



*Het voorkomen van medicamenteuze
nevenwerkingen ten gevolge van
onaangepaste dosering bij patiënten met
nierinsufficiëntie in de huisartsenpraktijk*

Véronique Smeers
Promotor: Van den Akker Marjan, MD, PhD
Co-promotor: Van Pottelberghe Gijs, MD, PhD
Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

Abstract

Abstract: Het voorkomen van medicamenteuze nevenwerkingen ten gevolge van onaangepaste dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie in de huisartsenpraktijk

Haio: Véronique Smeers

Universiteit: KULeuven

Promotor: Prof. Dr. Marjan Van den akker

Co-Promotor: Prof. Dr. Gijs Van Pottelbergh

Praktijkopleider: Dr. De keersmaecker Raphaël

Context: Patiënten met CNI vormen een hoogrisicogroep voor medicamenteuze nevenwerkingen omdat verschillende farmacokinetische parameters veranderen ten gevolge van de nierinsufficiëntie. Correcte dosering is in deze populatie dus extra belangrijk om therapeutische effecten maximaliseren en toxiciteit te minimaliseren. Wij gingen het voorkomen van medicamenteuze toxiciteit van diuretica, RAAS-remmers en analgetica na in de opleidingspraktijk, waarna we een gericht literatuuronderzoek deden naar het voorkomen van intoleranties onder dezelfde medicatieklassen.

Onderzoeksvragen: Komen er meer medicatienevenwerkingen voor bij onaangepaste dosering van diuretica, RAAS-remmers en analgetica bij CNI? Is het risico op toxiciteit groter naarmate de nierfunctie slechter is? Welke nevenwerkingen komen in welke mate naar voren?

Methode: We selecteerden in de opleidingspraktijk 106 patiënten met een eGFR <50ml/min/1,73m² die diuretica of RAAS-remmers of analgetica kregen voorgeschreven en gingen het voorkomen van nevenwerkingen na onder deze medicatie. Vervolgens deden we een gericht literatuuronderzoek via Pubmed en de LIMO-zoekbibliotheek van de KULeuven naar studies die handelden over veiligheid en tolerantie van voorgaande medicatieklassen bij CNI.

Resultaten: In de literatuur bestaan er belangrijke hiaten van evidentie rond tolerantie en veiligheid omtrent diuretica, RAAS-remmers en analgetica bij nierinsufficiëntie. Richtlijnen rond dosisaanpassing zijn dus gebaseerd op een zwak level van evidentie, met name theoretische assumpties, expert opinions en studies van lage kwaliteit. Onze eigen bevindingen tonen thans een hoge mate van intolerantie bij CNI onder diuretica, sartanen en NSAID's. Enkel voor spironolactone vonden we een duidelijk hoger voorkomen van intoleranties onder een onaangepaste dosis.

Conclusies: Medicamenteuze intoleranties onder diuretica, RAAS-remmers en analgetica kwamen veelvuldig voor in onze geselecteerde nierinsufficiënte populatie. Desondanks vonden we hierover amper vergelijkbare literatuur terug. Er is dus dringend nood aan grootschalige studies naar de tolerantie en veiligheid van diuretica, RAAS-remmers en analgetica bij CNI.

Trefwoorden: 'nierinsufficiëntie', 'medicatie-intoleranties', 'medicatienevenwerkingen', 'onaangepaste dosissen'

Email: veronique.smeers1@gmail.com

Inhoudstafel

1. Inleiding	4
2. Methode	5
2.1 Onderzoeksopzet	5
2.2 Literatuurnazicht	7
3. Literatuur	7
3.1 Algemene farmacokinetische veranderingen bij CNI	7
3.2 Medicamenteuze toxiciteit bij CNI: oorzaken en voorkomen	8
3.2.1 Diuretica	9
3.2.1.1 Thiaziden	9
3.2.1.2 Lisdiuretica	10
3.2.2 RAAS-remmers	12
3.2.2.1 ACE-inhibitoren	14
3.2.2.2 Sartanen	15
3.2.3 Analgetica	16
3.2.3.1 Paracetamol	16
3.2.3.2 NSAID's	17
3.2.3.3 Opioiden	20
4. Resultaten	21
4.1 Het voorkomen van medicamenteuze toxiciteit bij CNI bij onaangepaste dosering in de opleidingspraktijk	22
4.1.1 Diuretica	22
4.1.1.1 Thiaziden	22
4.1.1.2 Lisdiuretica	23
4.1.1.3 Spironolactone	24
4.2.1 RAAS-remmers	26
4.2.1.1 ACE- inhibitoren	26
4.2.1.2 Sartanen	27
4.1.3 Analgetica	29
4.1.3.1 Paracetamol	29
4.1.3.2 NSAID's	30
4.1.3.3 Opioiden	32
5. Discussie	33
5.1 Diuretica	33
5.1.1 Thiaziden	33
5.1.2 Lisdiuretica	33
5.1.3 Spironolactone	34
5.2 RAAS-remmers	35
5.2.1 ACE- inhibitoren	35
5.2.2 Sartanen	36
5.3 Analgetica	38
5.3.1 Paracetamol	38
5.3.2 NSAID's	38
5.3.3 Opioiden	39
6. Conclusie	40
7. Referenties	42
8. Bijlagen	45

1. Inleiding

Chronische nierinsufficiëntie (CNI) is structurele of functionele nierschade die sinds drie of meer maanden aanwezig is. Het wordt onderverdeeld volgens de stadia van de Amerikaanse National Kidney Foundation. Patiënten worden in een van de stadia ingedeeld naargelang hun eGFR-waarden (bepaald aan de hand van de MDRD-formule) en de chronische aanwezigheid van tekenen van nierschade zoals structurele nierafwijkingen, proteïnurie of hematurie (figuur 1). In stadia 1 en 2 zijn er tekenen van nierschade met een normale of licht gedaalde eGFR en vanaf stadium 3 gebeurt de indeling enkel op basis van de eGFR-waarde. (13)

Stadium	Beschrijving	GFR (in ml/min/1,73m ²)
1	Nierschade en normale GFR	>90
2	Nierschade en licht gedaalde GFR	60-89
3A	Matig verlaagde GFR	45-59
3B	Matig verlaagde GFR	30-44
4	Ernstig verlaagde GFR	15-29
5	Nierfalen	<15 of dialyse
Teken van nierschade: -persisterende microalbuminurie of proteïnurie -persisterende hematurie (na exclusie van andere oorzaken) -structurele afwijkingen van de nier (polycystische nieren, reflux nefropathie) -chronische glomerulonefritis		

Figuur 1: stadia van chronische nierinsufficiëntie, naar de definitie van de National Kidney Foundation. (13)

Patiënten met CNI vormen een hoogrisicogroep voor medicamenteuze nevenwerkingen omdat verschillende farmacokinetische en farmacodynamische parameters veranderen ten gevolge van de nierinsufficiëntie. (12) Correcte dosering is in deze populatie dus extra belangrijk om therapeutische effecten maximaliseren en toxiciteit te minimaliseren. (5) Medicatienevenwerkingen kunnen leiden tot een verhoogde morbiditeit alsook mortaliteit en kunnen dus ook een verhoogde kost voor de gezondheidszorg met zich meebrengen. (1), (5), (12) Verschillende studies toonden reeds aan dat de incidentie van medicatienevenwerkingen veel hoger ligt in de populatie met nierinsufficiëntie dan in de gewone populatie. (5) Alvast één reden hiervoor is dat er door artsen nog onvoldoende rekening wordt gehouden met de nierfunctie bij het voorschrijven van medicatie. Volgens de literatuur zou maar liefst 20-67% van de voorschriften bij nierinsufficiënte patiënten fouten bevatten. (36) Er zijn thans al tal van bronnen beschikbaar die een overzicht bieden van noodzakelijke dosisaanpassingen van medicatie bij nierinsufficiëntie. Zo trachtten Mertens et al nog in 2014 een synopsis te maken voor de dagelijkse huisartsenpraktijk, gebaseerd op de belangrijkste richtlijnen hieromtrent. (1) Wij baseerden ons op dit overzicht voor deze dossierstudie.

Andere belangrijke redenen voor onaangepaste dosering is een onderschatting van de consequenties, het niet linken van nevenwerkingen aan medicatie (bv. door het benoemen van nevenwerkingen als symptomen van het ouder worden of een van de comorbiditeiten), maar ook een gebrek aan inzicht in de werking of farmacokinetiek van nefrotoxische medicatie. (5) Een beter inzicht hierin kan ons inziens een geheugensteuntje betekenen voor de arts bij het voorschrijven van medicatie aan nierinsufficiënte patiënten.

Wij gingen het voorkomen van medicamenteuze toxiciteit bij (on)aangepaste doseringen na bij CNI in de opleidingspraktijk. Wij focusten hierbij op analgetica, RAAS-remmers en

diuretica. Vervolgens trachtten wij in de literatuur na te gaan op welke (farmacokinetische of farmacodynamische) basis deze dosisaanpassingen dienen doorgevoerd te worden bij CNI. En wat voor consequenties (onaangepast) medicatiegebruik met zich mee kan brengen bij nierinsufficiëntie en in welke mate. Wij vergeleken onze eigen cijfers met de beschikbare literatuur en trachtten van hieruit conclusies te trekken over medicamenteuze toxiciteit van analgetica, RAAS-remmers en diuretica in (on)aangepaste dosis bij nierinsufficiënte patiënten.

2. Methode

Dit is een retrospectieve dossierstudie waarna we een gericht literatuurnazicht deden in functie van onze bekomen resultaten.

2.1. Onderzoeksopzet

Onze opzet was om het voorkomen van medicamenteuze toxiciteit bij nierinsufficiënte patiënten bij onaangepaste dosering van (potentieel) nefrotoxische medicatie na te gaan in de opleidingspraktijk. Voor het selecteren van deze medicamenten baseerden wij ons op het overzicht van Mertens et al. (1) Zij maakten immers al een synopsis van de belangrijkste richtlijnen omtrent dosisaanpassing bij CNI van frequent gebruikte medicatie in de huisartsenpraktijk.

Voor het selecteren van patiënten pasten we de statistische functies in het medisch programma Medidoc in de opleidingspraktijk 'Huisartsenpraktijk De keersmaecker – Borreman' te Sint-Truiden toe. Zij beschikken over 12260 GMD's (actieve populatie). We zochten naar alle patiënten met een eGFR $<60\text{ml/min/1,73m}^2$ tussen 2010 en 2016 en bekwamen 579 patiënten. We weerhielden echter enkel patiënten met een chronische nierinsufficiëntie, dit is volgens de algemeen gangbare definitie een eGFR $<60\text{ml/min/1,73m}^2$ gedurende ten minste 3 maanden. Dit deden we door handmatig voor elke geselecteerd patiënt het Elektronisch Medisch Dossier (EMD) te openen en na te gaan of werd voldaan aan deze definitie en er tenminste 2 metingen van een eGFR $<60\text{ml/min/1,73m}^2$ gevonden werden. Daarenboven excludeerden we de patiënten wiens gemiddelde eGFR $>50\text{ml/min/1,73m}^2$ omdat de richtlijnen waar wij ons op baseerden een afkapwaarde van 50ml/min/1,73m^2 hanteerden voor dosisaanpassing. Zo weerhielden wij 106 patiënten met een chronische nierinsufficiëntie en een gemiddelde eGFR $<50\text{ml/min/1,73m}^2$. Wij gebruikten de definities van de National Kidney Foundation (zie figuur 1) om de patiënten vervolgens volgens hun gemiddelde nierfunctie van het laatste jaar in te delen onder 'ernstige CNI' of 'matige CNI'.

Wij gingen voor elk van deze geselecteerde patiënten het gebruik na van alle medicamenten uit het overzicht van Mertens et al. Dit waren paracetamol, NSAID's, tramadol, morfine, aciclovir, amoxicilline-clavulaanzuur, clarithromycine, ciprofloxacin, cotrimoxazole, fluconazole, nitrofurantoïne, atenolol, bisoprolol, nebivolol, RAAS-remmers, lisdiuretica, thiaziden, spironolactone, digoxine, metformine, sulfonylurea, allopurinol en colchicine. We noteerden bij elke patiënt de gemiddelde nierfunctie en de dosis die zij van voorgaande medicamenten hadden ingenomen. Dan gingen we na of deze dosis was aangepast aan de nierfunctie aan de hand van de tabellen van Mertens et al. Bij onduidelijkheid over de nodige dosisaanpassingen raadpleegden we bijkomend het Farmacotherapeutisch kompas, het BCFI en het CBG. Vervolgens zochten we in het EMD naar vermelde nevenwerkingen ten gevolge van deze medicamenten. Dit deden we door voor elke patiënt systematisch het EMD te doorzoeken naar vermelde neveneffecten onder de rubriek 'intoleranties/ allergieën', in de patiëntencontacten en in de specialistenbrieven. Wij gingen enkel uit van een

medicatienevenwerking wanneer dit symptoom of deze klacht expliciet werd gelinkt aan een medicament in 1 van voorgaande secties van het EMD. Onder de rubriek 'Intoleranties en allergieën' werd opvallend weinig notitie gemaakt van medicatienevenwerkingen. De meeste nevenwerkingen konden worden gehaald uit specialistenbrieven. Het betrof dan vermoedelijk meestal ook de meer ernstige nevenwerkingen met klinische implicaties. Waarschijnlijk kwamen er dus meer nevenwerkingen voor, doch dit was niet meer te achterhalen gezien het een retrospectieve dossierstudie betrof.

Wij weerhielden van alle voorgenoemde medicamenten uiteraard enkel diegenen waarvan we het gebruik terugvonden in onze populatie. Dit waren NSAID's, tramadol, opioïden, paracetamol, lisdiuretica, thiaziden, spironolactone, RAAS-remmers, allopurinol, colchicine, nitrofurantoïne, ciprofloxacin, levofloxacin, amoxicilline-clavulaanzuur, metformine, bisoprolol en atenolol. Deze initiële resultaten zijn terug te vinden in tabel 1. Tot slot weerhielden we hiervan enkel de analgetica, de RAAS-remmers en de diuretica om dit werk binnen de perken te houden. We weerhielden deze medicatieklassen omdat het gebruik hiervan het grootst was in onze populatie en omdat hier dan ook de duidelijkste resultaten naar voren kwamen.

De duur waarmee voorgaande medicamenten bij de geselecteerde patiënten werd ingenomen, was moeilijk te achterhalen: het kan dus zowel om langdurige als kortdurende inname van een medicament gaan. We verifieerden wel dat het moment van inname overeenkwam met de gemiddelde nierfunctie waaronder we de patiënt klasseerden. Wij gebruikten in dit werk de termen '(medicatie)nevenwerkingen', 'intoleranties' en 'toxiciteit' als een synoniem en maakten inhoudelijk geen onderscheid hiertussen.

(totaal aantal) (deel met ernstige CNI)	AANTAL PATIENTEN MET ONAANGEPASTE DOSIS	AANTAL PATIENTEN MET EEN VERMELDE INTOLERANTIE	AANTAL PATIENTEN MET EEN ONAANGEPASTE DOSIS + EEN VERMELDE INTOLERANTIE
NSAID (25) (7)	12 (6)	15 (4)	8 (4)
NITROFURANTOÏNE (12) (6)	12 (6)	3 (2)	3 (2)
METFORMINE (16) (3)	9 (3)	2 (0)	2 (0)
BUMETANIDE (37) (11)	0 (0)	19 (6)	0 (0)
SARTANEN (34) (10)	3 (0)	13 (4)	0 (0)

ALLOPURINOL (38) (11)	17 (6)	6 (0)	4 (0)
TRAMADOL (20) (6)	0 (0)	6 (3)	0 (0)
OPIOÏDEN (7) (2)	0 (0)	2 (0)	0 (0)
COLCHICINE (5) (1)	4 (1)	3 (1)	3 (1)
SPIRONOLACTONE (30) (9)	19 (9)	11 (5)	9 (5)
BISOPROLOL (60) (13)	1 (1)	7 (3)	0 (0)
THIAZIDEN (34) (4)	4 (4)	11 (3)	2 (2)
CIPROFLOXACINE (11) (5)	5 (5)	3 (0)	0 (0)

LEVOFLOXACINE (2) (1)	2 (1)	2 (1)	2 (1)
-----------------------	-------	-------	-------

ATENOLOL (4)(3)	1 (1)	2 (2)	1 (1)
ACE –INHIBITOREN (32) (4)	16 (3)	10 (2)	6 (2)
AMOXICILINE-CLAVULAANZUUR (21) (6)	6 (6)	4 (2)	3 (2)
FUROSEMIDE (18) (5)	0 (0)	5 (3)	0 (0)
PARACETAMOL (18) (6)	18 (6)	0 (0)	0 (0)

Tabel 1: Het aantal patiënten met CNI uit de opleidingspraktijk die een aan de nierfunctie onaangepaste dosis kregen van potentieel nefrotoxische medicatie, het aantal patiënten waarvan een intolerantie werd vermeld in het EMD onder het betreffende medicament (ongeacht de dosis) en het aantal patiënten waarvan onder een onaangepaste dosis een intolerantie werd gemeld.

2.2. Literatuurnazicht

Vervolgens zochten we gericht naar literatuur over de farmacokinetische basis van medicamenteuze nevenwerkingen bij nierinsufficiëntie en over het voorkomen medicamenteuze toxiciteit en intoleranties bij CNI bij de weerhouden medicatieklassen. We raadpleegden hiervoor Pubmed alsook de Limo-zoekbibliotheek van KULeuven. Als zoektermen gebruikten we de stofnaam van elk geselecteerd medicament of de naam van de medicatieklasse in combinatie met de zoektermen 'renal failure', 'renal insufficiency', 'renal impairment', 'chronic kidney disease', 'toxicity', 'intolerance', 'adverse effects' en 'adverse drug reactions'. Vervolgens lazen en implementeerden we de artikels waarvan we op basis van de titel en het abstract afleiden dat de inhoud ervan handelde over de tolerantie of medicamenteuze toxiciteit in een nierinsufficiënte populatie.

3. Literatuur

3.1. Algemene farmacokinetische veranderingen bij chronische nierinsufficiëntie

Een verminderde nierfunctie kan uitgesproken effecten hebben op de farmacokinetiek van menig medicament. (36) CNI kan de glomerulaire bloedtoevoer en filtratie, tubulaire secretie, tubulaire reabsorptie, renale bioactivatie en het renaal metabolisme aantasten. Daarnaast kan ook de absorptie van medicatie, de biologische beschikbaarheid, de proteïnebinding, het distributievolume en het niet-renaal klaringsmechanisme veranderen bij nierinsufficiënte patiënten. (35) Deze veranderingen maken het primordiaal om voor sommige medicamenten dosisaanpassingen door te voeren of zelfs helemaal te mijden om het verhoogd potentieel tot medicamenteuze nevenwerkingen te minimaliseren. (36)

Het effect van CNI zal uiteraard het grootst zijn in de laatste fase van de farmacokinetiek, namelijk de renale eliminatie. (6) Veel medicamenten en hun metabolieten worden geëlimineerd via de nieren. Een adequate nierfunctie is dus belangrijk om toxiciteit te vermijden. (5) Zeker bij het voorschrijven van medicatie met actieve en/ of toxische metabolieten moet in acht gehouden worden dat deze metabolieten kunnen accumuleren bij nierinsufficiëntie en op deze manier kunnen bijdragen tot farmacologische effecten of nevenwerkingen. (35) Wanneer glomerulaire filtratie verminderd is, wordt renaal geklaarde medicatie immers minder goed geëlimineerd, verlengt de halfwaardetijd en kan er accumulatie van metabolieten optreden die vervolgens kunnen leiden tot een verhoogde farmacologische activiteit of toxiciteit. (1), (5)

Renale excretie van medicatie is ook afhankelijk van de tubulaire secretie en reabsorptie.

Proteïne-gebonden medicatie wordt niet gefilterd. Dit soort medicatie wordt ter compensatie actief gesecreteerd ter hoogte van de tubuli. Bij CNI is echter ook dit systeem van actieve secretie maar ook de reabsorptie verminderd. (5) Een belangrijke daling van de creatinineklaring (<60 ml/min) kan voornamelijk een probleem stellen voor geneesmiddelen en hun actieve metabolieten die voor meer dan 50% renaal geklaard worden. Voor geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster kunnen zich reeds sneller problemen voordoen. Veel gebruikte geneesmiddelen die overwegend renaal geklaard worden zijn ACE-inhibitoren, aminoglycosiden, diuretica, H₂-antagonisten, allopurinol, atenolol, digoxine en lithium. (2)

Ook ziet men veranderingen optreden in absorptie van medicatie bij CNI. Zo is de pH in de maag bij CNI verhoogd door intestinale NH₃ –formatie en door frequente inname van antacida in deze populatie. Medicatie die best in zure omgeving wordt opgelost, zoals furosemide en ketoconazole, zouden dan ook een verminderde biologische beschikbaarheid hebben. Bovendien lijden veel patiënten met CNI aan gastroparese waardoor het langer duurt om de maximale concentratie te bereiken. Dit kan belangrijk zijn voor medicamenten met een korte halfwaardetijd zoals sulfonylurea. Ook oedeem ter hoogte van de intestinale wand bij CNI leidt tot verminderde absorptie. (5), (7) Tot slot komt braken en diarree frequenter voor bij patiënten met CNI. (5)

Voorts is renale insufficiëntie ook geassocieerd met een verminderde intestinale CYP 450-activiteit en dus vertraagde hepatische metabolisatie van zowel fase I hydrolytische en reductiereacties als fase II reacties (acetylatie, glucuronidatie, sulfatie en methylatie). Dit resulteert dan in vertraagde eliminatie en dus verhoogde serumconcentraties. Ook de nier zelf is een site voor biotransformatie (voornamelijk ter hoogte van de renale cortex). Ook op deze manier wordt metabolisatie van medicatie bij CNI belemmert. (5)

Veranderingen in distributie worden ook gezien. Medicamenten uit zure moleculen (bv. barbituraten, cefalosporines, furosemide, penicillines, salicylaten, valproaat, warfarine,...) binden zich in de bloedbaan aan albumine. Uremische patiënten vertonen echter verminderde plasmaconcentraties van albumine met verminderde proteïnebinding, verhoogde competitie voor proteïnebinding en dus verhoging van de vrije concentratie van deze stoffen met een verhoogde kans op toxiciteit tot gevolg. (2) Alkalische medicatie (bv. propranolol, morfine, vancomycine,...) binden voornamelijk aan niet –albumine proteïnen dewelke hun concentraties vaak zijn verhoogd bij CNI. Hier kunnen de vrije plasmaconcentraties dus verlaagd zijn. (5), (7)

Patiënten met CNI hebben gemiddeld ook een andere lichaamssamenstelling met verhoogd total body water (owv oedemen en ascites), verhoogde vetmassa en verminderde spiermassa. Het distributievolume van hydrofiele stoffen zoals pravastatine, fluvastatine, morfine en codeïne is dus verhoogd en de serumconcentraties verlaagd. (5)

3.2 Medicamenteuze toxiciteit bij nierinsufficiëntie: oorzaken en voorkomen

Het merendeel van de medicatienevenwerkingen zijn dosisgerelateerd en dus vermijdbaar. Hellden et al concluderen dat medicatienevenwerkingen niet frequent voorkomen bij CNI wanneer alle medicatie in aangepaste dosering wordt gegeven en gecontraïndiceerde medicatie wordt vermeden. Volgens hun studie was overmatige dosering in relatie tot de nierfunctie in 32% de oorzaak van een medicatienevenwerking, die leidde tot een ziekenhuisopname. (11)

De incidentie van medicatie-nevenwerkingen correleert bovendien exponentieel met de nierfunctiebeperking. (10) Sharif –Askari et al vonden in hun studie dat de mate van het ontwikkelen van toxiciteit exponentieel toenam met verminderde nierfunctie bij gehospitaliseerde patiënten met CNI. Ook Corsonello et al vonden dat nierinsufficiëntie significant geassocieerd was met het ontwikkelen van medicatienevenwerkingen bij hydrofiele medicamenten. Hieruit kan afgeleid worden dat een verminderde klaring van medicatie dus aan de basis ligt. (12)

Grootschalige studies over de relatie tussen een verminderde nierfunctie en de frequentie van medicatienevenwerkingen zijn echter schaars. Het zijn voornamelijk case reports die een relatie tussen renale insufficiëntie en het ontwikkelen van medicatienevenwerkingen beschrijven. (11) Het bestuderen van medicamenteuze toxiciteit bij ouderen met CNI is dan ook niet gemakkelijk omdat de nevenwerkingen vaak worden toegeschreven als symptomen eigen aan het ouder worden of de vele comorbiditeiten die eigen zijn aan deze populatie. Dit kan leiden tot misinterpretatie en vaak zelfs het voorschrijven van nieuwe medicatie die bijkomend nevenwerkingen kan veroorzaken. (10)

3.2.1 Diuretica

De belangrijkste beperking van diureticagebruik bij nierinsufficiëntie is een verminderde respons en dus effectiviteit. Patiënten met CNI hebben immers een verminderde GFR en dus een verminderde filtratie van NaCl en water. Om de NaCl en vochtbalans in het lichaam toch te bewaren, zal ook de tubulaire reabsorptie van NaCl proportioneel dalen bij een verminderde GFR. Deze reabsorptie is echter net waar diuretica op inwerken: inhibitie van natriumreabsorptie door diuretica kan dus nog maar een beperkt effect hebben. (47), (34) Bovendien bereikt bij CNI een kleiner deel van het diureticum de nier. Enerzijds door een verminderde filtratie maar vooral door een verminderde actieve secretie van het diureticum naar zijn plaats van werking. Diuretica zijn allen sterk proteïnegebonden en worden voornamelijk actief gesecreteerd ter hoogte van de proximale tubulus.

Patiënten met CNI vertonen dus frequent een bepaalde mate van resistentie aan diuretica. Naarmate de ernst van de nierinsufficiëntie, wordt dit probleem prominenter. (34) Ter illustratie: bij een patiënt met een GFR van 15ml/min/1,73m² zal slechts 10-20% van de hoeveelheid diuretica de tubulus bereiken in vergelijking met een patiënt met normale nierfunctie. (47)

Er zullen dus verhoogde dosissen diuretica aangewend moeten worden bij CNI om een gewenst effect te bereiken. Diuretica-gerelateerde nevenwerkingen zijn echter typisch dosisafhankelijk. Toxiciteit zal dus voornamelijk een probleem vormen in situaties waarin hoge dosissen diuretica nodig zijn om effectief te zijn, zoals bij (gevoerde) nierinsufficiëntie. Elektrolytstoornissen zijn de meest frequente bijwerking bij diuretica, deze zijn niet zeldzaam en potentieel gevaarlijk. Strikte monitoring is dan ook noodzakelijk. (47)

3.2.1.1 Thiaziden

Thiaziden werken ter hoogte van de distale tubuli van het nefron, waar het de Na⁺/Cl⁻ cotransporter blokkeert, ter bevordering van diurese. De toename van de natriumbelasting en dus vochtbelasting ter hoogte van het lumen zorgt bovendien ter hoogte van de verzamelbuisjes voor meer kaliumexcretie. (8)

In het bijzonder zijn het de thiaziden die ineffectief zijn bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie omdat deze inwerken op de natriumreabsorptie ter hoogte van de distale tubuli, waar in normale omstandigheden al maar 3-5% van het gefilterde natrium wordt

gereabsorbeerd. Wanneer er dan nog een staat is waar de natriumreabsorptie sterk gereduceerd is (zoals bij CNI), zal zelfs complete inhibitie van deze distale reabsorptie weinig effect hebben. (34)

Slechts wanneer zij in zeer grote dosissen worden toegediend, kunnen zij nog wat effectiviteit behouden bij nierinsufficiëntie. Doch zou dit dan weer ten koste gaan van een toegenomen toxiciteit; met voornamelijk een daling in de GFR en hypokaliëmie. Zo heeft men gezien dat thiaziden in monotherapie bij nierinsufficiëntie, zeker bij hoge dosissen, de GFR scherp kunnen verminderen. Een andere optie om effectiviteit te behouden bij nierinsufficiëntie is het combineren van lisdiuretica met thiaziden. Maar ook dit gaat ten koste van een stijging van het serum creatinine, een verhoogde incidentie van hypokaliëmie en andere elektrolytenstoornissen. Om deze reden is het preferabel om bij CNI lisdiuretica te gebruiken en deze op te drijven tot het plafondeffect en de combinatie te reserveren voor de occasioneel ernstig resistente patiënten. (34)

De belangrijkste neveneffecten die kunnen verwacht worden bij het gebruik van thiaziden bij CNI zijn hypovolemie, hypokaliëmie, hyperuricemie, hyperglycemie, hypomagnesemie en idiosyncratische reacties (thiaziden zijn afgeleiden van sulfonamiden en kunnen kruisallergie geven). (46) Hyponatriëmie komt niet frequent voor doch betreft een potentieel ernstige complicatie bij diureticagebruik in CNI. De sterk verminderde GFR bij gevorderde CNI geeft een verhoogd risico op het ontwikkelen van hyponatriëmie. De kans hierop is theoretisch groter bij thiaziden dan bij lisdiuretica. Dit heeft te maken met het feit dat lisdiuretica het natriumtransport naar de medulla inhiberen en er dus geen maximale osmotische gradient gecreëerd kan worden en geen geconcentreerde urine zal geven. Hypokaliëmie ontstaat variabel bij nierinsufficiënte patiënten onder thiaziden en lisdiuretica. De mechanismen die hiertoe bijdragen zijn een verhoogde distale kaliumsecretie door een toegenomen flow en natriurese, een daling van de luminale Cl^- concentratie, metabole alkalose en secundair hyperaldosteronisme. Ook het risico op hyperuricemie is verhoogd bij CNI omdat er in deze setting al een verminderde klaring van urinezuur bestaat. Thiaziden geven een verhoogd urinezuur omdat er competitie bestaat voor tubulaire secretie tussen een thiazide en urinezuur. Bovendien is het ontstaan van hyperuricemie dosisdependent en zoals aangehaald zijn bij CNI vaak hoge dosissen nodig. Het ontstaan van hypercalcemie door thiaziden wordt veroorzaakt door inhibitie van de calciurie. (47)

Ondanks deze sterke stavingen in de literatuur en richtlijnen is het aantal studies over thiazidegebruik bij gevorderde nierinsufficiëntie erg gelimiteerd en betreft het telkens maar een handvol patiënten. Deze (weinig kwaliteitsvolle) data suggereren dat ook bij gevorderde nierinsufficiëntie thiaziden nuttig kunnen zijn voor de natriurese en bloeddrukcontrole. De rol van thiaziden bij gevorderde CNI dient dus nog verder geëxploreerd te worden. Bovendien is er nood aan grote RCT's om de veiligheid van thiaziden bij ernstige CNI te bestuderen. (46)

3.2.1.2 Lisdiuretica

Lisdiuretica zijn de voorkeursdiuretica bij nierinsufficiëntie omdat ze een betere respons hebben dan thiaziden en minder toxiciteit geven dan spironolactone bij CNI. (47)

Lisdiuretica werken ter hoogte van de opstijgende tak van de lis van Henle. Zij blokkeren de luminale $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -cotransporter. Zij worden renaal geklaard. Gezien furosemide op de luminale zijde van de tubulus werkt, is de diuretische respons hoger naarmate het meer geklaard wordt. (8) Gezien de verminderde klaring bij nierinsufficiëntie is er dus nood aan

hogere dosering. De respons blijft echter beter bij CNI dan thiaziden omdat ze ter hoogte van de proximale tubulus werken, alwaar er fractioneel meer natrium wordt gereabsorbeerd. Ook hier is er echter nood aan verhoogde dosissen en is het risico op nevenwerkingen dus verhoogd bij CNI.

De bijwerkingen die te verwachten zijn, komen in grote lijnen overeen met deze bij thiaziden. Het belangrijkste verschil is dat lisdiuretica hypocalciemie kunnen geven in plaats van hypercalcemie. Men heeft opgemerkt dat patiënten onder lisdiuretica immers verhoogde PTH-levels vertonen in vergelijking met patiënten zonder lisdiuretica. (47)

We vonden ook over lisdiuretica geen studies terug die het voorkomen van nevenwerkingen (bij overmatige dosissen) bij nierinsufficiënte patiënten bestuderen.

3.2.1.3 Spironolactone

Spironolactone is een kaliumsparend diureticum. Het is een competitieve antagonist van aldosteron. Aldosteron werkt ter hoogte van het verzamelbuisje, waar het de Na⁺/K⁺ ATPase activeert waardoor ter hoogte van het lumenale membraan natrium kan gereabsorbeerd worden en kalium geëxcreteerd worden. De belangrijkste bijwerking is dan ook hyperkaliëmie. Het risico hiertoe is bij patiënten met CNI verhoogd gezien CNI zelf hyperkaliëmie veroorzaakt. (8) Het verhoogde risico op hyperkaliëmie en achteruitgang van de nierfunctie zijn de belangrijkste redenen waarom spironolactone vermeden dient te worden bij nierinsufficiënte patiënten. (17)

Over het voorkomen van deze belangrijkste nevenwerkingen onder spironolactonegebruik bij CNI zijn wel wat data terug te vinden. Een cohortstudie van Edwards et al (115 patiënten met milde-matige CNI) concludeerde dat een lage dosis spironolactone goed getolereerd werd en veilig is in deze populatie, zelfs in combinatie met een RAAS-remmer. Zij zagen dat de incidentie van ernstige hyperkaliëmie (>6mmol/L) onder lage dosis spironolactone bij patiënten met CNI <1% was. Een hyperkaliëmie tussen de 5,5-5,9mmol/l kwam wel in 16% voor bij spironolactonegebruik bij CNI. Via logistische regressie vonden zij dat een basale kaliëmie van groter of gelijk aan 5 voorbeschikkend was hiertoe. In verband met nierfunctie zagen zij een gemiddelde eGFR-daling van 3% over een periode van 40 weken. Bij 30,3% van de behandelde groep werd een milde eGFR-daling (van 10-20%) gemeten en bij <5% een significante eGFR-daling (van 20-30%). Logistische regressie wees uit dat een voorafbestaande eGFR-waarde kleiner of gelijk aan 45ml/min/1,73m² een voorspellende waarde was voor verdere nierfunctie-achteruitgang. (17)

Een systematische review uit 2008 van 15 studies en 436 nierinsufficiënte patiënten toonde een hyperkaliëmie van groter of gelijk aan 5,5mmol/l bij 5,5% onder spironolactonegebruik. Een vermindering van de eGFR kon hier niet uit worden weerhouden. (17)

Een andere RCT bij patiënten met CNI (eGFR >30ml/min/1,73m²) toont resultaten van behandeling met spironolactone gedurende 3 jaar. De spironolactone werd gecombineerd met een ACE-inhibitor, een sartaan plus een statine. In deze groep zag men een incidentie van 9/64 (14,06%) met hyperkaliëmie versus 3/64 (4,68%) in de controle groep. De eGFR daalde gemiddeld 2% gedurende de eerste 3 maanden doch normaliseerde later en verschilde niet significant op het einde van de follow-up. (17)

Butler et al toonden in hun kleinschalige studie aan dat de kans op stijging van de kaliumlevels veel meer waarschijnlijk bij oudere patiënten met verhoogde creatininelevels. Dosisreductie van 25 mg naar 12,5mg resulteerde tot normalisatie van de kaliëmie in voorgaande groep.

(16) In een recente prospectieve studie met 820 patiënten met CNI stadium 3-5 was een kaliumconcentratie tussen 5,5mmol/L en 5,9mmol/L door spironolactone niet geassocieerd met een verhoogde mortaliteit noch progressie naar eindstadium nierfalen gedurende een follow-up van 2,6 jaar. (17)

De data over het gebruik van spironolactone bij milde-matige nierinsufficiëntie zijn dus geruststellend. Hoewel milde hyperkaliëmie regelmatig voorkomt door spironolactone bij CNI lijkt dit weinig klinische implicaties te hebben. Studies in een populatie met ernstige CNI en dus over onaangepast spironolactonegebruik ontbreken. Grootschalige prospectieve studies zijn nodig om de veiligheid van spironolactone bij CNI verder te bevestigen, zeker gezien de cardioprotectieve eigenschappen en de frequente comorbiditeit met hartfalen.

3.2.2 RAAS-remmers

Veel artsen hebben moeite met het gebruik van RAAS-remmers bij nierinsufficiënte patiënten, in het bijzonder in hoge dosissen, uit angst voor verdere nierfunctie-achteruitgang en hyperkaliëmie. (57) Deze angst is niet ongegrond: voorafbestaande CNI is inderdaad een risicofactor voor het ontwikkelen van deze 2 neveneffecten. Bovendien zijn achteruitgang van de nierfunctie en hyperkaliëmie beiden dosisgerelateerde neveneffecten. De beschikbare evidentie hieromtrent toont echter dat het voorkomen van deze nevenwerkingen bij CNI vrij goed meevalt en meestal niet opweegt tegen het renoprotectief effect van deze medicamenten op lange termijn. Deze medicatie is dus zeer geschikt bij deze patiënten, zeker omwille van het extra therapeutisch voordeel bij CNI. (35), (57) Op voorwaarde dat het medicament traag opgetitreerd wordt en de nierfunctie en kaliumlevels nauwkeurig gemonitord worden. Wanneer de stijging in het serum creatinine meer dan 30% bedraagt, dient het wel gedisccontinueerd te worden. (35)

Een review van 12 RCT's toont dat ACE-inhibitoren bij nierinsufficiëntie inderdaad gerelateerd is aan een acute val in de eGFR of stijging van het serumcreatinine tot 30% in de eerste 2 maanden therapie. Anderzijds toonden patiënten met een serumcreatinine van 124 μmol/L of meer wel een risicoreductie van 55-75% voor progressie van de nierinsufficiëntie onder een ACE-inhibitor in vergelijking met patiënten zonder voorafbestaande CNI onder een ACE-inhibitor. Er bestaat dus een inverse correlatie tussen een slechtere basale nierfunctie en een jaarlijkse verdere achteruitgang van de CNI. (35), (57) Opmerkelijk is wel dat de dosis ACE-inhibitoren die gebruikt werden in deze trials 2-3 keer hoger ligt dan de dosissen die de gemiddelde arts gebruikt in de klinische praktijk bij CNI. Dit reflecteert waarschijnlijk de zorgen van de arts omtrent de tolerantie en veiligheid van ACE-inhibitoren in hoge dosis bij CNI. Dusdanig zou wel de postieve outcome die men ziet in deze trials, betreffende de preservatie van de nierfunctie, verloren kunnen gaan. Een reden voor het falen in deze adequate dosering van ACE-inhibitoren lijkt dus eerder 'emotie-gebaseerd' dan evidence-based. Deze review weerlegt dit echter voor RAAS-remmers. Deze dosis-gerelateerde neveneffecten, met name stijging van het serum creatinine en de kaliëmie gebeuren echter wel onder ACE-inhibitoren, maar zijn voorspelbaar in vele gevallen. Factoren die dit voorspellen, zijn een basaal serum creatinine van 124 μmol/L, een leeftijd >65 jaar, een verminderd effectief circulerend volume, hoge dosissen RAAS-remmers, hartfalen en langdurige slechte bloeddrukcontrole. (57)

De oorzaak van deze (verhoogde kans op) nierfunctievermindering bij CNI onder RAAS-remmers is de inhibitie van het RAAS-systeem. Inhibitie hiervan geeft een reversiebele reductie in intraglomerulaire druk in de meeste nefronen. In geval van voorafbestaande CNI

zijn er echter minder functionele nefronen, die dan functioneren aan een hogere intraglomerulaire druk om een stabiele nierfunctie te behouden. Dit wordt verkregen door een efferente vasoconstrictie door het RAAS-systeem. RAAS-inhibitie bij CNI zal dus een proportioneel grotere reductie in intraglomerulaire druk veroorzaken en een grotere kans op GFR-vermindering geven. (35), (25), (57) De meest voorkomende oorzaak van een acute stijging van het serum creatinine na inhibitie van het RAAS-systeem is een verminderd effectief arterieel bloedvolume. Volumedepletie door overagressieve diurese en/ of verlaagde cardiale output zorgen voor renale hypoperfusie, gecombineerd met een verminderde intraglomerulaire druk door efferente vasodilatatie plus het bloeddrukverlagend effect van RAAS-remmers. Wanneer er in de eerste maand van therapie met ACE-inhibitor geen stijging van het serum creatinine werd gezien, is een acute stijging hiervan achteraf weinig waarschijnlijk. Tenzij er diuretica worden toegevoegd of verhoogd in dosis, NSAID's worden voorgeschreven of volumedepletie ontstaat. (57)

Verskillende factoren dragen bij in het ontstaan van hyperkaliëmie onder RAAS-remmers. Dit zijn een reductie in aldosteronproductie door RAAS-blokkade en een verminderde nierfunctie, die beiden resulteren in een verminderde kaliumexcretie. Een hoge kaliumintake via voeding en concomitant gebruik van NSAID's zijn bijkomende risicofactoren. (51), (25), (57) Een studie van 1818 patiënten in de huisartsenpraktijk met CNI en een basale kaliëmie van 5,1mmol/l toonde dat slechts 11% een verdere stijging van de kaliëmie ontwikkelden onder ACE-inhibitoren. Van deze 11% had 19% een kaliëmie van 5,6mmol/l of groter. Slechts 1,5% van deze 11% hadden een kaliëmie van 6mmol/l of groter. De belangrijkste predictieve factor voor hyperkaliëmie was een basaal serum creatinine van 1,6mg/dL of meer. (57) De review van Bakris et al toont samenvattend een op hyperkaliëmie van <2% is onder RAAS-remmers bij matige tot ernstige CNI. (57) Het risico op hyperkaliëmie blijkt minder te zijn voor sartanen. Een vergelijkende studie over het effect op de kaliëmie tussen captopril en losartan toonde dat het risico op hyperkaliëmie slechts 1,4% was voor captopril en 0,57% voor losartan. (57) Ook Bakris et al vergeleken het effect van lisinopril versus valsartan op de kaliëmie bij milde CNI. Voor de volledige groep zagen ze geen significant verschillen tussen de serum [K+] bij lisinopril of valsartan. De subgroep met een GFR ≤ 60 mL/min/1.73 m² die lisinopril kreeg, toonde wel significante stijging van het serum [K+] van 0,28meq/L en een daling van het plasma aldosteron. De groep met een GFR ≤ 60 mL/min/1.73 m² onder valsartan toonde maar een stijging van het serum [K+] van 0,12meq/L zonder significante daling van het serum aldosteron. Deze verschillen zijn gerelateerd aan een relatief kleinere reductie van het plasma aldosteron bij sartanen. (53) Andere kleine RCT's observeerden ook een lagere incidentie van hyperkaliëmie onder sartanen in vergelijking met ACE-inhibitoren. Onder de hoogste dosis sartaan werd er een gemiddelde stijging van het serum kalium gemeten van 0,05-0,3mmol/L, terwijl deze gemiddelde stijging dubbel zo veel was onder een ACE-inhibitor. (57)

Dubbele RAAS-blokkade wordt niet langer aangeraden bij CNI omwille van veiligheidsredenen. Zo toont een meta-analyse van Susantitaphong et al over de effectiviteit en veiligheid van dubbele RAAS-blokkade aan dat gecombineerd gebruik van ACE-inhibitoren en sartanen bij CNI geassocieerd is met een significante toename in nevenwerkingen. (30)

Het gebruik van RAAS-remmers bij ernstige CNI blijft ook een punt van discussie. Een RCT van Hou et al uit 2006 met 422 patiënten toonde aan dat benazepril veilig is bij patiënten met gevorderde CNI en bovendien bevorderlijk voor de nierfunctie. Zij gebruikten hiervoor 20mg

dd, de helft van de maximaal aanbevolen dosis bij CNI. Andere studies die een renoprotectief effect toonden van ACE-inhibitoren gebruikten immers maar 15-25% van de maximaal aanbevolen dosis en implementeerden bovendien enkel patiënten met een betere nierfunctie. Of deze resultaten geëxtrapoleerd kunnen worden naar andere ACE-inhibitoren of naar sartanen is niet duidelijk. ACE-inhibitoren hebben onderling immers belangrijke verschillen in plasmaproteïnebinding, in affiniteit voor ACE en andere farmacokinetische eigenschappen. (27)

Verder onderzoek naar de veiligheid van hoge dosissen RAAS-remmers bij CNI blijft nodig volgens een recente review, om het renoprotectief effect af te wegen tegen het verhoogde risico op nevenwerkingen. (30)

3.2.2.1 ACE- inhibitoren

Hoesten en angioedeem zijn niet dosisgerelateerde nevenwerkingen en zij komen enkel voor bij ACE-inhibitoren. (57) Prikkelhoest is de meest voorkomende nevenwerking van ACE-inhibitoren. Studies toonden aan dat dit bij 5-35% ontwikkeld in een niet-specifieke populatie. Deze prikkelhoest is een klasse-effect dat kan voorkomen bij alle ACE-inhibitoren zonder duidelijk verschil in voorkomen tussen de verschillende ACE-inhibitoren. Het mechanisme achter de prikkelhoest zou te maken hebben met accumulatie van bradykinine, prostaglandines substantie P ter hoogte van de luchtwegen. Stoffen die normaal afgebroken worden door ACE. Nierinsufficiëntie wordt niet gelinkt met een verhoogd risico op een prikkelhoest. Oudere leeftijd, vrouwelijk geslacht en een voorgeschiedenis van prikkelhoest op ACE-inhibitoren worden dat wel. (30) Angioedeem komt bij 0,7% voor onder ACE-inhibitoren in een niet-specifieke populatie. Net als de prikkelhoest is angioedeem een klasse-effect, waardoor switchen naar een andere ACE-inhibitor niet wordt aangeraden. Patiënten met een voorgeschiedenis van angioedeem op een ACE-inhibitor zullen dit typisch ook op een andere ACE-inhibitor ontwikkelen. Ook het exacte mechanisme waarmee ACE-inhibitoren angioedeem veroorzaken, is niet volledig begrepen. Ook hier zou een vertraagde afbraak van bradykinine een rol spelen met secundaire accumulatie, gezien het ACE-enzym mede verantwoordelijk is voor deze afbraak. Bradykinine resulteert in vasodilatatie en een verhoogde vasculaire permeabiliteit waardoor interstitiële vochtophoping en angioedeem kan ontstaan. Het betreft hier een niet-allergisch angioedeem, dat overigens een lage mortaliteitsratio heeft. Angioedeem wordt eveneens niet gelinkt aan nierinsufficiëntie als risicofactor. Een oudere leeftijd, vrouwelijk geslacht, roken, Afrikaanse afkomst, voorgeschiedenis van angioedeem, hooikoorts en gebruik van statines en aspirine zijn dit wel. (25)

Sartanen blokkeren het RAAS-systeem door de binding van angiotensine II aan zijn receptoren te blokkeren, maar hebben dus geen effect op het ACE-enzym zelf waardoor sartanen geen interactie geven met de afbraak van bradykinine. Om deze reden zal het dan ook geen prikkelhoest of angioedeem veroorzaken. (25)

We vonden voor lisinopril, perindopril en ramipril studies terug over de incidentie van nevenwerkingen bij CNI. De tolerantie van 10mg lisinopril bij matige CNI (een correcte dosis volgens de richtlijnen) werd bestudeerd door Cinotti et al. Tijdens een follow-up periode van 22,5 maanden ondervonden slechts 8 van de 66 patiënten (12,12%) medicatienevenwerkingen. Hypotensie, ongecontroleerde hypertensie, hyperkaliëmie en een gastro-intestinale bloeding werden telkens bij 1,5% genoteerd. Ernstige

nierfunctievermindering werd gezien bij 6%. (33)

Dratwa et al dienden perindopril toe aan een dosis die was aangepast aan de verschillende graden van nierinsufficiëntie. Zij zagen geen statistisch significante stijging van het serumcreatinine of de kaliëmie onder deze therapie. Zij zagen slechts bij 1 van de 36 patiënten hyperkaliëmie voorkomen (2,78%). Vierenveertig procent ontwikkelde een daling van de creatinineklaring, waarvan slechts 5,55% een grote daling. Voorts konden slechts mineure neveneffecten worden genoteerd. De belangrijkste waren duizeligheid en gastro-intestinale klachten (elk bij 11,11%). Huidrash, hoesten, hoofdpijn en asthenie werden telkens bij 8,33% genoteerd. (23) Grootschalige data over de tolerantie van perindopril konden we alleen terugvinden in een algemene populatie alsook bij ouderen. Suraniti et al evalueerden de veiligheid en tolerantie van perindopril bij 2927 ouderen in de huisartsenpraktijk. De meest gerapporteerde neveneffecten betroffen hoesten (8,9%), gastro-intestinale nevenwerkingen (2,4%), duizeligheid (2,2%), asthenie (2%) en hoofdpijn (1,8%). Renale dysfunctie kwam in 0,14% voor en angioedeem in 0,004%. Ernstige nevenwerkingen werden zelden genoteerd. (55) Een review over de veiligheid van perindopril concludeert dat deze ACE-inhibitor veilig is en goed getolereerd wordt in een brede range van hypertensieve patiënten, waaronder deze met CNI. (55) Hypotensie en hyperkaliëmie komen minder vaak voor bij perindopril dan bij andere ACE-inhibitoren volgens deze review. Zij besluiten dus dat perindopril een beter veiligheidsprofiel heeft dan andere ACE-inhibitoren, inclusief voor patiënten met CNI. (55) Tot slot vonden we nog 1 oude, kleine studie terug over de veiligheid en tolerantie van ramipril bij CNI. Kindler et al gingen dit na voor 23 patiënten met verschillende stadia van CNI onder 5mg ramipril dd. Zij stelden vast dat het serumcreatinine niet significant steeg. De kaliëmie steeg gemiddeld van 4,4 naar 4,9mmol/l. Er werd geen enkele ernstige medicatienevenwerking genoteerd tijdens deze trial. Zij zagen wel dat de plasmalevels van het actieve metaboliet van ramipril omgekeerd evenredig waren gestegen met de nierfunctie, doch dit resulteerde niet in significant meer nevenwerkingen. (19)

3.2.2.2 Sartanen

Enkel voor olmesartan, irbesartan, valsartan en candesartan vonden we studies terug over de incidentie van medicamenteuze toxiciteit bij CNI. Imai et al bestudeerden de effecten van olmesartan bij 577 diabetische patiënten met CNI gedurende 3,5 jaar. Zij zagen hyperkaliëmie meer frequent in de olmesartangroep dan in de placebogroep (9,2% versus 5,3%). Acut nierfalen kwam zowel in de behandelde als in de placebogroep maar bij 0,4% voor. (22) Een pilootstudie bij 12 patiënten van Weinberger et al bestudeerde de veiligheid en tolerantie van supramaximale dosissen van candesartan (160mg dd) bij patiënten met matige CNI. De nierfunctie en kaliëmie veranderden niet significant. Hoewel er bij de hoogste dosissen wel een tendens was naar verhoging van de kaliëmie. Ernstige medicatienevenwerkingen werden niet gerapporteerd. Er werden wel melding gemaakt van een vasovagale syncope, cellulitis, tremor, spierkrampen, epistaxis en atriale arrhythmie, telkens bij 8,3%. Zij besluiten dat supramaximale dosissen candesartan bij CNI veilig zijn en goed getolereerd werden. (26) Leonarda de Rosa et al evalueerden de tolerantie en veiligheid van irbesartan (150mg dd opgetitreerd naar 300mg dd) bij 52 patiënten met arteriële hypertensie en milde, matige en ernstige CNI. Bij alle patiënten bleef de nierfunctie stabiel na een behandeling van 12 weken. Men vond bij 17% een verhoging van de kaliëmie en bij 9% een stijging van het urinezuur. Bij 25% noteerde men klinische druggerelateerde nevenwerkingen. De meest gemelden waren duizeligheid (15,38%), dyspnee (11,53%), oedemen (7,7%), hoofdpijn (17,3%), BLWI (11,53%) en nausea (7,7%). Enkel hypotensie en nausea zag men meer in de groep met de slechtste nierfunctie. De andere nevenwerkingen waren gelijkwaardig verdeeld bij de groep met milde

en matige-ernstige CNI. Men kon concluderen dat het medicament goed verdragen werd bij zowel milde, matige als ernstige nierinsufficiëntie. (29) Ook Ruilope et al toonden al aan dat irbesartan goed werd verdragen bij CNI. Zij noteerden hoofdpijn als meest voorkomende nevenwerking. (29) Sica et al bestudeerden de farmacokinetiek van irbesartan bij 40 patiënten met verschillende graden van nierinsufficiëntie en concludeerden dat er geen accumulatie optrad en dosisaanpassing dan ook niet nodig is bij nierinsufficiëntie. (28)

Uit een review uit 2009 van Black et al kunnen we besluiten dat valsartan goed verdragen wordt, ook door patiënten met CNI. Zij concludeerden dat hyperkaliëmie zelden voorkwam en niet dosis-dependend is bij een-daagse dosissen tot 640mg daags. Klinische studies wijzen uit dat dosissen van 80-640mg effectief zijn bij patiënten met CNI en goed getolereerd worden. (31) Een dubbel gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde klinische trial met 56 patiënten met verminderde nierfunctie van Faulhaber et al bestudeerde de tolerantie van 80 mg valsartan daags. Men besloot dat er geen significante verschillen werden gevonden tussen de behandelde en de placebogroep betreffende achteruitgang van nierfunctie, biochemische parameters alsook gemelde neveneffecten. Het gemiddelde serumcreatinine steeg niet significant bij de valsartangroep. Het stabiel blijven van de nierfunctie onder valsartan bij CNI werd al in andere studies vastgesteld. Zowel in de valsartangroep als in de placebogroep werden veelvuldig neveneffecten vermeld (in respectievelijk 86,7% en in 84,6%). De hoge frequentie van gemelde neveneffecten in beide groepen reflecteert vermoedelijk de onderliggende condities bij deze patiënten (zijnde arteriële hypertensie en nierinsufficiëntie) die op zich al frequent klachten veroorzaken en daarom niet altijd gerelateerd zijn aan de medicatie. De onderzoekers maakten een onderscheid hierin met neveneffecten die wel degelijk medicatie-gerelateerd konden zijn. Zij besloten dat 46,7% van de behandelde groep medicatienevenwerkingen vertoonde versus 23,1% van de placebogroep. De meest gemelde nevenwerkingen waren duizeligheid (13,% van de behandelde groep versus 7,7% van de placebogroep), verhoging van het serum creatinine (10% versus 11,5%), hypotensie (10% versus 3,8%), hyperkaliëmie (6,7% versus 0%) en syncope (6,7% versus 0%).

3.2.3 Analgetica

Pijn is een van de meest voorkomende symptomen bij CNI. Zo geeft een recente studie aan dat maar liefst 70% van de patiënten met CNI pijn rapporteert. Bovendien wordt het vaak onderbehandeld. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de onzekerheid die artsen ondervinden bij het toepassen van pijnmedicatie in deze populatie, met name naar het inschatten van dosisaanpassingen alsook de mogelijke nevenwerkingen bij CNI. (38)

3.2.3.1 Paracetamol

Volgens een recente review kan paracetamol veilig gebruikt worden bij gevorderde nierinsufficiëntie, zonder dat het voor progressie van nierinsufficiëntie zorgt. (38) Paracetamol is dan ook de veiligste optie voor pijnstilling bij nierinsufficiënte patiënten. (6) Er werd thans lange tijd een link gelegd tussen paracetamol en analgetische nefropathie. Deze assumptie komt voornamelijk voort uit overconsumptie van het vroegere phenacetine, hetgeen wel duidelijk geassocieerd werd met papillaire necrose en chronische interstitiële nefritis. Om deze reden is dit dan ook uit de markt gehaald lang in de jaren 1970. Desalniettemin heeft men zich sindsdien steeds zorgen gebaard over een mogelijke associatie tussen analgetica en CNI; in het bijzonder over paracetamol gezien dit een metabooliet is van phenacetine. (41), (6)

Bij gezonde individuen wordt 85-95% van de therapeutische dosis renaal geëxcreteerd binnen de 24 uur, waarvan slechts 1% onveranderd. (3) Het merendeel wordt hepatisch gemetaboliseerd, maar een klein deel wordt renaal gemetaboliseerd door enzymen in de cortex als medulla. De primaire toxiciteit van paracetamol komt voort uit toxische metabolieten die hierbij (zowel hepatisch als renaal) worden vrijgezet. Waar het mechanisme van hepatotoxiciteit ten gevolge van paracetamol uitgebreid bestudeerd is, blijven mechanismen van renale toxiciteit onduidelijk. Via cytochroom P450 enzymen, glutathion S-transferase, prostaglandine endoperoxidase synthase en N-deacetylase zouden schadelijke metabolieten aangemaakt worden die celdood en weefselnecrose kunnen veroorzaken. Welke enzymen en welke metabolieten hier precies verantwoordelijk voor zijn, is voorlopig niet duidelijk. (37) Op deze manier wordt paracetamol gelinkt met chronische interstitiële nefritis, doch enkel bij langdurige en hoge dosissen. (34) Thans is de relatie tussen dosis en nefrotoxiciteit veel minder duidelijk is dan voor hepatotoxiciteit. (37) Diverse epidemiologische en klinische studies hebben reeds het risico op analgetische nefropathie en chronisch paracetamolgebruik trachten aan te tonen. Hoewel een aantal een positieve associatie lijken aan te tonen tussen beiden, ontbrak bij de meerderheid toch deze correlatie. Er zijn in ieder geval geen studies op grote schaal bekend die een associatie tussen beiden konden aantonen. (4) Wij citeren 1 grote studie betreffende het effect op de eGFR van paracetamolgebruik bij voorafbestaande nierinsufficiëntie. Evans et al volgden over 5-7 jaar de eGFR op bij 801 patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie met verschillende mate van blootstelling aan paracetamol. Zij concludeerden dat de verschillende levels van de levenslange cumulatieve dosis geen significant effect had op de mate van CNI-progressie. Zo zagen ze geen significant effect op de GFR bij regelmatig gebruik van paracetamol noch bij levenslang gebruik van paracetamol bij deze patiënten. Zij concludeerden dan ook dat het gebruik van paracetamol veilig kan zijn bij patiënten met gevorderde nierinsufficiëntie. (41) Ook de meta-analyse en review van het RIZIV naar de veiligheid van medicatie bij CNI besluit dat er bij het gebruik van paracetamol in monotherapie geen gevaar voor nefrotoxiciteit bestaat. (6)

3.2.3.2 NSAID's

De potentieel nefaste effecten van NSAID-gebruik bij nierinsufficiëntie zijn beter bekend en bestudeerd. De renale effecten van NSAIDS worden veroorzaakt door de inhibitie van het COX-enzym dat, onder andere ter hoogte van de nier, voor prostaglandineproductie zorgt. Onder normale omstandigheden zijn prostaglandines niet essentieel om renale doorbloeding te verzekeren, waar dit bij nierinsufficiëntie wel het geval is. (8) Bij CNI kan de inhibitie van prostaglandineproductie wel zorgen voor overmatige vasoconstrictie en verminderde renale doorbloeding en dusdanig leiden tot ANI en verdere nierfunctie-achteruitgang. (35) Zeker in geval van hypovolemie zijn deze vaatverwijdende prostaglandines noodzakelijk om renale doorbloeding te garanderen. NSAID-gebruik dient dan ook zeker onderbroken te worden om evoltie naar een acute nierinsufficiënte te voorkomen. (6)

Er zijn geen RCT's van goede kwaliteit die de werkzaamheid en veiligheid van NSAID's bij patiënten met CNI beoordelen. De enige beschikbare evidentie komt van observationele studies. (6) Nderitu et al deden in 2013 een systematic review en meta-analyse over de relatie tussen NSAID-gebruik bij CNI en progressie van nierinsufficiëntie. Drie van de geïnccludeerde studies volgden de gemiddelde eGFR op over 2 jaar bij nierinsufficiënte patiënten onder NSAID-gebruik. Zij zagen een versnelde CNI-progressie (gedefinieerd als een afname van groter of gelijk aan 15ml/min/1,73m² op 2 jaar) voorkomen bij 10,9-13,3%. Geen enkele van

deze studies kon echter een significante associatie aantonen tussen een 'regulier' NSAID-gebruik en een versnelde CNI-progressie. Gooch et al toonden wel een significante associatie aan tussen een hoog cumulatief gebruik van NSAID's en een verhoogd risico op versnelde CNI-progressie van 26%. Vervolgens voerden Nderitu et al een meta-analyse uit (met in totaal 54 663 patiënten) op 3 voorgaande studies. Hieruit konden zij concluderen dat er geen significante associatie was tussen NSAID-gebruik in het algemeen en versnelde CNI-progressie. Dankzij subgroepanalyse werd wel vastgesteld dat een 'normale dosis' NSAID geen significant effect had op de progressie van nierinsufficiëntie, maar dat het gebruik van 'hoge dosis' NSAID wel een significant verhoogd risico tot versnelde CNI-progressie inhoudt. De definitie van een 'hoge dosis' is wel onduidelijk. Bovendien moeten ook andere neveneffecten van NSAID's bij nierinsufficiëntie in acht gehouden worden. Resultaten uit bovenstaande review betekenen dus niet dat NSAID's hoger gedoseerd moeten worden dan de laagst effectieve dosis. (39), (6)

Evans et al vonden in hun studie op 801 patiënten met gevorderde CNI ook geen effect op de GFR bij verschillende levenslange cumulatieve dosissen aspirine, ze zagen zelfs een ietwat tragere progressie van de CNI bij de hogere levenslange accumulatieve dosissen. (41)

Ook Murray et al bestudeerden de effecten van drie verschillende NSAID's (piroxicam, ibuprofen en sulindac) op de glomerulaire filtratie bij ouderen met en zonder CNI. Zij zagen dat deze NSAID's de eGFR niet aantastten bij de oudere patiënten zonder nierinsufficiëntie, maar dat piroxicam en sulindac wel significante dalingen in de GFR op lange termijn veroorzaakten bij ouderen met CNI. Dit effect werd niet gezien onder ibuprofen. (40)

Een andere cohort (Möller 2013) volgde > 4.000 patiënten met reumatoïde artritis gedurende meer dan 10 jaar en vergeleek NSAID-gebruikers met niet-gebruikers. Er was geen significant effect van NSAID-gebruik op daling van eGFR bij patiënten met milde tot matige CNI, maar wel een significante versnelling van de daling van eGFR bij patiënten met ernstige CNI. (6)

Studies over het voorkomen van ANI bij nierinsufficiënte patiënten door NSAID-gebruik vonden we niet terug. We vonden enkel een studie over ANI bij NSAID-gebruik bij ouderen. Hierin vonden Griffin et al dat er een gelijkaardig risico is voor prerenaal falen onder NSAID's voor patiënten met als zonder voorafbestaande nierinsufficiëntie. Het risico op intrinsiek renaal falen door NSAID's was wel enkel verhoogd bij patiënten met CNI. Zij vonden ook het risico op ANI het hoogst was bij de hoogste dosissen NSAID's. Zij concludeerden dat gezonde individuen, waarbij het basaal risico op ANI laag is, weinig waarschijnlijk klinisch belangrijke renale implicaties zullen ondervinden onder NSAID's, in tegenstelling tot patiënten met een hoger basaal risico op ANI, zoals patiënten met CNI. (43)

NSAID's worden ook geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële hypertensie, hyponatriëmie, hyperkaliëmie en perifere oedemen omwille van hun effect op renale natriumreabsorptie en vrijzetting van ADH. (38) NSAID's blokkeren immers de renale prostaglandines, die de renale excretie van natrium, water en kalium moduleren. In het nefron stimuleren prostaglandines de vrijzetting van renine, veroorzaken ze glomerulaire vasodilatatie met verhoogde filtratie en natriurese, inhiberen ze de actieve natriumreabsorptie ter hoogte van de lus van Henle en het verzamelbuisje en antagoniseren ze ADH partieel ter promotie van waterdiurese. NSAID's blokkeren de prostaglandinesynthese zodanig dat er een toestand van natrium- en vochtretentie wordt veroorzaakt. Bij gezonde individuen is het effect hiervan weinig belangrijk omdat de basale prostaglandineproductie laag is. Deze effecten worden meestal pas klinisch significant wanneer er een staat van verhoogde prostaglandinesynthese is bij bv. nierinsufficiëntie.

Effecten zoals bloeddrukverhoging, oedemen en elektrolytstoornissen komen dus meer uitgesproken voor bij een voorafbestaande nierinsufficiëntie. (40) Patiënten met CNI die langdurig hoge dosissen NSAID's nemen, hebben dus een veel hoger risico ten opzichte van de gezonde populatie om ernstige neveneffecten te ondervinden zoals (toegenomen) hartfalen, ongecontroleerde hypertensie, acuut nierfalen, hyponatriëmie (met secundair perifere oedemen), hyperkaliëmie en verdere achteruitgang van de nierfunctie. (9) Murray et al zetten in 1997 een andere gerandomiseerde studie op om de acute en lange termijnseffecten van NSAID's te bepalen op de excretie van natrium en kalium, het effect op de bloeddruk en op het lichaamsgewicht en dit bij jonge en oudere personen zonder CNI en bij oudere personen met matige CNI. Dit door toediening van hetzij 800mg ibuprofen 3dd, 20mg piroxicam 1dd of 200mg sulindac 2dd. Zij concludeerden dat de bloeddruk enkel steeg in de groep van oudere personen met nierinsufficiëntie onder ibuprofen-toediening. Het lichaamsgewicht steeg zowel in de groep jonge personen zonder nierinsufficiëntie als in de groep ouderen met nierinsufficiëntie onder ibuprofen. Tot slot zagen zij dat urinaire natrium- en kaliumexcretie in alle groepen verminderde, ongeacht de nierfunctie. Toch stelden zij vast dat het effect van natriumretentie het grootst was bij de groep ouderen met nierinsufficiëntie. (40)

Zowel NSAID's als chronisch nierlijden zijn beide onafhankelijke risicofactoren voor gastro-intestinaal bloedverlies. (6) NSAID's kunnen gastro-intestinale complicaties veroorzaken door inhibitie van het COX-enzym. Hierdoor verstoren ze de bescherming van de gastro-intestinale mucosa. Gastro-intestinale prostaglandines zorgen immers voor protectie van de intestinale mucosa door de maagzuurproductie te verminderen, de bloedtoevoer naar de mucosa te verhogen en de bicarbonaat- en mucusproductie te stimuleren. NSAID-gebruik kan dan ook de mucosale barrière aantasten en leiden tot gastritis en maagulcera. (41) Bovendien interfereren NSAID's met de bloedplaatjesfunctie eveneens via prostaglandine-inhibitie. Het risico op gastro-intestinale bloedingen is dus vergroot, voornamelijk bij uremische patiënten. (38) Patiënten met chronisch nierlijden vertonen bovendien in stadium 4 en 5 vaak erosieve letsels in de gastro-intestinale tractus. Bovendien treden er in deze stadia stollingsstoornissen op door een functionele trombopathie. Een recente case-control studie van Jankovic et al toonde aan dat hemodialysepatiënten onder behandeling met NSAID driemaal meer kans hebben op een maagdarmbloeding. (6) Er zijn voorts geen studies beschikbaar die het risico op gastro-intestinale complicaties nagingen bij nierinsufficiëntie. Er zijn wel verschillende epidemiologische studies die de associatie tussen NSAID-blootstelling en hoge GI-bloedingen bevestigen bij oudere personen, doch in diverse studies ziet men een gelijkaardig verhoogd risico tot GI-bloedingen bij NSAID-gebruik versus geen NSAID-gebruik in verschillende leeftijdsgroepen. Er kan dus niet echt gesproken worden van een dramatisch verhoogd relatief risico tussen de verschillende leeftijdsgroepen, doch kan men stellen dat de impact op NSAID-gerelateerde gastro-intestinale toxiciteit substantieel groter is bij ouderen omwille van een groter absoluut aantal events ten gevolge van een verhoogd basaal risico tot GI-bloedingen, een hoger gebruik van NSAID's en een slechtere outcome bij zulk een event. (41)

COX-2 komt namelijk vooral ter hoogte van inflammatiesites voor, inhibitie van dit enzym zorgt dus voor de beoogde therapeutische effecten van NSAID's. COX-1 komt echter in vele weefsels voor waar het een rol speelt in de homeostase, blokkage van dit enzym kan dus resulteren in toxiciteit. (38) Voorheen was men dus van mening dat COX-2 selectieve NSAID's minder schadelijk zouden zijn. COX-2 selectieve NSAID's blijken echter enkel in beperkte mate

minder gastro-intestinale en hematologische neveneffecten te veroorzaken. Renale effecten en lichte bloeddrukstijging treden echter evenzeer bij deze producten op, zodanig dat er niet minder contra-indicaties gelden bij deze producten bij nierinsufficiënte patiënten. (7), (8), (35), (6) De beschikbare studies excluseren echter allen patiënten met significante nierinsufficiëntie, waardoor hier in deze populatie geen uitspraak over kan gebeuren. (38)

3.2.3.3 Opioiden

Opioiden dienen ook met omzichtigheid voorgeschreven te worden bij nierinsufficiëntie, voornamelijk omdat ze renaal geklaard worden en accumulatie kan optreden. De farmacokinetiek, en dus het risico op toxiciteit bij nierinsufficiëntie, verschilt per opioïdpreparaat.

Morfinegebruik bij CNI kan leiden tot verlengde sedatie en respiratoire depressie omwille van de accumulatie van de metabolieten morfine-3-glucuronide en morfine-6-glucuronide. Deze laatste is tien maal potenter dan morfine. Beiden worden renaal geklaard. Bij terminale nierinsufficiëntie zal morfine een halfwaardetijd van maar liefst 50 uur hebben in plaats van 3-5 uur bij een normale nierfunctie. (7), (35) Bovendien bestaat er een verhoogde sensitiviteit van het CZS door veranderde farmacodynamiek bij CNI. (14) Voornamelijk patiënten met ernstige nierinsufficiëntie hebben een grotere kans op nevenwerkingen. Hier worden deze preparaten dan ook afgeraden. (35)

Oxycodone wordt hepatisch gemetaboliseerd via CYP-450 enzymen tot noroxycodone en oxymorphone, waarvan minder dan 10% onveranderd geëxcreteerd wordt in de urine. Noroxycodone is een inactief metaboliet, maar oxymorphone is wel een potent analgetisch opioïd, met een verlengde halfwaardetijd door vertraagde klaring bij CNI. Dosisreductie is dus aangewezen bij CNI gezien het risico op centrale toxiciteit. (38)

Fentanyl wordt hepatisch gemetaboliseerd tot inactieve metabolieten en is dus een goed preparaat bij nierinsufficiëntie. Slechts 7% wordt onveranderd in de urine geëxcreteerd. Koehntop et al beschreven echter gevallen van ernstige uremische patiënten die onder fentanyl respiratoire depressie ontwikkelden. Omwille van deze studie staat op de bijsluiter een relatieve contra-indicatie vermeld voor ernstige CNI. Hoewel data ontbreken rond fentanylgebruik bij milde-matige CNI, wordt het toch als veilig beschouwd in deze populatie omwille van voorgaand beschreven farmacokinetiek. (38) Ook buprenorphine wordt als veilig beschouwd bij deze populatie, beiden accumuleren immers niet bij CNI. (14)

Tramadol is slechts een zwakke mu-opioïd receptor agonist. Het geeft dan ook minder sedatie en respiratoire depressie dan andere opiaten. Het wordt gemetaboliseerd in de lever doch zijn metaboliet, O-demethyl tramadol is actief en wordt renaal geëxcreteerd. Bij nierinsufficiëntie wordt dus een verlengde halfwaardetijd gezien, met dus een verhoogde kans op nevenwerkingen. (1), (14), (38) Zeker preparaten met verlengde afgifte worden best vermeden bij nierinsufficiëntie. (14)

Codeïne dient helemaal vermeden te worden bij gevorderde nierinsufficiëntie omwille van rapportering van ernstige nevenwerkingen in deze populatie, met name hypotensie, respiratoir arrest en narcolepsie. (14)

Het is dus bestudeerd dat de excretie van vele opioïden en hun metabolieten negatief beïnvloed wordt bij nierinsufficiëntie. Sommige studies hebben een accumulatie van opioïd metabolieten kunnen aantonen bij nierinsufficiëntie. Andere studies leggen dan weer een link tussen deze verhoogde metabolietlevels en toegenomen neveneffecten. (45) Er zijn echter geen studies beschikbaar over het voorkomen van opioïdtoxiciteit bij nierinsufficiëntie.

Ervaringsdeskundigen geven aan dat voornamelijk patiënten met ernstig nierfalen meer gevoelig zijn aan neveneffecten zoals hypotensie, sedatie en respiratoire depressie. (6) Chau et al concludeerden alvast dat er voor ouderen een hoger risico bestaat op nevenwerkingen omwille van een veranderde farmacokinetiek, maar ook door meer comorbiditeiten en polyfarmacie. (45) De algemene farmacokinetische veranderingen door ouderdom komen sterk overeen met de algemene farmacokinetische veranderingen die men heeft vastgesteld bij nierinsufficiëntie (cfr. supra). Bovendien zijn comorbiditeiten en polyfarmacie ook frequent bij nierinsufficiëntie.

De voornaamste nevenwerkingen die we kunnen verwachten situeren zich gastro-intestinaal en ter hoogte van het CZS. Het mechanisme van opioïd-geïnduceerde misselijkheid komt voort uit de stimulatie van de chemoreceptor trigger zone, van waaruit signalen vertrekken naar het braakcentrum in de medulla. Daarnaast zorgen opioïden voor een directe stimulatie van het vestibulair systeem en komt het voort uit de anticholinerge effecten op het gastro-intestinale systeem. Obstipatie komt voort uit de stimulatie van de opioïdreceptoren in het gastro-intestinaal systeem waardoor de motoriek en secretie alhier geïnhibeed wordt. (45) Centrale neveneffecten zoals sedatie, respiratoire depressie en cognitieve achteruitgang worden vooral bij ouderen gezien. Dit komt ten gevolge van de agonistische werking van opioïden op de Mu-receptor en is ook dosisafhankelijk. (45)

Opioïdgebruik wordt ook in verband gebracht met nierfalen alsook een achteruitgang van nierinsufficiëntie. De werkelijke incidentie van renaal falen ten gevolge van opioïden is niet gekend, deels door onderkenning maar ook onderrapportering hiervan. De oorzaak hiervan komt voort uit verschillende mechanismen. Allereerst zorgt een verhoogde parasympathische activiteit door opioïden voor een bradycardie en verlaagde gemiddelde bloeddruk. Hierdoor ontstaat er een ook een verminderde renale bloedtoevoer, een verminderde GFR en een mogelijks renale ischemie. Dit heeft men al kunnen vaststellen bij fentanyl. Voorts kunnen opioïden ook leiden tot dehydratatie, mogelijks door vermindering van het ADH gezien pijn resulteert in ADH-vrijzetting. Repetitieve dehydratatie zorgt eveneens voor proximale tubulaire schade. Cumulatief kunnen dehydratatie, immobiliteit, verminderde respiratoire drive, verminderde gemiddelde bloeddruk, verminderde GFR leiden tot rhabdomyolyse, hetgeen tubulaire schade en achteruitgang van de nierfunctie kan veroorzaken. Men ziet deze renale toxiciteit echter alleen in bepaalde contexten, waaronder bij gebruik van te hoge dosissen. (44) Tot slot kunnen opioïden urinaire retentie veroorzaken door hun anticholinerge eigenschappen. Opioïden kunnen de sfinctertonus verhogen door excessieve sympathische stimulatie, maar ook een overmatige relaxatie van de m. detrusor geven door het binden aan spinale receptoren. Urinaire retentie kan uiteraard resulteren in post-renaal nierfalen.

4. Resultaten

4.1. Het voorkomen van medicamenteuze toxiciteit bij nierinsufficiënte patiënten bij (on)aangepaste dosering in de opleidingspraktijk

4.1.1 Diuretica

4.1.1.1 Thiaziden

Thiazidegebruik en intoleranties in (on)aangepaste	Totaal aantal patiënten met thiazide-inname	Aantal patiënten met onaangepaste dosis thiazide	Aantal patiënten met een intolerantie door	Aantal patiënten met een intolerantie onder

dosis bij nierinsufficiëntie in de opleidingspraktijk			thiazide + soort intolerantie	een onaangepaste dosis thiazide + soort intolerantie
Patiënten met matige nierinsufficiëntie	30	0	9 waarvan: Hypokaliëmie bij 3 Hyperuricemie bij 2 Hypercalciëmie bij 2 Hypokaliëmische metabole alkalose bij 1 Hyponatriëmie bij 1	0
Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie	4	4	2 waarvan: Hyperuricemie bij 1 Orthostatisme bij 1	2
Totaal aantal patiënten	34	4	11	2

Tabel 2: Het totaal aantal patiënten uit de opleidingspraktijk met matige en ernstige CNI, het aantal die een aan de nierfunctie onaangepaste dosis kreeg, het aantal dat (ongeacht de dosis) een intolerantie ondervond van thiaziden en het aantal waarvan in onaangepaste dosis een intolerantie werd genoteerd.

Wij vonden bij 34 patiënten thiazideninname terug in het EMD. Volgens de meeste richtlijnen dient een thiazide geswitcht te worden naar een lisdiureticum vanaf een eGFR <30ml/min/1,73m² gezien thiaziden vanaf dan als onvoldoende werkzaam worden beschouwd. Wij beschouwden thiazidengebruik bij ernstige nierinsufficiëntie dan ook als 'onaangepaste dosis' in dit geval. Dit was het geval voor 4 patiënten.

Er werden vrij frequent nevenwerkingen teruggevonden onder thiaziden in onze populatie: bij 32,35%. In het deel dat onaangepast thiaziden nam, werden bij 2 van de 4 patiënten nevenwerkingen gevonden (50%), hetgeen in principe hoger ligt dan het voorkomen van nevenwerkingen onder een aangepaste dosis (30%). Desalniettemin betrof het maar een zeer klein aantal patiënten met ernstige CNI die geïnccludeerd werden, aldus kan dit evengoed toevallig zijn. Om dezelfde reden kunnen we evenmin duidelijk postuleren dat er meer nevenwerkingen voorkwamen bij ernstige CNI dan bij matige CNI.

Het soort nevenwerkingen dat we weerhielden, ligt binnen te verwachten. Het betreft vooral elektrolyt- en metabole stoornissen. De twee meest frequente neveneffecten waren hyperuricemie en hypokaliëmie: in respectievelijk 8,82% en 11,76% van onze nierinsufficiënte patiënten. In principe kunnen we zeggen dat we vaker hyperuricemie terugvonden in de populatie met ernstige nierinsufficiëntie; namelijk in 25% versus in 6,66% bij matige CNI. Hypercalcemie kwam in 5,88% voor en hyponatriëmie in 2,9%.

4.1.1.2 Lisdiuretica

Gebruik van lisdiuretica en intoleranties in (on)aangepaste dosis bij nierinsufficiëntie in de opleidingspraktijk	Totaal aantal patiënten met inname van lisdiuretica	Aantal patiënten met onaangepaste dosis lisdiuretica	Aantal patiënten met een intolerantie door lisdiuretica + soort intolerantie	Aantal patiënten met een intolerantie onder een onaangepaste dosis lisdiuretica + soort intolerantie
Patiënten met matige nierinsufficiëntie	39	0	15 waarvan: Abdominale pijn bij 1 ANI bij 2 Hyponatriëmie en hyperuricemie bij 1 Hypokaliëmie bij 5 Hyperuricemie bij 2 Vermindering nierfunctie bij 2 Hyponatriëmie bij 1 Hyponatriëmie en hypochloremie bij 1	0
Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie	16	0	10 waarvan: Hypokaliëmie 2 Hypokaliëmie + hyponatriëmie + hyperuricemie bij 1 Hypocalciëmie + hypokaliëmie bij 1 Orthostatische hypotensie en vermindering nierfunctie bij 1 Vermindering nierfunctie bij 1 Hyponatriëmie bij 2 ANI + metabole alkalose bij 2	0
Totaal aantal patiënten	55	0	25	0

Tabel 3: Het totaal aantal patiënten uit de opleidingspraktijk met matige en ernstige CNI, het aantal die een aan de nierfunctie onaangepaste dosis kreeg, het aantal dat (ongeacht de dosis) een intolerantie ondervond van lisdiuretica en het aantal waarvan in onaangepaste dosis een intolerantie werd genoteerd.

Wij vonden in een zeer groot deel van onze nierinsufficiënte populatie de inname van lisdiuretica terug, met name bij 55 van de 106 patiënten. Wij vonden bij geen enkele patiënt een te hoge dosis voor de nierfunctie terug. Dosisbeperking geldt dan ook pas vanaf een ernstige nierinsufficiëntie en deze ligt bovendien vrij hoog, met name maximaal 10mg bumetanide dd of 1000mg furosemide dd.

Desalniettemin konden we heel wat nevenwerkingen op deze lisdiuretica weerhouden uit de EMD's. In totaal bij maar liefst 45% van alle patiënten met CNI onder lisdiuretica. Opvallend is toch dat het voorkomen van nevenwerkingen heel wat hoger lag in het deel met ernstige CNI: niet minder dan 62,5% van deze patiënten ondervond op een bepaald moment een nevenwerking gelinkt aan lisdiuretica. Terwijl dit percentage bij matige CNI op 38,46% ligt.

Zoals voorspeld in de literatuur zien we voornamelijk ionenstoornissen voorkomen. Negen patiënten ontwikkelden hypokaliëmie (16,36%), waaronder 4 maal bij de 16 patiënten met ernstige CNI (25%). Dit is dus relatief frequenter dan bij matige CNI (12,82%). Ook hyponatriëmie kwam frequent voor: bij 10,9%. Ook dit zagen we relatief meer voorkomen in het deel met ernstige CNI: in 18,75% versus in 7,69% bij matige CNI. Twee patiënten ontwikkelden metabole alkalose onder lisdiuretica, 1 patiënt hypochloremie en nog 1 andere hypocalciëmie. Hyperuricemie zagen we ook regelmatig voorkomen ten gevolge van lisdiuretica: in 7,27%. Dit vonden we niet duidelijk meer frequent terug bij het deel met ernstige CNI: in 6,25% versus bij 7,69% met matige CNI.

We zagen ook regelmatig een effect op de nierfunctie van de lisdiuretica. Vier van de 55 patiënten ontwikkelden ANI (7,27%), hetgeen ook weer frequenter gezien werd bij ernstige CNI (in 12,5%) dan bij matige CNI (5,12%). Uit de specialistenbrieven waaruit we deze gegevens konden halen, leidden we af dat dit telkens om een prerenaal nierfalen ging, dus door hypovolemie onder de diuretica. Achteruitgang van de nierfunctie zagen we ook bij 4 patiënten terugkomen (7,27%) en bovendien relatief frequenter bij ernstige CNI (12,5%) dan bij matige CNI (5,12%).

Tot slot zagen we bij 1 patiënt orthostatische hypotensie en bij 1 patiënt abdominale last gelinkt worden met de lisdiuretica (telkens in 1,81%).

4.1.1.3 Spironolactone

Spironolactone-gebruik en intoleranties in (on)aangepaste dosis bij nierinsufficiëntie in de opleidingspraktijk	Totaal aantal patiënten met spironolactone-inname	Aantal patiënten met onaangepaste dosis spironolactone	Aantal patiënten met een intolerantie door spironolactone + soort intolerantie	Aantal patiënten met een intolerantie onder een onaangepaste dosis spironolactone + soort intolerantie
Patiënten met matige nierinsufficiëntie	21	10	6 waarvan: ANI bij 1	4 waarvan: ANI bij 1

			Hyperkaliëmie bij 4 ANI en hyperkaliëmie bij 1	Hyperkaliëmie bij 3
Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie	9	9	4 waarvan: Hyperkaliëmie en orthostatische hypotensie bij 1 ANI bij 1 Achteruitgang nierfunctie bij 1 Hyperkaliëmie bij 1	4
Totaal aantal patiënten	30	19	11	8

Tabel 4: Het totaal aantal patiënten uit de opleidingspraktijk met matige en ernstige CNI, het aantal die een aan de nierfunctie onaangepaste dosis kreeg, het aantal dat (ongeacht de dosis) een intolerantie ondervond van spironolactone en het aantal waarvan in onaangepaste dosis een intolerantie werd genoteerd.

Spironolactone werd door bijna een derde van onze patiënten met CNI ingenomen (30/106). Opvallend is dat dit toch wel in 19 van de 30 patiënten overmatig gedoseerd werden voor de nierfunctie. Spironolactone is tegenaangewezen onder een eGFR van 40ml/min/1,73m² volgens de richtlijnen omwille van een hoog risico op hyperkaliëmie en achteruitgang van de nierfunctie.

Er werden dan ook frequent nevenwerkingen onder spironolactone teruggevonden, meer bepaald bij 11 van de 30 patiënten (36,67%). Het merendeel van de patiënten die nevenwerkingen ondervonden, nam spironolactone onaangepast. Niet minder dan 47,37% van de patiënten die spironolactone namen ondanks contraïndicatie hiervoor ondervonden er toxische effecten van op een gegeven moment. Terwijl maar 18,18% van de patiënten die het in correcte dosis nam er nevenwerkingen van ondervond. We vonden dus duidelijk frequenter intoleranties voorkomen bij een aan de nierfunctie onaangepaste dosis spironolactone.

Hyperkaliëmie werd het meest frequent genoteerd, met name bij 23,33%. De meerderheid hiervan nam een onaangepaste dosis. Maar liefst 26,31% van de patiënten die spironolactone onaangepast nam ondervond hyperkaliëmie versus 18,18% bij patiënten die spironolactone wel aangepast aan de nierfunctie nam. We kunnen dus zeggen dat hyperkaliëmie frequenter voorkwam bij onaangepast medicatiegebruik.

Een andere belangrijke nevenwerking die we terugvonden onder spironolactone was ANI, in 13,33%. Ook dit zagen we relatief frequenter voorkomen wanneer een onaangepaste dosis werd gebruikt: bij 15,78% versus bij 9% van de patiënten die een correcte dosis namen. Tot slot was er 1 patiënt die een achteruitgang van de nierfunctie kreeg door spironolactone onaangepast te nemen en werd 1 keer orthostatisme genoteerd (telkens bij 3,33%).

Voor patiënten met ernstige CNI geldt sowieso een contraïndicatie voor spironolactone. We zien dan ook dat in dit deel van de populatie het aantal nevenwerkingen hoger ligt dan in het deel van de patiënten met matige CNI, respectievelijk 44,44% en 28,57%.

4.1.2 RAAS-remmers

4.1.2.1. ACE-inhibitoren

Gebruik van ACE-inhibitoren en intoleranties in (on)aangepaste dosis bij nierinsufficiëntie in de opleidingspraktijk	Totaal aantal patiënten met inname van ACE-inhibitoren	Aantal patiënten met onaangepaste dosis ACE-inhibitor	Aantal patiënten met een intolerantie door ACE-inhibitor + soort intolerantie	Aantal patiënten met een intolerantie onder een onaangepaste dosis ACE-inhibitor + soort intolerantie
Patiënten met matige nierinsufficiëntie	29 waarvan Perindopril: 15 Ramipril: 7 Lisinopril: 5 Enalapril: 2	13 waarvan Perindopril: 10 Lisinopril: 2 Ramipril: 1	9 waarvan Perindopril: prikkelhoest bij 4 Enalapril: angioedeem bij 1 Ramipril: prikkelhoest bij 2 Lisinopril: ANI bij 1 angioedeem bij 1	3 waarvan Perindopril: prikkelhoest bij 3
Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie	5 waarvan Ramipril: 2 Captopril: 1 Lisinopril: 1 Perindopril: 1	3 waarvan Lisinopril: 1 Ramipril: 1 Perindopril: 1	3 waarvan Captopril: prikkelhoest bij 1 Ramipril: hyperkaliëmie bij 1 Perindopril: hyperkaliëmie bij 1	2 waarvan Ramipril: hyperkaliëmie bij 1 Perindopril: hyperkaliëmie bij 1
Totaal aantal patiënten	34	16	12	5

Tabel 5: Het totaal aantal patiënten uit de opleidingspraktijk met matige en ernstige CNI, het aantal die een aan de nierfunctie onaangepaste dosis kreeg, het aantal dat (ongeacht de dosis) een intolerantie ondervond van ACE-inhibitoren en het aantal waarvan in onaangepaste dosis een intolerantie werd genoteerd.

Wij vonden bij 34 patiënten met CNI in de opleidingspraktijk de inname van een ACE – inhibitor terug. Bijna de helft van deze patiënten (47%) nam dit aan een dosis die te hoog was voor de nierfunctie volgens de richtlijnen. In de groep met ernstige CNI werd dit zelfs bij 66,67% aan een te hoge dosis ingenomen. Wat ons opvalt is dat voornamelijk perindopril zeer vaak onaangepast gedoseerd werd (in 68,75%). De richtlijnen geven voor elke ACE-inhibitor specifiek een verlaagde begintdosering voor nierinsufficiëntie die op geleide van de tolerantie traag op te titreren is tot een bepaalde maximale dosis. Voor perindopril geldt dan ook een striktere dosisbeperking dan voor de andere ACE-inhibitoren, de reden waarom is voor ons onduidelijk.

In totaal ondervonden 16 patiënten een nevenwerking ten gevolge van een ACE-inhibitor (47,05%). Van alle patiënten die een ACE-inhibitor innamen aan een te hoge dosis ondervond 31,5% een nevenwerking. Van de patiënten die de ACE-inhibitor aan juiste dosis kreeg, ondervond 38,89% nevenwerkingen. We vonden dus geen correlatie tussen een hoger risico op nevenwerkingen en een onaangepaste dosis.

We zagen ook meer intoleranties voorkomen in de groep met ernstige CNI. In deze groep ontwikkelde maar liefst 60% van de patiënten intoleranties op de inname van een ACE-inhibitor, ongeacht de dosis. In de groep met matige CNI ontwikkelde 31,03% nevenwerkingen, ongeacht de dosis.

De meest voorkomende nevenwerking die we konden weerhouden was een prikkelhoest; bij 20,59%. We zagen ongeveer even vaak een prikkelhoest voorkomen in de groep met ernstige CNI als in deze met matige CNI (respectievelijk in 20% en 20,6%). We zagen vaker een prikkelhoest terugkomen bij patiënten met een aangepaste dosis dan bij dezen met een onaangepaste dosis (respectievelijk 38,89% en 18,75%). We vonden dus geen correlatie tussen een te hoge dosis en prikkelhoest of de ernst van nierinsufficiëntie en een prikkelhoest. Er was ook niet een specifieke ACE-inhibitor die vaker aanleiding gaf tot een prikkelhoest. Wij vonden overigens ook niet frequenter een prikkelhoest onder 1 bepaalde ACE-inhibitor. De literatuur leert ons dat dit een klasse-effect is en voorkomt onder elke ACE-inhibitor. Angioedeem zagen we bij 5,88% voorkomen. Deze patiënten kregen een aan de nierfunctie aangepaste dosis en hadden matige CNI. Hyperkaliëmie kwam ook bij 5,88% voor. Deze bijwerking zagen we echter wel alleen bij een onaangepaste dosis en bij ernstige CNI. ANI werd 1 maal teruggevonden onder ACE-inhibitorgebruik (2,94%). Het betrof echter een aangepaste dosis bij een patiënt met matige CNI.

4.1.2.2 Sartanen

Gebruik van sartanen en intoleranties in (on)aangepaste dosis bij nierinsufficiëntie in de opleidingspraktijk	Totaal aantal patiënten met inname van sartanen	Aantal patiënten met onaangepaste dosis sartanen	Aantal patiënten met een intolerantie door sartanen + soort intolerantie	Aantal patiënten met een intolerantie onder een onaangepaste dosis sartanen + soort intolerantie
Patiënten met matige nierinsufficiëntie	24 waarvan Olmesartan: 8 Irbesartan: 2 Telmisartan: 2 Valsartan: 4 Candesartan: 2 Losartan: 6	4 waarvan Olmesartan: 3 Candesartan: 1	10 waarvan Irbesartan: hypotensie bij 1 Telmisartan: hypotensie bij 1 Olmesartan: hyperkaliëmie bij 1 hypotensie bij 1 Valsartan: ANI bij 1	0

			hyperkaliëmie bij 1 Candesartan: ANI bij 1 Losartan: hypotensie bij 1 ANI bij 2	
Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie	10 waarvan Telmisartan: 1 Valsartan: 1 Losartan: 3 Candesartan: 5	1 waarvan Candesartan: 1	5 waarvan Valsartan: orthostatische hypotensie bij 1 Losartan: hyperkaliëmie bij 2 Candesartan: ANI bij 1 orthostatische hypotensie bij 1	0
Totaal aantal patiënten	34	5	15	0

Tabel 6: Het totaal aantal patiënten uit de opleidingspraktijk met matige en ernstige CNI, het aantal die een aan de nierfunctie onaangepaste dosis kreeg, het aantal dat (ongeacht de dosis) een intolerantie ondervond van sartanen en het aantal waarvan in onaangepaste dosis een intolerantie werd genoteerd.

Vierendertig van de 106 geselecteerde patiënten namen een sartaan in. Hiervan nam 14,7% een dosis in die volgens de richtlijnen te hoog lag voor de resterende nierfunctie. Wij vonden voornamelijk te hoge doseringen voor olmesartan terug. Volgens de richtlijnen is ook het voornamelijk olmesartan dat een dosisaanpassing vereist bij CNI: er geldt een maximumdosis van 20mg dd bij lichte en matige CNI en een contraindicatie bij ernstige nierinsufficiëntie. Dit laatste omwille van een beperkte ervaring met dit product bij ernstige CNI. Bij de andere sartanen geldt enkel een aangepaste begindosering, van waaruit kan opgetitreerd worden op basis van de tolerantie.

Wij vonden hoe dan ook geen nevenwerkingen terug onder een te hoog gedoseerd sartaan. Bij 44,12% vonden we wel intoleranties terug, echter allemaal onder een correcte dosis. De nevenwerkingen die we terugvonden waren ANI (bij 14,7%), hypotensie (bij 11,76%), hyperkaliëmie (bij 11,76%) en orthostatische hypotensie (bij 5,88%).

We vonden ook geen groot verschil in het totaal aantal intoleranties in de groep met matige CNI versus de groep met ernstige CNI (respectievelijk in 41,66% versus 50%). Hyperkaliëmie zagen we wel relatief frequenter terugkomen in de groep met ernstige CNI dan in deze met matige CNI (respectievelijk bij 30% en bij 8,33%). ANI zagen we niet relatief frequenter voorkomen bij ernstige CNI (10%) dan bij matige CNI (16,66%).

Hetgeen toch opvalt is dat er dus relatief meer ernstige nevenwerkingen (met name hypotensie, hyperkaliëmie als ANI) voorkwamen bij onze patiënten onder inname van een sartaan dan onder inname van een ACE-inhibitor. Maar liefst 38,23% van onze patiënten ondervond een ernstige (en potentieel gevaarlijke) nevenwerking onder een sartaan, terwijl

slechts 8,82% van onze patiënten onder een ACE-inhibitor ernstige nevenwerkingen ondervond.

Tussen de verschillende sartanen zagen we de meeste nevenwerkingen onder valsartan en losartan: bij respectievelijk 60% en 55,56% van de patiënten die dit innamen. Olmesartan gaf relatief het minst vaak nevenwerkingen (in 25%).

4.1.3 Analgetica

4.1.3.1 Paracetamol

Paracetamol-gebruik en intoleranties in (on)aangepaste dosis bij nierinsufficiëntie in de opleidingspraktijk	Totaal aantal patiënten met paracetamol-inname	Aantal patiënten met onaangepaste dosis paracetamol	Aantal patiënten met een intolerantie door paracetamol + soort intolerantie	Aantal patiënten met een intolerantie onder een onaangepaste dosis paracetamol + soort intolerantie
Patiënten met matige nierinsufficiëntie	12	12	0	0
Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie	6	6	0	0
Totaal aantal patiënten	18	18	0	0

Tabel 7: Het totaal aantal patiënten uit de opleidingspraktijk met matige en ernstige CNI, het aantal die een aan de nierfunctie onaangepaste dosis kreeg, het aantal dat (ongeacht de dosis) een intolerantie ondervond van paracetamol en het aantal waarvan in onaangepaste dosis een intolerantie werd genoteerd.

Paracetamolgebruik werd teruggevonden bij 18 van de 106 patiënten. Wat opvalt is dat bij elk van deze patiënten de dagelijkse dosis paracetamol werd overschreven volgens de richtlijnen rond nierinsufficiëntie die Mertens et al weerhielden (met name maximaal 500mg 3dd vanaf een matige CNI). Al moeten we erbij zeggen dat de aanbevelingen rond het gebruik van paracetamol nogal verschillen. Zo geeft het Renal Book of Drugs aan dat er slechts vanaf een eGFR <10ml/min/1,73m² een verlenging van het dosisinterval moet doorgevoerd worden. Hoe dan ook konden wij bij geen enkele patiënt een nevenwerking ten gevolge van paracetamol weerhouden.

4.1.3.2 NSAID's

NSAID-gebruik en intoleranties in (on)aangepaste dosis bij nierinsufficiëntie in de opleidingspraktijk	Totaal aantal patiënten met NSAID-inname	Aantal patiënten met onaangepaste dosis NSAID	Aantal patiënten met een intolerantie door NSAID + soort intolerantie	Aantal patiënten met een intolerantie onder een onaangepaste dosis NSAID + soort intolerantie

Patiënten met matige nierinsufficiëntie	17 waarvan Nabumeton: 4 Naproxen: 4 Piroxicam: 1 Diclofenac: 4 Celecoxib: 2 Ibuprofen: 2	5 waarvan Nabumetone: 1 Piroxicam: 1 Diclofenac: 3	11 waarvan Nabumetone: achteruitgang nierfunctie bij 1 -diarree bij 1 Naproxen: -Allergische reactie bij 1 -ANI bij 1 -Achteruitgang nierfunctie bij 1 -Oedeem bij 1 Diclofenac: -ANI bij 1 -Maagulcera bij 1 -Achteruitgang nierfunctie bij 1 -Toxicodermie bij 1 Celecoxib: -Dyspnee bij 1	3 waarvan Diclofenac: -Maagulcera bij 1 -Achteruitgang nierfunctie bij 1 Nabumetone: -Achteruitgang nierfunctie bij 1
Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie	7 waarvan: Nabumeton: 1 Ibuprofen: 3 Celecoxib: 1 Diclofenac: 1 Naproxen: 1	7 waarvan: Nabumeton: 1 Ibuprofen: 3 Celecoxib: 1 Diclofenac: 1 Naproxen: 1	5 waarvan: Ibuprofen: -Maagulus bij 1 -GI-bloeding bij 1 -Achteruitgang nierfunctie bij 1 Celecoxib: -ANI bij 1 Diclofenac: -Achteruitgang nierfunctie bij 1	5 waarvan: Celecoxib: -ANI bij 1 Ibuprofen: -GI-bloeding bij 1 -Achteruitgang nierfunctie bij 1 -Maagulus bij 1 Diclofenac: -Achteruitgang nierfunctie bij 1
Totaal aantal patiënten	24	12	16	8

Tabel 8: Het totaal aantal patiënten uit de opleidingspraktijk met matige en ernstige CNI, het aantal die een aan de nierfunctie onaangepaste dosis kreeg, het aantal dat (ongeacht de dosis) een intolerantie ondervond van NSAID's en het aantal waarvan in onaangepaste dosis een intolerantie werd genoteerd.

In 24 van de 106 patiëntendossiers werd NSAID-inname teruggevonden. Ondanks de commotie rond NSAID-gebruik bij CNI zagen we dus in onze praktijk toch nog frequent NSAID-voorschriften terugkomen in deze populatie. Van deze 24 patiënten nam de helft een te hoge dosis in voor de nierfunctie. Richtlijnen bevelen aan om NSAID te vermijden bij GFR < 30 mL/min/1,73m². Voorts kunnen de meeste NSAID's (behalve nabumeton en diclofenac) in normale dosissen met voorzichtigheid gebruikt worden. (6)

We zagen dat maar liefst 16 van de 24 patiënten (66,67%) een intolerantie ondervonden van een NSAID. We vonden wel even frequent nevenwerkingen terugkomen in de populatie die

een NSAID in onaangepaste dosis kreeg als in de populatie met een zogenaamd correcte dosis (beiden 66,67%). We kunnen dus alvast concluderen dat het voorkomen van NSAID-gerelateerde nevenwerkingen zeer prominent is bij onze nierinsufficiënte populatie.

Desalniettemin konden we niet direct een correlatie vinden tussen een verhoogd risico op NSAID-nevenwerkingen en onaangepaste dosissen NSAID.

Wanneer we het voorkomen van neveneffecten vergelijken in onze populatie met matige CNI met deze met ernstige CNI zagen we wel meer intoleranties voorkomen in de groep met ernstige CNI: maar liefst 71,4% van de patiënten met ernstige CNI ondervond neveneffecten versus 64,7% van de patiënten met matige CNI. Met deze cijfers kunnen we alvast het belang van de contra-indicatie voor NSAID's bij een ernstig beperkte nierfunctie onderstrepen.

Het meest frequent waren renale neveneffecten onder NSAID-gebruik: 33,33% van onze geselecteerde nierinsufficiënte patiënten ondervond invloed op de nierfunctie door een NSAID. Van de 24 patiënten ontwikkelde 12,5% op een gegeven moment ANI onder NSAID-gebruik en bij 20,83% van deze patiënten ondervonden we een achteruitgang van de nierfunctie hierdoor. Van het deel dat NSAID's in onaangepaste dosis innam ondervond 41,66% renale neveneffecten ervan (33,33% achteruitgang van de nierfunctie en 8,33% ANI) en van het deel dat NSAID's in correcte dosis innam, ontwikkelde 'slechts' 25% renale neveneffecten (8,33% achteruitgang van de nierfunctie en 16,66% ANI). We zien dus vaker renale neveneffecten bij onaangepast dan bij aangepast NSAID-gebruik. In de populatie ernstige CNI zien we ongeveer even vaak weerslag op de nierfunctie als in de populatie matige CNI (respectievelijk 42,85% en 45,45%).

Ernstige gastro-intestinale complicaties (maagulcera en GI-bloedingen) vonden we bij 12,5% van onze 24 geselecteerde patiënten. We zagen het wel enkel terugkomen bij patiënten die een incorrecte dosis toegediend kregen: 25% ten opzichte van 0% bij patiënten die NSAID in correcte dosis kregen.

Tot slot noteerden we nog een aantal nevenwerkingen bij patiënten die een correcte dosis NSAID's hadden gekregen. Dit betrof 1 patiënt die oedemen ontwikkelde, 1 patiënt kreeg diarree, 1 patiënt werd dyspneïsch door celecoxib (telkens 4,18%) en 2 patiënten reageerden allergisch (8,33%; waarvan 1 toxicodermie en 1 niet nader benoemde allergische reactie).

Wanneer we naar elk NSAID apart kijken, vinden we dat diclofenac het meest frequent nevenwerkingen gaf: in maar liefst 100%. Dit geldt dan ook als een zeer potent NSAID. Voorts veroorzaakten ook naproxen, celecoxib en ibuprofen in meer dan de helft van de gevallen nevenwerkingen; in respectievelijk 80%, 66,66% en 60%.

4.1.3.4 Opioiden

Opioid-gebruik en intoleranties in (on)aangepaste dosis bij nierinsufficiëntie in de opleidingspraktijk	Totaal aantal patiënten met opioïdname	Aantal patiënten met onaangepaste dosis opioïden	Aantal patiënten met een intolerantie door opioïden + soort intolerantie	Aantal patiënten met een intolerantie onder een onaangepaste dosis opioïden + soort intolerantie

Patiënten met matige nierinsufficiëntie	16 waarvan: Tramadol: 13 Oxycodone: 2 Buprenorfine: 1	2 waarvan: Oxycodone: 2	5 waarvan: Tramadol: -mictieproblemen bij 1 -nausea en duizeligheid bij 1 -orthostatisme bij 1 Oxycodone: 2 waarvan - obstipatie bij 1 - jeuk bij 1	2
Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie	10 waarvan: Tramadol: 7 Fentanyl: 1 Oxycodone: 2	2 waarvan: Fentanyl: 1 Oxycodone: 1	3 waarvan Tramadol: -anorexia, adynamie en duizeligheid bij 1 -GI-intolerantie bij 1 -Delier bij 1	0
Totaal aantal patiënten	26	4	8	2

Tabel 9: Het totaal aantal patiënten uit de opleidingspraktijk met matige en ernstige CNI, het aantal die een aan de nierfunctie onaangepaste dosis kreeg, het aantal dat (ongeacht de dosis) een intolerantie ondervond van opioïden en het aantal waarvan in onaangepaste dosis een intolerantie werd genoteerd.

Voor de ‘echte’ opioïden geldt er geen absolute beperking in dosis bij nierinsufficiëntie. Wel dient de begintdosis aangepast te worden en op geleide van de (neven)effecten opgedreven te worden, om het verhoogde risico op accumulatie en dus nevenwerkingen voor te zijn. In tegenstelling tot de echte opioïden heeft tramadol wel een plafondeffect en dus een maximale dosering die aangepast is bij CNI, doch nog steeds vrij hoog ligt (400mg dd bij matige nierinsufficiëntie en 200mg dd bij ernstige nierinsufficiëntie).

Opioïden werden voorgeschreven bij 26 van de 106 geselecteerde nierinsufficiënte patiënten. Opioïdgerelateerde intoleranties werden geïdentificeerd in 30,77%. We vonden wel maar weinig frequent een overmatige dosering terug: slechts bij 2 patiënten (7,7%). Bij deze patiënten gaan we uit van een overmatige dosering gezien een normale begintdosis werd gehanteerd in plaats van een procentuele vermindering hiervan zoals de richtlijnen voorschrijven. Gezien we amper overmatige dosering terugvonden kunnen we moeilijk uitspraak doen over een relatie tussen overmatige opioïddosering en een verhoogd risico op nevenwerkingen. We zien ook ongeveer even vaak nevenwerkingen terugkomen bij matige CNI als bij ernstige CNI (in respectievelijk 30% en 31,25%) dus we vinden ook geen correlatie tussen een slechtere nierfunctie en een hogere incidentie aan intoleranties.

De nevenwerkingen die wij terugvonden waren nogal heterogeen alsook in het merendeel weinig ernstig. Gastro-intestinale nevenwerkingen kwamen het meest voor: in 15,38%. Gevolgd door duizeligheid (in 7,7%). De andere nevenwerkingen (mictieproblemen,

orthostatisme, jeuk, adynamie en delier) kwamen slechts in 3,8% voor. Er werd dus slechts 1 keer een ernstige bijwerking weerhouden, met name een delier.

5. Discussie

5.1. Diuretica

5.1.1. Thiaziden

De reden waarom diuretica aangepast gebruikt dienen te worden bij CNI is omwille van een verminderde effectiviteit bij verminderde nierfunctie met bijgevolg de nood aan hogere dosissen die op hun beurt een grotere kans op nevenwerkingen met zich meebrengen. Vanuit onze dossierstudie kunnen wij alvast bevestigen dat nevenwerkingen onder thiazidengebruik bij CNI frequent (bij 33,33%) werden teruggevonden. Wij zagen ook relatief meer nevenwerkingen in de groep met ernstige CNI (en dus in het deel met onaangepast gebruik), hetgeen ook voorspeld wordt in de literatuur. Desalniettemin konden we maar een klein aantal patiënten includeren in deze laatste groep. Bovendien leiden we uit de literatuur af dat de reden van een toegenomen risico op nevenwerkingen bij ernstige CNI de nood aan hogere dosissen zijn (om effectief te zijn). De 4 patiënten met ernstige CNI in onze populatie stonden echter allen op relatief lage (en dus waarschijnlijk ineffectieve) dosissen. Bijgevolg zullen onze hogere incidentiecijfers bij ernstige CNI dan ook eerder op toeval berusten. We kunnen dus niet duidelijk postuleren dat we een toegenomen risico op toxiciteit vinden bij thiazidengebruik bij ernstige CNI.

Wij konden geen enkele studie terugvinden die (de incidentie van nevenwerkingen) bij thiaziden bestudeerde bij CNI, ter vergelijking van onze bekomen resultaten. Bovendien ontbreken in de literatuur data over het gebruik van thiaziden bij gevorderde CNI. Er is dus nood aan grootschalige RCT's om de veiligheid van thiaziden bij (ernstige) CNI te bestuderen.

5.1.2. Lisdiuretica

We vonden bij een groter deel van onze nierinsufficiënte populatie inname van lisdiuretica terug dan thiazideninname, hetgeen correct is volgens de richtlijnen gezien de meer potente werking van lisdiuretica bij CNI en bijgevolg minder nood aan hoge doseringen en dus minder toxiciteit.

We vonden geen te hoge doseringen terug voor lisdiuretica in onze populatie, doch we gaan ervan uit dat de reden hiervoor is dat de richtlijnen vrij hoge maximale doseringen aangeven voor lisdiuretica, die zelden voorkomen in de ambulante praktijk.

Desalniettemin zagen we zeer frequent medicatienevenwerkingen voorkomen onder lisdiuretica (in 45%) en bovendien opvallend vaker bij ernstige CNI (62,5%). In de literatuur wordt dan wel voorspeld dat er meer toxiciteit te verwachten valt naarmate de nierfunctie slechter wordt, doch omwille van de nood aan hogere dosissen omwille van verminderde effectiviteit. Wij hebben althans zeker niet de indruk dat de dosissen die gebruikt werden bij de patiënten met ernstige CNI opvallend hoger lagen dan bij dezen met matige CNI. Ook hier durven we dus niet duidelijk stellen dat we een hoger risico op toxiciteit vonden in de populatie met ernstige CNI. Hoewel het natuurlijk een interessante bevinding is, waar we bovendien geen gelijkaardige lectuur over terugvonden.

Het soort nevenwerkingen dat we zien terugkomen, komt overeen met wat in de literatuur wordt voorspeld. Wij zien hoofdzakelijk ionen- en metabole stoornissen, voornamelijk hypokaliëmie, hyponatriëmie en hyperuricemie. Invloed op de nierfunctie kwam ook geregeld

voor onder lisdiuretica, zowel ANI als progressie van de nierinsufficiëntie. Dit laatste konden we niet weerhouden voor thiaziden. Ook de andere nevenwerkingen (beiden hebben ongeveer eenzelfde nevenwerkingenprofiel) zagen we relatief frequenter voorkomen onder lisdiuretica dan onder thiaziden. Zo was het totaal aan nevenwerkingen minder voor thiaziden: in 32,35% versus in 45% bij lisdiuretica. Maar ook hypokaliëmie, hetgeen bij beiden het meest op de voorgrond stond als nevenwerking, werd iets vaker teruggevonden onder lisdiuretica: in 16,36% versus 11,56% bij thiaziden. Ook hyponatriëmie zagen we vaker bij lisdiuretica: in 10,9% versus in 2,9% bij thiaziden. Hoewel er voor dit laatste een theoretisch hoger risico geldt voor thiaziden. Een mogelijke verklaring die wij hiervoor kunnen bedenken is dat thiaziden in België enkel als combinatiepreparaten beschikbaar zijn. Wanneer is dus nood is aan hoge dosissen diuretica, lijkt het ons logisch dat er eerder overgegaan zal worden tot lisdiuretica.

Wij vonden helaas geen literatuur terug over het voorkomen van neveneffecten van lisdiuretica in een nierinsufficiënte populatie. Wij kunnen onze cijfers dus niet vergelijken. Hoewel in de literatuur wel gestipuleerd wordt dat diuretica veilig gebruikt kunnen worden in een nierinsufficiënte populatie, ontbreken er wel kwaliteitsvolle RCT's met nierinsufficiënte patiënten die dit ook wel degelijk aantonen. Het lijkt ons thans van primordiaal belang om de nevenwerkingen en veiligheid van lisdiuretica verder te bestuderen bij CNI, gezien het grootschalige en noodzakelijke gebruik ervan in deze populatie, zonder duidelijk alternatief. Anderzijds zou het bevestigen van een groot risico aan nevenwerkingen onder diuretica op grote schaal wel moeilijkheden met zich meebrengen om adviezen te formuleren, net omwille van de noodzakelijkheid ervan en het gebrek aan alternatieven.

5.1.3. Spironolactone

De veiligheid van spironolactone lijkt al beter bestudeerd in de niersufficiënte populatie. Spironolactone is tegenaangewezen onder een eGFR van 40ml/min/1,73m² omwille van een verhoogd risico op hyperkaliëmie en achteruitgang van de nierfunctie. Vanuit onze dossierstudie kunnen wij alvast bevestigen dat er meer nevenwerkingen voorkomen bij patiënten met een nierfunctie onder deze grenswaarde; met name in 47,37% versus in 18,18% bij patiënten met een betere nierfunctie. Hyperkaliëmie vonden we als meest frequente nevenwerking onder spironolactone (in 23,33%) en bovendien ook opvallend vaker bij patiënten met een nierfunctie onder de 40ml/min/1,73m²: maar liefst 26,31% van deze patiënten ondervond hyperkaliëmie ten opzichte van 18,18% van de patiënten met een betere nierfunctie. In de literatuur vonden we lagere incidenties terug van 5,5%-16% van hyperkaliëmie bij CNI in vrij grote studies doch bij aangepast gebruik. Ook Butler et al concludeerden dat hyperkaliëmie frequenter voorkwam bij een slechtere nierfunctie en dat dosisverlaging hier een positieve invloed op had.

Ook de invloed van spironolactone op de nierfunctie zagen we terugkomen in onze dossierstudie (bij 13,33%), doch minder frequent dan hyperkaliëmie. We zagen het eveneens meer voorkomen in de populatie waar spironolactone onaangepast gebruikt werd: in 15,78% versus in 9% van de patiënten zonder contra-indicatie en dus betere nierfunctie. Het ging in het merendeel wel om ANI. In de literatuur vinden we vooral cijfers terug over de incidentie van een (milde) vermindering van de nierfunctie tot 30,3% en slechts in <5% een significante GFR-daling, doch ook hier enkel onder aangepast gebruik.

Vanuit onze dossierstudie kunnen we dus postuleren dat onaangepast spironolactonegebruik

bij CNI een verhoogd risico op nevenwerkingen met zich meebrengt (zowel een totaal hoger risico als een hoger risico op renale weerslag als hyperkaliëmie). Deze vaststelling konden we echter wel niet afleiden uit de beschikbare literatuur, gezien aldaar met aangepaste dosissen werd gewerkt alsook patiënten met ernstige CNI werden geëxcludeerd. Uit de beschikbare literatuur kunnen we alleen besluiten dat spironolactone veilig gebruikt kan worden bij milde-matige CNI in lage dosis. Met het correct toepassen van de richtlijnen lijkt ons dus dat er toch een belangrijk aantal nevenwerkingen vermeden zouden kunnen worden. Desalniettemin blijft er nood aan grote prospectieve studies om de veiligheid van spironolactone verder te bevestigen. Zeker gezien zijn cardioprotectieve eigenschappen bij hartfalen, hetgeen toch frequent in comorbiditeit voorkomt bij CNI.

5.2. RAAS-remmers

5.2.1. ACE-inhibitoren

Voor ACE-inhibitoren, en bij uitbreiding alle RAAS-remmers, bestaat er een belangrijke discussie rond het gebruik van deze medicatie bij CNI, voornamelijk in hoge dosissen. Enerzijds is er evidentie dat deze geneesmiddelen een belangrijk renoprotectief effect hebben bij CNI, anderzijds is er groter risico op hyperkaliëmie en acute achteruitgang van de nierfunctie bij CNI. Zowel het renoprotectief effect als het risico op deze nevenwerkingen is echter groter bij hogere dosissen. Richtlijnen geven omwille van dit risico op nevenwerkingen dosisaanpassingen aan voor RAAS-remmers. Studies wijzen echter maar een beperkte incidentie aan van hyperkaliëmie en acute achteruitgang van de nierfunctie aan bij gebruik van RAAS-remmers bij CNI. Ook in onze dossierstudie vonden we weinig frequent ernstige nevenwerkingen terug onder ACE-inhibitoren.

De literatuur toont incidentiecijfers van 1,4% tot 11% voor hyperkaliëmie. Het is niet voor alle studies duidelijk onder welke dosis ACE-inhibitor deze nevenwerkingen gebeurden, doch van de studies waarvan de gebruikte dosis duidelijk is, betreft dit een correct aangepaste dosis. In onze dossierstudie zagen we een incidentie van 5,88% voor hyperkaliëmie. Wij zagen het wel enkel voorkomen bij een ernstige CNI en wanneer het overmatig gedoseerd was voor de nierfunctie. Dit komt alleszins overeen met hetgeen wat wordt voorspeld in de literatuur; namelijk dat een slechtere nierfunctie alsook een (te) hoge dosis ACE-inhibitor beiden risicofactoren zijn voor hyperkaliëmie.

De incidentie van ANI op CNI bij ACE-inhibitorgebruik ligt volgens de literatuur tussen de 6% tot 44,4%. Zelf vonden we deze nevenwerking minder frequent terug, namelijk bij 2,94%. Wij vonden ook geen correlatie tussen een te hoge dosis ACE-inhibitor of een ernstige nierfunctiebeperking en een verhoogd risico op acute nierfunctie-achteruitgang. Dit is thans wel zo volgens de beschikbare evidentie.

Prikkelhoest komt zowel in de literatuur als in onze dossierstudie naar voren als de meest frequente nevenwerking. Dit betreft wel geen dosisgerelateerde nevenwerking, noch geeft nierinsufficiëntie hier een verhoogd risico toe. Ook in onze dossierstudie vonden wij geen correlatie met onaangepaste dosis of nierfunctie voor prikkelhoest. Wij vonden bij 20,58% van onze patiënten een prikkelhoest terug. Een review toonde dat dit in 5-35% van een niet-specifieke populatie voorkwam. De kleinschalige studie van Dratwa et al in een nierinsufficiënte populatie toonde een incidentie van 8,33% voor prikkelhoest.

Nierinsufficiëntie is dus geen risicofactor voor het ontwikkelen van een prikkelhoest op ACE-inhibitoren. Voor angioedeem vinden we in de literatuur een incidentie van 0,9% terug in een niet-specifieke populatie. Onze cijfers voor angioedeem lagen wat hoger: 5,88%.

Nierinsufficiëntie blijkt thans ook geen verhoogd risico te geven op angioedeem.

Andere frequent voorkomende nevenwerkingen waarvan melding wordt gemaakt in de literatuur, zoals gastro-intestinale klachten, hypotensie of hoofdpijn vonden wij niet terug bij onze patiënten. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat wij in onze studie retrospectief werkten en om deze reden waarschijnlijk heel wat nevenwerkingen misten. In de beschikbare literatuur konden vermoedelijk zeer nauwkeurig elke nieuw ontstane klacht onder een ACE-inhibitor worden genoteerd.

Volgens de literatuur zou perindopril een gunstiger nevenwerkingenprofiel vertonen dan andere ACE-inhibitoren (met name minder hyperkaliëmie en hypotensie). Wij kunnen dit niet weerhouden uit onze dossierstudie. Wij konden slechts 3 ernstige nevenwerkingen vaststellen en dit onder 3 verschillende ACE-inhibitoren. Ook in totaal ondervonden wij ongeveer relatief evenveel nevenwerkingen onder de verschillende ACE-inhibitoren.

We kunnen dus besluiten dat ACE-inhibitoren een geschikt en veilig bloeddrukverlagend product zijn bij CNI. Echter gezien het dilemma rond de renoprotectieve effecten en het verhoogd risico op neveneffecten bij hoge dosissen, lijkt verder onderzoek naar het gebruik van hoge dosissen ACE-inhibitoren bij CNI een goed idee, zeker gezien de meeste studies tot heden gebeurden onder een aangepaste dosis. De richtlijnen omtrent ACE-inhibitorgebruik bij CNI lijken in ieder geval goed aangepast aan de huidige bewijsvoering rond ACE-inhibitoren en geven zelden een maximale dosis aan maar raden het traag optitreren aan op geleide van de tolerantie.

5.2.2 Sartanen

Voor sartanen geldt dezelfde reden van alertheid omtrent het gebruik ervan bij nierinsufficiëntie; met name een dosisgerelateerd verhoogd risico op hyperkaliëmie en achteruitgang van de nierfunctie bij een slechtere nierfunctie. Anderzijds geldt ook hier het dilemma met de renoprotectieve eigenschappen. De richtlijnen rond de dosering van sartanen bij CNI zijn ook hier dan vrij soepel en geven hoofdzakelijk enkel een aangepaste en op te titreren begintosis aan. Enkel voor olmesartan geldt er een absolute dosisbeperking bij CNI omwille van beperkte ervaring met dit product in deze populatie. Desalniettemin vonden we enkel voor irbesartan een studie terug over de tolerantie bij CNI waarbij ook patiënten met ernstige CNI werden geïnccludeerd. Hierin werd alvast geconcludeerd dat irbesartan voor alle levels van CNI veilig is en goed getolereerd wordt zonder een belangrijk toegenomen risico op nevenwerkingen (enkel frequenter hypotensie en nausea). In onze dossierstudie konden we ook geen correlatie aantonen tussen een ernstige nierfunctiebeperking en een verhoogde incidentie van nevenwerkingen; met name geen opvallend groter totaal aan nevenwerkingen, geen grotere incidentie van hypotensie of achteruitgang van de nierfunctie. We vonden wel relatief frequenter hyperkaliëmie terug bij ernstige CNI. Bovendien vonden we geen correlatie tussen een zogenaamd onaangepaste dosering van een sartaan en een verhoogde incidentie van neveneffecten.

Acute nierinsufficiëntie gold voor onze patiënten als de meest frequente nevenwerking (14,7%). In vergelijkbare studies waar de incidentie van nevenwerkingen onder een sartaan werd nagegaan bij CNI vinden we slechts in 1 studie de melding van ANI doch maar bij 0,4% en niet frequenter dan in de placebogroep. Weinberger et al, Leonarda de Rosa et al en Faulhaber et al vonden zelfs in hun studies dat de nierfunctie niet significant veranderde

onder een sartaan bij CNI. Hyperkaliëmie vonden wij in onze dossierstudie bij 11,76% terug. Incidenties van hyperkaliëmie onder een sartaan bij CNI in de literatuur liggen tussen 6,7% en 9,2%. Faulhaber et al en Weinberger et al vonden dan weer geen significant veranderde kaliëmie onder een sartaan. Hypotensie zagen wij bij 5,88% van onze patiënten onder een sartaan. In de literatuur vinden we hier cijfers tussen de 8,3% en 15,38% over terug. In de beschikbare studies over de incidentie van nevenwerkingen onder een sartaan bij CNI zagen we een groter scala aan nevenwerkingen voorkomen in relatief hoge frequentie zoals hoofdpijn (17,3%), dyspnee (11,53%), nausea (7,7%), spierkrampen (8,3%), duizeligheid (13%), oedemen (7,7%),... dan in onze dossierstudie. Een mogelijke verklaring die wij hiervoor hebben is dat in deze prospectieve studies zeer nauwkeurig elke (nieuw onstane) klacht kon worden genoteerd. Misschien zelfs te uitvoerig en niet per definitie veroorzaakt door het sartaan zelf. Nierinsufficiëntie (en de vaak voorkomende comorbiditeiten) zijn immers op zich al een belangrijke veroorzaker van klachten of kwaaltjes. Wij zochten daarentegen retrospectief naar het voorkomen van nevenwerkingen. Wij zijn er alvast van overtuigd dat op deze laatste manier veel medicatie-intoleranties gemist werden; hetzij door het niet noteren in het EMD of hetzij door het vergeten linken van een klacht aan een bepaalde medicatieklasse.

Hetgeen ook opvalt aan onze resultaten is dat er relatief meer ernstige nevenwerkingen (met name hypotensie, hyperkaliëmie als ANI) voorkwamen bij onze patiënten onder inname van een sartaan dan onder inname van een ACE-inhibitor. Maar liefst 38,23% van onze patiënten ondervond een ernstige (en potentieel gevaarlijke) nevenwerking onder een sartaan, terwijl slechts 8,82% van onze patiënten onder een ACE-inhibitor ernstige nevenwerkingen ondervond. Hyperkaliëmie vonden we bij 11,76% van onze patiënten onder een sartaan versus bij 5,88% onder inname van een ACE-inhibitor. In het voorkomen van ANI ten gevolge van een ACE-inhibitor en een sartaan zagen we een nog een groter verschil: respectievelijk bij 2,94% en 14,7%. In de literatuur zijn er thans meerdere studies beschikbaar die aantonen dat de incidentie van hyperkaliëmie kleiner is bij sartanen dan bij ACE-inhibitoren. Dit is zelfs theoretisch verklaarbaar, met name door een relatief kleinere reductie in het plasma aldosteron. Vergelijkende studies omtrent de incidentie van ANI of andere nevenwerkingen bij ACE-inhibitoren versus sartanen vonden we niet terug. Een meta-analyse van het RIZIV toonde alvast geen significante verschillen tussen ACE-inhibitoren en sartanen wat betreft de uitval uit een studie omwille van ongewenste effecten.

Wanneer wij het voorkomen van nevenwerkingen tussen de verschillende sartanen vergelijken, vonden wij relatief de meeste nevenwerkingen onder valsartan en losartan, met toch wel incidenties tot 60%. In de literatuur vonden we echter geen artikels die incidenties van nevenwerkingen vergelijken tussen de verschillende sartanen.

Hoewel in alle studies die wij terugvonden over de tolerantie van RAAS-remmers bij CNI wel geconcludeerd wordt dat het bestudeerde sartaan veilig gebruikt kan worden bij CNI, vinden wij toch dat het aantal studies hieromtrent beperkt is en vaak klein in opzet is. Bovendien werden in de meeste studies patiënten met ernstige CNI niet geïncludeerd en werd er met vrij lage dosissen gewerkt. Zoals gezegd, is verder onderzoek naar de veiligheid van RAAS-remmers bij CNI (zeker in hoge dosissen) dus nodig om het renoprotectief effect af te wegen tegen het verhoogd risico op neveneffecten. De huidige richtlijnen toepassen naar

sartaangebruik bij CNI, met name het traag optitreren van de dosis op geleide van de tolerantie zonder absolute dosisbeperking, lijkt ons in ieder geval de beste strategie in de praktijk.

5.3. Analgetica

5.3.1. Paracetamol

Hoewel algemeen wordt aangenomen dat paracetamol veilig is bij CNI, zijn de richtlijnen rond dosisaanpassing voor paracetamol bij CNI inconclusief. Dit komt waarschijnlijk door de assumptie dat paracetamol in hoge dosissen nefrotoxisch zou kunnen zijn. Dit is echter nooit duidelijk aangetoond in studies, doch is voornamelijk gebaseerd op de analgetische nefropathie die door het vroegere phenacetine werd gezien. Gezien men bepaalde toxische metabolieten vermoedt, die renaal geklaard worden en voor toxiciteit kunnen zorgen, raadt men veiligheidshalve dosisaanpassingen aan bij nierinsufficiëntie. Daarenboven is grote onduidelijkheid omtrent de dosis die renale toxiciteit kan veroorzaken.

In onze dossierstudie zagen wij alvast regelmatig een overdosering van paracetamol terugkomen bij CNI, althans volgens de samengevatte richtlijnen van Mertens et al. Wij konden hoe dan ook echter in geen enkel geval een duidelijke nevenwerking hierop terugvinden. Ook in de literatuur kunnen wij weinig terugvinden over het voorkomen van nevenwerkingen bij paracetamol bij CNI. We vinden enkel (beperkte) literatuur terug over het effect van paracetamolgebruik op de verdere nierfunctieachteruitgang bij CNI, waarin dit overigens niet kon aangetoond worden en geconcludeerd werd dat paracetamol zelfs bij ernstige CNI veilig is. Gezien pijn echter vaak voorkomt in de nierinsufficiënte populatie, het beleid rond pijnmedicatie bij deze patiënten niet gemakkelijk is en paracetamol als het veiligste pijnmedicament wordt beschouwd bij deze patiënten, lijkt verder onderzoek naar het voorkomen van nevenwerkingen onder paracetamol bij CNI ons niet overbodig.

5.3.2. NSAID's

Als we van 1 medicatieklasse vermoeden dat ze berucht is omwille van toxiciteit bij nierinsufficiëntie, is het wel de klasse van de NSAID's. Vanuit onze dossierstudie kunnen we alvast bevestigen dat NSAID's wel degelijk zeer slecht worden verdragen in de nierinsufficiënte populatie: in maar liefst 66,67% van de gevallen ontwikkelden zich intoleranties. We konden wel geen correlatie vaststellen tussen een (nog) hoger totaal risico op NSAID-gerelateerde neveneffecten en een aan de nierfunctie onaangepaste dosis. Bij ernstige CNI, waar elke dosis NSAID als 'onaangepast' wordt beschouwd gezien de geldende contra-indicatie, vonden we wel frequenter intoleranties onder NSAID-gebruik dan bij matige CNI, hoewel het verschil niet groot was (71,4% versus 64,7%). In een kwart van onze geselecteerde nierinsufficiënte patiënten ontwikkelden zich zelfs vrij ernstige nevenwerkingen; meer bepaald maagulcera, gastro-intestinale bloedingen en ANI. De meest voorkomende nevenwerkingen die wij vaststelden waren achteruitgang van de nierfunctie (bij 20,83%), gevolgd door ANI en ernstige GI-nevenwerkingen (beiden in 12,5%). Renale weerslag zagen we frequenter bij patiënten onder een onaangepaste dosis (bij 41,66%) NSAID dan onder een aangepaste dosis (bij 25%). Ernstige gastro-intestinale weerslag zagen we zelfs enkel bij onaangepast gebruik en dat in 25%.

Hoewel wij dus nogal opvallende resultaten konden weerhouden betreffende NSAID-toxiciteit bij CNI, bestaan er weinig RCT's die de veiligheid van NSAID's bij patiënten met CNI nagingen.

Enkel over het effect van NSAID's op de verdere progressie van CNI konden we een degelijk aantal studies terugvinden. De meeste studies besluiten tot een significante daling van de GFR door NSAID-gebruik bij CNI, echter zonder exacte cijfers over het verhoogd risico. Een grote meta-analyse toonde een versnelde progressie van bestaande nierinsufficiëntie bij 10,9-13,3% van de NSAID-gebruikers, doch enkel significant bij gebruik van hoog cumulatief hoge dosissen (met tot in 26% versnelde nierfunctie-achteruitgang). Zelf vonden we een achteruitgang van de nierfunctie bij 20,83% en bovendien ook meer frequent in geval van onaangepaste (en dus hogere) dosissen (in 33,33%). Möller et al vonden in hun grootschalige cohortstudie ook enkel een significante daling van de nierfunctie onder NSAID's bij ernstige CNI, waar sowieso een contra-indicatie geldt voor NSAID-gebruik. Zelf vonden we wel niet frequenter NSAID-gerelateerde nevenwerkingen bij ernstige CNI. Samengevat kan er wel uit het voorgaande gepostuleerd worden dat er wel degelijk een hoger risico bestaat op nierfunctie-achteruitgang wanneer NSAID's overmatig gedoseerd worden.

We konden geen cijfers terugvinden over het voorkomen van ANI en gastro-intestinale complicaties door NSAID-gebruik in een nierinsufficiënte populatie. Men postuleert thans in de literatuur dat het risico op deze nevenwerkingen hoger ligt bij nierinsufficiëntie. Wij vonden alvast een incidentie van 12,5% voor ANI bij CNI en ook voor ernstige GI-complicaties. Tot slot gelden effecten op de bloeddruk of op de elektrolytenbalans nog als belangrijke NSAID-gerelateerde neveneffecten. Wij zagen deze zelf niet voorkomen bij onze geselecteerde patiënten. In de literatuur vonden wij wel 1 studie terug die een verhoogd relatief risico op bloeddrukverhoging kon weerhouden bij overmatig gedoseerd NSAID in een nierinsufficiënte populatie. Elektrolytstoornissen zagen zij niet prominenter voorkomen bij CNI.

We kunnen dus concluderen dat er dringend meer onderzoek nodig is naar het voorkomen en het (verhoogd) relatief risico op nevenwerkingen van NSAID's bij nierinsufficiënte patiënten. Zeker gezien de ernst van de mogelijke complicaties en het frequente gebruik van NSAID's (ook in een nierinsufficiënte populatie). Vanuit onze dossierstudie kunnen we alvast besluiten dat er zeer omzichtig omgesprongen dient te worden met NSAID's voorschrijven aan nierinsufficiënte patiënten gezien de grote kans op nevenwerkingen, zelfs wanneer men zich aan de voorgeschreven dosissen uit de richtlijnen houdt. Al lijkt het overschrijden van de dosisbeperkingen uit de richtlijnen nog meer nefaste implicaties te hebben. Alternatieve pijnmedicatie, in het bijzonder paracetamol, zou dus steeds overwogen moeten worden.

5.3.3. Opioïden

Opioïden worden steeds meer gebruikt, zeker ook bij patiënten met nierinsufficiëntie waar pijn een belangrijk voorkomende klacht is. Artsen moeten zich dus bewust zijn van de interactie tussen opioïden en de nierfunctie om morbiditeit te vermijden doch wel voldoende pijncontrole te verkrijgen. De richtlijnen geven aan dat het gebruik van opioïden omzichtig moet gebeuren, meer bepaald door de begintosis te reduceren en van daaruit traag op te titreren op geleide van de pijncontrole en de neveneffecten, zonder exacte maximale dosissen aan te houden. Enkele casussen uit onze dossierstudie illustreren dit mooi. Zo zagen we bij 2 nierinsufficiënte patiënten oxycodone gestart worden aan een normale in plaats van aan een gereduceerde begintosis. Desalniettemin zien we net bij deze patiënten nevenwerkingen ontstaan, hoewel dit uiteraard toeval kan zijn. Een andere patiënt met ernstige CNI kreeg dan weer zeer hoge dosissen opioïden toegediend, doch opgetitreerd over

lange tijd. Bij deze patiënt werd op deze manier een mooi evenwicht bereikt tussen voldoende pijncontrole zonder duidelijke neveneffecten.

Als belangrijkste conclusies kunnen we uit onze dossierstudie weerhouden dat we ongeveer bij 1 op 3 nierinsufficiënte patiënten opioïdgerelateerde intoleranties ontstonden, doch (op een enkel delier na) betrof het weinig ernstige nevenwerkingen. We kunnen uit ons cijfermateriaal niet concluderen dat we een verhoogd risico op opioïd-geïnduceerde nevenwerkingen zagen bij een ernstige CNI alsook niet bij een overmatige dosering. Opvallend is wel dat we in de literatuur geen enkele studie konden terugvinden over het voorkomen van opioïd-geïnduceerde toxiciteit in een nierinsufficiënte populatie. Gezien echter het toenemende gebruik van opioïden bij nierinsufficiënte patiënten en de complexiteit van pijnmedicatie bij CNI, lijkt het ons toch belangrijk dat hier alsnog gerichte studies naar gebeuren. Voorlopig moeten we afgaan op expert opinions hieromtrent.

6. Conclusie

We kunnen dus concluderen dat het voorkomen van medicamenteuze nevenwerkingen bij CNI nog maar zeer beperkt bestudeerd werd en grootschalige studies over de relatie tussen een verminderde nierfunctie en de mate van medicatienevenwerkingen quasi ontbreken. Althans voor diuretica, RAAS-remmers en analgetica. Desalniettemin gelden nierinsufficiënte patiënten toch als hoogrisicopopulatie voor medicamenteuze toxiciteit. Richtlijnen voor dosisaanpassing bij CNI zijn thans voldoende voor handen, doch deze blijken dus gebaseerd op een zwak level van evidentie. Met name op theoretische assumpties, expert opinions/ expert consensus en studies van lage kwaliteit. De beschikbare studies omtrent medicamenteuze toxiciteit sluiten vaak patiënten met CNI uit en in het bijzonder deze met ernstige CNI. De studies die wel nierinsufficiënte patiënten includeren zijn dan weer vaak klein in opzet, zijn niet randomized controlled en betreffen meestal observationele studies. Bovendien werd het bestudeerde medicament meestal in lage dosissen toegediend. Zodanig konden we uit de literatuur geen cijfers weerhouden die het voorkomen van medicamenteuze toxiciteit in onaangepaste dosissen bestudeerden bij CNI. Gezien onze eigen dossierstudie zelf maar kleinschalig in opzet is en geen controlegroep bevat, kunnen we moeilijk harde conclusies trekken in verband met het voorkomen van medicamenteuze intoleranties bij CNI. We kunnen dus enkel vaststellingen en veronderstellingen postuleren omtrent het voorkomen van medicamenteuze toxiciteit van diuretica, RAAS-remmers en analgetica in (on)aangepaste dosis bij CNI.

Voor thiaziden en lisdiuretica kon geen enkele studie worden weerhouden die de veiligheid naging in een nierinsufficiënte populatie. Er kan enkel worden voortgegaan op theoretische assumpties en expertise, die aangeven dat deze diuretica veilig doch minder effectief zijn in deze populatie. Wij vonden in onze nierinsufficiënte populatie nochtans een opvallend voorkomen van nevenwerkingen onder thiaziden (33,33%) en lisdiuretica (45% tot zelfs 62,5% bij ernstige CNI). We konden echter geen associatie vinden tussen een hoger voorkomen van toxiciteit bij onaangepaste doseringen. De richtlijnen geven dan ook vrij hoge maximale dosissen weer en focussen vooral op de ineffectiviteit bij CNI. Desalniettemin konden wij alreeds bij lage dosissen een grote mate van toxiciteit vaststellen. Het lijkt ons dus zeker belangrijk dat de toxiciteit en veiligheid van diuretica bij CNI op grote schaal wordt nagegaan. Zeker omdat diuretica zeer frequent gebruikt worden en vaak onmisbaar zijn in deze populatie.

Voor spironolactone werd tot heden enkel in beperkte mate aangetoond dat het in lage dosis veilig is bij milde-matige CNI. Studies met hoge dosissen of met inclusie van patiënten met ernstige CNI ontbreken. Zelf konden we wel relatief veel patiënten weerhouden die dit medicament in onaangepaste dosis innamen en vonden in deze groep een opvallend groter voorkomen van intoleranties (47,37% versus 18,18% bij patiënten met een aangepaste dosis). Het toepassen van de richtlijnen omtrent spironolactonegebruik bij CNI lijkt dus een belangrijke vermindering van het risico op toxiciteit te impliceren. Toch lijkt het ons belangrijk om de toxiciteit en veiligheid van spironolactone verder te bestuderen, eveneens bij ernstige CNI, zeker gezien de frequente comorbiditeit met hartfalen en de cardioprotectieve eigenschappen van dit medicament.

Dat RAAS-remmers een veilig en geschikt product zijn bij CNI werd in een beperkt aantal studies aangetoond. Desalniettemin betrof dit meestal wel vrij lage dosissen zonder inclusie van patiënten met ernstige CNI. Zelf vonden wij toch bij 38,89% en bij 44,12% van onze patiënten nevenwerkingen terug onder respectievelijk ACE-inhibitoren en sartanen. Opvallend was dat we weinig frequent ernstige neveneffecten zagen onder ACE-inhibitoren (8,82%), maar wel bij sartanen (38,23%). Hiervoor hebben we geen verklaring, noch vonden we hierover literatuur terug. Voor beiden vonden we hoe dan ook geen correlatie tussen een hoger risico op nevenwerkingen en een onaangepaste dosis. Er geldt dus nog steeds een belangrijke discussie rond het gebruik van hoge dosissen RAAS-remmers bij CNI, omwille van het toegenomen renoprotectieve effect alsook het toegenomen risico op nevenwerkingen. Dit dient nog verder uitgeklaard te worden in grootschalige studies. Voorlopig lijkt ons de beste strategie in de praktijk om de richtlijnen naar RAAS-remmergebruik toe te passen, met name het traag optitreren van de dosis op geleide van de tolerantie.

Ook de veiligheid en het voorkomen van intoleranties bij analgetica werd nog maar zeer weinig bestudeerd in een nierinsufficiënte populatie. Paracetamol geldt dan wel als veiligste pijnstiller bij CNI, doch zijn er enkel een beperkt aantal studies terug te vinden over het effect ervan op de progressie van nierinsufficiëntie. Hetgeen in het merendeel niet significant bleek. Zelf vonden we ondanks hoge doseringen geen neveneffecten terug in onze populatie met CNI. Door het gebrek aan evidentie blijven de richtlijnen dan ook nog steeds vrij inconclusief over de maximale dosissen van paracetamol bij CNI. Het lijkt ons dan ook van belang om de veiligheid van paracetamol bij CNI alsnog na te gaan op grote schaal, zodanig dat dit medicament met een gerust hart kan gebruikt worden in een populatie waar pijn en pijnmedicatie toch een belangrijk probleem vormen.

Zelfs over NSAID's, toch erg berucht omwille van hun nefrotoxische eigenschappen, is nog maar beperkt onderzoek uitgevoerd in een nierinsufficiënte populatie. Enkel over het effect op verdere nierfunctie-achteruitgang zijn studies bekend. Hierin wordt besloten tot een significante daling van de GFR. Vanuit onze dossierstudie konden we thans vaststellen dat NSAID's zeer slecht verdragen worden bij CNI; in 66,67% ontwikkelden nevenwerkingen. We konden wel geen associatie vaststellen tussen een (nog) hoger risico op nevenwerkingen bij een onaangepaste dosis. We vonden wel een iets groter voorkomen van intoleranties bij ernstige CNI, doch niet veel (71,4% versus 64,7% bij matige CNI). Hieruit kunnen we dus besluiten dat er zeer omzichtig dient omgesprongen te worden met NSAID's bij CNI, zelfs wanneer men zich aan de richtlijnen houdt. En dat er dringend meer onderzoek nodig is naar het voorkomen van medicamenteuze toxiciteit bij CNI onder NSAID's, opdat de kans op

complicaties bij CNI toch verder onderstreept zou kunnen worden zeker gezien het nog steeds veelvuldig voorgeschreven wordt en het zelfs OTC te verkrijgen is.

Van opioïden kon er geen enkele studie over de veiligheid of intoleranties bij CNI worden weerhouden. Zelf vonden wij bij 1 op 3 patiënten opioïdgeïnduceerde nevenwerkingen, doch weinig ernstige nevenwerkingen. We konden geen correlatie vinden tussen een overmatige dosering opioïden of een slechtere nierfunctie en een verhoogd voorkomen van nevenwerkingen. Gezien echter het toenemende gebruik van opioïden en de complexiteit van pijnmedicatie bij CNI, lijkt het ons toch belangrijk dat hier alsnog gerichte studies naar gebeuren. Voorlopig moeten we afgaan op expert opinions en op eigen ondervinding door het traag optitreren van opioïden bij CNI, zoals de richtlijnen aangeven.

7. Referenties

1. MERTENS A., VAN POTTENBERGH G., DE GROOTE L., et al, Noodzakelijke dosisaanpassingen voor vaak gebruikte medicatie bij patiënten met een gedaalde nierfunctie: een poging om het bos door de bomen te zien, Tijdschr. Voor Geneeskunde, 70, nr. 21, 2014 doi: 10.2143/TVG.70.21.2001726
2. DE HOON J., Farmacologie deel 1, 1^e master geneeskunde, KU Leuven Faculteit Geneeskunde, academiejaar 2011-2012
3. FORREST J., CLEMENTS J., PRESCOTT L., clinical pharmacokinetics of paracetamol, Clin Pharmacokinet., 1982 Mar-Apr;7(2):93-107.
4. KELKAR M., CLEVES M., HOWELL R, Acute and Chronic Acetaminophen Use and Renal Disease: A Case-Control Study Using Pharmacy and Medical Claims, J Manag Care Pharm. 2012 Apr; 18(3): 234–246.
5. HASSAN Y., AL- RAMAHI R., ABD AZIZ N., Drug Use and Dosing in Chronic Kidney Disease, Ann Acad Med Singapore 2009; 38: 1095-103
6. RIZIV, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen, Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie, juryrapport, 27 november 2014
7. GABARDI S., ABRAMSON S., Drug Dosing in Chronic Kidney Disease, Med Clin N Am 89 (2005)649-687
8. CASTEELS M, Farmacologie deel 4, 1e master geneeskunde KU Leuven, Faculteit Geneeskunde, academiejaar 2011-2012, p 1-12
9. ARONSON J., Drugs and renal insufficiency, Medicine journal, July 2007 Volume 35, Issue 7, Pages 396–398
10. GLASSOCK R., PONTICELLI C., GABRIELE S., Drug Management in the Elderly Adult With Chronic Kidney Disease: A Review for the Primary Care Physician, Mayo Clinic Proceedings 90.5 (May 2015): 633-645
11. HELLDEN A., BERGMAN U., VON EULER M., et al, Adverse Drug Reactions and Impaired Renal Function in Elderly Patients Admitted to the Emergency Departement, a Retrospective Study, Drugs Aging 2009; 26 (7): 595-606
12. SHARIF-ASKARI F., SULAIMAN S. A., Development of an Adverse Drug Reaction Risk Assessment Score among Hospitalized Patients with Chronic Kidney Disease, 2014 Apr 22. doi: 10.1371/journal.pone.0095991 PMID: PMC3995995
13. VAN POTTENBERGH G., AVONTS M., CLOETENS H., et al, Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie, Domus Medica, mei 2012

14. NEERKIN J., BRENNAN M., JAMAL H., Use of opioids in patients with Impaired renal Function,
[http://www.palliativedrugs.com/download/08_06_Prescribing%20Opioids%20in%20Renal%20Patients\[1\]\[1\].pdf](http://www.palliativedrugs.com/download/08_06_Prescribing%20Opioids%20in%20Renal%20Patients[1][1].pdf)
15. ARJUN D., AGARWAL R., Thiazide Diuretics in Chronic Kidney Disease, Current Hypertension reports, March 2015
16. BUTLER J.V., MCAVOY H., MCENROY D., et al, Spironolactone therapy in older patients – the impact op renal dysfunction, Department of Medicine for the Elderly, Uni_ersity College Hospital, Galway, Ireland, 15 November 2001
17. EDWARDS N., STEEDS R., COLIN D. C., et al, The safety and tolerability of spironolactone in patiënts with mild to moderate chronic kidney disease, Br J Clin Pharmacol. 2012 Mar; 73(3): 447–454. Published online 2011 Sep 28.
doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04102.x PMCID: PMC3370349
18. BAKRIS G., WEIR M., Angiotensin Converting Enzym- Associated Elevations in Serum Creatinin – Is that a cause for Concern? Arch Internat Med/ Vol 160, Mar 13 2000, pp685-692
19. KINDLER J., SCHUNKERT H., GASSMANN M., et al, Therapeutic efficacy and tolerance of ramipril in hypertensive patients with renal failure, Journal of Cardiovascular Pharmacology, 1989, Vol 13 suppl 3, pp S55-S58
20. CLARK L. T., Safety profile of perindopril, The American Journal of Cardiology, Volume 88, Issue 7, suppl 1, 4 oct 2001, pg 36-40
21. SAKAI Y., SUZUKI A., MUGISHIMA K., et al, Comparison of once daily versus twice daily olmesartan in patients with chronic kidney disease, Int J Nephrol Renovas Dis. 2013; 6: 223-227
22. YAMASAKI T., KOBAYASHI F., HANEDA M., et al, Effects of olmesartan on renal and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes with overt nephropathy: a multicentre, randomised, placebo-controlled study,Diabetologia, december 2011, Volume 54, Issue 12, pp 2978-2986
23. DRATWA M., SENNESAE L., TAILLARD L., et al, Long-Term Tolerance of Perindopril in Hypertensive Patients with Impaired Renal function, Journal of Cardiovascular Pharmacology 18 (suppl 7): S40-S44 1991
24. BAKRIS G., SIOMOS M., RICHARDSON D., et al, ACE inhibition of angiotensin receptor blockade: Impact on potassium in renal failure, Kidney International, Volume 58, Issue 5, November 2000, pg 2084-2092
25. BEZALEL S., MAHLAB-GURI K., WERNER B., et al, Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema, Am J Med. 2015 Feb;128(2):120-5. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.07.011. Epub 2014 Jul 21
26. WEINBERG A.J, ZAPPE D.H., ASHTON M., et al, Safety and Tolerability of High-Dose Angiotensin Receptor Blocker Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Pilot Study, Am J Nephrol 2004;24:340–345
(DOI:10.1159/000078950)
27. HEBERT L. A., Optimizing ACE-Inhibitor Therapy for Chronic Kidney Disease, N Engl J Med 2006; 354:189-191 January 12, 2006DOI: 10.1056/NEJMe058295
28. SICA, D. A., MARINO, M. R., HAMMETT, J. L.,et al (1997), The pharmacokinetics of irbesartan in renal failure and maintenance hemodialysis. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 62: 610–618. doi:10.1016/S0009-9236(97)90080-

29. LEONARDA DE ROSA M., DE CRISTOFARO A., ROSSI M., Irbesartan Effects of Renal Function in Patients with Renal Impairment and Hypertension: A Drug-Withdrawal Study, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, Volume 38(3), September 2001, p 482–489
30. SIDORENKOV G., NAVIS G., Safety of ACE inhibitor therapies in patients with chronic kidney disease, *Expert Opinion on Drug Safety*, Volume 13, 2014 – issue 10
31. BLACK H., BAILEY J., ZAPPE D., et al, Valsartan: More than a decade of Experience, *Drugs* 69.17 (Dec 2009): 2393-2414
32. FAULHABER H., MANN J., STEIN G., et al, Effect of Valsartan on Renal Function in Patients with Hypertension and Stable Renal Insufficiency, *Current Therapeutic Research* Vol 60., No3, march 1999
33. CINOTTI G., ZUCCHELLI P., Effect of Lisinopril on the progression of renal insufficiency in mild proteinuric non-diabetic nephropathies, *Nephrol. Dial. Transplant.* (2001) 16 (5): 961-966. doi: 10.1093/ndt/16.5.961
34. WILCOX C., New Insights into Diuretic Use in Patients with Chronic Renal Disease, *J Am Soc Nephrol* 13: 798-805, 2002
35. MYRNA Y. MUNAR, SINGH H., Drug Dosing Adjustments in Patients with Chronic Kidney Disease, *Am Fam Physician*, 2007, May 15; 75(10):1487-1496
36. BHARDWAJA B., CARROL N. M., RAEBEL M., et al, Improving Prescribing Safety in Patients with Renal Insufficiency in the Ambulatory Setting: The Drug Renal Alert Pharmacy (DRAP) Program, *Pharmacotherapy* 2011; 31 (4): 346-356
37. MAZER M., PERRONE J., Acetaminophen-induced nephrotoxicity: Pathophysiology, clinical manifestations, and management, *Journal of Medical Toxicology*, Maart 2008, Volume 4, Issue 1, pp 2-6
38. BROWN S., LASCARIDES P., STICKEVERS S., Treating Pain in Patients With Chronic Kidney Disease: A Review of the Literature, *Practical Pain Management*, 17 oktober 2014,
<https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/treating-pain-patients-chronic-kidney-disease-review-literature>
39. NDERITU P., DOOS L., JONES P.W., et al, Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review, *Family Practice* 2013; 30:247-255
40. MURRAY M.D., LAZARDIS E. N., BRIZENDINE E., et al, The Effect of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Electrolyte Homeostasis and Blood Pressure in Young and Elderly Persons With and Without Renal Insufficiency, *The American Journal of the Medical Sciences*, 1997, Vol.314(2), p.80-88
41. SOLOMON D.H., GURWITZ J.H., Toxicity of Nonsteroidal Anti-inflammatory in the Elderly: Is Advanced Age a Risk Factor? *Am J Med.* 1997; 102:208-215
42. EVANS M., FORED C.M., BELLOCO R., et al, Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease, *Nephrol Dial Transplant* (2009) 24: 1908–1918 doi: 10.1093/ndt/gfn745, january 2009
43. GRIFFIN M.R., YARED A., RAY W.A., Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Acute Renal Failure in Elderly Persons, *American Journal of Epidemiology*, vol 151, no 5

44. MALLAPPALLIL M., SABU J., FRIEDMAN E.A., et al, What Do We Know about Opioids and the Kidney? International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18, 223, doi:10.33390/ijmn1801223
45. CHAU D. L., WALKER V., PAI L., et al, Opiates and elderly: Use and side effects, Clinical Interventions in Aging 2008 6(2) 273-278
46. AGARWAL R., SINHA A.D., Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease, Journal of the American Society of Hypertension 6(5) (2012) 299-308
47. SICA D.A., Diuretic use in renal disease, Nature Reviews Nephrology 8, 100-109 (February 2012) | doi:10.1038/nrneph.2011.175

8. Bijlagen

Bijlage 1 : Aanvraag Ethisch comité (goedgekeurd protocol)

Aanvraag Ethische begeleiding masterproeven "Voorkomen van nevenwerkingen ten gevolge van onaangepast medicatiegebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie" (mp11677)

Samenvatting aanvraag

Voorkomen van nevenwerkingen ten gevolge van onaangepast medicatiegebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie

Student(en):

[Véronique Smeers](#)

Faculteit:

Geneeskunde

Opleiding:

Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Het onderzoek is:

monocentrisch

De opdrachtgever is:

academisch (universiteit,...)

Het onderzoek is:

Het onderzoek is uitsluitend retrospectief.

Bijkomende gegevens:

Achtergrond:

Mede dankzij de ontwikkeling van het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie wordt er steeds meer aandacht besteed aan de evolutie en mogelijke maatregelen ter preventie van nierinsufficiëntie. Hierin speelt het medicatiebeleid een essentiële rol. Er zijn reeds tal van bronnen beschikbaar die een overzicht bieden van noodzakelijke dosisaanpassingen van (de meeste courante) medicamenten bij patiënten met nierinsufficiëntie. Zo trachtten Mertens et al nog in 2014 een synopsis te maken voor de dagelijkse huisartsenpraktijk, gebaseerd op de belangrijkste richtlijnen hieromtrent. Wij baseerden ons voornamelijk op dit overzicht om te bestuderen of de voorspelde nevenwerkingen per medicament weldegelijk meer voorkomen in de praktijk bij patiënten met nierinsufficiëntie ten gevolge van onaangepast medicatiebeleid. Deze oefening zal worden toegepast in de opleidingspraktijk alsook op de Intego-databank. Tot slot zullen wij trachten een mogelijkheid te zoeken om bepaalde nevenwerkingen/ symptomen te linken met bepaalde medicamenten in het elektronisch medisch dossier bij patiënten met nierinsufficiëntie in de hoop dat dit de arts alerter kan maken en alzo wijziging van het medicatiebeleid in de hand zou werken.

Vraagstelling:

Wat is het voorkomen van medicatienevenwerkingen bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie ten gevolge van onaangepast medicatiebeleid (hetzij onaangepaste doseringen, hetzij gecontraïndiceerde medicatie)? Is het mogelijk een link in te bouwen in het EMD die bepaalde symptomen/ nevenwerkingen aan bepaalde medicamenten koppelt bij nierinsufficiëntie?

Methodologie:

Het eerste luik van deze masterproef betreft een literatuurstudie. Hierbij zal voornamelijk via Pubmed worden gezocht naar studies over dosisaanpassingen van medicatie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie, studies over het voorkomen van medicatieevenwerkingen bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Ook zullen wij, aan de hand van literatuur, de farmacokinetiek en farmacodynamiek van de belangrijkste gecontraïndiceerde medicatie voor nierinsufficiëntie trachten te bestuderen. Het tweede luik van deze studie is het retrospectief bestuderen van EMD's van patiënten met nierinsufficiëntie (eGFR <50 ml/min) in de opleidingspraktijk (huisartsenpraktijk de Keersmaecker - Borreman te Sint-Truiden). Hierbij zal gericht worden gezocht naar (relatief of absoluut) gecontraïndiceerde medicamenten in hun medicatielijst en eveneens worden gezocht naar hierbij passende nevenwerkingen in de diagnoselijst, labo's en specialistenbrieven. Vervolgens zullen wij hetzelfde proces herhalen maar dan op de Intego-databank. Het doel van het bestuderen van deze medische dossiers is het linken van symptomen aan overgedoseerde of gecontraïndiceerde medicatie zodanig dat deze als 'nevenwerking van de medicatie' kunnen worden beschouwd. Op deze manier hopen wij zicht te krijgen op het voorkomen met nevenwerkingen van fout gedoseerde en/of gecontraïndiceerde medicatie bij patiënten met nierinsufficiëntie. Als laatste deel hopen wij, tesamen met een IT-specialist, een link te kunnen inbouwen in het EMD die bepaalde symptomen aan bepaalde medicamenten linkt bij patiënten met nierinsufficiëntie opdat zulk een 'pop-up' de huisarts meer alert maakt in zijn medicatiebeleid en over zou gaan tot dosisaanpassingen.

Referenties:

1. MERTENS A., VAN POTTTELBERGH G., DE GROOTE L., et al, Noodzakelijke dosisaanpassingen voor vaak gebruikte medicatie bij patiënten met een gedaalde nierfunctie: een poging om het bos door de bomen te zien, Tijdschr. Voor Geneeskunde, 70, nr. 21, 2014 doi: 10.2143/TVG.70.21.2001726
2. DE HOON J., Farmacologie deel 1, 1e master geneeskunde, KU Leuven, academiejaar 2011-2012
3. FORREST J., CLEMENTS J, PRESCOTT L., clinical pharmacokinetics of paracetamol, Clin Pharmacokinet., 1982 Mar-Apr;7(2):93-107.
4. KELKAR M., CLEVES M., HOWELL R, Acute and Chronic Acetaminophen Use and Renal Disease: A Case-Control Study Using Pharmacy and Medical Claims, [J Manag Care Pharm. 2012 Apr; 18\(3\): 234–246.](#)
5. HASSAN Y., AL- RAMAHI R., ABD AZIZ N., Drug Use and Dosing in Chronic Kidney Disease, Ann Acad Med Singapore 2009; 38: 1095-103

Informed consent / vragenlijsten / interviewprotocols:

Promotor:

Marjan van den Akker (marjan.vandenakker@med.kuleuven.be - u0067887 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)

Registratienummer:

mp11677

Bijlage 2: Gunstig advies Ethisch comité

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidings specifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Voorkomen van nevenwerkingen ten gevolge van onaangepast medicatiegebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie" onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Voorkomen van nevenwerkingen ten gevolge van onaangepast medicatiegebruik bij patiënten met nierinsufficiëntie" and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

Door laatste onderdeel miv ICT-voorstel wordt dit onderzoek praktijkverbeterend ipv louter retrospectief!

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)