

Afgiftekantoor:
8400 Oostende Mail
P209156

*Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”
Volume 42 – Nummer 6 – Juli 2015*

CONSENSUS VERGADERING

27 november 2014

Het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN**

Promotor

Mevrouw M. DE BLOCK, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vicevoorzitter: G. HANS

Secretaris: H. BEYERS

Leden: J.-P. BAEYENS, M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, J. DEPOORTER, T. DE RIJDT, M. DE ROECK, J. DE SMEDT, M. DEVRIESE, P. DIELEMAN, J. GERARD, F. HELLER, Y. HUDSEN, P. LACOR, M. MOURAD, G. NIESTEN, T. POELMAN, F. PROFILI, A. SCHEEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, D. VOS, D. ZAMUROVIC.

Organisatiecomité

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: M. JADOUL, R. RUTSAERT

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: D. BOUDRY, L. CHRISTIAENS, C. DE MONIE, J.-M. DOGNÉ, G. GOESAERT

Leden CEG: G. HANS, F. NIESTEN

Bibliografiegroep

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: L. CHRISTIAENS, G. VANDERMEIREN, C. VEYS)

Deskundigen (sprekers)

P. ARNOUITS, B. BOLAND, J.-L. BOSMANS, P. DELANAYE, J. HAMDANI, J.-M. HOUGARDY, P. SINNAEVE, S. STEURBAUT, G. VERPOOTEN

Praktische voorbereiding

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**HET RATIONEEL GEBRUIK
VAN GENEESMIDDELEN BIJ
NIERINSUFFICIËNTIE**

JURYRAPPORT

Brussel, 27 november 2014

I. VOORWOORD

Op donderdag 27 november 2014 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van geneesmiddelen bij nierinsufficiëntie.

Deze consensusvergadering is de 32ste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingswijzen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van experts in het domein.

Tijdens deze consensusvergadering komen verschillende aspecten van een rationeel gebruik van geneesmiddelen in geval van vermindering van de glomerulaire filtratie (bij nierinsufficiëntie) aan bod. Het betreft hier: het goed gebruik van geneesmiddelen in geval van bekende nierinsufficiëntie, naargelang het stadium, de mogelijke valkuilen met (acute) vermindering van de nierfunctie die problemen kunnen veroorzaken bij het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, de nefrotoxiciteit van bepaalde geneesmiddelen of van bepaalde geneesmiddelencombinaties.

Na een toelichting rond de praktijk van evaluatie van de nierfunctie en van de mogelijke effecten van bepaalde geneesmiddelen op de nierfunctie, worden een aantal mogelijke valkuilen aangehaald waarin, naast een vooraf vastgestelde nierinsufficiëntie, het gebruik van bepaalde geneesmiddelen de nierfunctie kan beïnvloeden met nierfalen tot gevolg, meer bepaald in geval van het gebruik van geneesmiddelencombinaties.

Het goed gebruik van geneesmiddelen bij de verschillende stadia van nierinsufficiëntie, vormt het voornaamste onderwerp van deze consensusvergadering en was het objectief van het literatuuronderzoek. Wij belichten vooral de volgende geneesmiddelen:

- orale antidiabetica;
- anticoagulantia;
- cardiovasculaire geneesmiddelen andere dan anticoagulantia;
- analgetica en ontstekingsremmers;
- andere geneesmiddelen die in België in de praktijk problemen veroorzaken (op grond van de ervaring van zorgverleners en gegevens van geneesmiddelenbewaking).

Voor elk van die specifieke domeinen worden de gegevens uit de literatuur door een praktijkdeskundige becommentarieerd. Er worden ook gegevens verstrekt vanuit de Belgische en internationale geneesmiddelenbewaking met betrekking tot de meest gebruikte NSAID (en paracetamol). De beperkingen bij de interpretatie van die gegevens worden belicht, evenals het belang van een meer dynamische melding van de bijwerkingen.

Vervolgens bespreken wij de bijzondere follow-up in de huisartsgeneeskunde van de geneesmiddelen met vastgestelde nefrotoxiciteit, alsook de rol van de apotheker bij het gebruik van geneesmiddelen in geval van nierinsufficiëntie.

Net als de vorige consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, spitst deze consensusvergadering zich toe op de eerstelijnsgezondheidszorg. De behandelingen die voorbehouden zijn voor het ziekenhuis, worden niet in detail besproken (buiten de noodzakelijke follow-up door de huisarts). De geneesmiddelen die besproken worden, zijn deze die beschikbaar zijn op de Belgische markt.

Niet alle geneesmiddelen die in alle mogelijke klinische situaties problemen kunnen veroorzaken, worden besproken tijdens deze consensusvergadering. Wij hebben ons om praktische redenen moeten beperken tot de voornaamste geneesmiddelenklassen en tot de meest voorkomende klinische situaties. Wij geven wel een zo volledig mogelijk overzicht van richtlijnen en naslagwerken en hun bronnen.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht, de teksten van de deskundigen en de methodologie kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (<http://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/consensusvergaderingen-juryrapport.aspx>). Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail consensus@riziv.fgov.be).

II. SAMENSTELLING VAN DE JURY

Vertegenwoordigers van de artsen

Gert Colpin (specialist)
Bart De Moor (specialist)
Pierre Drielsma (huisarts) Vicevoorzitter
Gilles Henrard (huisarts)
Ivan Leunckens (huisarts) Voorzitter
Marie-Anne van Bogaert (huisarts)

Vertegenwoordiger van de verzekeringsinstellingen

Bruno Meunier

Vertegenwoordigers van de apothekers

Sandrine Peeters
Lorenz Van der Linden

Vertegenwoordigers van de paramedici

Ayhan Findik
Marc Glorieux

Vertegenwoordiger van het publiek

René Vincke

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

III. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

5-ASA	5-Aminosalicylzuur
ACE-inhibitor	Angiotensineconversie-enzyminhibitor
ACR	Albumine/creatinine ratio
AER	Albumine-excretiesnelheid (Albumin excretion rate)
AHT	Arteriële hypertensie
AKI	Acute nierschade (Acute kidney injury)
ANF	Acuut nierfalen
ANI	Acute nierinsufficiëntie
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CKD	Chronic kidney disease (= CNI - Chronische nierinsufficiëntie)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CNI	Chronische nierinsufficiëntie (=CKD - Chronic kidney disease)
CVA	Cerebrovasculair accident
dL	Deciliter
eGFR	Geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (Estimated glomerular filtration rate)
EMA	European Medicines Agency
ESC	European Society of Cardiology
FAGG	Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
g	Gram
GFR	Glomerulusfiltratiesnelheid (Glomerular filtration rate)
i.v.	Intraveneus
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
L	Liter
LMWH	Laag moleculair gewicht heparine (Low molecular weight heparin)
m ²	Vierkante meter
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mg	Milligram
mL	Milliliter
µmol	Micromol
mmol	Millimol
NOAC	Nieuwe orale anticoagulantia
NSAID	Niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (Non-steroidal anti-inflammatory drugs)
OTC	Over the counter
RAAS	Renine-angiotensine-aldosteron systeem
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
SCr	Serum creatinine
VKA	Vitamine K-antagonist

IV. METHODOLOGIE VAN DE CONSENSUSVERGADERING

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie). <http://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensusvergaderingen-methodologie.pdf>

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het “Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen”. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 27 november 2014. Een synthesesetksts hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografiegroep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

IV. GRADE:

- Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies
- Graden van aanbeveling

Niveaus van bewijskracht

A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT (Randomized Controlled Trial) van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

C. Low (or very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

Graad van aanbeveling

1. Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

2. Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

VI. OVERZICHT VAN DE SPECIALITEITEN

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport - en hun actuele terugbetalingsmodaliteiten - verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (<http://www.bcfi.be>).

VII. DEFINITIES

GFR / eGFR (KDIGO AKI 2012)

De **glomerulusfiltratiesnelheid** (GFR) wordt algemeen aanvaard als de beste algemene indicator voor de nierfunctie bij gezondheid en ziekte. De GFR is echter moeilijk te meten en wordt meestal **geschat** (estimated; eGFR) op basis van het serumniveau van endogene filtratiemarkers zoals creatinine.

De jury merkt op dat GFR en eGFR vaak door elkaar gebruikt worden en dat in de praktijk meestal eGFR bedoeld wordt.

CNI (CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE) (KDIGO CKD 2012)

CNI (CKD - Chronic kidney disease) wordt gedefinieerd als afwijkingen in de nierstructuur of -functie, aanwezig gedurende > 3 maanden, met gevolgen voor de gezondheid. (*Geen graad toegekend*)

Criteria voor CNI (een van de volgende factoren aanwezig gedurende > 3 maanden)

Markers van nierschade (een of meer)

- Albuminurie (AER \geq 30 mg/24 uur; ACR \geq 30 mg/g [\geq 3 mg/mmol])
- Afwijkingen in het urinesediment
- Elektrolyten en andere afwijkingen door aandoeningen van de nierbuisjes (niertubuli)
- Afwijkingen ontdekt door histologie
- Structurele afwijkingen ontdekt door beeldvorming
- Voorgeschiedenis van niertransplantatie

Gedaald GFR

- GFR < 60 mL/minuut/1,73 m² (GFR categorieën G3a–G5)

AKI (ACUTE KIDNEY INJURY - ACUTE NIERSCHADE) (KDIGO AKI 2012)

Acute nierschade (AKI) is slechts een van een hele reeks aandoeningen die de nierstructuur en -functie aantasten. AKI wordt gedefinieerd door een plotse afname van de nierfunctie dat acuut nierfalen (ANF) of acute nierinsufficiëntie (ANI) omvat, maar er niet tot beperkt is. Het is een ruim klinisch syndroom dat verschillende etiologieën omvat, waaronder specifieke nieraandoeningen (bijv. acute interstitiële nefritis, acute glomerulaire en vasculitische nieraandoeningen), niet-specifieke aandoeningen (bijv. ischemie, toxische letsels) evenals extrarenale pathologie (bijv. prerenale azotemie en acute postrenale obstructieve nefropathie).

AKI wordt gedefinieerd als een van de volgende situaties zich voordoet (*geen graad toegekend*):

- Stijging van serum creatinine (SCr) met $\geq 0,3$ mg/dL ($\geq 26,5$ $\mu\text{mol/L}$) binnen 48 uur; of
- Stijging van SCr tot $\geq 1,5$ maal de basiswaarde, waarvan bekend is of verondersteld wordt dat deze stijging opgetreden is binnen de vorige 7 dagen; of
- Urinevolume $< 0,5$ mL/kg/uur gedurende 6 uur.

VIII. ALGEMEEN BESLUIT

De **nierfunctie evalueren** gebeurt door middel van de bepaling van het serum creatinine via een referentietechniek en de toepassing van een van deze formules: MDRD, CKD-EPI of Cockcroft-Gault.

De jury neemt de onderstaande KDIGO classificatie van chronisch nierfalen over

GFR categories in CKD

GFR category	GFR (ml/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥ 90	Normal or high
G2	60-89	Mildly decreased*
G3a	45-59	Mildly to moderately decreased
G3b	30-44	Moderately to severely decreased
G4	15-29	Severely decreased
G5	< 15	Kidney failure

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

* Relative to young adult level

In the absence of evidence of kidney damage, neither GFR category G1 nor G2 fulfill the criteria for CKD.

Een microscopisch urine-onderzoek, een vierentwintiguurs urinecollectie met bepaling van de creatinine klaring, bepaling van het serum cystatine C en toepassing van een op cystatine C gebaseerde GFR formule **zijn zelden zinvol** in de eerste lijn.

In bepaalde situaties zijn deze formules minder correct: acuut nierfalen, nierfunctie > 90 mL/minuut/ $1,73$ m², 70-plussers, obesitas, magerzucht, sarcopenie, geamputeerden, bodybuilders, bij gebruik van creatine supplementen, na het eten van gekookt vlees (12 uur voorafgaand aan de bloedname) en bij medicamenteuze interferentie (trimethoprim, cimetidine, fenofibraat, sommige antibiotica) en bij personen van Afrikaans–Caribische of Afrikaanse afkomst.

Bijzondere aandacht moet gegeven worden aan **geneesmiddelen** met hoofdzakelijk renale eliminatie, vooral indien ze een nauwe therapeutische marge hebben of nefrotoxisch zijn zoals bijv. digoxine, spironolactone, metformine, allopurinol, NSAID, NOAC, alendronaat, ranitidine, ciprofloxacin, cotrimoxazole en (chronisch) nitrofurantoïne. Een dosisvermindering of het stoppen van de medicatie is dan noodzakelijk.

Predisponerende factoren voor AKI zijn bepaalde situaties als sepsis, kritische ziekte, circulatoire shock, brandwonden, traumata, cardiochirurgie, majeure niet-cardiale chirurgie, nefrotoxische producten, contrastmiddelen, giftige planten en dieren, dehydratatie of volumedepletie, oudere leeftijd, vrouwelijk geslacht, zwarten, CNI, chronische hart-, long-, leverziekte, diabetes, kanker, anemie.

Deze **patiëntenpopulatie at risk**, moet tijdig onderkend worden. Tijdelijk onderbreken van specifieke geneesmiddelen (o.m. ACE-inhibitoren, sartanen, directe renine-inhibitoren, aldosteron antagonist, NSAID, diuretica, metformine, lithium en digoxine), en daarenboven adequate hydratatie nastreven, zijn hier de kritische elementen om acute nefrotoxische events te voorkomen.

De conclusies van de jury over de verschillende ‘Therapeutische domeinen en bijzondere medicamenteuze klassen’ worden weergegeven in de hiernavolgende synoptische tabel:

1. ORALE ANTIIDIABETICA

Streefwaarde voor HbA1c is	meestal bij patiënten met - belangrijke comorbiditeit - beperkte levensverwachting - risico op hypoglycemie		7,0% of 53 mmol/mol > 7,0% of 53 mmol/mol			
Metformine	kan bij CNI 3a en CNI 3b in aangepaste dosering en/of met meer monitoring van de nierfunctie					
	is te vermijden bij AKI, bij leverfalen en bij weefselperfusie en -oxygenatie probleem					
	is tijdelijk te onderbreken bij CNI 3 + i.v. contrastgebruik of chirurgie moet gestopt worden bij CNI 4 en CNI 5					
	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Metformine	Geen aanpassingen		2 x 850 mg	1 x 850 mg	Te vermijden	
Glipiïzide	Geen aanpassingen					
Gliclazide	Geen aanpassingen					
Glibenclamide	Te vermijden					
Glimperide	Verminder dosis tot 1 mg/dag					
Gliquidon	Geen aanpassingen					
Repaglinide	Geen aanpassingen					
Acarbose	Geen aanpassingen		Te vermijden			
Pioglitazon	Geen aanpassingen					
Sitagliptine	Geen aanpassingen		Verminder tot 50 mg/dag	Verminder tot 25 mg/dag		
Vildagliptine	Geen aanpassingen		Verminder tot 50 mg eenmaal per dag			
Saxagliptine	Geen aanpassingen		Verminder tot 2,5 mg/dag			
Linagliptine	Geen aanpassingen					
Alogliptine	Geen aanpassingen		Verminder tot 12,5 mg/dag	Verminder tot 6,25 mg/dag		
Exenatide	Geen aanpassingen		Verminder tot 5 µg een- of tweemaal per dag	Te vermijden		
Liraglutide	Beperkte ervaring					
Lixisenatide	Geen aanpassingen		Beperkte ervaring			

2. ORALE ANTICOAGULANTIA

	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Lopende behandeling VKA	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine	warfarine
Lopende behandeling NOAC	NOAC	NOAC	NOAC	NOAC	warfarine	warfarine
De novo behandeling volgens CHADS ₂	apixaban	apixaban	apixaban	apixaban	warfarine	warfarine
Acute behandeling diepe veneuze trombose of longembolie	LMWH	- enoxaparine, met aanpassing curatieve dosis (preventieve doses) - tinzaparine, zonder dosisaanpassing				
gevolgd door	warfarine					

Frequentie bepaling nierfunctie	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Orale anticoagulantia		6 maand		3 maand		

3. CARDIOVASCULAIRE GENEESMIDDELEN

Hypolipemiërende geneesmiddelen	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Statines	Aan te raden volgens cardiovasculair risico				Nog weinig effect	
Fibraten Ezetimibe <i>(Consensusvergadering van 22 mei 2014 over "Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen")</i>		<i>Het gebruik van fibraten en ezetimibe alleen of gecombineerd met een statine wordt niet aanbevolen. Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie worden beschouwd als hoogrisicopatiënten en moeten als dusdanig behandeld worden (GRADE C, sterke aanbeveling). Hoge dosissen statines moeten worden vermeden en fenofbraat is gecontraïndiceerd (GRADE C, sterke aanbeveling). Bij de beslissing om therapie op te starten moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt (levensverwachting, voedingstoestand, co-morbiditeit...) en met de andere risicofactoren die eveneens adequaat moeten worden aangepakt.</i>				
Antihypertensiva	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Zonder hypertensie	Geen antihypertensiva					
Met hypertensie (AHT)	Wel antihypertensiva = altijd bepaling nierfunctie en kaliëmie nodig					
AHT - proteïnurie	Keuze in functie van co-morbiditeit en/of medicamenteuze intolerantie					
AHT + proteïnurie (< 30 mg/g)						
AHT + proteïnurie (> 30 mg/g)		ACE-inhibitor (of sartaan)				
Diuretica (lisdiuretica, thiaziden en zgn. kaliumsparende)			Voorkeur voor lisdiuretica			
Calciumantagonisten						
Bètablokkers			Voorkeur voor diltiazem en verapamil (positief effect op proteïnurie) Cave verapamil: opstapeling metaboliëten mogelijk Anderen: titratie nodig			
Moxonidine			Voorkeur voor vet oplosbare (met eliminatie via lever): betaxolol, bisoprolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, pindolol, propranolol (acebutolol, atenolol, celiprolol, esmolol zijn wateroplosbaar en worden dus geëlimineerd door nier)			
ACE-inhibitor + sartaan			Maximum dosis: 0,2 mg per dag			
	Niet aanbevolen in eerste lijn					

4. ANALGETICA

	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Paracetamol	1 ^o keuze in monotherapie in normale dosering zonder dosisaanpassing tot een eGFR > 10 mL/minuut					
Narcotische analgetica (o.m. tramadol)		Opstarten met halve dosis Vervolgens titreren volgens effect en bijwerkingen				
NSAID (CAVE ! OTC beschikbaarheid)		Alleen te overwegen als voordelen > nadelen, tenzij risicofactoren voor AKI: <ul style="list-style-type: none"> - Oudere leeftijd - Chronisch nierlijden - Hypovolemie - Ernstig hartfalen - Leverfalen <p>Of risicofactoren voor hyperkaliëmie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Oudere leeftijd - Ernstig chronisch nierlijden - Diabetes - Insulinedeficiëntie <p>Stoppen bij gevaar op hypovolemie, zoals bij diarree of tijdens een hittegolf.</p> <p>Oxicams en ketoprofen te mijden.</p> <p>Altijd beperken in dosis en duur.</p>		Te vermijden		

5. BEHANDELING VAN JICHT

	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Acute aanval						
NSAID		Te mijden				
Prednisolon 35 mg/dag gedurende 5 dagen (methylprednisolon 32 mg/dag gedurende 5 dagen)		Kan Mogelijks ontregeling diabetes				
Colchicine acuut		Laagst actieve dosis Risico op hypovolemie door diarree				
Onderhoudsbehandeling						
Allopurinol		Starten met 100 mg/dag en verhogen bij ontoereikende urinezuur respons				
Febuxostat		Mogelijk alternatief voor allopurinol tot eGFR > 30 mL/minuut			Te vermijden	
Colchicine chronisch		Te vermijden (risico op myoneuropathie)				

6. ANDERE

	CNI 1	CNI 2	CNI 3a	CNI 3b	CNI 4	CNI 5
Digoxine		Te vermijden				
Sotalol	Altijd met nodige voorzichtigheid (torsade de pointe vooral bij hypokaliëmie, minder frequent bij CNI)					
Lithium		Striktere monitoring nierfunctie en lithiumspiegel Comedicatie bijv. NSAID of diuretica te mijden Tijdelijke onderbreking bij acute ziekte toestanden				
Fosfaat laxativa		Te vermijden (risico irreversibele fosfaatnephropathie)				

Bij gebruik van geneesmiddelen bekend om zijn (acute of chronische) nefrotoxiciteit moeten volgende voorzorgen genomen worden:

ALGEMEEN

- Om potentiële fouten te vermijden bij dosisaanpassing volgens de nierfunctie, wordt best gebruik gemaakt van de **Cockcroft-Gault formule**.
- Bij patiënten met verminderde nierfunctie ($eGFR < 60 \text{ mL/minuut/1,73 m}^2$) die een **intercurrente aandoening vertonen met verhoogd risico op acuut nierfalen**, moeten potentieel nefrotoxische geneesmiddelen en geneesmiddelen die renaal geëxcreteerd worden, tijdelijk onderbroken worden.
- Voor nefrotoxische geneesmiddelen met een **nauw therapeutisch venster**, zal men naast de nierfunctie ook geregeld de **bloedconcentraties** bepalen, om dosisaanpassing mogelijk te maken.
- Bijzondere aandacht is nodig bij het voorschrijven van een tweede klasse geneesmiddelen bij patiënten die reeds chronisch behandeld worden met een potentieel nefrotoxisch geneesmiddel.
- Bij het voorschrijven van nefrotoxische geneesmiddelen op chronische basis (onderhoudstherapie) moet men zich steeds bevragen over de haalbaarheid van een **alternatieve (medicamenteuze) behandeling**.

		Wat controleren?	Wanneer?	Aandachtspunten
NSAID	Te mijden!	<ul style="list-style-type: none"> - Nierfunctie (serum creatinine, eGFR), - Kaliëmie, - Proteïnurie (de albumine/creatinine ratio in urine of de proteïne/creatinine ratio in de urine) - Bloeddruk 	Binnen de week	<p>Overweeg alternatieven als</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paracetamol - Opioiden
ACE-inhibitoren Sartanen (RAAS blokkers)	Daling nierfunctie en milde toename van de kaliëmie te verwachten bij eGFR < 30 mL/minuut	<ul style="list-style-type: none"> - Creatininemie, eGFR - Kaliëmie 	Binnen 3-7 dagen na start of dosisverhoging	<p>Toename creatinine met < 30% of daling eGFR met < 25%</p> <ul style="list-style-type: none"> - is aanvaardbaar en - mag niet leiden tot dosisreductie of onderbreking van het geneesmiddel. - controle nierfunctie en kaliëmie binnen 1 à 2 weken is wel geboden <p>Indien hyperkaliëmie > 6 mmol/L en/of een grotere daling van de nierfunctie → stop RAAS blokker</p> <p>Gelijktijdige behandeling met diureticum of NSAID → verhoogt risico AKI en/of hyperkaliëmie</p> <p>Tijdelijke onderbreking aanbevolen</p> <ul style="list-style-type: none"> - bij intercurrente aandoeningen (met deshydratie en/of hypovolemie) - bij geplande i.v. radiocontrast toediening - bij majeure chirurgie - bij voorbereiding coloscopie

Diuretica	<ul style="list-style-type: none"> - Creatininemie, eGFR - Ionogram 	<ul style="list-style-type: none"> - Creatininemie, eGFR - Kaliëmie - Proteinurie - Bloedconcentraties van ciclosporine of tacrolimus (net voor de 'eerstvolgende innname van' d.w.z.: <ul style="list-style-type: none"> - 12 u na innname Neoral - 12 u na innname Prograft - 24 u na innname Advagraf 	<p>Binnen 3-7 dagen</p> <p>Na opstarten</p> <p>Bij associatie nefrotoxische geneesmiddelen</p> <p>Bij risicopatiënten zoals bij congestief hartfalen of ernstig chronisch leverfalen</p>	Onderbreken bij dehydratatie en/of hypovolemie
Calcineurine-inhibitoren: tacrolimus, ciclosporine			Bij acute aandoening	Overleg met transplantatie-arts
Lithium	<ul style="list-style-type: none"> - Te mijden met Dehydratatie - Diuretica - RAAS-blokkers - NSAID 	<ul style="list-style-type: none"> - Creatininemie, eGFR - Lithium in plasma (12 u na laatste inname) 	<p>Minstens 6-maandelijks</p> <p>Bij acute intercurrente aandoeningen</p>	<p>Adequate hydratatie!</p> <p>Associatie nefrotoxische geneesmiddelen zoals NSAID e.a. vermijden</p> <p>Lithium 0,6 – 1 mmol/L (bij ouderen minder)</p> <p>Zo > 2,5 mmol/L → hospitalisatie</p> <p>Alternatieven zoals bijv. valproïnezuur overwegen</p>
Tenofovir		<ul style="list-style-type: none"> - Creatininemie, eGFR 	<p>Basaal +</p> <p>Na 1 maand +</p> <p>4-maandelijks</p>	<p>NSAID te mijden bij AIDS en achteruitgang nierfunctie</p>
Cotrimoxazole		<ul style="list-style-type: none"> - Creatininemie, eGFR - Kaliëmie 	Geregelde (?) tijdsintervallen	
Bisfosfonaten	<ul style="list-style-type: none"> - Te mijden bij eGFR < 30 mL/min 	<ul style="list-style-type: none"> - Creatininemie, eGFR - Proteinurie 	<p>Minstens 6-maandelijks</p>	
5-ASA		<ul style="list-style-type: none"> - Creatininemie, eGFR 	<p>Maandelijks gedurende 3 maanden</p> <p>3-maandelijks gedurende 1 jaar</p> <p>Daarna jaarlijks</p>	

IX. SLOTOPMERKINGEN

- De jury betreurt dat in België concrete gegevens over bijwerkingen van geneesmiddelen grotendeels ontbreken. De data zijn enkel afkomstig uit vrijwillige meldingen via de zgn. ‘gele fiches’ aan het FAGG en verwerking ervan door het project Eudra-Vigilance van EMA. Door de deskundige werd duidelijk een onder-rapportering aangetoond. De jury hoopt dat met behulp van elektronische medische dossiers en eHealth een betere registratie zal kunnen gebeuren. Intussen kunnen alle betrokkenen aangemoedigd worden om zo veel mogelijk bijwerkingen te melden bij het FAGG. (http://www.fagg-afmps.be/nl/notification_effets/)
- De jury betreurt eveneens het gebrek aan kwalitatieve studies bij patiënten met chronisch nierlijden.
- Wat de bepaling van de kaliëmie betreft, die in de eerstelijns geneeskunde nog steeds problematisch verloopt, wil de jury herinneren aan een aanbeveling uit de consensusvergadering van 27/11/2008 over “Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij hartfalen in de ambulante behandeling”:

Tevens wil de jury de deskundige bijtreden en de aandacht trekken op de kwaliteit van de kaliumbepalingen. De klinische laboratoria moeten dringend in samenspraak met alle betrokken artsen maatregelen zoeken om deze kwaliteit te optimaliseren.

Bloedafname, prepareren (centrifugeren) en transport van de bloedstalen moeten kwalitatief verbeterd worden om hemolyse te vermijden.

Alle betrokkenen moeten hier eveneens hun verantwoordelijkheid nemen.

- Uit het publiek kwam de vraag of er, nationaal, geen instrument kan worden uitgewerkt waarmee, na ingave van de verschillende medicaties én de nierfunctie, de correcte dosisaanpassing kan berekend worden. De jury ziet het nut van dergelijk hulpmiddel in en vraagt deze mogelijkheid te onderzoeken.
De jury houdt bij deze rekening met de voordelen van een doorgedreven standaardisatie. De jury beseft echter ook dat een dergelijke databank niet mogelijk kan zijn zonder eerst een consensus te bereiken, aangezien er vele tegenstrijdige bronnen zijn, die vaak gestoeld zijn op gebrekkige evidentie.
- De jury staat, in het kader van het beperken van nier- (en andere) schade, ook stil bij het OTC-karakter van zekere NSAID en andere nefrotoxische producten (zoals bepaalde analgetica, fytotherapeutica, anti-inflammatoire crèmes, e.a.) en stelt voor
 - ofwel deze klassen voorschriftplichtig te maken
 - ofwel de verantwoordelijkheid om de patiënt in te lichten over de risico's bij de afleverende apotheker te leggen en desgevallend de aankoop ervan te weigeren.

- Ook het feit dat in de verschillende media voor NSAID e.a. nefrotoxische preparaten (perorale en transdermale) reclame/publiciteit gemaakt wordt, stoort de jury omdat daardoor het risico op ondeskundig gebruik toeneemt.
- Het is de rol van alle betrokken zorgverleners attent te zijn, niet alleen op het risico van nefrotoxiciteit, maar op alle mogelijke bijwerkingen van geneesmiddelen. Overleg/samenwerking tussen deze zorgverleners en vooral tussen artsen en apothekers is daarbij zeer belangrijk. De rol van de apotheker bij het bewaken van mogelijke interacties is uiteraard primordiaal. De jury juicht dan ook het ontstaan van het gedeeld farmaceutisch dossier toe. De jury droomt ervan dat deze gegevens - mits respect voor beroepsgeheim en persoonlijke levenssfeer van de patiënt - ook ter beschikking zouden staan van behandelende artsen.
- Meer in het algemeen in termen van het vooruitzicht van een mogelijke verbetering op het gebied van de kwaliteit van de voorschriften, met name in geval van nierinsufficiëntie, benadrukt de jury het belang van:
 - Het bevorderen van de ontwikkeling van het informaticatool voor hulp bij het nemen van klinische behandelbeslissingen, met name in de vorm van een waarschuwing bij een mogelijk ongeschikt voorschrift.
 - Het bevorderen van het delen van nuttige informatie tussen de eerste en de tweede zorglijn en tussen de verschillende zorgverleners van de eerstelijns (met name huisartsen, verpleegkundigen, diëtisten, kinesitherapeuten en apothekers) met respect voor de verschillende medisch-juridische kaders (bijvoorbeeld door de ontwikkeling van het informaticaplatform eHealth) waarbij de privacy van de patiënt en het beroepsgeheim worden gerespecteerd.
 - Het bevorderen van de creatie van ruimte tot overleg tussen apothekers en artsen.