

Dyslipidemie bij nierziekten. Koen De Boeck

Afdeling nefrologie - ZNA Middelheim

1. Inleiding

1. Klassiek wordt gesteld dat de voornaamste afwijking bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie eerder hypertriglyceridemie is, en niet zozeer hypercholesterolemie. Nochtans stelt een overzicht van K/DOQI toch dat 55% van de hemodialysepatiënten en 73% van de peritoneaal-dialyse patiënten een LDL-cholesterol hoger dan 100 mg% heeft.
2. Chronische nierinsufficiëntie op zich is een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor¹. Als daarbovenop hyperlipidemie komt heeft dit een cumulatief effect. Dit verklaart waarom de cardiovasculaire mortaliteit bij patiënten met CNI stadium V zowat 10 tot 20 keer hoger is dan in de algemene populatie.

2. Dyslipidemie bij chronische nierinsufficiëntie

2.1. Wetenschappelijke studies

2.1.1. Invloed van statines op de cardiovasculaire morbiditeit

3. Er zijn slechts weinig studies verricht over de behandeling van dyslipidemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI). Het is daarom verleidelijk om de resultaten van studies in de algemene populatie te extrapoleren naar patiënten met CNI. Anderzijds kan men zijn toevlucht nemen tot subgroep-analyses van de klassieke studies waar men post-hoc de patiënten met CNI analyseert.
4. De drie gepubliceerde subgroep-analyses^{2 3 4} bij patiënten met CNI stadium 2 tot 3 en hypercholesterolemie wijzen telkens in de richting van een vermindering van het risico op cardiovasculaire problemen met 20 tot 30% mits gebruik van statines. Dit cijfer is dus vergelijkbaar met dat in de algemene populatie.
5. Bij dialysepatiënten (CNI stadium V) zijn de resultaten niet eensluidend. Twee observationele studies suggereren ook hier een risicoreductie onder behandeling met statines met 20 tot 40%, maar dit kon niet bevestigd worden in een prospectieve trial⁵ bij dialysepatiënten met diabetes type II. Hier vond men slechts een lichte, niet-significante daling van het aantal cardiovasculaire events, en integendeel was er een verdubbeling van het aantal fatale CVA's. Een verklaring voor deze tegenstrijdige resultaten zou kunnen zijn dat dialysepatiënten reeds dusdanig vergevorderd vaatlijden hebben, dat statines hierop geen invloed meer hebben.
6. Er wordt nu uitgekeken naar twee prospectieve studies. Enerzijds is er de AURORA-studie waar men 2700 dialysepatiënten randomiseerde tussen rosuvastatine 10 mg/dag en placebo, onafhankelijk van hun lipidenstatus. Anderzijds is er de SHARP-studie waar men 6000 patiënten in predialyse en 3000 patiënten in dialyse randomiseert tussen simvastatine/ezetemibe en placebo. De resultaten zullen de komende jaren bekend raken, en ze zullen vermoedelijk een invloed hebben op het beleid bij deze groep van patiënten.

¹ Go et al.: N Engl J Med 2004; 351: 1296

² Heart Protection Study: Lancet 2002

³ CARE study: Ann Intern Med 2003

⁴ Tonelli et al.: Circulation 2004; 110: 1557

⁵ Wanner et al.: N Engl J Med 2005; 353: 238

2.1.2. Invloed van statines op de progressie van de nierinsufficiëntie

7. Of statines ook een gunstige invloed hebben op de progressie van nierinsufficiëntie bij CNI stadium 2 tot 4 is evenmin duidelijk. Sommige studies wijzen op een beter behoud van de nierfunctie t.o.v. placebo, andere studies zagen dan weer geen verschil. Alleszins mag men stellen dat als er al een gunstig effect is, dat dit dan eerder beperkt is in vergelijking met de effecten van hypolipemiërende middelen op cardiovasculaire eindpunten.

2.2. Behandeling

2.2.1. Stadium II tot IV

8. Er zijn actueel steeds meer gegevens die aantonen dat chronische nierinsufficiëntie een onafhankelijke risicofactor van cardiovasculaire mortaliteit is. Bovendien neemt dit risico toe naarmate de nierfunctie verslechtert.
9. Toch wordt hiermee nog geen rekening gehouden bij het opmaken van tabellen die het risico op cardiovasculaire mortaliteit inschatten. Vandaar dat de K/DOQI richtlijnen⁶ voorlopig nog geen onderscheid maken in de behandeling van dyslipidemie bij patiënten zonder en patiënten met nierinsufficiëntie stadium II tot IV (d.w.z. GFR tussen 15-90 ml/min). In de praktijk betekent dit dus dat we bij chronische nierinsufficiëntie stadium II tot IV een onderscheid maken tussen primaire preventie (patiënten die nog nooit een cardiovasculair event doormaakten) en secundaire preventie.
10. In de primaire preventie bepaalt men het 10-jaars risico op cardiovasculaire mortaliteit. De K/DOQI verwijzen hier naar de ATP III richtlijnen, maar in de Belgische situatie kunnen we best gebruik maken van de SCORE-tabellen. Enkel patiënten met een hoog risico krijgen vervolgens therapie.
11. In de secundaire preventie behandelt men iedereen met een hyperlipidemie. Streefwaarde voor LDL is hier 100 mg%.

2.2.2. Stadium V

12. Voor de patiënten met een chronische nierinsufficiëntie stadium V (GFR < 15 ml/min) maken de K/DOQI richtlijnen wel een onderscheid. Gezien het zeer hoge risico op cardiovasculaire events behandelen ze iedereen met een hypercholesterolemie. Streefwaarde voor LDL-cholesterol is 100 mg%.
13. Hypertriglyceridemie is zeer moeilijk te behandelen bij deze patiënten gezien heel wat fibraten ernstige neveneffecten kunnen veroorzaken bij patiënten met slechte nierfunctie. Vandaar dat het enige doel hier is om pancreatitis door hypertriglyceridemie te vermijden. Het risico hierop neemt fors toe bij TRG > 1000 mg%. Vandaar dat men de streefwaarde voor TRG legt op < 500 mg%.
14. Zie behandelingsalgoritme in bijlage.

2.3. Behandeling in de praktijk

2.3.1. Dieet

15. Net als in de algemene populatie start men met een dieet. Bij overgewicht geeft men een hypocalorisch dieet. Bij hypertriglyceridemie is een vermindering van de hoeveelheid snel resorbeerbare koolhydraten aangewezen. Bij hypercholesterolemie adviseert met een vermindering van de hoeveelheid vetten tot 30 % van het totaal aantal calorieën (max. 10% verzadigde, 3 à 7% poly-onverzadigde, 10 à 15% mono-onverzadigde vetten, max. 300 mg cholesterol/d), complexe koolhydraten tot 50-60% van het totaal aantal calorieën, 10 à 15% eiwitten, vezels 20-30g/d.
16. Overmatig alcoholgebruik dient vermeden te worden.

2.3.2. Statines

17. Wanneer men start met hypolipemiërende medicatie bij patiënten met CNI moet men steeds nagaan of er geen accumulatie van het produkt kan optreden.

⁶ Am J Kid Dis 2003; 41: S1-S70

*Simvastatine wordt volledig in de lever gemetaboliseerd. Twee studies met respectievelijk 20 mg en 40 mg Simvastatine toonden een gunstig effect op de cholesterolwaarden zonder toename van de neveneffecten (spierpijn, spierzwakte, rhabdomyolyse...)

*Fluvastatine (Lescol®) wordt volledig in de lever gemetaboliseerd en kan gegeven worden in dosissen tot 80 mg/dag, zelfs bij dialysepatiënten.

*Atorvastatine (Lipitor®) heeft slechts een minimale renale excretie en kan gegeven worden in dosissen tot 80 mg/dag, zelfs bij dialysepatiënten.

*Pravastatine heeft metabolieten die kunnen accumuleren bij achteruitgang van de nierfunctie. Daarom raadt men aan om steeds te starten met een lage dosis van 10 mg/dag, en bij klaringen onder de 50 ml/min zeer voorzichtig te zijn met hogere dosissen.

*Rosuvastatine (Crestor®) wordt voor 10% urinair uitgescheiden. Er treedt accumulatie op bij GFR <30 ml/min, daarom raadt men totnogtoe aan bij deze patiënten niet hoger dan 10 mg/dag te doseren. Het resulteert wel in een toename van de proteïnurie.

2.3.3. Fibraten

*Fenofibraat (Lipanthyl®): de dosis moet gehalveerd worden bij CNI stadium 2, nog eens verder gehalveerd bij CNI stadium 3, en het mag niet gegeven worden bij CNI stadium 4 en 5.

*Ciprofibaat (Hyperlipen®): de dosis moet gehalveerd worden bij GFR tussen 30 en 80 ml/min (dus 50 mg/dag). Bij GFR minder dan 30 ml/min is het gebruik gecontra-indiceerd.

*Bezafibraat (Cedur®): de dosis moet bij GFR tussen 40 en 60 verminderd worden tot 2 x 200 mg/dag, bij GFR tussen 15 en 40 ml/min naar 200 mg/dag, en bij GFR lager dan 15 ml/min is het gebruik gecontra-indiceerd.

*Gemfibrozil: De dosis moet niet aangepast worden aan de nierfunctie (niet meer verkrijgbaar in België).

2.3.4. Ezetemibe

18. Ezetimibe (Ezetrol®) zorgt voor een extra daling van het LDL-cholesterol wanneer toegediend in combinatie met een statine. Eén trial waarin men ezetimibe 10 mg in combinatie met simvastatine 20 mg gaf aan patiënten met CNI stadium III tot V gaf geen toename van de neveneffecten gezien onder simvastatine alleen. Er dient dus geen dosisaanpassing bij CNI te gebeuren. Totnogtoe werd echter niet aangetoond dat Ezetimibe het aantal cardiovasculaire events kan verminderen, noch in de algemene populatie, noch bij patiënten met CNI in het bijzonder. Mogelijk brengt de SHARP-trial hierin verandering.

3. Dyslipidemie bij nefrotisch syndroom

19. Een nefrotisch syndroom wordt gedefinieerd als proteïnurie hoger dan 3 g/dag, oedemen en hypoproteïnemie en hyperlipidemie.
20. Bij patiënten met een chronisch nefrotisch syndroom wordt een gestegen incidentie aangetoond van myocardinfarct en coronair overlijden. Grote preventiestudies zoals in de algemene populatie zijn er bij patiënten met nefrotisch syndroom niet gebeurd. Het lijkt echter zeer aannemelijk dat hypolipemiërende therapie ook in deze patiëntengroep de atheromateuse complicaties kan voorkomen.
21. Zowat 53% van de patiënten met nefrotisch syndroom heeft een cholesterol > 300 mg%, en 25% zelfs > 400 mg%. Daarnaast is ook hypertriglyceridemie zeer frequent.
22. Qua behandeling zal men in de eerste plaats trachten het nefrotisch syndroom zelf in remissie te brengen, hetzij met een etiologische therapie (vb. corticoïden bij minimal change disease), hetzij met een RAS-blokker. Eens het nefrotisch syndroom in remissie is verdwijnt meestal ook de begeleidende hypercholesterolemie. Los hiervan zal men starten met statines. Dieet heeft meestal weinig effect.

TIP!

Wanneer je een jonge patiënt hebt met een hoog cholesterol gehalte, en zeker wanneer dit niet goed reageert op een behandeling met statines, denk dan steeds aan een onderliggend nefrotisch syndroom.

Bijlage: behandelingsalgoritme stadium V

