⁵⁵⁻⁵⁸. Het beleid is er dan ook op gericht om een zo laag mogelijke bloeddruk te bereiken zonder dat de patiënt last heeft van bijwerkingen zoals orthostatische hypotensie. Het nut van goede bloeddrukbehandeling is zo groot, dat geadviseerd wordt om te starten met behandeling als bij herhaling de streefwaarde van 130/80 mmHg wordt overschreden^{55,58}. Hierbij dient opgemerkt te worden dat deze gegevens groepsgemiddel-

den zijn. Gegevens over de mate van bloeddrukdaling en uitkomst ontbreken zodat onduidelijk is of bij patiënten met erg hoge bloeddrukken deze bloeddrukwaarden ook nagestreefd kunnen of moeten worden, of dat dan bij gebruik van 3-4 antihypertensiva in adequate doseringen een bepaalde mate van bloeddrukdaling voldoende is om een vergelijkbaar effect te behalen. Verder dient opgemerkt te worden dat bij patiënten met coronairlijden of een sterk verhoogd risico hierop de diastolische bloeddruk niet onder de 70 mmHg moet worden gebracht, omdat dan bij deze patiënten het risico op cardiovasculaire complicaties weer toeneemt⁵⁹⁻⁶¹.

Niet-farmacologische behandeling.

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

Farmacologische behandeling.

Omdat een geactiveerd renine-angiotensine systeem bijdraagt aan

hypertensie bij patiënten met chronische nierschade, neemt blokkade van het renine-angiotensine systeem m.b.v. 'Angiotensin Converting Enzyme' (ACE)-remmers en/of angiotensine II receptor blokkers (ARB) een centrale plaats in bij de behandeling van hoge bloeddruk bij deze patiënten en zijn het de middelen van voorkeur in geval van proteïnurie. Hierbij dient opgemerkt te worden dat na starten van een ACE-remmer meestal een lichte daling van de creatinineklaring dan wel stijging van het serumcreatinine kan worden waargenomen.⁶⁹ Een sterke stijging van het serumcreatininegehalte wordt met name gezien bij patiënten met een significante dubbelzijdige nierarteriostenose. Daarom moet 3-5 dagen na starten van een ACE-remmer of ARB de nierfunctie en het serumkaliumgehalte worden gecontroleerd bij patiënten met atherosclerose omdat vooral bij hen een verhoogd risico op verslechtering van de creatinineklaring bestaat. Bij patiënten met chronische nierschade stadium 3-5 die niet bekend zijn met vaatlijden kan een stijging van 30% van het serumcreatininegehalte worden geaccepteerd⁷⁰.

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

Hoewel gerandomiseerde onderzoeken naar het effect van antihypertensieve behandeling op cardiovasculaire uitkomst ontbreken bij patiënten met chronische nierschade, laten secundaire analyses van een aantal

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

Voorkomen van verdere nierfunctie verslechtering

1. Preventie van progressie van nierschade

- behandeling hoge bloeddruk (RR <130/80 mmHg)
- reductie proteïnurie tot tenminste <1 gr/dag
- eiwitbeperkt dieet
- stoppen met roken
- verminderen overgewicht

2. Preventie van ontstaan van additionele nierschade

- voorkomen van dehydratie/ondervulling
- voorkomen van gebruik nefrotoxische medicatie (b.v. NSAID's)
- voorzichtig gebruik röntgencontrastmiddelen

Voorkomen van late complicaties

3. Preventie cardiovasculaire complicaties

4. Preventie van stoornissen calcium- fosfaathuishouding

- secundaire hyperparathyreoïdie
- extraossale calcificaties
- renale osteodystrofie

5. Preventie van anemie

6. Preventie van metabole acidose

7. Voorkomen uremische klachten

Behandeling van symptomen zoals oedeem

hypertensietrials duidelijk zien dat behandeling van hypertensie ook bij patiënten met chronische nierschade tot afname van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit leidt⁷⁴.

5.2. Proteïnurie

Proteïnurie is een onafhankelijke risicofactor voor progressie van nierschade⁷⁵. Aangetoond is dat bij patiënten met proteïnurie >1 gram/24 uur bloeddrukverlaging tot waarden onder de bovengenoemde waarde van $\leq 130/80$ mmHg tot minder snelle achteruitgang van de nierfunctie leidt^{54,57,76}. De combinatie van hypertensie en proteïnurie blijkt de belangrijkste prognostische factor voor snelle progressie naar terminale nierinsufficiëntie. Ook is aangetoond dat naarmate door ingestelde behandeling proteïnurie meer daalt de snelheid van achteruitgang van GFR beter wordt tegengegaan^{69,77}.

Bij eenzelfde mate van bloeddruk-daling hebben ACE-remmers en ARBs een sterkere antiproteïnurische werking dan andere antihypertensiva⁷⁸. Ook is aangetoond dat indien bij patiënten de proteïnurie erger is, het gunstige effect op het vertragen van de progressie van de nierschade door behandeling met een ACE-remmer groter is dan dat van andere antihypertensiva^{54,79,80}. Daarom dienen patiënten met proteïnurie behandeld te worden met een ACE-remmer (of een ARB) waarbij enerzijds gestreefd wordt naar een proteïnurie van tenminste <1 gram/dag^{57,72,81,82} en anderzijds naar een bloeddruk van <130/80 mmHg. Data uit sommige studies suggereren dat bij patiënten met proteïnurie >1 gram/dag een nog lagere bloeddruk beter is (<125/75 mmHg). Er is echter voor gekozen om zich te conformeren aan de streefwaarde <130/80 mmHg zoals die voor patiënten met chronische nierschade, of proteïnurie of diabetes mellitus

wordt aangehouden zowel door de Amerikaanse⁵⁵ als wel de Europese hypertensie richtlijnen⁵⁸. Wel moet er naar een zo laag mogelijke proteïnurie worden gestreefd (<0,5 gram/dag), waarbij de haalbaarheid hiervan individueel bepaald moet worden, bijvoorbeeld afhankelijk van de door de patiënt gebruikte hoeveelheid en dosis antihypertensiva. Indien behandeling met een ACE-remmer de proteïnurie onvoldoende doet dalen, dient als eerste een thiazidediureticum te worden toegevoegd. Dit omdat aangetoond is dat combinatie van een ACE-remmer met een thiazidediureticum het antiproteïnurische effect versterkt⁷¹. Daarbij kan nog opgemerkt worden dat aangetoond is dat bij een creatinineklaring <40 ml/min thiazidediuretica nog werkzaam zijn, hoewel daar soms hogere doseringen voor nodig zijn⁸³⁻⁸⁷. In een aantal studies is aangetoond dat bij ophogen van de dosis ACE-remmer of ARB ont koppeling van het antihypertensieve en antiproteïnurische effect optreedt. Dit betekent dat bij hogere doseringen van deze middelen de bloeddruk nauwelijks verder wordt verlaagd, maar de proteïnurie nog wel verder afneemt⁸⁶. Derhalve moeten deze middelen tot de maximaal toegestane dosering worden opgehoogd als de proteïnurie onvoldoende daalt. Recent is weliswaar aangetoond dat combinatie van ACE-remmers en ARBs tot verdere verlaging van de proteïnurie kan leiden, terwijl het risico op hyperkaliëmie gering is⁸⁷. Hoewel in een Japanse studie⁸⁸ is aangetoond dat een dergelijke combinatietherapie ook tot minder snelle achteruitgang van de nierfunctie leidt dan bij afzonderlijke toediening van deze middelen, is in een recent ingezonden brief⁸⁹ zoveel statistische inconsistentie van deze studie aangetoond dat geadviseerd wordt de data van deze studie te negeren tot dat meer informatie aangaande de

studiedata is verstrekt. De ONTARGET-studie⁹⁰ heeft bovendien getoond dat combinatietherapie van een ARB en een ACE-remmer weliswaar tot de grootste verlaging van proteïnurie leidde, maar dat de achteruitgang van de nierfunctie en het aantal patiënten wat in dialyse moest worden genomen, groter was dan in de groepen die met de ARB of de ACE-remmer alleen werden behandeld. Waarschijnlijk werd dit mede veroorzaakt door een lagere bloeddruk in de met combinatietherapie behandelde patiënten. De langzaamste achteruitgang van de GFR werd gezien in de groep die alleen met een ACE-remmer werden behandeld. Omdat in deze studie grote patiënt aantallen werden behandeld, lijkt het raadzaam terughoudend te zijn met combinatietherapie van een ACE-remmer en een ARB. Temeer daar in deze studie tevens werd aangetoond dat er bij combinatietherapie van ACE-remmer en een ARB geen verschil was in cardiovasculaire uitkomst vergeleken met wanneer beide middelen afzonderlijk werden gegeven, maar wel gepaard ging met meer bijwerkingen⁹¹. In een aantal studies bij patiënten met diabetische nefropathie maar ook bij niet-diabetische patiënten met chronische nierschade is aangetoond dat het toevoegen van een aldosteronantagonist aan een behandelregime met ACE-remmers en/of ARBs naast een verdere verlaging van de bloeddruk ook een verdere afname geeft van proteïnurie⁹²⁻⁹⁹. Verder leidde toevoegen van spironolacton aan ACE-remming ook tot aanwijzingen voor cardioprotectie bij hypertensieve type 2 diabetische patiënten⁹³. In het algemeen leidt behandeling met een aldosteronantagonist tot een lichte stijging van het serumkaliumgehalte en in een deel van de patiënten moet de behandeling worden gestaakt vanwege hyperkaliëmie⁹²⁻⁹⁹.

5.3. Anemie

Hoewel bij de meerderheid van patiënten met chronische nierschade anemie optreedt als gevolg van erythropoëtinedeficiëntie, moeten andere oorzaken van anemie worden uitgesloten. Anemie leidt tot een geringere kwaliteit van leven. Recent werd bovendien aangetoond dat in patiënten met chronische nierschade en anemie het risico om opgenomen te worden met een acuut myocardiinfarct 2-5 maal verhoogd is en dat ook het risico op hartfalen is toegenomen¹⁰⁰.

Behandeling van renale anemie vindt plaats met subcutane toediening van erythropoetine stimulerende agents (ESA's: epoëtine- α , epoëtine- β of darbepoetin alfa). Daarbij moet zorg worden gedragen voor een goede ijzersuppletie (transferrinesaturatie >0,20 en serumferritine 100-500 $\mu\text{g/l}$). Om late complicaties van anemie te voorkomen, moet een Hb van >6,8 mmol/l worden nagestreefd. Recent werd aangetoond dat bij patiënten met stadium 3 en 4 chronische nierschade normalisatie van het hemoglobinegehalte door behandeling met ESA's niet tot afname van cardiovasculaire complicaties leidde¹⁰¹ of zelfs tot een toename daarvan¹⁰². Dit was eerder ook al gevonden bij diabetische hemodialysepatiënten¹⁰³. Derhalve kan dan ook het advies, zoals vermeld wordt in de Amerikaanse en Europese richtlijnen^{104,105}, gehandhaafd blijven om het Hb niet boven de 7,4 mmol/l te laten stijgen tijdens behandeling met erythropoësestimulerende middelen en te streven naar een Hb van 6,8-7,4 mmol/l, waarbij met de huidige beschikbare middelen toedieningregimes met subcutane injecties van eens per 2-4 weken mogelijk zijn.



5.4. Calcium, fosfaat en parathormoon

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

hydroxy vitamine D₃ in 1,25-dihydroxy vitamine D₃ verminderd hetgeen via afname van actief vitamine D₃ ook bijdraagt aan de stijging van het PTH.

In het verleden werden de verstoringen van de calciumfosfaathuishouding en de secundaire hyperparathyreoïdie vooral in relatie gezien tot renale botziekte die bij lang bestaan van deze afwijkingen kan ontstaan^{106;107}. Heden ten dage worden de verstoring van de calciumfosfaathuishouding en de hyperparathyreoïdie ook ten dele verantwoordelijk gehouden voor de sterke toename van het cardiovasculaire risico van patiënten met chronische nierschade stadium 3 en hoger. Een tekort aan actief vitamine D₃ is geassocieerd met toename van intracellulair fosfaat in gladde spiercellen en zo met botvorming in de vaatwand¹⁰⁸.

Verder is gebleken dat bij patiënten met chronische nierschade al bij een serumfosfaatgehalte >1,2 mmol/l de mortaliteit toeneemt en dat bij multivariaat analyse bleek dat bij iedere 0,3 mmol/l stijging van het serumfosfaatgehalte het risico op overlijden met 23% toenam¹⁰⁹. Ook is gevonden dat er een positieve correlatie bestaat tussen serumfosfaatgehalte en angiografisch aangetoond atherosclerotisch coronariaalijden¹¹⁰. Recent werd zelfs aangetoond dat de cardiovasculaire mortaliteit al hoger is bij personen met een hoognormaal fosfaat in vergelijking met een laagnormaal fosfaat¹¹¹. Verder blijkt bij 70-80% van de patiënten met CNS stadium 3-4 een verlaagd 25-OH vitamine D₃ te bestaan¹¹². Daarbij zijn in de algemene populatie¹⁹⁷ en bij patiënten met atherosclerotisch hartlijden^{114;115} verlaagde 25-OH vitamine D₃ en 1,25-dihydroxy vitamine D₃ geassocieerd met een hogere cardiovasculaire mortaliteit die na suppletie met vitamine D₃ lager is¹¹⁶. Suppletie met ergocalciferol (vitamine D₂) leidt

bij patiënten met CNS stadium 3-4 tot daling van het serum PTH gehalte^{117;118}, en ook tot daling van de cardiovasculaire mortaliteit¹¹⁹. Het is dan ook aannemelijk dat optimalisatie van de calciumfosfaathuishouding en van de vitamine D₃- en parathormoonspiegels tot verlaging van de cardiovasculaire complicaties van patiënten met chronische nierschade kan bijdragen. Uit toekomstig onderzoek kan blijken dat substitutie met (actief) vitamine D₃ nuttig is ter reductie van het cardiovasculaire risico via andere effecten dan die via de calciumfosfaathuishouding. Doel van de behandeling is het fosfaat en calcium binnen normale grenzen te houden: calcium 2,1-2,4 mmol/l (en lager dan 2,54 mmol/l; waarbij het calciumgehalte gecorrigeerd moet worden in geval van een verlaagd serum albuminegehalte: per 10 g/l albumine verlaging moet 0,2 mmol/l bij gemeten calciumwaarde worden opgeteld), fosfaat <1,49 mmol/l¹²⁰. Dit laatste juist om te voorkomen dat er adynamische botziekte ontstaat, waarbij het parathormoon heel laag is, omdat hierbij verminderde botbuffering optreedt met daarbij kans op toegenomen afzetting van calcium en fosfaat in de bloedvaten en weke delen. Om het serumfosfaat binnen de doelwaarden te houden bestaat de behandeling uit het beperken van de fosfaatintake (d.w.z. eiwitbeperking in het dieet) en het toedienen van fosfaatbinders met de maaltijden. Indien het serum fosfaat hoog is en het serumcalcium laag is, dienen bij voorkeur calciumhoudende fosfaatbinders te worden gegeven (bv. calciumcarbonaat 3 dd 500 mg vlak voor de maaltijden of calciumacetaat 3x daags 250 mg bij de maaltijden), waarbij in de hernieuwde Amerikaanse richtlijnen geadviseerd wordt de inname van de totale hoeveelheid elementair calcium niet >2000 mg/dag te laten zijn¹²⁰. Indien er naast een hoog fos-

faat een hoognormaal serumcalcium is, hebben niet-calciumhoudende fosfaatbinders de voorkeur (sevelamer en/of lantaancarbonaat). In geval van stijging van het serumcalciumgehalte >2,54 mmol/l wordt nu geadviseerd toediening van actieve vormen van vitamine D te staken. Omdat stijging van het PTH al vanaf stadium 3 chronische nierschade kan optreden, wordt bij deze patiënten geadviseerd het PTH 1x per jaar te controleren en bij patiënten met stadium 4 chronische nierschade 1x per 3 maanden¹⁹. De streefwaarden voor intact PTH zijn voor stadium 3 CNS < 7.7, voor stadium 4 CNS 7,7 – 12,1 pmol/l en voor stadium 5 16,5 – 33 pmol/l¹²⁰. Omdat de prevalentie van 25-OH vitamine D₃ zo hoog is, kan bij PTH-waarden boven de streefwaarde eerst behandeling met vitamine D₃ (b.v. colecalfiferol drank FNA 50.000 IU per week gedurende 3 maanden, daarna 50.000 IU per maand of devaron® 400 IE 1 á 2 per dag) worden gestart. Indien hierna het PTH boven de streefwaarde blijft dient ter preventie van secundaire hyperparathyreoïdie vervolgens suppletie met actief vitamine D₃ (alfacalcidol of rocaltrol) te worden toegevoegd, op voorwaarde dat de calcium- en fosfaatspiegels binnen de norm liggen¹²¹. In eerste instantie volstaat bijvoorbeeld 0,25 µg alfacalcidol eenmaal daags per os, wat kan worden opgehoogd bij hypocalciëmie en/of stijging van het PTH tot 2x boven de normaalwaarde.

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

6.1. Patiënten met stadium 3 chronische nierschade

Zoals eerder vermeld gaat bij het ouder worden de nierfunctie achteruit (Figuur 1). In de studie van O'Hare et al¹²² is aangetoond dat boven 65 jaar het relatieve risico om te overlijden bij stadium 3 CNS maar met een eGFR >50 ml/min/1,73 m² niet is verhoogd en dat dit ook niet het geval is bij patiënten >85 jaar met een eGFR >40 ml/min/1,73 m². Het lijkt dus reëel om in de overweging of patiënten door te verwijzen dit leeftijdsafhankelijke verminderen van de overlijdensrisico mee te nemen, maar ook het eventueel aan- of afwezig zijn van eiwitverlies met de urine. Derhalve wordt geadviseerd patiënten <65 jaar met een eGFR <60 ml/min/1,73 m² te verwijzen naar de nefroloog dan wel een specialist met specifieke kennis van chronische nierschade. Bij patiënten >65 jaar met stadium 3 CNS moeten bloeddruk, Hb, bloedsuiker, serum-K, -Ca, -PO₄, -albumine, urinesediment en proteïnurie worden bepaald. Indien alle bevindingen normaal zijn, volstaat daarna regelmatige controle van bloeddruk en 1 maal per jaar controle van eGFR, glucose en kwalitatief onderzoek van de urine met teststroken. Is bij deze patiënten echter sprake van hoge bloeddruk of diabetes mellitus, dan dienen deze patiënten volgens de geldende richtlijnen te worden behandeld. Verwijzing naar nefroloog of specialist met specifieke kennis van chronische nierschade wordt bij deze patiënten zonnodig geadviseerd bij ontstaan van proteïnurie, metabole stoornis of een verslechtering van de eGFR >3 ml/min/1,73 m² per jaar, tenzij er sprake is van een korte levensverwachting en/of beperkende

comorbiditeit (bv. dementie), dan wel patiënten niet voor nierfunctievervangende therapie in aanmerking willen komen.

Aangetoond is dat regelmatige controle van patiënten met chronische nierschade op zichzelf al tot minder snelle verslechtering van de nierfunctie leidt¹²³. Daarom wordt geadviseerd patiënten <65 jaar met stadium 3 CNS 2-3 maal per jaar te controleren. Naast de bloeddruk dient bij laboratoriumonderzoek Hb, serumkalium, -calcium, -fosfaat, -albumine, -creatinine en eGFR, urinesediment en totaal eiwit in urine (minimaal 1x per jaar m.b.v. verzamelde 24-uurs urine) bepaald te worden en jaarlijks het parathormoon (PTH).

6.2. Patiënten met stadium 4 en 5 chronische nierschade

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

Uit een aantal onderzoeken is gebleken dat van patiënten, bij wie kort (<90 dagen) na verwijzing naar een dialysecentrum gestart moet worden met nierfunctievervangende therapie, de morbiditeit en sterfte hoger zijn dan van patiënten die in een vroeger stadium worden verwezen¹²⁻¹⁷. Late verwijzing is geassocieerd met meerdere problemen. Vaak hebben de patiënten meer uremische klachten^{5,6,124}. De mate van anemie is doorgaans groter en de bloeddruk slechter gereguleerd¹²⁴, waardoor

meer linkerventrikelf hypertrofie is ontstaan, wat een onafhankelijke risicofactor voor cardiale morbiditeit en sterfte is. Ook de calciumfosfaathuishouding is in deze gevallen minder goed gereguleerd en daardoor het PTH hoger. Een verhoogd PTH leidt tot toegenomen cardiovasculaire pathologie en draagt bij aan de cardiovasculaire oversterfte van dialysepatiënten¹²⁵. Voorts is bij patiënten die laat verwezen worden de metabole acidose ernstiger¹²⁴, wat een bijdragende factor is voor de ondervoeding die bij deze patiënten ook vaak aanwezig is. Ondervoeding is geassocieerd met verhoogde morbiditeit en sterfte. Op deze waarnemingen stoelt het advies om patiënten met een eGFR <30 ml/min (Stadium 4 nierschade) voor verdere behandeling te verwijzen naar een nefroloog, tenzij zij niet in aanmerking (willen) komen vanwege een korte levensverwachting (<3-6 maanden) of comorbiditeit (bv. dementie). Op grond van de Groningse PREVEND gegevens¹²⁵ kan worden geschat dat het in Nederland om ±12.000 patiënten gaat, waarbij dit aantal bij de verwachte vergrijzing waarschijnlijk zal toenemen.

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

biedt de gelegenheid om de patiënt goed voor te lichten en om de methode van nierfunctievervangende therapie te kiezen en daarmee te starten voordat uremische klachten ontstaan

7. Implementatie

Met de Landelijke Transmurale Afspraak Chronische Nierschade in het vooruitzicht wordt implementatie van deze richtlijnen de volgende stap op weg naar kwaliteitsverbetering in de zorg. Daarvoor is het nodig om de richtlijn bekendheid te geven door scholing met oa als doel regionale afspraken te maken. Ook is van belang logistieke trajecten vorm te geven en te ondersteunen. In het kader van chronisch diseasesmanagement lijken vooral de richtlijnen cq zorgstandaarden diabetes mellitus en cardiovasculair risicomanagement voor een belangrijk deel samen te vallen met de richtlijn chronische nierschade. Voor de praktijk zou dit kunnen betekenen dat gespecialiseerd verpleegkundigen werkzaam op deze gebieden ook aandacht (leren) schenken aan nierschade.



Tabel 6: (de nummering refereert naar de subnummering van de tekst waar de toelichting op de behandeldoelen wordt gegeven in de richtlijn preventie van Chronische Nierschade-CNS-)

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

Richtlijn 5.1.2 CNS stadium 3-5: De streefwaarde en behandeldrempel voor de bloeddruk is <130/80 mmHg

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

Richtlijn 5.2.2 CNS stadium 3-5: ACE-remmers of All-receptor blokkers zijn middel van eerste keuze bij proteinurie >1 gr/24 uur

Richtlijn 5.2.3 CNS stadium 3-5: Wanneer bij behandeling met een ACE-remmer of ARB de proteinurie niet < 1 gr/24 uur daalt, dient als eerste een thiazidediureticum te worden toegevoegd

Richtlijn 5.2.4 CNS stadium 3-5: Combinatietherapie van een ACE-remmer met een ARB dient terughoudend te worden toegepast

Richtlijn 5.2.5 CNS stadium 3-5: Bij persisterende proteinurie > 1,0 gr/24 uur tijdens behandeling met ACE-remmers of All-receptor blokkers in combinatie met een thiazidediureticum, dient behandeling te worden uitgebreid met een aldosteronantagonist om de proteinurie te verminderen tenzij er hyperkaliëmie >5,5 mmol/L bestaat

Richtlijn 5.3: Patiënten met chronische nierschade die roken moet dringend worden geadviseerd te stoppen met roken om progressie van nierschade tegen te gaan en om het cardiovasculaire risico te beperken

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

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

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

Richtlijn 5.7 CNS stadium 3-5: Bij patiënten met chronische nierschade is er geen indicatie voor behandeling met homocysteïneverlagende therapie

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

Richtlijn 5.8.2 CNS stadium 3-5: Een eiwitbeperkt dieet dient onder begeleiding van een diëtist te worden gehouden om zorg te dragen voor voldoende

energie-intake en het voorkomen van ondervoeding

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

Richtlijn 5.9.1 CNS stadium 3-5: Bij patiënten met chronische nierschade dient additionele nierschade te worden voorkomen

Richtlijn 5.9.2 CNS stadium 3-5: Ondervulling en dehydratie moeten worden voorkomen

Richtlijn 5.9.3 CNS stadium 3-5: Nefrotoxische medicamenten moeten zo mogelijk worden vermeden

Richtlijn 5.9.4 CNS stadium 3-5: Zo mogelijk moeten specifieke maatregelen worden genomen bij gebruik van röntgencontrastmiddelen

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

Richtlijn 5.10 CNS stadium 3-5: Bij patiënten met chronische nierschade en renale anemie moet een serum hemoglobinegehalte van 6,8 – 7,4 mmol/l worden nagestreefd

Richtlijn 5.11.1 CNS stadium 3-5: Ter preventie van renale osteodystrofie en cardiovasculaire complicaties moet de calciumfosfaathuishouding goed worden gereguleerd

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

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

Richtlijn 5.11.4 CNS stadium 3-5: Ter voorkoming van extra-ossale calcium-fosfaatneerslagen dient niet meer dan 2000 mg elementair calcium per dag te worden gegeven

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

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

Richtlijn 5.12.2: Bij oedeemvorming dienen een zoutbeperkt dieet en/of diuretica gegeven te worden

Richtlijn 5.12.3 CNS stadium 3-5: Hyperkaliëmie moet worden voorkomen ter preventie van hartritmestoornissen

Richtlijn 5.13: Ter preventie van eiwitkatabolisme door metabole acidose wordt geadviseerd bij een serum bicarbonaatgehalte <18 mmol/l orale suppletie met natriumbicarbonaat te starten en te streven naar een veneus serum bicarbonaatgehalte van 20-22 mmol/l

Medicamentaanpassingen

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

Medicament	eGFR	Effect	Advies of alternatief
Analgetica			
NSAID's	<30	Acute nierschade	Geef zo mogelijk paracetamol en vermijd NSAID's, indien toch noodzakelijk dan alleen kortdurend geven en ten minste voorafgaand aan en week na start nierfunctie controleren
Tramadol	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen ivm verlenging halfwaardetijd	Verlaag doseerfrequentie bij een gewoon preparaat tot maximaal 2-3x per dag, geef maximaal 200 mg per dag van tramadol met geregleerde afgifte
Morfine	<50	Cumulatie van actieve metaboliet morfine-6-glucuronide	Doseer zoals gebruikelijk op geleide van effect en bijwerkingen, lagere dosering kan nodig zijn. Omzetten naar fentanyl kan ook, dan is dosisaanpassing niet nodig: zie FTR-Pijnbestrijding.
Middelen bij infectieziekten			
Clarithromycine	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Halveer normale dosis en handhaaf normaal dosisinterval
Amoxicilline (/clavulaanzuur)	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Doseringsinterval verlengen tot 12 uur, dus geef 2 dd standaarddosis of kies indien mogelijk ander antibioticum
Tetracycline	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Geef als onderhoudsdosering 250 mg 1x per dag
Nitrofurantoin/ trimethoprim	<50	Door cumulatieve kans op toxische neuropathie	Nitrofurantoin is gecontraïndiceerd; alternatief trimethoprim (de eerste 3 dagen normale dosering en daarna halve dosering of dosering op geleide van de bloedspiegel)
Ciprofloxacin	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Bij eenmalige dosis is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening de halve dosis.
Norfloxacin	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Kies ander antibioticum omdat risico bestaat dat de spiegel niet hoog genoeg wordt.
Ofloxacin	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Bij eenmalige dosis is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening bij 30-50 ml/min: 50% en bij 10-30 ml/min: 25% van de normale dosering
Co-trimoxazol	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosis halveren of doseringsinterval verdubbelen of kies voor ander antibioticum
Fluconazol	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Bij eenmalige toediening is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening normale startdosis en halveer onderhoudsdosering
Aciclovir	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Pas alleen de hoge dosering die wordt gebruikt bij herpes zoster aan: 800 mg 3x per dag
Famciclovir	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Geef bij 30-50 ml/min de normale dosis 1dd, halveer bij 10-30 ml/min de normale dosis 1 dd
Valaciclovir	<80	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosis verlagen, afhankelijk van klaring en de indicatie vlg schema fabrikant (zie bijsluiter)
Bloedsuikerverlagende middelen			
Metformine	<50	Door cumulatieve kans op lactatacidose	Bij 30-50 ml/min: startdosering verlagen tot 2 dd 500 mg; bij < 30 ml/min: contraïndicatie
Sulfonylureum- derivaten	<50	Door stapeling toename van kans op ernstige hypoglycemie	Geldt niet voor tolbutamide. Bij < 50 ml/min startdosering halveren of omzetten naar tolbutamide of insuline
Tractus circulatorius			
Atenolol	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Zet om naar metoprolol of halveer de normale dosering
Bisoprolol	<30	De uitscheiding neemt in geringe mate af	Halveer de normale dosering en geef maximaal 10 mg/dag.
Nebivolol	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosering op geleide van de bijwerkingen.
RAS-remmers	<30/50	Verhoogde kans op bijwerkingen, afhankelijk van de stof	Dosisaanpassing kan nodig zijn afhankelijk van de stof. Tot 10 ml/min geen aanpassing nodig bij fosinopril en Angiotensine-II-Antagonisten (met uitzondering van olmesartan)
Sotalol	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosisverlagen en doseerinterval verdubbelen, bij 10-50 ml/min max 160 mg/dag, bij 10-30 ml/min max 80 mg/dag
Thiazidediuretica	<50	Bij < 30 ml/min is monotherapie met thiazide onvoldoende werkzaam, kan dan wel in combinatie met een lisdiureticum	Bij 30-50 ml/min pas dosering aan start met 12,5 mg hydrochloorthiazide 1 dd, zonodig verhogen op geleide van effect; vaak is een hogere dosering dan normaal nodig
Amiloride	<50	Hyperkaliëmie; bij 10-30 ml/min is amiloride gecontraïndiceerd	Controleer regelmatig de kaliumspiegel
Triamtereen		Hyperkaliëmie; bij 10-30 ml/min is triamtereen gecontraïndiceerd	Geef 50% van de normale dosering, controleer regelmatig de kaliumspiegel
Furosemide/ bumetanide	<30	Bumetanide heeft een betere biologische beschikbaarheid dan furosemide	Start met normale dosering, verhoog zo nodig dosering op geleide van effect; max. 1000 mg furosemide en 10 mg bumetanide per dag;
Spironolacton	<50	Hyperkaliëmie	Controleer 2 keer per jaar de kaliumspiegel
Digoxine	<50	Toxiciteit (misselijkheid, braken, visus verstoring, delier) en ritmestoornissen.	Bij 10-50 ml/min halveer de oplaaddosering. Initieële onderhoudsdosering na opladen: 0,125 mg/dag. Pas de dosering daarna aan op geleide van het klinische beeld.
Tractus digestivus			
H2-antagonisten	<30	Verhoogde kans op psychische en psychomotorische bijwerkingen	Vanwege het farmacodynamische effect heeft, indien mogelijk, verlagen van de doseringsfrequentie naar 1x per dag de voorkeur boven halveren van de dosis, geef de helft van normale dagdosering.
Metoclopramide	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Geef zo mogelijk domperidon of halveer de normale dosering
Antihistaminica			
(Levo)cetirizine/ fexofenadine/terfenadine	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Halveer de normale dosering of wijzig in (des)loratadine
Middelen bij jicht			
Allopurinol	<80	Verhoogde kans op toxische bijwerkingen	Pas de onderhoudsdagdosering aan: bij 50-80 ml/min: 300 mg/dag; bij 30-50 ml/min: 200 mg/dag; bij 10-30 ml/min: 100 mg/dag.
Benzbromaron	<30	Verhoogde kans op uraatnephrolithiasis of uraatnephropathie en verminderde werking	Geef geen benzbromaron bij <30 ml/min
Colchicine	<50	Verhoogde kans op toxische bijwerkingen	Verlaag de dagdosering tot maximaal 0,5 mg per dag
Psychofarmaca			
Risperidon	<50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Halveer de normale aanvangsdosering en doseer op geleide van effect en bijwerkingen
Midazolam	<30	Verhoogde kans op bijwerkingen, wees alert op cumulatieve	Midazolam wordt net als anders gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. Controleer zo nodig spiegels, ook van metabolieten, bij langdurig gebruik
Lithiumzouten	<50	Verhoogde kans op toxische bijwerkingen (kleine therapeutische breedte)	Vervang lithium indien mogelijk door anti-epilepticum (lamotrigine, carbamazepine, valproïnezuur) en/of een atypisch antipsychoticum. Halveer, als dat niet mogelijk is, de normale dosering. Pas vlg vigerende richtlijnen dosering aan op geleide van spiegelbepaling.



Referenties

1. Stengel B, Billon S, Van Dijk PC et al. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1824-1833
2. Gansevoort RT, van der HB, Stegeman CA et al. Trends in the incidence of treated end-stage renal failure in The Netherlands: hope for the future? *Kidney Int Suppl* 2004; S7-10
3. Van Dijk PC, Jager KJ, Stengel B, Gronhagen-Riska C, Feest TG, Briggs JD. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991-2000). *Kidney Int* 2005; 67: 1489-1499
4. Foley RN, Collins AJ. End-stage renal disease in the United States: an update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2644-2648
5. Innes A, Rowe PA, Burden RP, Morgan AG. Early deaths on renal replacement therapy: the need for early nephrological referral. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 467-471
6. Jungers P, Zingraff J, Albouze G et al. Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1089-1093
7. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2417-2420
8. Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman EA. Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrologist. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 841-845
9. Ellis PA, Reddy V, Bari N, Cairns HS. Late referral of end-stage renal failure. *QJM* 1998; 91: 727-732
10. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R et al. Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1281-1286
11. Churchill DN. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 899-906
12. Levin A. Consequences of late referral on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 Suppl 3: 8-13
13. Cass A, Cunningham J, Arnold PC, Snelling P, Wang Z, Hoy W. Delayed referral to a nephrologist: outcomes among patients who survive at least one year on dialysis. *Med J Aust* 2002; 177: 135-138
14. Roderick P, Jones C, Drey N et al. Late referral for end-stage renal disease: a region-wide survey in the south west of England. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1252-1259
15. Stoves J, Bartlett CN, Newstead CG. Specialist follow up of patients before end stage renal failure and its relationship to survival on dialysis. *Postgrad Med J* 2001; 77: 586-588
16. Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briancon S. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie de l'Insuffisance REnale chronique terminale en Lorraine (EPI-REL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 474-485
17. Frimat L, Loos-Ayav C, Panescu V, Cordebar N, Briancon S, Kessler M. Early referral to a nephrologist is associated with better outcomes in type 2 diabetes patients with end-stage renal disease. *Diabetes Metab* 2004; 30: 67-74
18. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-470
19. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-266
20. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2038-2047
21. Glasscock RJ, Winearls C. An epidemic of chronic kidney disease: fact or fiction? *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1117-1121
22. Bauer C, Melamed ML, Hostetter TH. Staging of chronic kidney disease: time for a course correction. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 844-846
23. de Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker, and a new target for therapy. *Kidney Int Suppl* 2005; S25-S29
24. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1-12
25. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41
26. Levey AS, Coresh J, Greene T et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247-254
27. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, Paillard M, Houillier P. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-773
28. Coresh J, Eknoyan G, Levey AS. Estimating the prevalence of low glomerular filtration rate requires attention to the creatinine assay calibration. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2811-2812
29. Coresh J, Astor BC, McQuillan G et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 920-929
30. Myers GL, Miller WG, Coresh J et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: a report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. *Clin Chem* 2006; 52: 5-18
31. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003; 348: 2330-2338
32. Iseki K, Kinjo K, Iseki C, Takishita S. Relationship between predicted creatinine clearance and proteinuria and the risk of developing ESRD in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 806-814
34. Ishani A, Grandits GA, Grimm RH et al. Association of single measurements of dipstick proteinuria, estimated glomerular filtration rate, and hematocrit with 25-year incidence of end-stage renal disease in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1444-1452
35. Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, de Jong PE, Gansevoort RT. Extended prognostic value of urinary albumin

- excretion for cardiovascular events. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1785-1791
36. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *BMJ* 2006; 332: 1426
 37. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG et al. Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate: associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1386-1392
 38. Wetzels JF, Kiemeny LA, Swinkels DW, Willems HL, den HM. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. *Kidney Int* 2007; 72: 632-637
 39. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 846-853
 40. Ishimura E, Nishizawa Y, Inaba M et al. Serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D, 24,25-dihydroxyvitamin D, and 25-hydroxyvitamin D in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1019-1027
 41. Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007; 71: 31-38
 42. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-1418
 43. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-678
 44. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. www.cbo.nl/product/richtlijnen. 2006.
 45. Mancia G, De BG, Dominiczak A et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1751-1762
 46. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844-850
 47. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int* 2007; 71: 159-166
 48. Obermayr RP, Temml C, Knechtelsdorfer M et al. Predictors of new-onset decline in kidney function in a general middle-european population. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1265-1273
 49. Ordonez JD, Hiatt RA, Killebrew EJ, Fireman BH. The increased risk of coronary heart disease associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1993; 44: 638-642
 50. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426
 51. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-927
 52. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305
 53. Whelton PK, He J, Perneger TV, Klag MJ. Kidney damage in 'benign' essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997; 6: 177-183
 54. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 123: 754-762
 55. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572
 56. Bilous R. Blood pressure control in type 2 diabetes--what does the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) tell us? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2562-2564
 57. Klahr S, Levey AS, Beck GJ et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 877-884
 58. Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 783-795
 59. Boutitie F, Gueyffier F, Pocock S, Fagard R, Boissel JP. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. *Ann Intern Med* 2002; 136: 438-448
 60. Fagard RH, Staessen JA, Thijs L et al. On-treatment diastolic blood pressure and prognosis in systolic hypertension. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1884-1891
 61. Messerli FH, Mancia G, Conti CR et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144: 884-893
 62. Verhave JC, Hillege HL, Burgerhof JG et al. Sodium intake affects urinary albumin excretion especially in overweight subjects. *J Intern Med* 2004; 256: 324-330
 63. Krikken JA, Lely AT, Bakker SJ, Navis G. The effect of a shift in sodium intake on renal hemodynamics is determined by body mass index in healthy young men. *Kidney Int* 2007; 71: 260-265
 64. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Dietary sodium intake and incidence of congestive heart failure in overweight US men and women: first National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1619-1624
 65. Tuomilehto J, Jousilahti P, Rastenyte D et al. Urinary sodium excretion and cardiovascular mortality in Finland: a prospective study. *Lancet* 2001; 357: 848-851
 66. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to



- Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 3-10
67. Melander O, von WF, Frandsen E et al. Moderate salt restriction effectively lowers blood pressure and degree of salt sensitivity is related to baseline concentration of renin and N-terminal atrial natriuretic peptide in plasma. *J Hypertens* 2007; 25: 619-627
68. Cook NR, Cutler JA, Obarzanek E et al. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ* 2007; 334: 885
69. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int* 1997; 51: 793-797
70. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000; 160: 685-693
71. Buter H, Hemmelder MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1682-1685
72. van der Kleij FG, Schmidt A, Navis GJ et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and short-term renal response to ACE inhibition: role of sodium status. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: S23-S26
73. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of Dietary Sodium and Hydrochlorothiazide on the Antiproteinuric Efficacy of Losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008;
74. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 846-853
75. Navis G, Faber HJ, de Zeeuw D, de Jong PE. ACE inhibitors and the kidney. A risk-benefit assessment. *Drug Saf* 1996; 15: 200-211
76. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. "Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia" (GISEN). *Kidney Int* 1998; 53: 1209-1216
77. Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. Short-term antiproteinuric response to antihypertensive treatment predicts long-term GFR decline in patients with non-diabetic renal disease. *Kidney Int Suppl* 1994; 45: S174-S178
78. Ruggenenti P, Perna A, Loriga G et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-946
79. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1963-1974
80. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857-1863
81. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, Gaspari F, Benini R, Remuzzi G. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). *Ramipril Efficacy in Nephropathy. Lancet* 1998; 352: 1252-1256
82. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Ann Intern Med* 1997; 127: 337-345
83. Fliser D, Schroter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int* 1994; 46: 482-488
84. Dussol B, Moussi-Frances J, Morange S, Somma-Delpero C, Mundler O, Berland Y. A randomized trial of furosemide vs hydrochlorothiazide in patients with chronic renal failure and hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 349-353
85. Knauf H, Mutschler E. Diuretic effectiveness of hydrochlorothiazide and furosemide alone and in combination in chronic renal failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995; 26: 394-400
86. Gansevoort RT, de Zeeuw D, Shahinfar S, Redfield A, de Jong PE. Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J Hypertens Suppl* 1994; 12: S37-S42
87. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 8-20
88. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-124
89. Kunz R, Wolbers M, Glass T, Mann JF. The COOPERATE trial: a letter of concern. *Lancet* 2008; 371: 1575-1576
90. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547-553
91. Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559
92. Epstein M, Williams GH, Weinberger M et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 940-951
93. Ogawa S, Takeuchi K, Mori T, Nako K, Ito S. Spironolactone further reduces urinary albumin excretion and plasma B-type natriuretic peptide levels in hypertensive type II diabetes treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 477-479
94. Rachmani R, Slavachevsky I, Amit M et al. The effect of spironolactone, cilazapril and their combination on albuminuria in patients with hypertension and diabetic

- nephropathy is independent of blood pressure reduction: a randomized controlled study. *Diabet Med* 2004; 21: 471-475
95. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003; 41: 64-68
 96. Sato A, Hayashi K, Saruta T. Antiproteinuric effects of mineralocorticoid receptor blockade in patients with chronic renal disease. *Am J Hypertens* 2005; 18: 44-49
 97. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens* 2006; 24: 2285-2292
 98. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006; 70: 2116-2123
 99. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 256-262
 100. Walker AM, Schneider G, Yeaw J, Nordstrom B, Robbins S, Pettitt D. Anemia as a predictor of cardiovascular events in patients with elevated serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2293-2298
 101. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2071-2084
 102. Singh AK, Szczech L, Tang KL et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355: 2085-2098
 103. Besarab A, Bolton WK, Browne JK et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998; 339: 584-590
 104. Locatelli F, Aljama P, Barany P et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 Suppl 2: ii1-47
 105. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: S11-145
 106. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 1084-1093
 107. Sanchez CP, Goodman WG, Salusky IB. Prevention of renal osteodystrophy in predialysis patients. *Am J Med Sci* 1999; 317: 398-404
 108. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int* 2006; 69: 33-43
 109. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 520-528
 110. Narang R, Ridout D, Nonis C, Kooner JS. Serum calcium, phosphorus and albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1997; 60: 73-79
 111. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2005; 112: 2627-2633
 112. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL et al. Prevalence of calcitriol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1026-1033
 113. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-511
 114. Pilz S, Marz W, Wellnitz B et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3927-3935
 115. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1340-1349
 116. Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1730-1737
 117. Al-Aly Z, Qazi RA, Gonzalez EA, Zeringue A, Martin KJ. Changes in serum 25-hydroxyvitamin D and plasma intact PTH levels following treatment with ergocalciferol in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 59-68
 118. Zisman AL, Hristova M, Ho LT, Sprague SM. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2007; 27: 36-43
 119. Kovesdy CP, Ahmadzadeh S, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. *Arch Intern Med* 2008; 168: 397-403
 120. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-201
 121. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310: 358-363
 122. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 846-853
 123. Bergstrom J, Alvestrand A, Bucht H, Gutierrez A. Progression of chronic renal failure in man is retarded with more frequent clinical follow-ups and better blood pressure control. *Clin Nephrol* 1986; 25: 1-6
 124. Eadington DW. Delayed referral for dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2124-2126
 125. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383-392

