

NIERFUNCTIE EN GENEESMIDDELEN

De nieren vervullen belangrijke functies, in het bijzonder bij de regeling van de elektrolytenbalans van het organisme en de eliminatie van talrijke stoffen, bijvoorbeeld geneesmiddelen. Behalve nierziekten kunnen ook verscheidene andere factoren de nierfunctie beïnvloeden. Zo treden bij veroudering een daling van de nierperfusie (ongeveer 1 % per jaar vanaf de leeftijd van 50 jaar) en een vermindering van de glomerulaire filtratie op; ook geneesmiddelen kunnen de nierfunctie op verscheidene manieren beïnvloeden. In dit artikel wordt eerst de vermindering van de nierfunctie door geneesmiddelen besproken, nadien komt de nood voor dosisaanpassing van sommige geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie aan bod. Op het einde worden de verschillende methodes voor het meten van de nierfunctie besproken.

Vermindering van de nierfunctie door geneesmiddelen

Het effect van geneesmiddelen op de nierfunctie is dikwijls dosis-afhankelijk en voorspelbaar. Het is dus belangrijk om de patiënten te identificeren die een verhoogd risico van nierinsufficiëntie hebben, zoals deze met een reeds bestaande nieraandoening, diabetici, ouderen, patiënten met hypovolemie, gedehydrateerde patiënten (opgelet bij hittegolf, zie Folia mei 2007 en juni 2008) en patiënten die meerdere potentieel nefrotxische geneesmiddelen innemen.

Klassiek onderscheidt men functionele nierinsufficiëntie en organische nierinsufficiëntie.

- *Functionele nierinsufficiëntie* wordt veroorzaakt door een daling van de nierperfusie en kan optreden na inname van geneesmiddelen die het circulerende volume (bv. de diuretica) of het hartdebiet (bv. de bèta-blokkers, verapamil, prazosine) verminderen, geneesmiddelen die interfereren met de tonus van de glomerulaire arteriolen door een antiprostaglandine-effect (bv. de NSAID's met inbegrip van de COX-2-selectieve middelen) of geneesmiddelen die het renine-angiotensinesysteem inhiberen (bv. de ACE-inhibitoren, sartanen en renine-inhibitoren).

Deze functionele stoornissen zijn meestal reversibel bij stoppen van de behandeling.

- *Organische nierinsufficiëntie* kan veroorzaakt worden door verscheidene mechanismen.
 - Glomerulaire aantasting (glomerulonefritis), bv. door lithium, de NSAID's, propylthiouracil, pamidronaat.
 - Acute interstitiële nefritis, bv. door allopurinol, de β -lactamantibiotica, de chinolonen, aciclovir, de thiaziden, de lisdiuretica, de NSAID's, fenytoïne, de protonpompinhibitoren, ranitidine, cimetidine, mesalazine.
 - Aantasting van de tubulaire cellen, met wijziging van de tubulaire secretie en resorptie, bv. met de aminoglycosiden, de antiretrovirale middelen, cisplatine, de contrastmiddelen, zoledroninezuur.
 - Kristalprecipitatie met obstructie en mogelijke interstitiële reactie, bv. met methotrexaat, ampicilline, ciprofloxacine, aciclovir, ganciclovir. De precipitatie hangt o.a. af van de pH van de urine.
 - Tubulaire obstructie door myoglobine ten gevolge van rhabdomyolyse, bv. met de statines of de fibraten, of door tumorlysis, bv. met de cytotoxische middelen.

- Trombotische microangiopathie, bv. met clopidogrel, ticlopidine, ciclosporine.

Na stoppen van de behandeling is een organische nieraantasting ofwel irreversibel, ofwel traag reversibel (althans gedeeltelijk).

Bij toediening van geneesmiddelen met bekende niertoxiciteit zijn preventieve maatregelen belangrijk, vooral bij risicopatiënten (zie hierboven): verzekeren van correcte hydratatie, aanpassen van de posologie van het geneesmiddel in functie van de nierfunctie indien het geneesmiddel via de nieren wordt uitgescheiden, vermijden om meerdere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen te associëren, en regelmatig controleren van de nierfunctie.

Aanpassing van de posologie bij nierinsufficiëntie

In geval van nierinsufficiëntie is posologie-aanpassing vereist wanneer het geneesmiddel of diens metabolieten vooral langs de nieren worden uitgescheiden, en accumulatie ervan kan leiden tot een toegenomen effect of een verhoogd risico van toxiciteit. Een dergelijke posologie-aanpassing is vooral belangrijk bij ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 25 ml/min; glomerulaire filtratiesnelheid < 30 ml/min/1,73m²) en voor geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische marge (zoals digoxine, lithium, de aminoglycosiden). In de lijst hieronder worden de geneesmiddelen geciteerd die in de ambulante praktijk veel gebruikt worden en waarvoor een posologie-aanpassing nodig kan zijn bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie. Deze lijst is niet exhaustief.

- Digoxine, de hydrofiele β -blokkers (zoals atenolol, nadolol, sotalol), ACE-inhibitoren (vooral bij ernstige nierinsufficiëntie),

kaliumsparende diuretica, acetazolamide, tranexaminezuur, fibraten.

- Alizapride, H₂-antihistaminica.
 - Allopurinol, bisfosfonaten.
 - Bepaalde anti-epileptica (primidon, vigabatrine), paroxetine, lithium, bepaalde H₁-antihistaminica (ebastine, fexofenadine).
 - Insuline en insuline-analogen, metformine, langwerkende hypoglykemiërende sulfamiden, acarbose.
 - Nitrofurantoïne, bepaalde antivirale middelen (aciclovir, famciclovir, ganciclovir, valaciclovir) en bepaalde antibacteriële middelen zoals de cefalosporines, amoxicilline, de associatie amoxicilline + clavulaanzuur, de chinolonen, trimethoprim.
- (Naar *Nederlandstalige Belgische Vereniging voor Nefrologie*, via www.nbv.n.be)

Wanneer posologie-aanpassing vereist is, kan deze volgens drie methodes gebeuren:

- ofwel door het toedieningsinterval van het geneesmiddel te verlengen¹,
- ofwel door de dosis per inname te verlagen,
- ofwel door deze twee methodes te combineren.

Verlenging van het tijdsinterval kan leiden tot periodes van infratherapeutische concentratie, terwijl verlaging van de dosis kan leiden tot meer constante plasmaconcentraties maar met een hoger risico van toxiciteit. Wanneer onmiddellijk effect vereist is, kan toediening van een ladingsdosis – dikwijls equivalent aan de eerste dosis die bij normale nierfunctie wordt toegediend – nodig zijn.

¹ $\text{Toedieningsinterval} = \frac{\text{Normale creatinineklaring} \times \text{normaal interval}}{\text{Creatinineklaring van de patiënt}}$

In de bijsluiters zijn de aanbevelingen in verband met de posologie-aanpassing naar gelang de nierfunctie niet altijd duidelijk en ze worden dikwijls geëxtrapoleerd vanuit studies met een beperkt aantal proefpersonen. Men moet zich ook bewust zijn van het feit dat in geval van nierinsufficiëntie het antwoord op een medicamenteuze behandeling zeer verschillend kan zijn van patiënt tot patiënt en dat de doses in elk geval moeten aangepast worden aan de specifieke noden van elke patiënt.

Methodes voor meting van de nierfunctie

Evaluatie van de nierfunctie kan gebeuren door meting van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFS), d.w.z. de hoeveelheid plasma die per tijdseenheid wordt gefiltreerd.

- Men baseert zich vaak op de **creatininemie** om de glomerulaire filtratiesnelheid te evalueren: creatinine is een endogene stof die grotendeels uitgescheiden wordt door glomerulaire filtratie. De creatininemie hangt echter niet alleen af van de renale uitscheiding van creatinine, maar ook van de productie door de spieren (en dus van de spiermassa, het geslacht, de leeftijd) en de inname via de voeding. Bij ouderen bijvoorbeeld is de spiermassa, en dus de creatinineproductie, verlaagd waardoor de creatininemie vals normaal kan zijn, zelfs bij fysiologische vermindering van de nierfunctie.

- De **creatinineklaring**, d.w.z. het plasmaplasma dat totaal gezuiverd wordt van creatinine per tijdseenheid, geeft een betere schatting van de GFS dan de creatininemie. De exacte berekening van de creatinineklaring kan gebeuren door een *24-uurs-urinecollecte* a.h.v. volgende formule:

$$\text{Creatinineklaring (in ml/min)} = \frac{U_{\text{creat}} \times V}{S_{\text{creat}} \times 1440}$$

U_{creat} : creatinineconcentratie in de urine (mg/dl)

V : 24-uurs-urinevolume (ml/24 uur)

S_{creat} : serumcreatinine (mg/dl)

1440: 24 uur, uitgedrukt in minuten

Een 24-uurs urinecollecte is echter een complexe procedure waarbij veel fouten gebeuren: elke fout in de urinecollecte verstoort de schatting van de nierfunctie. Om die reden worden vaak formules gebruikt om de nierfunctie te evalueren. De *Cockcroft en Gault* formule laat toe de creatinineklaring te schatten, uitgaande van de creatininemie, de leeftijd, het lichaamsgewicht en het geslacht.

Creatinineklaring (in ml/min) =

$$\frac{(140 - \text{leeftijd in jaren}) \times \text{lichaamsgewicht (in kg)}}{72 \times \text{serumcreatinine (mg/100 ml)}}$$

(x 0,85 bij de vrouw)

- De **glomerulaire filtratiesnelheid**, berekend met de *MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-formule*, wordt beschouwd als een betere indicator van de nierfunctie dan de creatinineklaring. De MDRD-formule houdt rekening met de creatininemie, de leeftijd, het geslacht en het ras, maar niet met het lichaamsgewicht.

De laboratoria voor medische analyse vermelden systematisch de glomerulaire filtratiesnelheid berekend volgens de MDRD-formule.

$$\text{GFS (in ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (S_{\text{creat}})^{-1,154} \times (\text{leeftijd in jaren})^{-0,203}$$

(x 0,742 bij de vrouw); (x 1,212 bij personen van het zwarte ras)

S_{creat} : serumcreatinine (mg/dl)

Bij patiënten met extreem lichaamsgewicht (BMI < 18,5 kg/m² of > 30 kg/m²) en voor mogelijk toxische geneesmiddelen met een nauwe therapeutisch-toxische

marge wordt echter aangeraden toch de formule van Cockcroft en Gault te gebruiken, waarbij ook rekening wordt gehouden met het lichaamsgewicht.

	Creatinineklaring volgens de Cockcroft en Gault formule (in ml/min)	Glomerulaire filtratiesnelheid volgens de MDRD-formule (in ml/min/1,73 m ²)
Normaalwaarden bij de man	95 - 145 ml/min	90 - 130 ml/min/1,73 m ²
Normaalwaarden bij de vrouw	75 - 115 ml/min	90 - 120 ml/min/1,73 m ²
Lichte nierinsufficiëntie	50 - 70 ml/min	60 - 89 ml/min/1,73 m ²
Matige nierinsufficiëntie	25 - 50 ml/min	30 - 59 ml/min/1,73 m ²
Ernstige leverinsufficiëntie	< 25 ml/min	< 30 ml/min/1,73 m ²

Enkele referenties

Ouderen en nierfunctie. Werkgroep RVT Forumarium. *Geneesmiddelenbrief/Formule R/info* 2009;16 (februari 2009).

Insuffisances rénales d'origine médicamenteuse. *La Revue Prescrire* 2009;29:506-10

J. Feehally, J. Floege en R.J. Johnson. *Clinical Nephrology*. 2007;3rd Edition. Elsevier.

R. Faull. Prescribing in renal disease. *Australian Prescriber* 2007; 30:17-20

INFLUENZA 2010-2011

Voor het influenzaseizoen 2009-2010 waren twee types vaccins gecommmercialiseerd: enerzijds de klassieke, seizoensgebonden (trivalente) influenzavaccins, anderzijds het vaccin tegen het pandemische influenza A H1N1-virus (Pandemrix®) [zie Folia augustus 2009 en berichten in de rubriek "Goed om te weten" op onze website van 14/10/09 en 28/10/09]. Voor het komende seizoen worden trivalente influenzavaccins ter beschikking gesteld waarin het pandemische influenza A/H1N1-virus is opgenomen ("A/California/7/2009 of een verwante stam").

De vaccins die beantwoorden aan de normen van de WGO voor de winter 2010-2011 hebben volgende samenstelling:

- A/California/7/2009 (H1N1) of een verwante stam;
- A/Perth/16/2009 (H3N2) of een verwante stam;
- B/Brisbane/60/2008 of een verwante stam.

De specialiteiten die hieraan beantwoorden zijn: α-Rix®, Agrippal®, Flud®, Influvac S®, Intanza®, Vaxigrip® (situatie op 01/07/10). Ze bevatten 15 µg antigeen van elke influenzastam per dosis. Er bestaat nog een voorraad Pandemrix®. Pandemrix® kan echter de trivalente vaccins niet vervangen en wordt niet aanbevolen voor het komende influenzaseizoen.

- α-Rix®, Agrippal®, Influvac S® en Vaxigrip® moeten intramusculair (bij voorkeur) of subcutaan worden toegediend; subcutane toediening kan overwogen