Implicaties van een verminderde nierfunctie op het medicamenteus beleid in de huisartsenpraktijk

An Mertens , KULeuven, an.mertens@student.kuleuven.be

Promotor: Prof. Dr. J. Degryse, KULeuven

Co-promotor: Dr. G. Van Pottelbergh, KULeuven

Masterproef Huisartsgeneeskunde 2010-2012

ABSTRACT

Context:

Mede dankzij de ontwikkeling van het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie wordt in de huisartsenpraktijk steeds meer aandacht besteed aan het ontstaan, het beloop en de mogelijke maatregelen ter preventie van nierinsufficiëntie. Het medicatiebeleid speelt hierin een essentiële rol.

Onderzoeksvraag:

Deze studie beoogt enerzijds de huidige beschikbare instructies in verband met medicatiebeleid bij een verminderde nierfunctie te vergelijken, kritisch te beoordelen en op basis hiervan een steekkaart te ontwikkelen, overzichtelijk en gericht op medicaties gebruikt in de dagelijkse huisartsenpraktijk. Een tweede luik van de studie bestaat erin het huidig medicatiebeleid bij chronische nierinsufficiëntie in Vlaanderen in te schatten en mogelijke hiaten te identificeren. Hiertoe worden de beschikbare richtlijnen toegepast op de patiëntendossiers in een opleidingspraktijk.

Methode:

De tabel van de Landelijke Transmurale Afspraak van het NHG werd vergeleken met andere nederlandstalige aanbevelingen en internationale databanken. De aandacht ging vooral naar adviezen omtrent analgetica, anti-infectieuze middelen, antihypertensiva, orale antidiabetica en medicatie bij jicht. Naderhand werd een synopsis gemaakt van de meest 'geschikte' instructies. Vervolgens gebeurde een praktijkonderzoek in één huisartsenpraktijk nabij Leuven. Tussen 1 oktober 2012 en 1 december 2012 werden alle patiënten met leeftijd > 75j en/of diabetes mellitus en/of arteriële hypertensie geïncludeerd. Van elke geïncludeerde patiënt werd de medicatielijst vergeleken met de voorgestelde regels.

Resultaten:

De beschikbare richtlijnen zijn grotendeels gebaseerd op consensus, hetgeen een inschatting van hun betrouwbaarheid bemoeilijkt. Gerelateerd hieraan zien we dat er belangrijke verschillen zijn wat betreft de gebruikte definitie van nierinsufficiëntie en de afkapwaarden voor dosisaanpassingen. De meeste richtlijnen bevatten zeer uitgebreide medicatielijsten, dewelke vooral bestemd zijn voor specialisten. Vanuit een kritische analyse van de beschikbare literatuur werd een instrument ontwikkeld (te vinden in bijlage), vooral gericht op praktische bruikbaarheid in de huisartsenpraktijk.
In totaal werden 87 patiënten geïncludeerd in het praktijkproject, met een gemiddelde leeftijd van 73 jaar. De gemiddelde creatinine klaring was 67 ml/min, met een normale nierfunctie (eGFR > 60 ml/min) in 63%, een matig verminderde nierfunctie (eGFR 30-60) in 37% en een ernstig verminderde nierfunctie (eGFR < 30) in 0%.
Gemiddeld werden 5 medicamenten gebruikt per patiënt. 11.5% van de geïncludeerde patiënten nam onaangepaste medicatie, toenemend met het aantal gebruikte medicaties alsook het aantal comorbiditeiten. De meeste doseringsfouten werden gemaakt met amoxicilline/-clavulaanzuur, metformine, allopurinol, NSAID, RAS-remmers en bisoprolol.

Conclusies:

In deze studie werd getracht een overzicht te maken van beschikbare adviezen omtrent het medicatiebeleid bij verminderde nierfunctie. De gebruikte lijst van geneesmiddelen waarvoor dosisaanpassing aangewezen is, is zeker niet exhaustief en vooral gericht op de dagelijkse huisartsenpraktijk. De aangeboden tabel kan wel een aanzet geven tot een meer eenduidig beleid in Vlaanderen.
Het praktijkproject toont aan dat, hoewel chronische nierinsufficiëntie relatief weinig voorkomt in Vlaanderen, het risico duidelijk toeneemt in subgroepen met een of meerdere risicofactoren (hoge leeftijd, diabetes, hypertensie). Hoewel frequent gebruikt, worden de meeste fouten nog steeds gemaakt met de algemeen gekende potentieel schadelijke geneesmiddelengroepen, zoals amoxicilline (/-clavulaanzuur), allopurinol en metformine. Hoe groter het aantal comorbiditeiten, hoe langer de medicatielijst en hoe groter de kans op medicatiefouten, maar ook hoe groter de gevoeligheid voor (de gevolgen van) deze fouten.
Vergelijking met nationale en internationale studies leert dat aandacht voor de nierfunctie wel degelijk nodig is en kan leiden tot een gedaalde mortaliteit in de risicogroepen.

INHOUDSTAFEL

A. STUDIE-OPZET p.7

B. INLEIDING p.9

- Definities en begrippen
- Meten van nierfunctie
- Dosisaanpassingen op basis van nierfunctie?

C. LITERATUURZOEKTOCHT NAAR RICHTLIJNEN OMTRENT BELEID BIJ VERMINDERDE NIERFUNCTIE p.12

- Methodologie
- Resultaten

D. PRAKTIJKPROJECT p.24

- Methodologie
- Resultaten
    - Patiëntenkenmerken
    - Nierfunctie en medicatiegebruik volgens risicoprofiel
    - Nierfunctie studiepopulatie versus nierfunctie Belgische bevolking

E. DISCUSSIE p.30

- Nierfunctie studiepopulatie versus nierfunctie Belgische bevolking
- Onaangepaste medicatie, “zwarte lijst”
- Vergelijking met de literatuur
- Mogelijke problemen en suggesties voor de toekomst

BRONNEN p.37

BIJLAGEN p.41

DANKWOORD p.47

A. STUDIE-OPZET

De wetenschappelijke evidentie over het gebruik van geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie is beperkt en de meeste richtlijnen hieromtrent zijn gebaseerd op consensus en ervaring. In deze studie beoogden we de huidige beschikbare instructies in verband met medicatiebeleid bij een verminderde nierfunctie kritisch te beoordelen en te toetsen aan wetenschappelijke bronnen. We vertrokken hierbij van de geneesmiddelentabel, zoals geformuleerd in de Transmurale Landelijke Afspraak van het NHG (Nederlands Huisartsen Genootschap)[1], dewelke algemeen als een valide richtlijn wordt beschouwd. Vanuit een kritische vergelijking met de huidige literatuur en andere beschikbare richtlijnen trachtten we te komen tot een instrument, bruikbaar in de huisartsenpraktijk ter optimalisatie van het medicamenteus beleid bij patiënten met nierinsufficiëntie. De aandacht ging hierbij vooral uit naar adviezen omtrent de meer courant gebruikte geneesmiddelen in de huisartsenpraktijk, dewelke nadelig kunnen zijn voor de nierfunctie: analgetica, anti-infectieuze middelen, antihypertensiva, orale antidiabetica en medicatie gebruikt bij jicht.

Een tweede luik van de studie had als doel het huidige medicatiebeleid bij chronische nierinsufficiëntie in België in te schatten. Hiertoe werd een analyse gemaakt van patiëntendossiers in een opleidingspraktijk. Inclusiecriteria voor deze studie waren oudere leeftijd (75+) en/of diabetes mellitus en/of arteriële hypertensie, alle drie welomschreven risicofactoren voor een verminderde nierfunctie [2]. In de periode tussen 1 oktober 2011 en 1 december 2011 werd bij elk patiëntencontact nagekeken of de patiënt aan één of meerdere van deze voorwaarden voldeed. Van elke geïncludeerde patiënt werd de medicatielijst vergeleken met de voorgestelde regels. Mogelijke hiaten in de huidige praktijkvoering konden op die manier worden geïdentificeerd.

Tegelijkertijd werd samengewerkt met onderzoekers van het ACHG (Academisch Centrum Huisartsgeneeskunde – Leuven) aan een meer grootschalige studie over medicatiegebruik bij chronische nierinsufficiëntie in België, door analyse van data uit de Belfrail cohort study (BF_{C80+}). Deze databank werd opgericht in 2008 [3] en biedt informatie over verscheidene medische variabelen (waaronder eGFR en medicatiegebruik) bij 567 80-plussers in 3 welomschreven Belgische gebieden. De bevindingen in ons kleinschalig praktijkproject werden vergeleken met bevindingen uit deze meer uitgebreide crossectionele studie.

In een laatste fase werd nagedacht over mogelijkheden om de voorgestelde instructies te implementeren in het elektronisch medisch dossier, in samenwerking met het gebruikte softwarepakket van de opleidingspraktijk (Health One®).

Het studieprotocol werd goedgekeurd door de Commissie Medische Ethiek van de Universitaire Ziekenhuizen K.U.Leuven (B322201111321 S53241).

B. INLEIDING

Definities en begrippen

De nieren zijn verantwoordelijk voor tal van vitale functies waaronder water- en elektrolytenhuishouding, filtratie van het plasmavolume en aanmaak van onder andere erythropoëtine en 1,25 OH Vit D. Deze processen vinden voornamelijk plaats ter hoogte van de nefronen, waar glomerulaire filtratie gebeurt, gevolgd door tubulaire reabsorptie en secretie, en ten slotte heropname van water en excretie van afvalstoffen in de urine. Deze eenheid vormt een onmisbare rol in de verwerking van onder andere verscheidene geneesmiddelen en bepaalt in grote mate de effecten van bepaalde metabolieten in het lichaam [2]. De nierfunctie is onderhevig aan tal van factoren zoals leeftijd, nierziekten, comorbiditeit (diabetes, hypertensie,…) en in belangrijke mate ook aan het toxische effect van bepaalde geneesmiddelen [4]. Onaangepaste dosering van medicatie kan op zijn beurt aanleiding geven tot tal van ongewenste effecten. Medicatiegebruik speelt dus niet alleen een rol in het ontstaan van nierfunctiestoornissen, maar kan ook bij vooraf bestaand nierlijden schadelijke effecten teweeg brengen.

In Frankrijk werd tussen 1999 en 2001 het medicatiegebruik bij 8701 65-plussers in drie steden geregistreerd (Three-City population-based study) [5]. Op basis van de eGFR (berekend volgens de 'modification of diet in renal disease' (MDRD)-formule) werd nagegaan of voor de gebruikte medicatie een contra-indicatie bestond of dosisaanpassing nodig was. Meer dan tien procent van de studiepopulatie nam geneesmiddelen waarvoor dosisaanpassing aangewezen bleek bij verminderde nierfunctie. Nauwkeurige opvolging van de nierfunctie en aandacht voor aangepast medicatiegebruik bij verminderde nierfunctie was geassocieerd met een betere uitkomst, ook wat betreft mortaliteit. Vergelijkbare resultaten werden genoteerd in verscheidene andere studies, in Europa maar ook elders [6]. Vooral oudere patiënten vormen een kwetsbare groep, gezien zij vaker een verminderde nierfunctie hebben en gemiddeld een groter aantal medicamenten innemen.

Meten van de nierfunctie

De National Kidney Foundation beveelt via zijn Kidney Disease Outcomes Quality Initiative aan de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) te gebruiken om chronische nierinsufficiëntie te definiëren, classificeren en op te volgen (tabel 1)[7]. Er bestaat echter geen compromis over welke de te verkiezen methode is om de glomerulaire filtratiesnelheid in te schatten. Gouden standaard blijft de inulineklaring, doch om financiële en technische redenen is deze enkel in studieverband bruikbaar. In de dagelijkse praktijk wordt meest frequent beroep gedaan op de creatinineklaring als maat voor de GFR, berekend met de Cockroft-Gault of de MDRD formule (tabel 2). Deze formules zijn gebaseerd op het serum

creatinine, met correctie voor factoren als leeftijd, gewicht, geslacht en ras [8, 9]. Mogelijk zullen in de toekomst biomarkers zoals Cystatine C de plaats innemen van Creatinine.

Tabel 1. Classificatie van chronische nierinsufficiëntie [7]

Stadium	Beschrijving	GFR (mL/min per 1.73 m2)	Gerelateerde terminologie
1	Nierschade met normale of verhoogde GFR	≥ 90	Albuminurie Proteinurie Haematurie
2	Nierschade met mild verlaagde GFR	60–89	Albuminurie Proteinurie Haematurie
3	Matig verlaagde GFR	30–59	Chronische nierinsufficiëntie Beginnende nierinsufficiëntie
4	Ernstig verlaagde GFR	15–29	Chronische nierinsufficiëntie Gevorderde nierinsufficiëntie Pre-ESRD
5	Nierfalen	<15	Nierfalen Uremie End-stage renal disease (ESRD)

ESRD = End-stage renal disease

Tabel 2. Formules voor het berekenen van de GFR [8]

Abbreviated MDRD study equation	GFR (mL/min per 1.73 m2) = 186 x (SCr) - 1.154 x (age) - 0.203 x (0.742, if female) x (1.210, if black)
IDMS traceable MDRD formula	GFR (mL/min per 1.73 m2) = 175 x standardized S(Cr)-1.154 x (age)-0.203 x (0.742, if female) x (1.212, if black)
Cockcroft–Gault equation	GFR (mL/min) = $\frac{(140 - age) \times weight}{72 \times SCr}$ x (0.85, if female)

GFR = glomerular filtration rate;
MDRD = Modification of Diet in Renal Disease;
SCr = serum creatinine concentration (µmol/L)

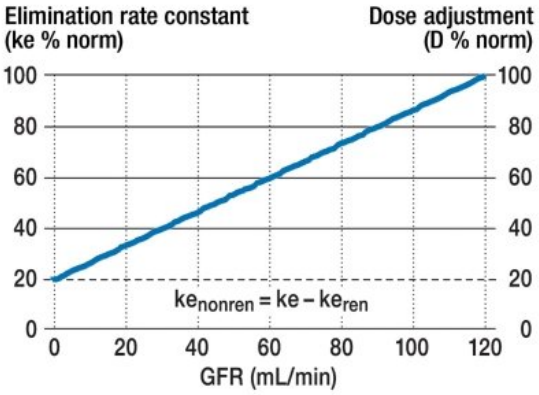
Algemeen kan men stellen dat een GFR lager dan 60 mL/min per 1.73 m^2 wijst op duidelijke nierfunctiebeperking en een GFR lager dan 30 mL/min per 1.73 m^2 ernstige nierinsufficiëntie aankondigt.

Dosisaanpassingen op basis van de nierfunctie?

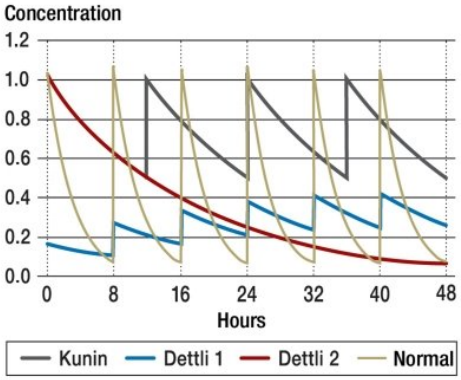
Hoewel de MDRD en de Cockroft-gault formule geschikt lijken voor het definiëren van nierinsufficiëntie in de praktijk, zijn zij niet de ideale methode om dosisaanpassing bij verminderde nierfunctie te bepalen [10,11]. Ondanks hun beperkingen, vormen zij toch de basis voor de huidige richtlijnen rond dosisaanpassing, bij

gebrek aan betere alternatieven. Studies die dosisaanpassingen op basis van deze formules aanbevelen, verschillen onder andere wat betreft populatie en methodiek. Daardoor is een goede vergelijking tussen beide methoden niet mogelijk.

Er werden verschillende regels opgesteld om dosissen en/ of dosisinterval aan te passen aan de nierfunctie, rekening houdend met de farmacokinetiek en farmacodynamiek van geneesmiddelen. Dosisaanpassingen volgens Luzius Dettli en Calvin Kunin zijn hier voorbeelden van [12].



Dettli: De dosis (D) wordt aangepast aan de nierfunctie evenredig met de eliminatiesnelheid en dus omgekeerd evenredig met het halfleven. D % norm, dosisverandering als percentage van normale dosis. [12]



De Kunin regel met halvering van de startdosis leidt tot hogere dalspiegels en meer frequente pieken dan de Dettli 2 regel, waarbij de normale dosis gegeven wordt met een langer interval. De Dettli 1 regel, waarbij de dosis wordt gereduceerd en het interval behouden, resulteert in lagere piekspiegels en hogere dalspiegels dan normaal. [12]

Toepassing van de regel volgens Dettli impliceert het voorschrijven van lage dosissen, die mogelijk onvoldoende effectief zijn bij nierfalen. Daarom gaat voor onderhoudsdosering de voorkeur naar de regel volgens Kunin. Het principe “go fast, start high” kan ook toegepast worden bij nierfunctiebeperking, vooral voor het gebruik van antibiotica en cytostatica [12]. Dit kan een gegeven zijn om verder te bestuderen en te toetsen in toekomstige studieprojecten.

Men kan besluiten dat het aanpassen van dosissen van courant voorgeschreven medicatie afhankelijk is van de GFR. Deze aanpassingen zijn zinvol ter preventie van verdere achteruitgang van de nierfunctie, alsook van ongewenste effecten. Echter, te laag doseren houdt ook gevaren in. Ouderen en patiënten met belangrijke comorbiditeit vormen de belangrijkste risicogroepen voor nierinsufficiëntie [13]. Nood aan eenvormige richtlijnen omtrent dosisaanpassingen bij deze patiënten dringt zich op.

C. LITERATUURZOEKTOCHT NAAR RICHTLIJNEN OMTRENT BELEID BIJ VERMINDERDE NIERFUNCTIE

METHODOLOGIE

Er werd een grondige literatuurzoektocht uitgevoerd binnen de beschikbare nationale en internationale databanken (cochrane, medline, pubmed,…) naar reeds gepubliceerde richtlijnen en adviezen omtrent medicatiebeleid bij verminderde nierfunctie.

Onderzoeksvragen:

1) Wat is in de literatuur gekend over medicatiebeleid bij verminderde nierfunctie in de eerste lijn?
2) Welke geneesmiddelen vereisen dosisaanpassing? Om welke reden?
3) Welke aanpassingen worden in de huidige literatuur voorgesteld en wat is een aanvaardbaar advies?

Zoektermen:

MeSH: 'renal' → renal insufficiency, chronic renal insufficiency, chronic kidney failure
MeSH: 'dose' → Dose-Response Relationship, Drug; polypharmacy, overdose, medication systems, drug tolerance, toxicity
Stofnaam AND nierfunctie; renal function, renal insufficiency, chronic kidney failure
Databanken: cebam (cochrane, medline), pubmed, … . Volgens het "waterval"-principe.
Limits: meta-analysis, review, RCT, practice guidelines, published in the last 5 years

Richtlijnen, consensusteksten en handboeken werden nageslagen, met als voornaamste bronnen Domus Medica, Nederlands Huisartsengenootschap (NHG - Landelijke Transmurale Afspraken), Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), Centraal BegeleidingsOrgaan (CBO), BCFI (gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium) [4], Farmacotherapeutisch Kompas [14], adviezen van Nederlandstalige Belgische Vereniging voor Nefrologie (NBVN), handboek 'Drug Prescribing in Renal Failure' (G.R. Aronoff, W.M. Bennett, J.S. Berns)[15] en Pubmed.

In juni 2010 verscheen, naar aanleiding van het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie, een informatiebrochure voor huisartsen opgesteld door de Lokale Multidisciplinaire Netwerken van Vlaams-Brabant en Brussel in samenwerking met het ACHG (Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde) van de Katholieke Universiteit Leuven [2]. In deze brochure werd de tabel voor dosisaanpassing bij verminderde nierfunctie van de Landelijke Transmurale Afspraak CNI van het NHG voorgesteld als leidraad voor praktijkvoering in de eerste lijn. Dit is een van de redenen waarom we in deze studie opteerden om de NHG tabel (bijlage 1) te gebruiken als vertrekpunt en deze te toetsen aan andere literatuurgegevens om te komen tot een uniform advies (bijlage 2).

RESULTATEN

De definitie van nierinsufficiëntie en de afkapwaarden voor dosisaanpassingen verschillen sterk van aanbeveling tot aanbeveling. Meestal wordt de GFR berekend op basis van de MDRD formule (Domus Medica, BCFI,…), in sommige gevallen wordt de gebruikte methode ter berekening van de GFR niet vermeld.

We treffen tijdens de literatuurstudie zeer uiteenlopende lijsten aan van geneesmiddelen, die dosisaanpassing vereisen bij verminderde nierfunctie. Dikwijls gaat het om uitgebreide overzichtlijsten. Aangezien ons onderzoek zich vooral wil richten op de courant gebruikte medicatie in de eerste lijn, werd ervoor geopteerd de verdere vergelijkende literatuurstudie voornamelijk te baseren op de beschikbare lijst van de LTA van het NHG. De literatuurstudie beperkt zich hierdoor hoofdzakelijk tot de volgende geneesmiddelengroepen: analgetica, anti-infectieuze middelen, antihypertensiva, orale antidiabetica en middelen bij jicht.

Er wordt veel aandacht besteed aan het correcte gebruik van antihypertensiva. Het is immers bekend dat arteriële hypertensie en nierinsufficiëntie onafhankelijke cardiovasculaire risicofactoren zijn [16]. Een combinatie van beiden verhoogt verder het totale cardiovasculaire risico. Anderzijds staan beide pathologieën ook in causale relatie met elkaar: arteriële hypertensie kan verandering van de glomerulaire doorgankelijkheid veroorzaken en het ontstaan van proteïnurie in de hand werken, dewelke een bijkomende cardiovasculaire risicofactor is. Glomerulaire en tubulaire sclerose geven op hun beurt aanleiding tot nierschade. Door prikkeling van het RA-systeem zal de bloeddruk nog gaan verhogen [16]. Antihypertensiva worden bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie aangewend om deze negatieve gevolgen van een verhoogde bloeddruk op de nierfunctie en op het cardiovasculaire risicoprofiel te verminderen en anderzijds om verdere achteruitgang van de nierfunctie te vertragen. Vele van deze antihypertensiva worden echter ook door de nieren geëlimineerd en kunnen bij hoge concentraties toxische effecten hebben. Dosisreductie is dan ook aangewezen [17]. Algemeen wordt gesteld dat bij arteriële hypertensie gecompliceerd met nieraandoeningen de voorkeur gaat naar een ACE-remmer in associatie met een zoutarm dieet en een diureticum. Wat betreft de beoogde bloeddrukstreefwaarden bij gecompliceerde hypertensie bestaat momenteel nog discussie.

Door de NHG-tabel te toetsen aan andere richtlijnen en aanbevelingen, werden volgende aanvullingen bekomen:

- ANALGETICA

	LTA (NHG)	DM	BCFI	FTK	RIZIV KCE	CBO	NBVN DPRF	Pubmed
NSAID Acute nierschade	eGFR <30 →geef paracetamol en vermijd NSAID →zo nodig: - alleen kortdurend + controle nierfunctie voor en week na - Voorkeur conventionele NSAID zoals Ibuprofen, diclofenac en naproxen. - Combineer geen NSAID	/	- toedieningsinterval verlengen * en/of - dosis per inname verlagen * toedieningsinterval = normale creatinineklaring x normaal interval / creatinineklaring van de patiënt	- Dosering afhankelijk van type pijn en leeftijd → op geleide van pijn. - zo laag mogelijk en zo kort mogelijke periode - bij langere therapieduur: regelmatige controle van lever- en nierfunctie - GFR <30ml/min: geen Diclofenac - GFR <20ml/min: behandeling staken	/	/	Vooral aanpassing Diclofenac *(DPRF)* - Ibuprofen GFR 10-50: 100% (level A) GFR <10: 100% (level B) - Diclofenac GFR 10-50: 25-50% (Level D) GFR <10: 25% (Level D) - Naproxen GFR 10-50: 100% (Level A) GFR <10: 100% (Level A)	COX-2-selectieve inhibitoren zouden minder renale bijwerkingen geven. Echter, risicofactoren zoals diabetes, hartfalen, renale dysfunctie en ouderdom verhogen de ernst en incidentie van nierfalen [18-19]
Tramadol Verhoogde kans op bijwerkingen i.v.m. verlenging halfwaardetijd	eGFR <30 →gewoon preparaat: ↓doseer-frequentie tot max 2 tot 3 x per dag, → tramadol met gereguleerde afgifte: max 200 mg /dag	/	/	<u>CrCl <30ml/min</u>: dosisinterval verlengen tot 12u, met een maximale dagdosering van 400mg.	Bij nierlijden dient de dosis te worden gehalveerd (RIZIV)	Tramadol in aangepaste dosering, afhankelijk van de nierfunctie, lijkt veilig. Een standaarddosering van 2dd 50-100mg wordt aangeraden [20]	Interval ↑ *(NBVN)* - GFR 50-70: 4-6u interval - GFR 10-50: 4-6u - GFR<10: 8u	Van de stap 2 analgetica is tramadol het minst problematisch. Doch dosisreductie en verlengd dosisinterval zijn nodig en voorzichtigheid is geboden [21-22]
MORFINE Cumulatie van actieve metaboliet morfine-6-	eGFR <50 → Doseer op geleide van effect en bijwerkingen, lagere dosering kan nodig zijn.	/	/	/	/	Morfine is niet eerste keus [20] Betere alternatieven: 1) Fentanyl (geen	*NBVN* - fentanyl/ sulfentanyl GFR 10-50: 75% (Level D) GFR <10: 50% (Level D) - Transdermaal buprenorfine:	- Morfine en codeïne worden best vermeden bij nierfalen/dialyse. - Transdermale buprenorfine, methadon(ervaring vereist!) en fentanyl/sufentanil lijken veilig

glucuronide	→ Omzetten naar transdermaal fentanyl = voorkeur, dan is dosisaanpassing niet nodig					dosisaanpassing nodig), 2)Hydromorfon 3)Methadon	GFR 10-50: I = 6u GFR<10: I = 12u - Morfine : GFR 10-50ml/min: 75% (Level A) GFR <10ml/min: 50% (Level A)	bij nierfalen. - Transdermaal buprenorfine: veilig, geen dosisaanpassing nodig[23-24-25]
PARACETAMOL en ASA	/		/	Bij ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) een interval van ten minste 6 uur aanhouden		-Igv milde pijn eerste keuze: CrCl 50-80 ml/min: 4dd 500 mg CrCl 10-50 ml/min : 3dd 500 mg. -ASA niet aanbevolen [20]		

- MIDDELEN BIJ INFECTIEZIEKTEN

	LTA (NHG)	DM	BCFI	FTK	RIZIV KCE	CBO	NBVN DPRF	Pubmed
ACICLOVIR Verhoogde kans op bijwerkingen	eGFR < 30 →Pas alleen de hoge dosering, die wordt gebruikt bij herpes zoster, aan: 3dd 800 mg	/	Vochtinname is een belangrijke preventieve maatregel voor optreden van kristallurie en nierstenen	CrCl 0–10 ml/min: - herpes simplex: 200 mg iedere 12 uur; - herpes zoster: 2dd 800 mg; CrCl 10–25 ml/min: - herpes zoster: 3dd 800 mg	/	/	GFR 50-70: Interval 8u GFR 10-50: Interval 12-24u GFR<10: Interval 24u	Zoster: CrCl 10-29 ml/min: 800mg om de 8u = maximum dosing recommendation [26]
AMOXICILLINE (/CLAVULAANZUUR) Verhoogde kans op bijwerkingen	eGFR < 30 → Doseringsinterval verlengen tot 12 uur, dus geef 2 maal daags standaarddosis of kies indien mogelijk ander antibioticum.	/	Vochtinname is een belangrijke preventieve maatregel voor optreden van kristallurie en nierstenen	Amoxicilline : CrCl 10–30 ml/min: max. 2dd 500 mg; CrCl < 10 ml/min en peritoneaaldialyse: max. 500 mg per dag. Amoxiclav : CrCl 10-30 ml/min: *de tablet 875/125 mg niet gebruiken * 2dd 500/125 mg; CrCl <10 ml/min: 500/125 mg per dag + controle nier- en leverfunctie	/	/	Amoxicilline: GFR 10-50: 500mg of 8u-12u interval, max 2dd 500mg GFR<10 : 250mg of 12u interval, max 500mg per dag	/
CLARITHROMYCINE Verhoogde kans op bijwerkingen	eGFR < 30 →Halveer normale dosis en handhaaf normaal dosisinterval = 250 mg per dag, zo nodig 2dd 250 mg	/	CAVE: vermijdt combinatie macroliden en colchicines	CrCl < 30 ml/min: 250 mg per dag, zo nodig 2dd 250 mg; max. gedurende 14 dagen.			GFR 10-50: 2x 375mg GFR <10: 2x 250mg	vermijdt combinatie macroliden en colchicines [27]

	LTA (NHG)	DM	BCFI	FTK	RIZIV KCE	CBO	NBVN DPRF	Pubmed
CIPROFLOXACINE Verhoogde kans op bijwerkingen	eGFR < 30 →Bij eenmalige dosis is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening de halve dosis.	/	Kristalprecipitatie met obstructie en mogelijke interstitiële reactie	CrCl 31–60 ml/min: max. 1000 mg per dag (oraal); CrCl ≤ 30 ml/min: max. 500 mg per dag (oraal); CAVE: $T_{1/2el}$ = 3–7 uur, kan bij ernstige nierfunctiestoornis 2× langer zijn.	/	/	GFR 10-50: 75%-100% (12u interval) GFR <10: 50% (24u interval)	CrCl <30: 500mg om de 24u [28]
CO-TRIMOXAZOL Verhoogde kans op bijwerkingen	eGFR < 30 →Dosis halveren of doseringsinterval verdubbelen of kies ander antibioticum.	/	Zeldzaam lever- en nierafwijkingen	- CrCl > 30 ml/min.: standaarddosering (2 x 800 mg/ 320 mg) - CrCl 15–30 ml/min.: helft standaarddosering; - CrCl < 15 ml/min.: niet toedienen. + bepaal iedere 2–3 d, 12 u na toediening, sulfamethoxazolspiegel →>150 µg/ml: staak behandeling tot < 120 µg/ml - CAVE hyperkaliëmie	/	/	Cave hyperkaliëmie	CrCl 15-29: 1 DS tablet dagelijks [28]
FAMCICLOVIR Verhoogde kans op bijwerkingen	eGFR 30 - 50: 1dd normale dosis, eGFR 10 - 30: 1dd halve dosis		In België sinds 2008 niet meer op de markt!					
FLUCONAZOL Verhoogde kans op bijwerkingen	eGFR < 50 →Eenmalig: geen aanpassing nodig, → Meermalige toediening: normale startdosis, halveer onderhoudsdosering	/	/	Startdosis 50–400 mg, daarna de dosis aanpassen: - CrCl > 50 ml/min: 100% van de aanbevolen dosis; - CrCl < 50 ml/min: 50% van de aanbevolen dosis	/	/	*NBVN:* geen aanpassing *DPRF*: GFR<50: halveer dosis	- CrCl 60-30: start 50mg → 50 mg/ 48u of 25 mg/ 24 u - CrCl 30-10: start 50mg → 50 mg/ 48u of 25 mg/24 u - Vaginale candidiasis: 150mg éénmalig [29]

	LTA (NHG)	DM	BCFI	FTK	RIZIV KCE	CBO	NBVN DPRF	Pubmed
NITROFURANTOÏNE / TRIMETHOPRIM Door cumulatie kans op toxische neuropathie	eGFR < 50 →Nitrofurantoine is gecontra-indiceerd; alternatief trimethoprim (de eerste 3 dagen normale dosering en daarna halve dosering of dosering op geleide van de bloedspiegel).	/	Cave Trimethoprim: Lichte verhoging van het serumcreatinine door inhibitie van de tubulaire secretie van creatinine.	/	/	/	/	/

- ANTIHYPERTENSIVA

	LTA (NHG)	DM	BCFI	FTK	RIZIV KCE	CBO	NBVN DPRF	Pubmed
ATENOLOL Verhoogde kans op bijwerkingen	eGFR<30 →Zet om naar metoprolol of halveer de normale dosering o 25 mg atenolol → 2 dd 1/2co van 50 mg metoprolol ((of 47,5 mg metoprolol(succinaat) 'ZOC') o 50 mg atenolol → 95 mg metoprolol(fumaraat of -succinaat) o 100 mg atenolol → 190 mg metoprolol(fumaraat of -succunaat) + Controle na 2 weken	/	Voor de hydrofiele β-blokkers dient bij nierinsufficiëntie de dosis te worden verminderd.	<u>CrCl : 15–35 ml/min:</u> dosis halveren of de tijd tussen 2 doses verdubbelen; <u>CrCl < 15 ml/min</u>: ¼ van de normale dosis of interval x4 Atenolol vooral geëxcreteerd via nier -> plasma concentraties hangen sterk af van nierfunctie en kan dus vooral bij ouderen ongunstig zijn ⇔ Metoprolol: First pass effect + kleinere halfwaardetijd	GFR < 50 mL/min/1,73m² : dosis van wateroplosbare middelen dient veiligheidshalve aangepast te worden (acebutolol, atenolol, celiprolol, nadolol, nebivolol et satolol) [16]	/	*NBVN:* -GFR 50-10ml/min: 50% -GFR <10ml/min: 30-50%	GFR≤60 : atenolol vervangen door metoprolol (=onafhankelijk van nierfunctie) [12,30]
BISOPROLOL De uitscheiding neemt in geringe mate af	eGFR<30 →Halveer de normale dosering en geef maximaal 10 mg/dag.	/	/	bij CrCl < 20 ml/min: max. 10 mg per dag eventueel in 2 giften	/	/	Geen dosisaanpassing	eGFR >30: Bisoprolol lijkt relatief veilig bij dosering van 5mg/dag en voor half lange periode [31]
NEBIVOLOL Verhoogde kans op bijwerkingen	eGFR <50 →Dosering op geleide van de bijwerkingen.	/	/	Vanwege het ontbreken van ervaring wordt toepassing bij ernstige nierinsufficiëntie niet aanbevolen.	GFR < 50 mL/min: dosis van wateroplosbare middelen dient veiligheidshalve aangepast te worden [16]	/	/	/

	LTA (NHG)	DM	BCFI	FTK	RIZIV KCE	CBO	NBVN DPRF	Pubmed
RAS-REMMERS Verhoogde kans op bijwerkingen, afhankelijk van de stof	eGFR<30/50: 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).	/	ACE-I: - Start low, go slow - Controle nierfunctie 2w na start	ACE-remmers hebben een paradoxale invloed op de nierfunctie: Aan de ene kant kunnen ze bij nefropathie de proteïnurie verbeteren en een verdere achteruitgang van de nierfunctie afremmen. Aan de andere kant kunnen ACE-remmers de nierfunctie doen afnemen, speciaal bij een al verminderde nierfunctie of stenose in een nierarterie	ACE-I: Dosisaanpassing voor ACE-remmers met een renale excretie vanaf een GFR < 60 mL/min/1,73m² (cilazapril, lisinopril, perindopril, ramipril). Ang II antagonisten: duidelijk renoprotectie bij type 2 diabetespatiënten met nefropathie (MAAR geen vgl met ACE-I…) [32]	/	/	Het is nog onduidelijk welke dosis van ACE-I en/of angiotensineII antagonisten optimaal is voor renoprotectie [33-34-35]
FUROSEMIDE/ BUMETANIDE (Lisdiuretica) Bumetanide heeft een betere biologische beschikbaarheid dan furosemide	eGFR<30 →Start met normale dosering, verhoog dosering op geleide van effect; max. 1000 mg furosemide en 10 mg bumetanide per dag + controle creat , Na, K en BD	/	Lisdiuretica behouden, hooggedoseerd, ook bij ernstige inkrimping van de nierfunctie nog hun diuretische werking ⇔ thiazide	- Adequate vochttoevoer - Bumetanide: Bij nierinsufficiëntie of onvoldoende respons: 2–5 mg, 1–4×/dag	- Thiaziden bij GFR > 40 mL/min/1,73m². - Lisdiuretica bij GRF < 40 mL/min/1,73m². - Aldosteron-antagonisten zijn tegenaangewezen bij GFR < 40 mL/min/1,73m².	Bij gecombineerd gebruik van lisdiuretica en thiazides: stop zo mogelijk thiazide [17]	/	GFR<50ml/min: bij combinatiepreparaat met een thiazide-diureticum zou conversie naar een lisdiureticum kunnen worden overwogen (met behoud andere component van het combinatiepreparaat), enkel als er onvoldoende bloeddrukcontrole is en/of oedeem aanwezig is [17]

	LTA (NHG)	DM	BCFI	FTK	RIZIV KCE	CBO	NBVN DPRF	Pubmed
THIAZIDE DIURETICA Bij GFR < 30 ml/min: monotherapie met thiazide onvoldoende werkzaam	GFR < 30 ml/min: combinatie met lisdiureticum GFR 30 tot 50 ml/min start met 1dd 12,5 mg hydrochloorthiazide, zo nodig verhogen op geleide van effect; vaak is een hogere dosering dan normaal nodig.		Cfr eerder	Cfr eerder	Cfr eerder	Cfr eerder	/	Cfr eerder
SPIRONOLACTON Hyperkaliemie	GFR < 50: cave hyperkaliemie →Controleer 2 keer per jaar de kaliumspiegel.	/	Vanaf 50 mg per dag: strikte controle van het ionogram en de nierfunctie (1x/maand, gedurende 3 maanden, nadien 1x/ 3 - 6 maand) (RALES-studie)	Regelmatige controle elektrolyten	/	/	GFR <50 ml/min: verdubbel dosisinterval GFR<10 ml/min = contra-indicatie	Gebruik van lisdiuretica en spironolacton moet voorzichtig worden geëvalueerd, aangezien deze middelen de nierfunctie kunnen compromitteren [36]
DIGOXINE Toxiciteit (misselijkheid, braken, visus verstoring, delier) en ritmestoornissen.	GFR 10 - 50 ml/min: halveer de oplaaddosering → onderhoudsdosering: 0,125 mg/dag → Pas de dosering aan op geleide van kliniek: lagere onderhoudsdosis van 0.125mg of 0.0625mg 1dd aanbevolen + Controleer spiegel 7-14d na opstarten (1 - 2 ng/ml, lager bij ouderen)	/	Bij nierinsufficiëntie dienen de doses verlaagd te worden. Bij ouderen is de nierfunctie steeds verminderd en dient de dosis in elk geval gereduceerd te worden	*snelle digitalisatie:* oplaad-dosis verlagen met max. 50% en verdelen over meerdere giften met tussenpozen van 6 uur; na 24 uur gevolgd door een individuele onderhoudsdosis;	/	/	Dosis of interval aanpassen GFR 75-50: 100% /24u GFR 10-50: 25-75% /36u GFR <10: 10-25% /48u	- Belangrijke opdracht huisarts = toezicht! [37] - dosering op geleide van GFR (MDRD) [38]

- ORALE ANTIDIABETICA

	LTA (NHG)	DM	BCFI	FTK	RIZIV KCE	CBO	NBVN DPRF	Pubmed
METFORMINE Door cumulatie kans op lactaatacidose	GFR<50ml/min: Startdosering verlagen tot 2 dd 500 mg	/	CAVE levensbedreigende melkzuuracidose	bij een creatininewaarde tegen de bovengrens en bij ouderen: minstens 2 tot 4 x per jaar nierfunctie controleren	Stop Metformine vóór een onderzoek met jodium-houdende contraststoffen en vóór een operatieve ingreep en herstart pas 1 tot 2 dagen nadien, als er geen acidose of nierinsufficiëntie opgetreden is	/	GFR <50: 25% normale dosis GFR<10: te mijden	Voorstel: GFR<60: controleer nierfunctie elke 3-6m GFR<45: verlaag dosis (bv 50%) en controleer elke 3m, niet opstarten van metformine GFR<30: contra-indicatie [39]
SULFONYLUREA Door stapeling toename van kans op ernstige hypoglycemie	GFR<50ml/min: Startdosering halveren of omzetten naar tolbutamide of insuline.	/	Tolbutamide niet in België. Alternatief: Gezien de beperkte renale excretie, kan repaglinide gebruikt worden bij patiënten met matig verminderde nierfunctie [40]	/	/	/	GFR<50: te mijden	/

- MIDDELEN BIJ JICHT

	LTA (NHG)	DM	BCFI	FTK	RIZIV KCE	CBO	NBVN DPRF	Pubmed
ALLOPURINOL Verhoogde kans op toxische Bijwerkingen	Pas onderhouds-dagdosering aan: - 50 tot 80 ml/min: 300 mg/dag; - 30 tot 50 ml/min: 200 mg/dag; - 10 tot 30 ml/min: 100 mg/dag.	/	Lagere dosis bij verminderde nierfunctie	maximale begindosering van 100 mg per dag en de dosering slechts verhogen bij onvoldoende effect CrCl 10–20 ml/min: 100–200 mg / dag; CrCl< 10 ml/min: 100 mg per dag of met langere tussenpozen.	/	/		Start low, go slow [41,42]
COLCHICINE Verhoogde kans op toxische Bijwerkingen	GFR< 50 : Verlaag de dagdosering tot maximaal 0.5 mg per dag.		GFR <50: niet meer dan 3 mg per aanval	Bij matige lever- en nierfunctiestoornissen: 0,5 mg per dag	/	/	*DPRF:* vermijd langdurige behandeling GFR 10-50: 50-100% GFR <10: 25%	Voorstel: Start met een lage dosis en verhoog geleidelijk, afhankelijk van effect (serum urinezuur < 6.0 mg/dL). [43]

Men kan concluderen dat, wat betreft deze medicatiegroepen, de voorgestelde tabel volgens NHG een aanvaardbare leiddraad biedt, mits enkele aanvullingen. Er werd dan ook geopteerd om voor het verdere onderzoek deze tabel te hanteren en als betrouwbaar, doch ook als mogelijk onvolledig te beschouwen.

D. PRAKTIJKPROJECT

METHODOLOGIE

Dit onderzoek werd uitgevoerd binnen een solo-huisartsenpraktijk te Kessel-Lo, Vlaams-Brabant, waar naast een vaste arts ook een huisarts in aanvullende opleiding werkzaam is. De patiëntenpopulatie is algemeen zeer gevarieerd met een ongeveer gelijkwaardig aandeel aan mannen en vrouwen, aan ouderen en jongeren.

In de periode van 01/10/2011 tot 01/12/2011 werd bij elke patiënt, die via het globaal medisch dossier verbonden was met de praktijk, ter gelegenheid van een consultatie nagegaan of hij/zij beantwoordde aan één of meer van volgende criteria:

- Leeftijd > 75 jaar
- Gediagnosticeerde diabetes mellitus (DM)
- Gediagnosticeerde arteriële hypertensie (AHT)

Deze condities worden immers beschouwd als risicofactoren voor het ontwikkelen van chronische nierschade [13]. Uiteraard is de leeftijdsgrens van 75 jaar een arbitrair gegeven. De grens die wordt gebruikt in de literatuur varieert [5]. Een verminderde nierfunctie werd in deze studie gedefinieerd als een eGFR <60 ml/min, berekend met de MDRD-formule. Bij patiënten waar de laatste biochemische controle van de nierfunctie meer dan 1 jaar geleden was, gebeurde een nieuwe bloedafname. Van elke geïncludeerde patiënt werd de chronische medicatielijst geregistreerd, zorgvuldig nagekeken en zo nodig geactualiseerd. Het krijgen van een niervervangende behandeling, zoals peritoneale dialyse, op het moment van de registratie, leidde tot exclusie uit het onderzoek.

Ten slotte werd de medicatiefiche (dosissen en doseerschema) getoetst aan de adviezen van de Landelijke Transmurale Afspraak van het NHG en de beschreven aanvullingen, voornamelijk wat betreft de volgende medicatiegroepen: analgetica, anti-infectieuze middelen, antihypertensiva, orale antidiabetica en geneesmiddelen voor behandeling van jicht .
De vraagstelling was de volgende:

- Hoe frequent is nierinsufficiëntie in de dagelijkse praktijk?

- Welke zijn mogelijke risicogroepen voor een verminderde nierfunctie?
- Bij welke medicatiegroepen worden de meeste “doseringsfouten” gemaakt?
- Welke zijn mogelijk hiaten in de huidige praktijkvoering in deze opleidingspraktijk en meer algemeen in de eerste lijn?

RESULTATEN

Patiëntenkenmerken

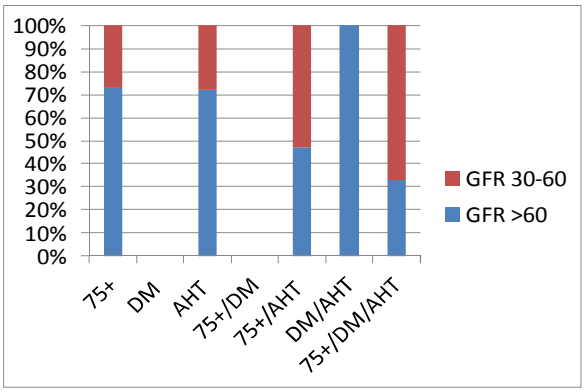
In totaal werden zevenentachtig (N= 87) patiënten geïncludeerd in de analyse. De gemiddelde leeftijd bedraagt 73 jaar, met een mediaan van 76 jaar. Onder de geselecteerde patiënten zijn er 35 mannen (40%) en 52 vrouwen (60%).

Aantal inclusies: N= 87
- 75+: 11
- DM: 0
- AHT: 32
- 75+/DM: 0
- 75+/AHT: 34
- DM/AHT: 7
- 75+/DM/AHT: 3

Bij tachtig van de patiënten was minstens één GFR bepaling beschikbaar van het voorbije jaar. Bij de zeven anderen diende een nieuwe bepaling te gebeuren. De gemiddelde nierfunctie van de studiepopulatie bedraagt 67 ml/min met een mediaan van 69 ml/min. Het merendeel van de geïncludeerde patiënten heeft een normale nierfunctie. Mannen blijken een iets beter bewaarde nierfunctie te hebben dan vrouwen. 17% van de studiegroep heeft een GFR <50ml/min. Deze patiënten hebben vaak arteriële hypertensie en zijn meestal 75 jaar of ouder.

	Man (n= 35)	Vrouw (n=52)
GFR >60	25 (71%)	30 (58%)
GFR 50-60	5 (14%)	12 (23%)
GFR 30-50	5 (14%)	10 (19%)

	75+ (n= 11)	DM (n=0)	AHT (n=32)	75+/DM (n=0)	75+/AHT (n=34)	DM/AHT (n=7)	75+/DM/AHT (n=3)
GFR>60 (n=55)	8	0	23	0	16	7	1
GFR 50-60 (n=19)	3	0	8	0	8	0	0
GFR 30-50 (n=13)	0	0	1	0	10	0	2
GFR <30 (n=0)	0	0	0	0	0	0	0

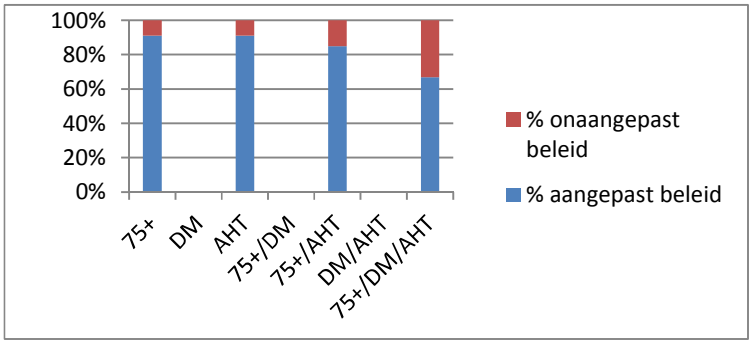


Nierfunctie en medicatiegebruik volgens risicoprofiel

Wat betreft de nierfunctie en het medicatiegebruik in de vooropgestelde risicogroepen, komen we tot de volgende vaststellingen:

	Aantal patiënten	Gemiddelde nierfunctie (ml/min)	Totaal aantal genees-middelen (*)	Gemiddeld aantal genees-middelen per patiënt	*Inappropriate drug use* volgens NHG
Man	35	72 Mediaan 73	205	5.9 Mediaan 6	2/35 (6%)
Vrouw	52	65 Mediaan 65	302	5.8 Mediaan 5	8/52 (15%)
75+	11	72 Mediaan 73	48	4.4 Mediaan 4	1/11 (9%)
AHT	32	70 Mediaan 72	129	4.0 Mediaan 3	3/32 (9%)
75+/AHT	34	62 Mediaan 59	240	7.1 Mediaan 6	5/34 (15%)

DM/AHT	7	87 Mediaan 90	58	8.3 Mediaan 8	0 (0%)
75+/DM/AHT	3	47 Mediaan 35	30	10 Mediaan 10	1/3 (33%)



(*) Zowel onderhoudsmedicatie, aanvalsmedicatie als enkele OTC (over the counter)-medicamenten (zoals paracetamol, magnesium, venotropica, veenbessenextract,…) werden hiervoor mee in rekening genomen. Vertrekpunt van de analyse was de volledige medicatielijst van de patiënt op het moment van de registratie.

Op basis van de tabel kunnen we opmerken dat de kans op medicatiefouten lijkt toe te nemen met het aantal ingenomen geneesmiddelen. Als we dan zien dat polyfarmacie hoofdzakelijk voorkomt in patiëntengroepen met multipele risicofactoren op nierinsufficiëntie, betekent dit uiteraard een gevaarlijke situatie. Verder valt ook op dat binnen deze patiëntengroep toch gemiddeld meer dan 5 geneesmiddelen per patiënt worden genomen.

<u>Onaangepast medicatiebeleid</u>

Medicatie	Aantal gebruikers GFR 30-50	*Aantal onaangepast volgens NHG*	Aantal gebruikers GFR>50	*Aantal onaangepast volgens NHG*	*Totaal onaangepast volgens NHG*
NSAID	2	*1 (50%)*	13	*1 (8%)*	*13%*
Tramadol	0	*0*	2	*0*	*0*
Morfine	0	*0*	0	*0*	*0*
Amoxicilline (/clavulaanzuur)	2	*1 (50%)*	3	*0*	*20%*
Clarithromycine	0	*0*	0	*0*	*0*
Ciprofloxacine	0	*0*	0	*0*	*0*
Nitrofurantoïne	0	*0*	1	*0*	*0*

/ Trimethoprim					
Co-Trimoxazol (trimethoprim en sulfamethoxazol)	0	*0*	0	*0*	*0*
Aciclovir	0	*0*	0	*0*	*0*

Atenolol	0	*0*	1	*0*	*0*
Bisoprolol	5	*0*	24	*1 (4%)*	*3%*
RAS-remmers	11	*3 (27%)*	40	*3 (8%)*	*12%*
Furosemide / Bumetanide (Lisdiuretica)	4	*0*	4	*0*	*0*
Thiazide diuretica	6	*0*	26	*0*	*0*
Spironolacton	1	*0*	3	*0*	*0*

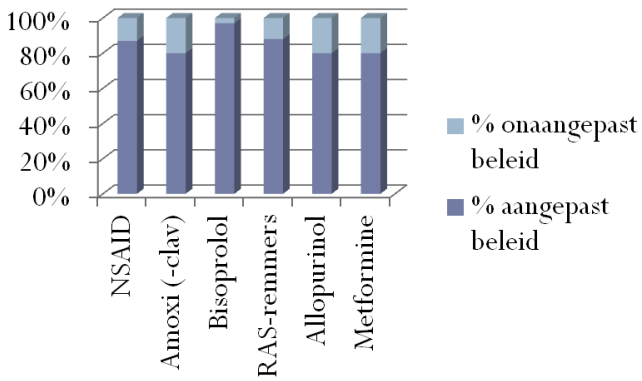
Allopurinol	1	*0*	4	*1 (25%)*	*20%*
Colchicine	0	*0*	0	*0*	*0*

Metformine	1	*1 (100%)*	4	*0*	*20%*
Sulfonylurea	0	*0*	2	*0*	*0*

Vergeleken met de richtlijnen volgens het NHG nemen 10 patiënten onaangepaste medicatie. Dit komt overeen met ongeveer 12% van de geïncludeerde patiënten. Slechts 1 persoon nam 2 of meer onaangepaste geneesmiddelen. In totaal zijn er in deze studiegroep 12 verkeerde voorschriften gedetecteerd. De helft hiervan zijn voorschriften voor RAS-remmers.

De tabel leert ons echter dat, binnen deze studiepopulatie, relatief gezien vaker doseringsfouten gemaakt werden met:

1) Amoxicilline/-clavulaanzuur
2) Metformine
3) Allopurinol
4) NSAID
5) RAS-remmers
(ACE-I, Angiotensine II receptor antagonisten)
6) Bisoprolol



Bij het bestuderen van de data uit deze studiepopulatie valt ook op dat enkele andere frequent gebruikte geneesmiddelen in de eerste lijn, zoals Paracetamol [46] en Cetirizine, meer aandacht verdienen bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Cetirizine wordt ook genoemd in de tabel van het NHG, Paracetamol echter niet.

Medicatie	Aantal gebruikers GFR 30-50 (N=13)	*Aantal onaangepast*	Aantal gebruikers GFR>50 (N=74)	*Aantal onaangepast*	*Totaal onaangepast*
Paracetamol	1	1 (100%)	4	2 (50%)	60%
Cetirizine	1	1 (100%)	4	1 (25%)	40%

E. DISCUSSIE

Nierfunctie studiepopulatie versus nierfunctie Belgische bevolking

Wanneer we kijken naar de geïncludeerde patiënten valt op dat, ondanks hun risicoprofiel, de meerderheid een berekende glomerulaire filtratiesnelheid heeft die groter is dan 60 ml/min. Slechts 13 van de 87 patiënten (15%) heeft een GFR lager dan 50 ml/min. Deze cijfers komen globaal overeen met gegevens van de INTEGO studie, gebaseerd op een Vlaams register van morbiditeiten in de eerste lijn (34.668 patiënten)[13]. Op een gemiddelde leeftijd van 70-74j komt CKD stadium 3A (GFR 45-60 ml/min) in Vlaanderen voor bij 8-20% van de mannen en 10-20% van de vrouwen. Chronische nierinsufficiëntie lijkt in het algemeen iets frequenter voor te komen bij vrouwen.

In onze studiepopulatie omvat de groep met verminderde nierfunctie zoals verwacht vooral personen met een combinatie van risicofactoren (75+/AHT, 75+/AHT/DM). Er lijkt ook een verband te zijn met inname van een groter aantal medicamenten. Deze gegevens komen overeen met de literatuur, waar inderdaad een tendens wordt beschreven tot achteruitgang van de nierfunctie met het ouder worden, alsook met welbepaalde comorbiditeit en het daarmee geassocieerd medicatiebeleid (antihypertensiva, orale antidiabetica) [13]. Het is echter niet zo dat elke ouder wordende nier ook noodzakelijk slechter functioneert. Ernstige nierinsufficiëntie is ook op oudere leeftijd nog eerder zeldzaam en velen behouden tot de leeftijd van 90 jaar nog een relatief goede eGFR [44]. Het is eerder een combinatie van factoren (leeftijd, ziekte, medicatie) die het risico op nierlijden bepaalt. Daartoe is het van groot belang risicogroepen tijdig te identificeren (bijvoorbeeld diabetici met verhoogde bloeddruk en polymedicatie) en preventief maatregelen te treffen waar nodig.

Onaangepaste medicatie, “zwarte lijst”

Uit dit onderzoek blijkt dat ‘fouten’ in het medicamenteus beleid bij patiënten met verminderde nierfunctie niet heel frequent voorkomen in de dagelijkse praktijk. Meestal gaat het over eerder kleine doseringsverschillen. Er werden in onze steekproef geen gecontraindiceerde geneesmiddelen teruggevonden.

Hoewel vrij goed gekend onder artsen, blijft waakzaamheid geboden wat betreft potentieel schadelijke geneesmiddelengroepen zoals analgetica, anti-infectieuze middelen, antihypertensiva, orale antidiabetica en middelen tegen jicht. In deze studie werden vooral volgende geneesmiddelen aangetroffen in onaangepaste dosis: amoxicilline (-clavulaanzuur), allopurinol, metformine, NSAID’s, RAS-remmers en bisoprolol. Maar ook het effect van geneesmiddelen die niet voorschriftplichtig

zijn, zoals paracetamol [46] en (levo)cetirizine, is niet te onderschatten. Bij de evaluatie van het gebruik van deze twee geneesmiddelen in de studiepopulatie, blijken bijkomend nog vijf patiënten een ongeschikt doseringsschema te hebben. De gebruikte lijst van geneesmiddelen waarvoor dosisaanpassing aangewezen is, is aldus niet exhaustief.

Bij patiënten met diabetes mellitus en arteriële hypertensie blijken in deze studie over het algemeen geschikte doseringsschema's te worden gehanteerd. Mogelijks heeft dit te maken met een grotere vigilantie wat betreft medicatie bij deze patiëntengroep, alsook een gezamenlijke en gestructureerde opvolging met specialisten en op die manier een dubbele controle. Bij patiënten vanaf 75 jaar met dezelfde comorbiditeiten (DM/AHT) blijkt de waakzaamheid daarentegen minder groot. Mogelijk ligt het gegeven van 'polymedicatie' in deze patiëntengroep mee aan de basis van dit probleem.

<u>Vergelijking met de literatuur</u>

In Frankrijk werd tussen 1999 en 2001 een grootschalig onderzoek gedaan naar de implicaties van een verminderde nierfunctie op het medicatiebeleid en op de mortaliteit. De Three-City population-based study bestudeerde het medicatiegebruik bij 8701 65-plussers in drie Franse steden[5]. Op basis van de beschikbare medicatielijsten en de gekende nierfunctie (eGFR, berekend volgens de MDRD-formule) keek men na hoeveel personen een onaangepaste dosis kregen en of er gecontraïndiceerde medicatie was voorgeschreven. Ongeveer 13% van de voorschriften waren onaangepast aan de nierfunctie en 1% van de patiënten nam medicatie die absoluut gecontraïndiceerd was in verhouding tot de nierfunctie. De resultaten van ons praktijkproject zijn gelijkaardig: 12% van de patiënten nam onaangepaste medicatie. Dit zijn zeer treffende vaststellingen die moeten aanzetten tot het kritisch beoordelen van het medicatiebeleid in elke huisartsenpraktijk. Nog meer omdat uit de Three-City study ook blijkt dat onaangepast medicatiegebruik bij verminderde nierfunctie leidt tot 40% meer mortaliteit over een opvolgperiode van 6 jaar.

In de periode tussen november 2008 en september 2009 werden in negenentwintig huisartsenpraktijken in Vlaanderen 567 patiënten ouder dan 80 jaar (exclusief dementerenden, palliatieve patiënten en medische urgenties) geïncludeerd in de Belfrail cohort studie (BF C80+)[3]. Deze observationele studie tracht onder meer de verschillende chronische aandoeningen binnen de Vlaamse ouderenpopulatie te beschrijven en de relatie te schetsen met de algemene gezondheid, frailty, zelfredzaamheid,…. Er gebeurde een registratie van tal van parameters, waaronder ook gegevens in verband met de nierfunctie (GFR) en medicatielijsten. Jaarlijks worden uitkomstparameters zoals mortaliteit, hospitalisatie, verandering in thuissituatie, nieuwe comorbiditeiten en verandering in het beleid opnieuw geëvalueerd. Tussentijdse resultaten tonen

aan dat een daling van de GFR binnen deze ouderenpopulatie een verhoogde cardiovasculaire mortaliteit met zich meebrengt, hetgeen het belang van opvolging van de nierfunctie in deze groep nog meer benadrukt. In de Belfrail (BF_{c80+}) studie werden voornamelijk antihypertensiva aangetroffen op de medicatielijst: 1. Diuretica (49%), 2. Plaatjesinhibitoren (44%), 3. Beta blokker (43%). Dit komt overeen met de vaststellingen binnen ons praktijkproject, waar de meerderheid van de personen één of meerdere antihypertensiva neemt. Dit zou kunnen leiden tot meer onaangepaste doseringen bij verminderde nierfunctie, ook omdat combinatietherapie frequent noodzakelijk is om te komen tot een goede bloeddrukcontrole. Zowel uit de Belfrail-analyse als uit de gegevens, bekomen uit het praktijkproject, blijkt dat er inderdaad onvoldoende rekening wordt gehouden met de nierfunctie bij deze groep van geneesmiddelen, maar dat zij niet het grootste probleem vormen. De meeste onaangepaste voorschriften hebben betrekking op geneesmiddelen zoals metformine en allopurinol. Dit is een vaststelling die zowel in de Belfrailstudie als in de kleinschaligere praktijkstudie wordt beschreven. Hoewel het gaat om medicatie waarvan nefrotoxiciteit algemeen gekend is, blijkt hier in de praktijk toch onvoldoende rekening mee te worden gehouden. Anderzijds kan overdreven voorzichtigheid ook een nadeel zijn: in de Belfrail studie stelde men vast dat Vlaamse huisartsen bij ouderen neiging hebben tot onderdosage.

<u>Mogelijke knelpunten en suggesties voor de toekomst</u>

Mogelijke problemen stellen zich op het niveau van 1) de identificatie van risicopersonen voor matige en ernstige nierinsufficiëntie en 2) het correcte (medicatie)beleid bij verminderde nierfunctie en het gebrek aan eenduidige regels hieromtrent.

1) Risicoprofiel

Volgens de NICE richtlijnen uit 2008 zijn de voornaamste risicofactoren voor het ontwikkelen van chronische nierziekten [47]:

- Diabetes type 1 of 2
- Arteriële hypertensie
- Cardiovasculaire ziekten
- Inname van potentieel nefrotoxische medicatie
- Nierstenen, prostaathypertrofie, structurele afwijkingen van de urinaire tractus of recidiverende urineweginfecties
- Erfelijke nierziekten of familiale voorgeschiedenis van chronische nierziekten

Hallan en collega's [45] toonden met de Noorse HUNT II study aan dat het grootste aantal patiënten met een GFR onder de 60 ml/min kan worden opgespoord door te screenen bij patiënten met hypertensie, diabetes mellitus of leeftijd ouder dan 55 jaar. De kans op nierinsufficiëntie is des te groter wanneer deze risicofactoren in combinatie voorkomen, hetgeen ook in onze studie naar voor komt.

Met de implementatie van het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie wordt getracht een samenwerkingsverband te vormen tussen de patiënt met verminderde nierfunctie, de huisarts en de specialist. Dit om een kwalitatieve opvolging van de patiënt te garanderen. Er is echter discussie omtrent de inclusiecriteria van dit zorgprogramma. Deze criteria zijn op dit ogenblik de volgende:

een berekende GFR <45 ml/min/1,73m2 volgens de vereenvoudigde MDRD-formule
een tweede maal bevestigd na ten minste 3 maanden

en/of

een proteïnurie > 1g per dag
een tweede maal bevestigd na ten minste 3 maanden

+

ouder zijn dan 18 jaar

niet in dialyse zijn en geen niertransplantatie ondergaan hebben

in staat zijn tot ambulante opvolging

Aangezien slechts een kleine minderheid van de patiënten met een verminderde nierfunctie effectief zal evolueren naar gevorderd nierfalen, kan men zich de vraag stellen of op deze manier niet een te groot aantal patiënten wordt opgenomen in het traject. Meer en meer stemmen gaan op om de inclusiecriteria te herzien en bijvoorbeeld een indeling te maken volgens risico op terminale nierinsufficiëntie op basis van de berekende GFR, diens evolutie in de tijd en de albuminurie [44] .

Verder onderzoek is nodig om te komen tot meer genuanceerdere inclusiecriteria voor het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie.

2) Medicatiebeleid bij verminderde nierfunctie

Voor dit onderzoek werd een literatuurstudie uitgevoerd in nationale en internationale databanken en werd voornamelijk geselecteerd binnen recente Nederlandstalige en Engelstalige adviezen. Er zijn verschillende lijsten met nefrotoxische medicatie beschikbaar. Binnen het kader van deze studie ging de aandacht voornamelijk naar die geneesmiddelen die doorgaans het meest aangewend worden in de eerste lijn. De meest eenduidige en praktisch hanteerbare regels werden opgesteld in Nederland (NHG, farmacotherapeutisch Kompas, CBO). In november 2009 ontwikkelde het Nederlands

Huisartsengenootschap, in samenwerking met de Nederlandse internisten vereniging en de Nederlandse federatie voor nefrologie, transmurale werkafspraken omtrent het beleid in de eerste lijn en samenwerkingsverbanden voor mensen met een verminderde nierfunctie. Deze richtlijn werd gepubliceerd in de vorm van een Landelijke Transmurale Afspraak. Hierin vindt men onder andere adviezen wat betreft dosisschema's van bepaalde geneesmiddelen.

In mei 2010 gaf het Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde te Leuven, ondermeer naar aanleiding van de implementatie van het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie, een gelijkaardige informatiebrochure uit met aandachtspunten voor clinici [2]. Hierin wordt verwezen naar de hoger beschreven NHG-tabel. Deze tabel wordt als valide en betrouwbaar beschouwd en na de gevoerde literatuurstudie in dit onderzoek kan dit beaamd worden. Dit ondanks het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing, waardoor het merendeel van de adviezen louter gebaseerd zijn op expert opinion.

Op basis van de gevonden richtlijnen en de gevoerde literatuurstudie werden aanvullingen gedaan en werd een lijst ontwikkeld, die mogelijks kan bijdragen tot een meer gecorrigeerd medicatiebeleid bij mensen met een verminderde nierfunctie. Dit onderzoek en de ontwikkelde medicatielijst (bijlage 2) hebben louter tot doel een richting te geven in het klinisch handelen en dienen te worden toegepast in de juiste context en met een zekere nuancering. Verder onderzoek is wenselijk om te komen tot een meer volledige lijst van dosisaanpassingen in de eerste lijn.

3) Andere suggesties

Onderzoek naar meer betrouwbare meetmethoden voor de nierfunctie, en meer specifiek bij ouderen, blijft essentieel om de discussie van dosisaanpassingen te kunnen verder zetten.

Er is daarnaast een bewustmaking nodig zowel bij de hulpverlening (arts, apotheek, verpleegkundige,…) als bij de patiënt (OTC-medicatie) omtrent de problematiek van chronische nierinsufficiëntie. Aandacht voor de nierfunctie en maatregelen met betrekking tot het medicatiebeleid moet reeds starten bij milde en matige nierinsufficiëntie, aangezien deze meer courant zijn in de patiëntenpopulatie en in deze stadia verdere nierfunctie-achteruitgang kan worden afgeremd.

<u>Beperkingen van deze studie</u>

De voornaamste beperking van deze studie is de kleine studiepopulatie. Dit maakt het moeilijk om algemene stellingen te formuleren op bevolkingsniveau. Daarnaast zijn de meerderheid van de

geformuleerde adviezen gebaseerd op consensus, hetgeen ruimte laat voor verschillende interpretaties. Verder onderzoek is nodig om te komen tot meer wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen voor goede medische praktijkvoering in de eerste lijn.

BRONNEN

1. De Grauw WJC, Kaasjager HAH, Bilo HJG, Faber EF, Flikweert S†, Gaillard CAJM, Labots-Vogelesang SM, Verduijn MM, Verstappen WHJM, Vleming LJ, Walma EP, Van Balen, JAM. Landelijke Transmurale Afspraak Chronische nierschade. Huisarts Wet 52(12):586-97.

2. Van Pottelbergh G. et al. Chronische nierschade. Aandachtspunten voor clinici. Mei 2010 UZ Leuven.

3. Vaes B. et al. The BELFRAIL (BFC80+) study: a population-based prospective cohort study of the very elderly in Belgium. BMC Geriatrics 2010, Beschikbaar via: http://www.biomedcentral.com/1471-2318/10/39

4. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium. Folia Pharmacotherapeutica. Transparantefiches. Beschikbaar via: www.BCFI.be

5. Breton G, Froissart M, Janus N, Launay-Vacher V, Berr C, Tzourio C, Helmer C, Stengel B. Inappropriate drug use and mortality in community-dwelling elderly with impaired kidney function--the Three-City population-based study. Nephrol Dial Transplant. 2011 Feb 3.

6. Rahimi AR, Kennedy K, Thomason M, Crumley J, Bugg A, Peacock E.
Improper renal dosing in long-term care facilities. South Med J. 2008 Aug;101(8):802-5

7. International Society of Nephrology. *KDIGO Position Statement, 2005.* Beschikbaar via: http://www.nature.com/isn/education/guidelines/isn/full/ed_051027_3.html

8. Salgado JV, Neves FA, Bastos MG, França AK, Brito DJ, Santos EM, Salgado Filho N. Monitoring renal function: measured and estimated glomerular filtration rates - a review. Braz J Med Biol Res. 2010 Jun;43(6):528-36.

9. Van Pottelbergh G, Van Heden L, Degryse J. Methoden om de nierfunctie te schatten bij ouderen: Een systematisch literatuuronderzoek. Masterthesis mei 2009. Beschikbaar via www.icho.be

10. Hudson JQ, Nyman HA. Use of estimated glomerular filtration rate for drug dosing in the chronic disease patient. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011 Jun 24.

11. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. Eur J Clin Pharmacol. 2009 Aug;65(8):757-73. Epub 2009 Jun 20.

12. Hartmann B, Czock D, Keller F. Drug therapy in patients with chronic renal failure. Dtsch Arztebl Int. 2010 Sep;107(37):647-55; quiz 655-6.

13. Van Pottelbergh G. The prevalence of chronic kidney disease in a Flemish primary care morbidity register. Age Aging 2011.

14. Farmacotherapeutisch Kompas. College voor Zorgverzekeringen. 2012. Beschikbaar via www.farmacotherapeutischkompas.nl

15. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME, Golper TA, Morrison G, Singer I, Swan SK, Bennett WM. Drug Prescribing in Renal Failure. Dosing Guidelines for Adults. Fourth edition. American College of Physicians. Philadelphia. 1999. Online edition. Beschikbaar via: http://kdpnet.louisville.edu/renalbook/

16. Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering. Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Juryrapport: Doelmatige behandeling van gecompliceerde hypertensie. Consensusvergadering 6 mei 2004. Beschikbaar via: http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/2004-05-06/pdf/cv.pdf.

17. Sica DA. Pharmacologic Issues in treating hypertension in CKD. Adv Chronic Kidney Dis. 2011 Jan;18(1):42-7.

18. Batlouni M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. Arq Bras Cardiol. 2010 Apr;94(4):556-63

19. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Expert Opin Drug Saf. 2009 Nov;8(6):669-81.

20. Centraal BegeleidingsOrgaan. Landelijke richtlijnwerkgroep Pijn bij kanker. 10-01-2008. Beschikbaar via: www.cbo.nl → richtlijnen → anesthesiologie.

21. Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, Edmonds PM, Higginson IJ. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2007;21(2):5-16.

22. Murphy E.J. Acute pain management pharmacology for the patient with concurrent renal or hepatic disease. Anaesth Intensive Care. 2005 Jun;33(3):311-22.

23. Niscola P, Scaramucci L, Vischini G, Giovannini M, Ferrannini M, Massa P, Tatangelo P, Galletti M, Palumbo R. The use of major analgesics in patients with renal dysfunction. Curr Drug Targets. 2010 Jun;11(6):752-8.

24. Kress HG. Clinical update on the pharmacology, efficacy and safety of transdermal buprenorphine. Eur J Pain. 2009 Mar;13(3):219-30.

25. Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, Edmonds PM, Higginson IJ. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2007;21(2):5-16

26. Joseph T et al. Consensus Guidelines for Oral Dosing of Primarily Renally Cleared Medications in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2009 February; 57(2): 335–340.

27. Van der Velden W, Huussen J, Ter Laak H, de Sévaux R. Colchicine-induced neuromyopathy in a patient with chronic renal failure: the role of clarithromycin
Neth J Med. 2008 May;66(5):204-6.

28. Geriatric Clinical Pharmacist Expert Panel. Consensus Recommendations for Primarily Renally Cleared Medications for Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2009 February; 57(2): 335–340.

29. Cousin L, Berre ML, Launay-Vacher V, Izzedine H, Deray G. Dosing guidelines for fluconazole in patients with renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2003 Nov;18(11):2227-31.

30. Wehling M. Multimorbidity and polypharmacy: which betablocker to use in relation to the pharmacokinetic profile and interaction potential. Arzneimittelforschung. 2010;60(2):57-63

31. Paterna S, Parrinello G, Di Pasquale P, Torres D, La Rocca G, Antona R, Vernuccio L, Fornaciari E, Tarantino A, Piccione E, Fasullo S, Licata G. Medium-term effects of bisoprolol administration on renal hemodynamics and function in mild to moderate essential hypertension. Adv Ther. 2007 Nov-Dec;24(6):1260-70.

32. Pisoni R, Faraone R, Ruggenent P, Remuzzi G. De Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) en de RENAAL studie. J Nephrol. 2002 Jul-Aug;15(4):428-30.

33. Gross ML, Adamczak M, Ritz E. Renal failure and ACE inhibition: how much is too much? Z Kardiol. 2005 Feb;94(2):81-6.

34. Kalaitzidis R, Bakris G. Are renin-angiotensin-aldosterone system blockers distinguishable based on cardiovascular and renal outcomes in nephropathy? Postgrad Med. 2009 Mar;121(2):77-88.

35. Ruggenenti P, Remuzzi G. Methods of cardio-renal protection in non-diabetic chronic nephropathies. Rocz Akad Med Bialymst. 2004;49:116-23.

36. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flønaes B, Grundtvig M, Gullestad L, Hole T, Os I. Renal function in outpatients with chronic heart failure. J Card Fail. 2010 May;16(5):374-80.

37. Markota NP, Markota I, Tomic M, Zelenika A. Inappropriate drug dosage adjustments in patients with renal impairment. J Nephrol. 2009 Jul-Aug;22(4):497-501

38. Cepeda Piorno J, Pobes Martínez de Salinas A, González García ME, Fernández Rodríguez E. Use of MDRD equation to detect occult renal failure and reduce the risk of digitalis overdose. Nefrologia. 2009;29(2):150-5

39. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. Diabetes Care. 2011 Jun;34(6):1431-7.

40. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Type-2 diabetes en orale antidiabetica. Folia Farmacotherapeutica. April 2003. Beschikbaar via www.bcfi.be

41. El-Zawawy H, Mandell BF. Managing gout: how is it different in patients with chronic kidney disease? Cleve Clin J Med. 2010 Dec;77(12):919-28.

42. Zhang W et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann Rheum Dis. 2006 Oct;65(10):1312-24.

43. El-Zawawy H, Mandell BF. Managing gout: how is it different in patients with chronic kidney disease? Cleve Clin J Med. 2010 Dec;77(12):919-28.

44. Van Pottelbergh G, Demoulin N, Jadoul M, Claes K, Degryse J. Des critères d'inclusion plus adequats pour le trajet de soins insuffisance rénale chronique. Une note critique concernant le trajet de soins. Louvain Med. 2011; 130 (9): 333-338.

45. Hallan Sl, Dahl K, Oien CM, Grootendorst DC, Aasberg A, Holmen J, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. BMJ 2006 Nov 18; 333(7577): 1047.

46. Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Liu YC, Lee IM, Yang CY. Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease. Macoepidemiol Drug Saf. 2010 Jul;19(7):745-51.

47. NICE clinical guideline 73. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Issue date: September 2008

BIJLAGE 1 Tabel NHG (LTA Chronisch nierschade)

Tabel 3 Enkele veelgebruikte medicamenten en aanpassing bij een verminderde nierfunctie[22]

Medicament	eGFR	Effect	Advies of alternatief
Analgetica			
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.
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 i.v.m. verlenging halfwaardetijd	Verlaag doseerfrequentie bij een gewoon preparaat tot maximaal 2 tot 3 keer per dag, geef maximaal 200 mg per dag van tramadol met gereguleerde afgifte.
Middelen bij infectieziekten			
Aciclovir	< 30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Pas alleen de hoge dosering, die wordt gebruikt bij herpes zoster aan: 800 mg 3 keer per dag.
Amoxicilline (/ clavulaanzuur)	< 30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Doseringsinterval verlengen tot 12 uur, dus geef 2 maal daags standaarddosis of kies indien mogelijk ander antibioticum.
Claritromycine	< 30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Halveer normale dosis en handhaaf normaal dosisinterval.
Ciprofloxacine	< 30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Bij eenmalige dosis is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening de halve dosis.
Co-trimoxazol	< 30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosis halveren of doseringsinterval verdubbelen of kies voor ander antibioticum.
Famciclovir	< 50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Geef bij 30 tot 50 ml/min de normale dosis 1 maal daags, halveer bij 10 tot 30 ml/min de normale dosis 1 maal daags.
Fluconazol	< 50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Bij eenmalige toediening is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening normale startdosis en halveer onderhoudsdosering.
Nitrofurantoine/ Trimethoprim	< 50	Door cumulatie kans op toxische neuropathie	Nitrofurantoine is gecontra-indiceerd; alternatief trimethoprim (de eerste 3 dagen normale dosering en daarna halve dosering of dosering op geleide van de bloedspiegel).
Norfloxacine	< 30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Kies ander antibioticum, omdat risico bestaat dat de spiegel niet hoog genoeg wordt.
Ofloxacine	< 50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Bij eenmalige dosis is geen aanpassing nodig, geef bij meermalige toediening bij 30 tot 50 ml/min 50% en bij 10 tot 30 ml/min 25% van de normale dosering.
Tetracycline	< 30	Verhoogde kans op bijwerkingen	Geef als onderhoudsdosering 250 mg 1 keer per dag.
Valaciclovir	< 80	Verhoogde kans op bijwerkingen	Dosis verlagen, afhankelijk van klaring en de indicatie volgens schema fabrikant (zie bijsluiter).
Bloedsuikerverlagende middelen			
Metformine	< 50	Door cumulatie kans op lactaatacidose	Bij 30 – 50 ml/min: startdosering verlagen tot 2 maal daags 500 mg; bij < 30 ml/min: contra-indicatie.
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 circulatorus			
Amiloride	< 50	Hyperkaliemie; bij 10 tot 30 ml/min is amiloride gecontra-indiceerd	Controleer regelmatig de kaliumspiegel.
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.
Digoxine	< 50	Toxiciteit (misselijkheid, braken, visus verstoring, delier) en ritmestoornissen.	Bij 10 tot 50 ml/min halveer de oplaaddosering, Initiële onderhoudsdosering na opladen: 0,125 mg/dag. Pas de dosering daarna aan op geleide van het klinische beeld.
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.
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	Dosis verlagen en doseerinterval verdubbelen, bij 10 tot 50 ml/min max 160 mg/dag, bij 10 tot 30 ml/min max 80 mg/dag.
Spironolacton	< 50	Hyperkaliemie	Controleer 2 keer per jaar de kaliumspiegel.
Thiazidediuretica	< 50	Bij < 30 ml/min is monotherapie met thiazide onvoldoende werkzaam, kan dan wel in combinatie met een lisdiureticum	Bij 30 tot 50 ml/min pas dosering aan start met 12,5 mg hydrochloorthiazide 1 maal daags, zonodig verhogen op geleide van effect; vaak is een hogere dosering dan normaal nodig.
Triamtereen		Hyperkaliemie; bij 10 tot 30 ml/min is triamtereen gecontra-indiceerd	Geef 50% van de normale dosering, controleer regelmatig de kaliumspiegel.
Tractus digestivus			
H_2-antagonisten	< 30	Verhoogde kans op psychische en psychomotore 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 tot 80 ml/min 300 mg/dag; bij 30 tot 50 ml/min 200 mg/dag; bij 10 tot 30 ml/min 100 mg/dag.
Benzbromaron	< 30	Verhoogde kans op uraatnefrolithiasis of uraatnefropathie en verminderde werking	Geef geen benzbromaron bij < 30 ml/min.

Medicament	eGFR	Effect	Advies of alternatief
Colchicine	< 50	Verhoogde kans op toxische bijwerkingen	Verlaag de dagdosering tot maximaal 0.5 mg per dag.
Psychofarmaca			
Lithiumzouten	< 50	Verhoogde kans op toxische bijwerkingen (kleine therapeutische breedte)	Vervang lithium indien mogelijk door anti-epilepticum (lamotrigine, carbamazepine, valproinezuur) en/of een atypisch antipsychoticum. Halveer, als dat niet mogelijk is, de normale dosering. Pas volgens vigerende richtlijnen dosering aan op geleide van spiegelbepaling.
Midazolam	< 30	Verhoogde kans op bijwerkingen, wees alert op cumulatie	Midazolam wordt net als anders gedoseerd op geleide van effect en bijwerkingen. Controleer zo nodig spiegels, ook van metabolieten, bij langdurig gebruik.
Risperidon	< 50	Verhoogde kans op bijwerkingen	Halveer de normale aanvangsdosering en doseer op geleide van effect en bijwerkingen.

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.

BIJLAGE 2

	Effect	GFR 50-30	GFR 30-10	GFR <10
Analgetica				
NSAID	Acute nierschade	- Voorkeur conventionele NSAID zoals Ibuprofen : tot 2400 mg/d Diclofenac : tot 25-75 mg /d Naproxen : tot 1000 mg/d - Combineer geen verschillende NSAID	- Te vermijden - Alleen kortdurend + voorafgaand en week na start nierfunctie controleren	Behandeling staken
TRAMADOL	Verlenging halfwaardetijd → bijwerkingen	100mg tot maximaal 400mg/dag, in 3 à 4 giften	→gewoon preparaat: maximaal 2 tot 3 keer per dag → tramadol met vertraagde vrijstelling: maximaal 200 mg per dag	Interval 8u, dosis halveren
MORFINE	Cumulatie van actieve metaboliet morfine-6-glucuronide → bijwerkingen	- Doseer op geleide van effect en bijwerkingen - Omzetten naar 1) fentanyl/sulfentanyl: geen dosisaanpassing 2) Transdermaal buprenorfine: veilig, geen dosisaanpassing nodig MAAR evidentie? 3) Hydromorfon/Oxycodon MAAR evidentie? 4) Methadon MAAR ervaring vereist 5) Morfine : 5à10mg om de 4u zo nodig	- Fentanyl: dosisreductie met 25% - Buprenorfine: interval = 6u - Morfine: dosisreductie met 25%	- Fentanyl: dosis halveren - Buprenofine: interval = 12u - Morfine: Dosisreductie met 50%
PARACETAMOL	Nefrotoxisch bij langdurig gebruik hoge doses	3dd 500 mg, interval minstens 6u (omwille van risico op verdere nierfunctie-achteruitgang)		
Antimicrobiële middelen				
AMOXICILLINE (/CLAVULAAN-ZUUR)	Bijwerkingen	in geval van langdurige toepassing de nierfunctie regelmatig controleren	Doseringsinterval verlengen tot 12 uur: Amoxicilline: 3dd 500mg of 2dd 1g Amoxiclav: 875/125 mg niet gebruiken 500/125mg 2x per dag + controle nierfunctie	Amoxicilline: 3 dd 250mg (of 2dd 500mg) Amoxiclav: 875/125 mg niet gebruiken 500/125 mg/dag + controle nierfunctie
CLARITHROMYCINE	Bijwerkingen	2x 375mg	Halveer normale dosis en handhaaf normaal dosisinterval = 250 mg 2xper dag	2 dd 250mg
CIPROFLOXACINE	Bijwerkingen	max. 1000 mg per dag (12u interval)	Bij eenmalige dosis: geen aanpassing nodig Bij meermalige toediening: halve dosis, normaal interval	max 500 mg per dag (24u interval)
NITROFURANTOÏNE /	Cumulatie → toxische	Nitrofurantoine is gecontra-indiceerd; alternatief trimethoprim (de eerste 3 dagen normale dosering en daarna halve dosering of dosering op geleide van de	Contra-indicatie	Contra-indicatie

TRIMETHOPRIM	neuropathie	bloedspiegel)		
CO-TRIMOXAZOL (trimethoprim en sulfamethoxazol)	Bijwerkingen	2x[800mg sulfamethoxazol + 320 mg trimethoprim] = standaard ! iedere 2–3 dagen, 12 uur na toediening: sulfamethoxazolspiegel bepalen. Wanneer > 150 microg/ml: de behandeling onderbreken CAVE hyperkaliëmie	Dosis halveren of doseringsinterval verdubbelen of kies voor ander antibioticum.	Contra-indicatie
ACICLOVIR	Bijwerkingen	/	herpes zoster: 3dd 800 mg OF interval 12-24u	- herpes simplex: 200 mg iedere 12 uur; - herpes zoster: 2 dd 800 mg OF interval 24u
Antihypertensiva				
ATENOLOL	Bijwerkingen Atenolol geëxcreteerd via nier ⇔ Metoprolol: First pass + kleinere halfwaardetijd	/	Zet om naar metoprolol of halveer normale dosis o 25 mg atenolol → 2 dd 1/2co van 50 mg metoprolol ((of 47,5 mg metoprolol(succinaat) 'ZOC') o 50 mg atenolol → 95 mg metoprolol(fumaraat of -succinaat) o 100 mg atenolol → 190 mg metoprolol(fumaraat of -succunaat)	1/4 normale dosis of interval x4
BISOPROLOL	Uitscheiding neemt in geringe mate af → bijwerkingen	Bisoprolol lijkt relatief veilig bij dosering van 5mg/dag en voor half lange periode	Halveer de normale dosering en geef maximaal 10 mg/dag.	
RAS-REMMERS	Verhoogde kans op bijwerkingen, afhankelijk van de stof	- ACE-I: • Start low, go slow • Dosisaanpassing voor cilazapril, lisinopril, perindopril, ramipril • Controle nierfunctie 2w na start - Ang II antagonisten: Het is nog onduidelijk welke dosis van ACE-I en/of angiotensineII antagonisten optimaal is voor renoprotectie (CAVE paradoxaal effect ACE-I op nierfunctie!)	Tot 10 ml/min geen aanpassing nodig bij fosinopril en Angiotensine-II-Antagonisten (met uitzondering van olmesartan)	
FUROSEMIDE/ BUMETANIDE	Verhoogde kans op bijwerkingen, afhankelijk van de stof		Start met normale dosering, verhoog dosering op geleide van effect; max. 1000 mg furosemide per dag max. 10 mg bumetanide per dag	- Lisdiuretica behouden, hooggedoseerd, ook bij ernstige inkrimping van de nierfunctie nog hun diuretische werking ⇔ thiazide

(Lisdiuretica)			Bumetanide: bij onvoldoende respons: 2–5 mg, 1–4×/dag + controle creat , Na, K en BD	- In geval van ernstige nierinsufficiëntie mogen alleen lisdiuretica worden aanbevolen:
THIAZIDE DIURETICA	Bij < 30 ml/min is monotherapie onvoldoende werkzaam	start met 1dd 12,5 mg hydrochloorthiazide, zonodig verhogen op geleide van effect; vaak is een hogere dosering dan normaal nodig.	combinatie met lisdiureticum of overschakelen op lisdiureticum	Thiaziden bij GFR > 40 mL/min/1,73m². Lisdiuretica bij GRF < 40 mL/min/1,73m². + adequate vochttoevoer!!
SPIRONOLACTON	Hyperkaliemie	Controleer 2 keer per jaar de kaliumspiegel!	tegenaangewezen bij GFR < 40	
Middelen bij	jicht			
ALLOPURINOL	Toxische bijwerkingen	200 mg/dag	100 mg/dag.	Contra-indicatie
COLCHICINE	Toxische bijwerkingen	maximaal 0.5 mg per dag - niet meer dan 3 mg per aanval - vermijd langdurige behandeling	Dosis halveren	Contra-indicatie
Orale	antidiabetica			
METFORMINE	Cumulatie kans → lactaatacidose	-Startdosering verlagen tot 2 maal daags 500 mg -Controle nierfunctie: minstens 2 tot 4 x / jaar -Metformine best stoppen vóór een onderzoek met jodiumhoudende contraststoffen en vóór een operatieve ingreep, en pas 1 of 2 dagen herstarten, als men zeker is dat er geen acidose of nierinsufficiëntie opgetreden is	Contra-indicatie (levensbedreigende melkzuuracidose)	Contra-indicatie
SULFONYLUREA	Stapeling → kans op ernstige hypoglycemie	Startdosering halveren of omzetten naar tolbutamide of insuline. OPM: Tolbutamide = niet in België, alternatief: repaglinide?	Tolbutamide? (niet in België) Repaglinide? Insuline	Tolbutamide? (niet in België) Repaglinide? Insuline

DANKWOORD

Ik wens een dankwoord te richten aan alle personen die hebben bijgedragen tot de verwezenlijking van dit praktijkproject:
Dr. Gijs Van Pottelbergh, voor zijn expertise ter zake en voor het aanbieden van interessante informatie en inzichten omtrent het onderwerp van deze masterproef.
Prof Dr. Jan Degryse, voor zijn advies omtrent het op punt stellen van zowel de literatuurzoektocht als het praktijkproject.
Dr. Lut De Groote, voor het beschikbaar stellen van de patiëntendossiers en haar grote inzet voor dit praktijkproject.
Dr. Thomas Marynissen, voor het kritisch nalezen van dit werk.