

MEDICAMENTEUZE RENOPROTECTIE

De prevalentie van terminaal nierfalen neemt wereldwijd toe; diabetische nefropathie is de belangrijkste oorzaak. Van sommige interventies is aangetoond dat zij het ontstaan en/of de progressie van nefropathie vertragen of voorkomen. Het gaat hierbij in de eerste plaats om adequate controle van de bloeddruk, waarbij de ACE-inhibitoren, en mogelijk ook de sartanen, het meest doeltreffend lijken. Andere doeltreffende maatregelen zijn: strikte controle van de glykemie bij diabetici, controle van de lipidenspiegels en rookstop.

Het aantal patiënten dat dient geholpen te worden door één of andere vorm van niervervangende therapie neemt overal ter wereld [n.v.d.r.: ook in België] nog steeds toe. Men is dan ook op zoek naar middelen die het optreden van terminale nierinsufficiëntie kunnen vertragen, of zelfs voorkomen. Er dient daarbij opgemerkt dat roken een onafhankelijke risicofactor is voor het optreden en de progressie van diabetische nefropathie, en dat ook bij patiënten met niet-diabetische nefropathieën, b.v. IgA-nefropathie, roken de progressie van het nierlijden duidelijk in de hand werkt.

Volgens *Harrison's Principles of Internal Medicine* [15^{de} editie, 2001] is diabetische nefropathie wereldwijd de belangrijkste oorzaak van terminale nierinsufficiëntie. Nefropathie treedt op bij 30% van de patiënten met type 1-diabetes, en bij ongeveer 20% van de patiënten met type 2-diabetes. Gezien de veel hogere prevalentie is type 2-diabetes evenwel in absolute cijfers de belangrijkste oorzaak.

Controle van de bloeddruk

Diabetische nefropathie

Bij patiënten met diabetes en verhoogde bloeddruk vermindert een antihypertensieve behandeling het risico van optreden van nefropathie, en vertraagt ze de progressie van een bestaande nefropathie. De ACE-inhibitoren lijken hierbij het meest doeltreffend. Door hun invloed op de glomerulaire vaatweerstand verminderen zij het best de intraglomerulaire druk, en veroorzaken zij op die manier het meest efficiënt een vermindering van de proteïnurie. Er is evidentie dat het renoprotectief effect van de ACE-inhibitoren gedeeltelijk onafhankelijk is van het antihypertensief effect, en ACE-inhibitoren worden daarom ook aanbevolen bij normotensieve patiënten met diabetische nefropathie. Gunstige effecten van de ACE-inhibitoren zijn gevonden zowel bij patiënten met type 1-diabetes, als bij patiënten met type 2-diabetes.

Met de sartanen irbesartan en losartan zijn bij patiënten met type 2-diabetes (de meesten hypertensief) in dit verband eveneens gunstige effecten gezien. Ook voor de sartanen lijkt het gunstig effect gedeeltelijk onafhankelijk te zijn

van de controle van de bloeddruk. [N.v.d.r.: vergelijkende studies tussen ACE-inhibitoren en sartanen ontbreken.]

De β -blokker atenolol was in de UKPDS-studie bij patiënten met type 2-diabetes en hypertensie even doeltreffend als de ACE-inhibitor captopril voor wat betreft het verlagen van de incidentie van micro- en macro-albuminurie. In een kleinschalige studie bij patiënten met type 2-diabetes en uitgesproken nefropathie hadden β -blokkers en ACE-inhibitoren een gelijkaardig renoprotectief effect. In de hierboven vermelde studie met losartan - bij patiënten met type 2-diabetes – gaf dit middel geen bijkomend renoprotectief effect bij de patiënten die reeds behandeld werden met een β -blokker.

Voor het diureticum indapamide was in enkele kleinschalige studies bij patiënten met diabetes en micro-albuminurie, het effect op de proteïnurie gelijkaardig aan dat van de ACE-inhibitor captopril.

Of de calciumantagonisten renoprotectief zijn, is controversieel. Er zijn aanwijzingen dat verapamil en diltiazem renoprotectief zijn bij patiënten met type 2-diabetes en nefropathie, maar gecontroleerde studies ontbreken. De gegevens met de dihydropyridines zijn weinig bemoedigend, en deze middelen kunnen zelfs aanleiding geven tot een verslechtering van de nierfunctie. Dit heeft te maken met het vaatverwijdend effect van de dihydropyridines op zowel het vas efferens als het vas afferens van de glomerulus.

Niet-diabetische nefropathie

Op basis van de *Modification of Diet in Renal Disease Study*, bij niet-diabetische patiënten met nierfalen, wordt bij patiënten met progressieve nierinsufficiëntie en met een proteïnurie van > 1 g/24 uur, een bloeddruk van 125/75 mmHg of minder aanbevolen, bij voorkeur gemeten 's morgens vóór de inname van de medicatie.

Of bij niet-diabetische nefropathie ACE-inhibitoren meer renoprotectief zijn dan andere antihypertensieve middelen, is niet duidelijk. In een meta-analyse van 11 gerandomiseerde, gecontroleerde studies (t.o.v. placebo of een ander antihypertensivum) bij patiënten met hypertensie en een proteïnurie van 0,5 g/24 uur of meer, vond men dat een antihypertensieve behandeling met een ACE-inhibitor doeltreffender was dan andere antihypertensieve behandelingen; in 5 van de 11 onderzochte studies was er evenwel geen statistisch significant voordeel van de ACE-inhibitor t.o.v. placebo. Het effect van de ACE-inhibitoren was meest duidelijk bij patiënten met een proteïnurie van > 2 tot 3 g/24 uur. Deze meta-analyse laat geen uitspraak toe over het effect van ACE-inhibitoren bij patiënten met een proteïnurie van minder dan 0,5 g/24 uur.

Controle van de glykemie

Controle van de glykemie speelt een belangrijke rol in de preventie van micro-albuminurie, de klassieke merker van diabetische nefropathie. Dit werd aange-

toond zowel bij patiënten met type 1-diabetes (DCCT-studie, zie Folia maart 1995) als bij patiënten met type 2-diabetes (UKPDS-studies, zie Folia februari 1999). Noch voor type 1-diabetes noch voor type 2-diabetes is duidelijk in hoeverre controle van de glykemie de progressie van een bestaande proteïnurie/nieraantasting tegengaat [n.v.d.r.: in elk geval is zorgvuldige controle van de glykemie noodzakelijk om andere cardiovasculaire verwickelingen te voorkomen].

Controle van de lipemie

Bijna steeds is dyslipoproteïnemie aanwezig van bij het begin van het ontwikkelen van chronische nierinsufficiëntie. Deze lipidenveranderingen hebben naast hun atherogeen effect, naar alle waarschijnlijkheid eveneens een invloed op de progressie van de nieraantasting. Er zijn bij de mens geen grootschalige studies uitgevoerd naar het effect van hypolipemiërende middelen op de progressie van nierfalen. De resultaten van een meta-analyse van 13 kleinschalige gecontroleerde studies bij in totaal 362 patiënten met chronisch nierfalen, waarvan 253 met diabetes, tonen een daling van de proteïnurie en behoud van de glomerulaire filtratiesnelheid dankzij hypolipemiërende behandeling (vooral statines).

Conclusie

Uit dit alles blijkt dat bij het vinden van een beginnende nierinsufficiëntie gekoppeld aan een discrete proteïnurie, een efficiënte secundaire preventie kan worden toegepast, met een duidelijk resultaat voor de patiënt en de gemeenschap. Naast de reeds verworven therapeutische resultaten profileren zich reeds nieuwe geneesmiddelen met mogelijk nog betere effecten. Hiertoe behoren de endothelinreceptorantagonisten en inhibitoren van neutrale endopeptidasen, en recent leptine-antagonisten en glycosamineglycaan-supplementen.

Naar P. Ruggeneti et al.: Progression, remission, regression of chronic renal failure. *Lancet* **357**, 1601-1608 (2001)

G. Remuzzi et al.: Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Lancet* **346**, 1145-1151 (2002)

M.S. Parmar: Chronic renal disease. *Brit. Med. J.* **325**, 85-90 (2002)

T.H. Jafar et al.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann. Intern. Med.* **135**, 73-87 (2001)

R.W. Schrier en R.O. Estacio: The effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a pooled analysis of individual-patient data from 11 randomized, controlled trials. (Editoriaal) *Ann. Intern. Med.* **135**, 138-139 (2001)

Nota van de redactie

- In een editoriaal over de impact van diabetische nefropathie op de incidentie van terminaal nierfalen, wordt opgemerkt dat voor de patiënt met type 2-diabetes en proteïnurie, het risico van cardiovasculaire sterfte hoger is dan het risico van ontwikkeling van terminaal nierfalen [*Brit. Med. J.* **325**, 59-

60 (2002)]. Een correcte aanpak van alle cardiovasculaire risicofactoren bij dergelijke patiënten is dus uiterst belangrijk.

- Voor de meeste specialiteiten op basis van de ACE-inhibitoren captopril en lisinopril wordt nefropathie bij patiënten met type 1- en type 2-diabetes als indicatie vermeld in de bijsluiter. Voor de specialiteit op basis van het sartaan irbesartan wordt “nefropathie bij patiënten met hypertensie en type 2-diabetes” als indicatie vermeld in de bijsluiter.
- Een gerandomiseerde studie in de *Lancet* van 11 januari 2003 [361, 117-124 (2003)] bij patiënten met niet-diabetische nefropathie toont een gunstiger effect op de evolutie naar terminaal nierfalen met een combinatie van een sartan (losartan) en een ACE-inhibitor (trandopril), dan met één van deze middelen alleen.

CISAPRIDE AAN VOORWAARDEN ONDERWORPEN

In de Folia van oktober 2000 meldden we dat het *Committee for Proprietary Medicinal Products* (CPMP), het wetenschappelijk adviesorgaan van het *European Medicines Evaluation Agency* (EMEA), een herevaluatie van de risico-batenverhouding van cisapride startte. Inderdaad bestaat er voor cisapride een belangrijk risico van verlenging van het QT-interval, die kan leiden tot “torsades de pointes” die fataal kunnen zijn. In afwachting van het definitief advies van het CPMP, werden in België toen reeds de indicaties van cisapride beperkt tot bepaalde ernstige stoornissen van de gastro-intestinale motiliteit (b.v. gastroparese), na falen van andere behandelingen. In 2002 vaardigde het CPMP zijn definitief advies uit. Dit leidde in België tot een aantal voorwaarden inzake voorschrijven en afleveren van de specialiteiten op basis van cisapride, die sedert 1 januari 2003 van toepassing zijn*: behandeling met cisapride mag enkel gestart worden in een ziekenhuisomgeving, met monitoring en registratie van de patiënten. Specialisten werkzaam in een ziekenhuis kunnen deelnemen aan dit programma door zich aan te melden (tel. 0800-32504).

* Koninklijk besluit van 5.11.2002, Belgisch Staatsblad van 22.11.2002, via www.staatsblad.be

Specialiteitsnaam

Prepulsid