

Richtlijnen voor behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie, Predialyse richtlijnen

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat in een individueel geval deze aanbevelingen niet van toepassing zijn. Het is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts te beoordelen of de richtlijn in de praktijk toepasbaar is. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van een goede zorg voor de patiënt, van een richtlijn moet worden afgeweken.

Samenvatting Richtlijnen voor behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie, predialyse richtlijnen

Vertragen verslechtering nierfunctie

Behandelen Bloeddruk en proteïnurie	doel: $\leq 130/85$ $\leq 125/75$ i.g.v. proteïnurie >1 g/dag R/ i.g.v. diabetes mellitus of proteïnurie >1 g/dag 1e keus ACE-remmer + diureticum, alternatief All antagonist
Stoppen met roken	
Overwegen eiwitbeperking	0,6 – 0,8 g/kg lichaamsgewicht cave ondervoeding
Overwegen behandelen hyperlipidemie	

Voorkómen van extra nierschade

Voorkomen dehydratie en nefrotoxische medicatie In geval van Röntgencontrast	stoppen diuretica, ACE-remmers, NSAID's hydratie met NaCl 0,9%, 1 ml/kg/uur van 12 uur voor – 12 uur na het onderzoek + R/ Acetylcysteïne 2 x 600 mg per os
---	--

Behandelen gevolgen van nierinsufficiëntie/Preventie late complicaties

Anemie	doel: Hb 6,8-7,4 mmol/l / Ht 33-36% R/ ijzersuppletie, serumferritine ≥ 100 $\mu\text{g/l}$ Epoëtine- β of darbepoëtine sc.
Stoornissen calcium en fosfaat	doel: serum calcium 2,4-2,6 mmol/l serum fosfaat $<1,5$ -1,8 mmol/l PTH 1-3 x normaalwaarde R/ fosfaatbeperking, en (calciumhoudende) fosfaatbinder 3 dd Alphacalcidol 0,25 $\mu\text{g/dag}$

Behandelen van cardiovasculaire risicofactoren

Hypertensie, diabetes mellitus, roken,
 hyperlipidemie, hyperparathyreoïdie,
 (hyperhomocysteinemie)

Behandelen symptomen nierfalen

Uremie	eiwitbeperking 0,6 g/kg/dag
Natrium- en vochtretentie	natriumbeperring tot 2000 mg (86 mmol), lisdiureticum (evt in combinatie met thiazide- diureticum) en zonodig vochtintake beperken
of Natriumverlies en dehydratie	extra natrium en extra vocht
Kaliumretentie	kaliumbeperking tot 2000-2400 mg (52-62 mmol) R/ kationenwisselaars bij $K^+ \geq 6$ mmol/l
Metabole acidose	serum bicarbonaat ≥ 22 mmol/l handhaven R/ natriumbicarbonaat 3 dd $\frac{1}{2}$ -2 g

Wanneer GFR < 30 ml/min

Controle tenminste 1 x /3 maanden: Nierfunctie Voedingstoestand Bloeddruk Hb, Ht, calcium, fosfaat, bicarbonaat, kalium PTH (1 x /6 maanden), lipiden (1 x /6 maanden)
Voorbereiden nierfunctievervangende therapie Keuze van therapie: HD of PD Aanleg dialyseshunt of PD catheter Hepatitis B vaccinatie
Voorbereiden niertransplantatie

Starten dialyse

GFR <12 ml/min Ccr <18 ml/min	geen uremische symptomen of ondervoeding	controle 1 x per maand vervolgen
GFR <12 ml/min Ccr <18 ml/min	uremische verschijnselen en/of ondervoeding	start dialyse
GFR < 6 ml/min Ccr < 9 ml/min		start dialyse

INLEIDING

De behandeling van patiënten met een chronische nierinsufficiëntie omvat vele aspecten en vereist specifieke deskundigheid. Het komt te vaak voor dat patiënten met een chronische nierinsufficiëntie in een zeer laat stadium voor behandeling worden verwezen naar een nefroloog en nefrologisch centrum. Een vroeg ingezette behandeling kan de prognose wat betreft nieroverleving, morbiditeit en mortaliteit verbeteren [1-11]. Om de aandacht voor de aspecten die van belang zijn bij een chronische nierinsufficiëntie te bevorderen, is separaat een richtlijn verschenen voor internisten 'Behandeling van patiënten met chronische nierinsufficiëntie'.

De voorliggende richtlijn behandelt daarnaast de aspecten van chronische nierinsufficiëntie die vooral in de predialysefase aan de orde zijn. Patiënten met een chronische nierinsufficiëntie met een GFR dalend onder 30 ml/min moeten in een nefrologisch centrum behandeld en gecontroleerd worden.

Het beoordelen van de nierfunctie

Voor het nauwkeurig beoordelen van een slechte nierfunctie, waar het beleid van afhankelijk is, moet de nierfunctie worden bepaald d.m.v. schatting van de GFR.

De kreatinineklaring volgens Cockcroft-Gault [12] en de reciproke kreatinine bepaling zijn geen betrouwbare maat voor de nierfunctie bij een GFR < 30 ml/min. Met de kreatinineklaring wordt de GFR altijd overschat doordat tubulaire kreatininesecretie de waarde beïnvloedt. Bovendien is de variatie in uitslag van de kreatinineklaring tamelijk groot. De geadviseerde methode om een schatting van de GFR te maken, gecorrigeerd voor een lichaamsoppervlak van 1,73 m², is het nemen van het gemiddelde van ureum en kreatinine klaring [13]

GFR = het gemiddelde van ureum- en kreatinineklaring
--

De onderstaande MDRD vergelijking is een andere methode om de GFR te schatten [14], door de Modification of Diet in Renal Disease study group ontwikkeld en gevalideerd bij een grote groep patiënten met chronische nierinsufficiëntie.

$\text{GFR} = 170 \times [\text{Pcr } \mu\text{mol/l} / 88,4]^{-0,999} \times [\text{leeftijd}]^{-0,176} \times [0,762 \text{ indien vrouw}] \times [1,180 \text{ indien zwart}] \times [\text{serum ureum mmol/l} \times 2,8]^{-0,170} \times [\text{alb g/l} / 10]^{+0,318}$
--

Het voordeel van deze formule is dat alleen gebruik wordt gemaakt van serumwaarden en demografische en klinische gegevens, niet van urinebepalingen. De plaats die deze methode in de praktijk zal krijgen is nog niet duidelijk. De formule is niet getest bij patiënten met extreme albuminewaarden. De bruikbaarheid van de methode in deze subgroep is dus niet vastgesteld.

De behandeling van chronische nierinsufficiëntie [15,16]

Bij de behandeling van patiënten met een chronische nierinsufficiëntie worden meerdere doelen nagestreefd:

1. Het vertragen van verdere verslechtering van de nierfunctie.
2. Het voorkómen van extra nierschade door andere factoren
3. Het behandelen van de gevolgen van nierinsufficiëntie/ Preventie van late complicaties van nierinsufficiëntie.
4. Het beïnvloeden van cardiovasculaire risicofactoren.
5. Het behandelen van de symptomen van nierfalen.
6. Controle van de preterminale nierinsufficiënte patiënt
7. Het voorbereiden op nierfunctievervangende behandeling.
8. Eventueel het voorbereiden op niertransplantatie.
9. Het tijdig starten van dialyse.

1. Het vertragen van verdere verslechtering van de nierfunctie

Factoren die kunnen worden beïnvloed met de intentie de snelheid van achteruitgang van nierfunctie te vertragen.

- **Bloeddruk en Proteïnurie.** Hypertensie leidt tot snellere verslechtering van de nierfunctie [17,18]. Behandeling van hypertensie vertraagt de progressie van nierinsufficiëntie. De vraag is relevant welke bloeddrukwaarden moeten worden bereikt. Op grond van resultaten van recente studies kan worden gesteld dat zelfs binnen normotensieve waarden een lagere bloeddruk gepaard gaat met een minder snelle achteruitgang van nierfunctie dan een hogere [19-21]. Het beleid moet er dan ook op zijn gericht een zo laag mogelijke bloeddruk te bereiken zonder dat de patiënt last heeft van bijwerkingen zoals orthostatische hypotensie. De streefwaarde is $\leq 130/85$ mmHg mits er geen proteïnurie is [19].

Proteïnurie is een onafhankelijke risicofactor voor de progressie van nierinsufficiëntie [22]. De combinatie van hypertensie en proteïnurie is de belangrijkste prognostische factor voor snelle progressie naar ESRD (End Stage Renal Disease). Hoe meer proteïnurie, des te groter is het gunstige effect van goede bloeddrukregulatie op de progressie van de nierinsufficiëntie [18]. Voor patiënten met een proteïnurie van >1 gr/dag moet gestreefd worden naar een bloeddruk van $\leq 125/75$ mmHg [19]. ACE-remmers en A II-antagonisten hebben het grootste vermogen proteïne-excretie in urine te verminderen [23,24]. Juist voor patiënten met proteïnurie is het van belang de hypertensie te behandelen met een ACE-remmer [18,25,26] of A II-antagonist [24,27]

Niet-farmacologische behandeling van hypertensie bestaat uit

Natriumbeperving van 2000 mg (= 5 gr zout) per dag. Daarnaast dient aandacht te worden besteed aan eventueel overgewicht en eventueel overmatig alcoholgebruik. Deze maatregelen zijn doorgaans bij patiënten met een nierinsufficiëntie ontoereikend om de beoogde bloeddruk te bereiken.

Farmacologische behandeling. Omdat een geactiveerd renine-angiotensine systeem één van de factoren is die bijdraagt aan hypertensie bij patiënten met chronisch nierfalen, nemen ACE remmers een centrale plaats in bij de behandeling van hypertensie bij chronische nierinsufficiëntie [28,29]. Vanwege hun superieure anti-proteïnurische werking geldt dat in ieder geval voor vormen van nierinsufficiëntie, waarbij proteïnurie van >1 gr/dag bestaat [21,30].

De eerste keuze behandeling is dan ook een ACE-remmer, in het algemeen gecombineerd met een diureticum om de natriumretentie tegen te gaan, en omdat combinatie van een

ACE-remmer met een diureticum het proteïnurisch effect potentieert. Tot een GFR van 30 ml/min kunnen thiazidediuretica worden gebruikt. Bij lagere GFR's moet op een lisdiureticum worden overgeschakeld of op een combinatie van een lisdiureticum met een thiazidediureticum. Bij onvoldoende bloeddrukverlagend effect kunnen ACE remmer en diureticum met antihypertensiva van een andere klasse worden gecombineerd, waarbij bij proteïnurische patiënten met name gedacht kan worden aan non-dihydropyridine calciumantagonisten vanwege hun antiproteïnurisch effect. Uiteraard moet bij de keuze van antihypertensieve medicatie rekening worden gehouden met eventuele co-morbiditeit van de patient.

Bij patiënten die geen ACE remmers verdragen (m.n. kriebelhoest), kunnen als alternatief A II-antagonisten worden voorgeschreven. De effecten van A II receptor antagonisten op de progressie van nierinsufficiëntie zijn vergelijkbaar met die van ACE-remmers [31]. Vanwege de kans op het optreden van hyperkaliëmie dient bij matig tot ernstig gestoorde nierfunctie enkele dagen na starten van de medicatie serumkalium controle plaats te vinden.

- **Eiwitbeperkt dieet.** Verschillende studies hebben een gunstig effect van eiwitbeperking op de progressie van nierinsufficiëntie laten zien. Bij insuline afhankelijke diabetische nefropathie is een significante vertraging in de progressie van de nierinsufficiëntie aangetoond bij een eiwitbeperking in het dieet [32]. Ook bij andere oorzaken van nierinsufficiëntie m.n. bij glomerulaire aandoeningen, zijn er aanwijzingen dat eiwitbeperking een gunstig effect kan hebben op de progressie, indien van een gevorderde nierinsufficiëntie sprake is [33-36]. Daarentegen bij bv. cystennieren heeft een eiwitbeperking geen invloed op de progressie van nierinsufficiëntie.

Indien men besluit een eiwitbeperking voor te schrijven, wordt 0,6 (- 0,8) g eiwit/kg ideaal lichaamsgewicht geadviseerd. Het dieet dient onder begeleiding van een diëtist(e) te worden gehouden, die zorg draagt voor een dieet met voldoende energie-intake. Dit om te voorkomen dat patiënten ondervoed raken, hetgeen in verband wordt gebracht met een hogere mortaliteit bij ESRD [37-40]. In de praktijk blijkt ondervoeding bij een goede dieetbegeleiding mee te vallen. Een bijkomend voordeel van eiwitbeperking is een afname van de fosfaatbelasting.

- **Roken.** Uit een aantal studies blijkt dat roken de progressie van nierinsufficiëntie versnelt [41,42]. Patiënten moet het advies worden gegeven het roken te staken.

- **Hyperlipidemie.** Goede gerandomiseerde trials van voldoende grootte naar het effect van lipidenverlagende behandeling op het beloop van nierinsufficiëntie bij patiënten met chronisch nierfalen ontbreken. Een recente meta-analyse van kleinere studies liet zien dat het kan zijn dat behandeling van lipidenstoornissen bij deze patiënten de progressie van nierfalen vertraagt [43, 44].

2. Het voorkómen van extra nierschade door andere factoren

Er zijn een aantal omstandigheden waarbij het risico bestaat van acute verslechtering van een reeds bestaande chronische nierfunctiestoornis. Belangrijk zijn in deze: dehydratie en ondervulling, gebruik van bepaalde medicamenten of toxische stoffen zoals röntgencontrastmiddelen.

Wanneer de ernst van de nierfunctiestoornis tijdig wordt onderkend en men zich rekenschap geeft van de aanwezige potentieel schadelijke factor, kunnen voorzorgsmaatregelen worden genomen dan wel kan door adequate behandeling additionele nierschade worden beperkt. Bij dehydratie moet het circulerend volume vlot worden gecorrigeerd. Medicamenten die nierschade kunnen veroorzaken, moeten zo mogelijk worden vermeden. Van andere dient de dosis te worden aangepast aan de mate van nierfunctiestoornis. Wanneer invasieve diagnostiek met röntgencontrast toediening nodig is, moet een beperkte dosis contrast worden gebruikt van zo laag mogelijke osmolaliteit. Risico van nierschade door röntgencontrast bestaat vooral indien de kreatinine klaring < 60 ml/min is en dan vooral bij diabetes met vaatlijden, bij hyperviscositeit ten gevolge van maligne paraproteïnemieën, bij volumedepletie en gebruik van NSAID's of ACE-remmers. Het tijdig staken (zo mogelijk 24-48 uur tevoren) van diuretica, NSAID's, ACE-remmers is belangrijk, en extra hydratatie met NaCl 0,9%, 1 ml/kg/uur gedurende 12 uur voor tot 12 uur na het onderzoek [45]. Het toedienen van mannitol of furosemide naast hydratatie geeft geen betere bescherming tegen acute verslechtering van nierfunctie door röntgencontrast dan alleen hydratatie [46,47]. Acute dialyse ter preventie van verder nierfalen kan zelfs schadelijk zijn [48]. In een aantal studies [49,50], maar niet alle [51,52] werd beschreven dat na behandeling met acetylcysteïne per os het ontstaan van contrastnefropathie minder frequent optrad. Hoewel in geen van deze studies patiënten vanwege contrastnefropathie moesten worden behandeld met hemodialyse, lijkt het zinvol om patiënten met een matig tot ernstig gestoorde nierfunctie die een röntgencontrastonderzoek moeten ondergaan op de dag van en de dag na het onderzoek te behandelen met 2 x 600 mg acetylcysteïne. De maximale stijging van het kreatinine na röntgencontrastonderzoek treedt volgens de meeste studies na 48 uur op. Bij laboratoriumcontrole na het onderzoek dient men zich hiervan bewust te zijn.

3. Het behandelen van de gevolgen van chronische nierinsufficiëntie / preventie van late complicaties

- Anemie als gevolg van erythropoëtine deficiëntie.

Anemie kan in verband worden gebracht met een geringere kwaliteit van leven, met een frequent voorkomen van linkerventrikelhypertrofie [53,54] en hartfalen.

Linkerventrikelhypertrofie is een onafhankelijke risicofactor voor cardiale morbiditeit en mortaliteit [55,56].

Behandeling bestaat uit ijzersuppletie, wanneer de transferrinesaturatie $< 0,20$ is en het serumferritine < 100 µg/l, en uit erythropoëtine, (rHu-EPO-β of darbepoëtine), gewoonlijk in een beginndosering van 4000 EH subcutaan 1 x p week resp 20 µg 1 x p 2 weken. Om late complicaties van anemie te voorkomen is een Hb van 6,8-7,4 mmol/l c.q. Ht 33-36% het doel. Zie het IJzersuppletie protocol en de richtlijn Erythropoëtinebehandeling van de NFN Kwaliteitscommissie dialyse.

- Stoornissen calcium- en fosfaathuishouding.

Omdat negatieve effecten op de bothuishouding al vroeg optreden [57,58], bij GFR < 60 ml/min, voor stoornissen in calcium en fosfaat meetbaar worden, kan actief vit D op een vroeg moment worden gestart. Bij GFR $\leq 30\%$ stijgt het serumfosfaat, daalt het serumcalcium, is de synthese van actief vitamine D verminderd en neemt de parathormoon (PTH) productie verder toe. Behandeling bestaat uit het beperken van de fosfaat intake, het toedienen van (calciumhoudende) fosfaatbinders met de maaltijden en het geven van een actieve vit D metaboliet op het moment dat de calcium- en fosfaatspiegels binnen de norm liggen [59]. Doel is het fosfaat en calcium binnen normale grenzen te houden met het oog op

het voorkómen van renale osteodystrofie: calcium 2,4-2,6 mmol/l, fosfaat <1,5-1,8 mmol/l en PTH 1-3 x de normaalwaarde.

Daarnaast leidt een gestoorde calcium-fosfaathuishouding tot vasculaire calcificaties. Een verhoogd PTH draagt bij aan toegenomen cardiovasculaire pathologie en cardiovasculaire oversterfte van dialysepatiënten [60].

Zie verder het protocol Renale Osteodystrofie van de NFN Kwaliteitscommissie dialyse.

4. Het beïnvloeden van cardiovasculaire risicofactoren

Patiënten met chronische nierinsufficiëntie hebben een verhoogde kans op cardiovasculaire pathologie. Aan cardiovasculaire risicofactoren dient specifiek aandacht te worden geschonken, allereerst aan de algemeen bekende risicofactoren. Derhalve moet hypertensie optimaal worden behandeld, het roken worden gestaakt en een optimaal gewicht worden nagestreefd. Meer specifiek dient de calciumfosfaathuishouding geoptimaliseerd te worden om hyperparathyreoïdie en vaatcalcificaties te voorkomen. Voor dit laatste dient meer gebruik gemaakt te worden van niet calciumhoudende fosfaatbinders. De anemie moet tijdig behandeld worden m.b.v. subcutane erythropoëtine toediening en ijzersuppletie. Volgens de homocysteïne consensus dienen patiënten met nierfalen en verhoogde homocysteïnespiegels met foliumzuur te worden behandeld, zonodig in combinatie met vitamine B₆. Ook dient hyperlipidemie behandeld te worden. Chronische nierinsufficiëntie per se neigt naar het verhogen van de triglyceriden en lipoproteïne-a spiegels, niet die van cholesterol. Verhoogde cholesterol- en triglyceridespiegels komen voor bij ernstige proteïnurie en bij veel andere patiënten als gevolg van genetische factoren en dieetfactoren. Er zijn geen gerandomiseerde studies naar het effect van lipidenverlagende therapie op cardiovasculaire of renale eindpunten bij deze groep patiënten [61]. Adviezen voor behandeling van lipidenstoornissen zijn gebaseerd op extrapolatie van resultaten bij andere populaties: dieet, voldoende lichaamsbeweging en eventueel lipidenverlagende middelen (statines of fibraten). In het bijzonder bij nierinsufficiënte patiënten dient voorzichtigheid te worden betracht bij dosisvermeerdering en dient gecontroleerd te worden op eventuele lever- of spiertoxiciteit.

5. Het behandelen van de symptomen van nierfalen

- **Uremie.** Vaak ontstaan pas bij een GFR < 10 ml/min uremische klachten: misselijkheid, anorexie, braken, acidose. Eiwitbeperking in het dieet vermindert uremische klachten en symptomen. Veel patiënten blijken spontaan bij progressie van hun nierinsufficiëntie hun eiwitintake aan te passen, zelfs tot een intake van < 0,6 g/kg/dag bij een GFR van <10 ml/min [62]. Bij een dergelijke eiwitintake kan ondervoeding het gevolg zijn. Voorwaarde voor het (tijdelijk) adviseren van een sterke eiwitbeperking is dat het dieet voorziet in voldoende energietoevoer en dat er nauwkeurig gecontroleerd wordt op het optreden van ondervoedingsverschijnselen [63]. Op zo'n moment is in feite de indicatie om dialyse te starten reeds gesteld.

- **Natrium- en Vochtretentie.** Tot in een laat stadium van nierinsufficiëntie blijft het vermogen tot natrium- en waterklaring behouden. Het duurt langer voor verstoringen van het evenwicht in de natrium- en vochthuishouding zijn gecorrigeerd. De concentratiecapaciteit van de urine is minder, de urineosmolaliteit wordt gefixeerd op ± 300 mosm/kg H₂O. Doordat de GFR en de gefilterde "solute load" zijn afgenomen, is het maximale urine volume bij gevorderde nierinsufficiëntie ± 4 l/24 uur. Indien natrium- en vochtretentie optreedt,

gewoonlijk bij een GFR < 10 ml/min en bij patiënten met een nefrotisch syndroom of hartfalen, moet de Na⁺-intake worden beperkt tot max. 2000 mg/dag of 86 mmol (= 5 gr zout/dag), kan een lisdiureticum of een combinatie van een lisdiureticum en een thiazidediureticum worden gegeven, en dient zondig de vochtintake te worden gematigd.

- **Natriumverlies en dehydratie.** Natrium- en vochtdepletie kunnen voorkomen m.n. bij tubulo-interstitiële aandoeningen, bij overmatig gebruik van diuretica en als gevolg van extrarenaal verlies. In dat geval zullen extra natrium en vocht moeten worden toegediend.

- **Kaliumretentie.** Het serumkalium kan meestal binnen normale grenzen blijven tot de GFR < 5 ml/min wordt of oligurie optreedt. Hyperkaliëmie treedt eerder op bij metabole acidose, bij diabetes mellitus en tubulo-interstitiële aandoeningen, en bij bepaalde medicatie (o.a. kaliumsparende diuretica, ACE-remmers, NSAID's). Behandeling van hyperkaliëmie bestaat uit kaliumbeperking tot 2000-2400 mg/dag of 52-62 mmol afhankelijk van de laboratoriumwaarden. Zonodig oraal kationenwisselaars geven (in geval van vochtretentie calciumhoudende) bij K⁺ ≥ 6 mmol/l.

- **Metabole acidose.** De generatie van H⁺ ionen is afhankelijk van het eiwitgehalte in het dieet. Voor iemand in stikstofbalans is in feite het eiwit in het dieet de enige bron van zuur. Eiwitbeperking vermindert acidose. Een ernstige acidose is zeldzaam, omdat het excess H⁺ vooral intracellulair zit. Correctie van acidose is in het bijzonder van belang omdat acidose eiwitkatabolisme bevordert en een nadelig effect heeft op mineralisatie van het bot. Gestreefd moet worden naar het handhaven van het serumbicarbonaat ≥ 22 mmol/l [64,65]. Behandeling vindt plaats met Natriumbicarbonaat ½ -2 gram, 3 dd. De natriumbelasting kan een beperkende factor zijn in geval van overvulling.

6. Controle van de patiënt met preterminale nierinsufficiëntie

Iedere patiënt met een chronische nierinsufficiëntie met een GFR die onder de 30 ml/min daalt, moet in een nefrologisch centrum worden gecontroleerd en behandeld. Behalve de behandeling van vorengenoemde aspecten van een chronische nierinsufficiëntie is een belangrijk argument de voorbereiding op nierfunctievervangende therapie. Tijdige verwijzing naar een nefroloog biedt gelegenheid om de patiënt, die daarvoor in aanmerking komt, voor te bereiden op nierfunctievervangende therapie, om de methode van nierfunctievervangende therapie te kiezen en bijtijds te kunnen starten. Uit verschillende onderzoeken is gebleken dat bij patiënten bij wie op het moment van verwijzing naar een dialysecentrum reeds gestart moet worden met nierfunctievervangende therapie, de morbiditeit en mortaliteit hoger zijn dan bij patiënten die in een vroeger stadium zijn verwezen naar een nefroloog [1-11]. Ieder nefrologisch centrum moet beschikken over een multidisciplinair team voor de behandeling van patiënten met een nierinsufficiëntie. In een dergelijk team nemen in ieder geval deel een nefroloog, een dialyse verpleegkundige, een diëtist en een maatschappelijk werker.

Bij de stabiele patiënt met GFR < 30 ml/min moet

iedere 2-3 maanden worden gecontroleerd

(bij nierfunctie verslechtering, GFR < 15 ml/min, gemiddeld 1 x per maand)

- Nierfunctie, d.m.v. schatting van de GFR.
- Voedingstoestand. Het goed volgen van de voedingstoestand is van belang om gerichte voedingsadviezen te kunnen geven. Ondervoeding bij de start van dialyse kan in verband worden gebracht met een slechtere overleving [7,66]. Het verloop van de voedingstoestand is dan ook een belangrijk criterium voor het vaststellen van het moment waarop dialyse gestart moet worden.
Als indices voor de voedingstoestand kunnen dienen:
 - biochemische parameters (albumine, transferrine), NB. Een laag serum albumine is een prognostische factor voor een slechte overleving. Let wel: albumine is ook een negatief acute fase eiwit, waardoor albumine als parameter voor de voedingstoestand niet altijd betrouwbaar is.
 - antropometrische metingen (gewicht, huidplooi dikte en middenarms omvang) en
 - vaststelling van de eiwitintake door voedingsanamnese.
PNA bepaling (PNA = Protein equivalent of total Nitrogen Appearance, nPNA = PNA genormaliseerd voor ideaal lichaamsgewicht) wordt in de praktijk voor het beoordelen van de voedingstoestand nauwelijks gebruikt.
 - SGA = Subjective Global Assessment van de voedingstoestand (zie bijlage); een klinische beoordeling van de voedingstoestand, die gevalideerd is bij ESRD patiënten [67]. De methode is gebaseerd op het op punten scoren van anamnestiche gegevens (gastro-intestinale klachten, gewichtsverlies in de laatste 6 maanden) en lichamelijk onderzoek (verlies van subcutaan vet, verlies van spiermassa gemeten aan quadriceps en deltoidea, aanwezigheid enkeloedeem). Op basis van een subjectieve weging van deze gegevens uit anamnese en lichamelijk onderzoek wordt vervolgens de voedingsstatus geclassificeerd als goed, matig of slecht.
- Bloeddruk
- Hb, Ht
- Calcium-fosfaat
- Kalium
- pH, bicarbonaat
- PTH (1 x per 6 maanden)
- Parameters vetstofwisseling (1 x per 6 maanden).

7. Het voorbereiden op nierfunctievervangende behandeling

Keuze nierfunctievervangende therapie

Afgezien van eventuele medische redenen of een eventueel capaciteitsprobleem van het centrum, is de keuze voor de methode van nierfunctieveranging, HD of PD, vrij. Voor voorlichting aan patiënt en familie spelen dialyse verpleegkundige en maatschappelijk werker een belangrijke rol.

Aanleg dialyseshunt / PD catheter

Iedere predialyse patiënt die te eniger tijd een shunt geplaatst zal krijgen, mag geen venepuncties meer worden aangedaan en met name geen infusen in de arm waar de shunt

zal worden aangelegd. Zoveel mogelijk moeten beide armen worden gespaard door infusen op de handrug aan te leggen.

Een primaire AV fistel moet 6 weken tot 3 maanden voor de start van dialyse zijn aangelegd (Zie richtlijnen NFN Kwaliteitscommissie dialyse: commentaar bij NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access guideline 8). In principe kan een AV fistel na 6 weken worden aangeprikt wanneer de shunt voldoende is ontwikkeld (commentaar bij DOQI Vascular Access guideline 9). Voor AV grafts geldt dat ze 3-6 weken voor de start van dialyse moeten zijn aangelegd. Zwelling van de arm na PTFE graft implantatie komt vaak voor en kan tot 4 weken na OK geaccepteerd worden (commentaar bij DOQI Vascular Access guideline 9). Het aanprikken van een PTFE graft zou niet binnen 14 dagen na implantatie moeten gebeuren en zeker niet voordat eventuele zwelling voldoende is afgezaakt om de ligging van de shunt goed te kunnen volgen.

Een PD catheter kan 7-10 dagen na inbrengen worden gebruikt voor peritoneaaldialyse.

Hepatitis B vaccinatie

Alle dialysepatiënten moeten voor hepatitis B worden gevaccineerd. Er is een relatie tussen de kans op respons op vaccinatie en de mate van nierinsufficiëntie (zie protocol hepatitis B vaccinatie van de NFN Kwaliteitscommissie dialyse). Het is daarom verstandig patiënten in de predialyse fase zo vroeg mogelijk te vaccineren.

8. Het voorbereiden op niertransplantatie

Een patiënt die in principe kandidaat voor een niertransplantatie kan zijn, dient tijdens de predialysefase te worden voorbereid, zodat wanneer dialyse gestart wordt de patiënt meteen op een transplantatiewachlijst geplaatst kan worden. Een dergelijke voorbereidingsperiode vergt ongeveer 3-6 maanden. Vroegtijdig moet geïnventariseerd worden of patiënt primair getransplanteerd zou kunnen worden met een living-related (of unrelated) donornier. Hierbij moet men rekening houden met een langere voorbereidingstijd van ongeveer 1 jaar.

9. Het starten van dialyse

Dialysebehandeling moet worden gestart op een moment waarop de risico's van het uitstellen van behandeling groter zijn dan de voordelen van het niet ondergaan van behandeling. Dit moment waarop dialyse gestart moet worden, hangt behalve van de waarde van de restnierfunctie af van eventuele verschijnselen van uremie of tekenen van ondervoeding. Bij patiënten met diabetische nefropathie wordt in de praktijk vaak al bij een hogere restnierfunctie dan in geval van andere oorzaken van nierinsufficiëntie met dialyse gestart. Deze patiënten hebben regelmatig comorbiditeit met andere redenen voor anorexie (gastroparese) en eerder tekenen van ondervoeding.

Uremie vermindert de eetlust. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is met een afnemende kreatinineklaring een spontane afname in eiwit intake gerapporteerd [62]. De spiermassa neemt af. Gezien de hogere mortaliteitscijfers bij het bestaan van ondervoeding, wordt geadviseerd tijdig te starten met dialyse voordat ondervoeding manifest wordt [68-70].

Als criteria voor een slechte voedingstoestand kunnen beschouwd worden:

- klinische aanwijzingen voor ondervoeding volgens de SGA [70]
- een duidelijke daling van het serumalbumine [71]
- energie intake < 20 kcal/kg/dag [72], (spontane nPNA < 0,8 g/kg/dag) [70]

Beleid voor het starten van dialyse [7,70] (Tabel).

1. Bij een GFR < 12 ml/min (Ccr ongeveer < 18 ml/min), wanneer er klinisch geen ondervoeding bestaat, de controles vervolgen met een frequentie van 1x per maand.
2. Wanneer er bij een GFR < 12 ml/min verschijnselen zijn van ondervoeding of uremie, starten met dialyse.
3. Bij een GFR < 6 ml/min (Ccr ongeveer < 9 ml/min) in ieder geval starten met dialyse (opinie).

GFR <12 ml/min Ccr <18 ml/min	geen uremische symptomen of ondervoeding	controle 1 x per maand vervolgen
GFR <12 ml/min Ccr <18 ml/min	uremische verschijnselen en/of ondervoeding	start dialyse
GFR < 6 ml/min Ccr < 9 ml/min		start dialyse

Gegevens van de NECOSAD studie (Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis) laten overigens zien dat de gemiddelde GFR bij start dialyse 6,2 ml/min/1,73 m² was [73]. (Hierbij had 73% van de patiënten bij aanvang van dialyse een nPNA van $\geq 0,8$ gr/kg). 71% van de patiënten had hierbij gemeten volgens SGA een normale voedingsstatus.

Literatuur

1. Innes A, Rowe PA, Burden RP, Morgan AG. Early deaths on renal replacement therapy: the need for early renal referral. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:467-471.
2. Jungers P, Zingraff J, Albouze G et al. Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1089-1093.
3. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:2417-2420.
4. 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.
5. Ellis PA, Reddy V, Bari N, Cairns HS. Late referral of end-stage renal failure. *QJM* 1998;91:727-732.
6. 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.
7. Churchill DN. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997;30:899-906.
8. Levin A. Consequences of late referral on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):8-13.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
13. Van Olden RW, Krediet RT, Struijk DG, Arisz L. Measurement of residual renal function in patients treated with continuous peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:745-758.
14. Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
15. Cassidy MJD, Ter Wee PM. The assessment and initial management of the patient with failing renal function. In: Davison AM, Cameron JS, Grunfeld J-P, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds.). *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford University press 1997; 1789-1819.
16. DOQI. Clinical Practice Guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, Classification and Stratification. Part 9. Approach to chronic kidney disease using these guidelines. *Am J Kidney Dis* 2002;39 Suppl 1: S215-222.
17. Whelton PK, Jiang H, Perneger TV, Klag MJ. Kidney damage in "benign" essential hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997;6:177-183.
18. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995;123:754-762.
19. The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-2446.
20. Bilous R. Blood pressure control in type 2 diabetes: what does the United Kingdom Prospective Diabetes Study tell us? *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2562-2564.
21. Klahr S, Levey AS, Beck GS et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994;330:877-884.
22. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L et al. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int* 1998;53:1209-1216.
23. Gansevoort RT, Sluiter WJ, Hemmelder MH et al. Anti-proteinuric effect of blood-pressure-lowering agents: a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:1963-1974.
24. Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. 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.
25. The Gisen Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). 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. *Lancet* 1997;349:1857-1863.
26. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G et al. and the Gisen Group. Renal function and requirement of dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998;352:1252-1256.
27. Toto R, Schultz P, Raji L et al. Efficacy and tolerability of losartan in hypertensive patients with renal impairment. Collaborative Group. *Hypertension* 1998;31:684-691.
28. Giatras I, Lau J, Levey AS for the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of non-diabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. *Ann Intern Med* 1997;127:337-345.
29. Navis G, Faber HJ, De Zeeuw D, De Jong PJ. ACE inhibitors and the kidney: a risk benefit assessment. *Drug Safety* 1996;15:200-211.
30. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:359-364.

31. Zarella MT, Ribeiro AB. The role of angiotensin II antagonism in type 2 diabetes mellitus: a review of renoprotection studies. *Clin Ther* 2002;24:1019-1034.
32. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L et al. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;324:78-84.
33. Ihle BU, Becker GJ, Whitworth JA et al. The effect of protein restriction on the progression of renal failure. *N Engl J Med* 1989;321:1773-1777.
34. Rosman JB, Langer K, Brandl M et al. Protein-restricted diets in chronic renal failure: a four year's follow-up shows limited indications. *Kidney Int* 1989;36:S96-102.
35. Klahr S. Is there still a role for a diet very low in protein, with or without supplements, in the management of patients with end-stage renal failure? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5:384-387.
36. Levey AS, Greene T, Beck GJ et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? MDRD Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426-2439.
37. Avram MM, Mittman N, Bonomini L et al. Markers for survival in dialysis: a seven year prospective study. *Am J Kidney Dis* 1995;26:209-219.
38. Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990;15:458-482.
39. Avram MM, Goldwasser P, Erroa M, Fein PA. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: The importance of prealbumin and other nutritional and metabolic markers. *Am J Kidney Dis* 1994;23:91-98.
40. Goldwasser P, Mittman M, Antignani A et al. Predictors of mortality on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1613-1622.
41. Orth SR, Ritz E, Schrier RW. The renal risk of smoking. *Kidney Int* 1997;51:1669-1677.
42. Biesenbach G, Grafinger P, Janko O, Zazgornik J. Influence of cigarette-smoking on the progression of clinical diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients. *Clin Nephrol* 1997;48:146-150.
43. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001;59, 260-269.
44. Bianchi S, Bigazzi R, Caiazza A, Campese VM. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003;41:565-570.
45. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy. *Arch Intern Med* 2002;162:329-336.
46. Solomon R, Werner C, Mann D et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-1420.
47. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1449-1450.
48. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111:692-698.
49. Tepel M, Van der Giet M, Schwarzfeld C et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-184.
50. Kay J, Chow WH, Chan TM et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289 (5):553-558.
51. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;57:279-283.

52. Durham JD, Caputo C, Dokko J et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002;62(6):2202-2207.
53. Silverberg D, Blum M, Peer G, Iaina A. Anemia during the predialysis period: A key to cardiac damage in renal failure. *Nephron* 1998;80:1-5.
54. Levin A, Singer J, Thompson CR et al. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996;27:347-354.
55. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989;36:286-290.
56. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD et al. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995;5:2024-2031.
57. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P et al. Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:1084-1093.
58. Sanchez CP, Goodman WG, Salusky IB. Prevention of renal osteodystrophy in predialysis patients. *Am J Med Sci* 1999;317:398-404.
59. 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.
60. Rostand SG, Drüeke TB. Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383-392.
61. Wheeler DC. Statins and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:579-584.
62. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1386-1391.
63. Walser M, Mitch WE, Maroni BJ, Kopple JD. Should protein intake be restricted in predialysis patients? *Kidney Int* 1999;55:771-777.
64. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure, Guideline 14, Treatment of low serum bicarbonate. *Am J Kidney Dis* 2000;35 Suppl 2:S38-S39.
65. FJ Gennari. Acid-base balance in dialysis patients. *Seminars in dialysis* 2000;13:235-239.
66. Iseki K, Uehara H, Nishime K et al. Impact of the initial levels of laboratory variables on survival in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;28:541-548.
67. Enia G, Sicuso C, Alati G, Zoccali C. Subjective global assessment of nutritional status in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993;8:1094-1098.
68. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for peritoneal dialysis adequacy. Guideline 2: When to initiate dialysis. National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1997;30 (3 Suppl 2):S67-136.
69. Hakim RM, Lazarus JM. Initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1319-1328.
70. Churchill DN, Blake PG, Jindal KK et al. Clinical practice guidelines for initiation of dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10 Suppl 13:S289-S291.
71. Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1996;50:343-357.
72. Mitch WE. Dietary protein restriction in chronic renal failure: Nutritional efficacy, compliance and progression of renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:823-831.
73. Korevaar JC, Jansen MAM, Merkus MP et al. for the NECOSAD Study Group. Quality of life in predialysis end-stage renal disease patients at the initiation of dialysis therapy. *Perit Dial Int* 2000;20:69-75.

Bijlage

Subjective Global Assessment, Scoreformulier

Naam patient:

Nummer:

Datum:

Deel A: Anamnese

1. Gewichtsverandering

Totale verandering over de afgelopen 6 maanden:kg

Percentage verandering:

- Toename of < 5% afname
- 5% -10% afname
- > 10% afname

Verandering over de afgelopen 2 weken:

- toename
- geen verandering
- afname

SGA Score Gewichtsverandering						
ernstig		matig		licht		normaal
1	2	3	4	5	6	7

2.1 Voedselinname

- geen verandering: - adequate inname
- inadequate inname
- verandering: - verbetering
- verslechtering

Huidig dieet:

- optimaal vast voedsel
- niet optimaal vast voedsel
- volledig vloeibaar
- helder vloeibaar
- hongeren

SGA Score Voedselinname en Gastro Intestinale symptomen						
ernstig		matig		licht		normaal
1	2	3	4	5	6	7

Duur:.... weken

2.2 Gastro intestinale symptomen

gebrek aan eetlust; misselijkheid; braken; diarree.

Duur:.... Weken

Deel B: Lichamelijk onderzoek

Tekenen van

3. Afname onderhuids vetweefsel

4. Spieratrofie

SGA Score Lichamelijk Onderzoek						
ernstig		matig		licht		normaal
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7

Deel C: SGA Classificatie

SGA Classificatie						
ernstig		matig		licht		normaal
1	2	3	4	5	6	7

Predialyse richtlijnen, 2003
vervangen Predialyse richtlijnen 2000