

PRACTOPICS-PLUS ON-LINE

Het labo bij CKD

Vrijdag 26 februari 2021

Dienst nefrologie GZA

sprekers: Hilde Smets, Ines Van den bosch, Nele De Clippeleir
moderator : Manu Henckes

PRACTOPICS-PLUS ON-LINE

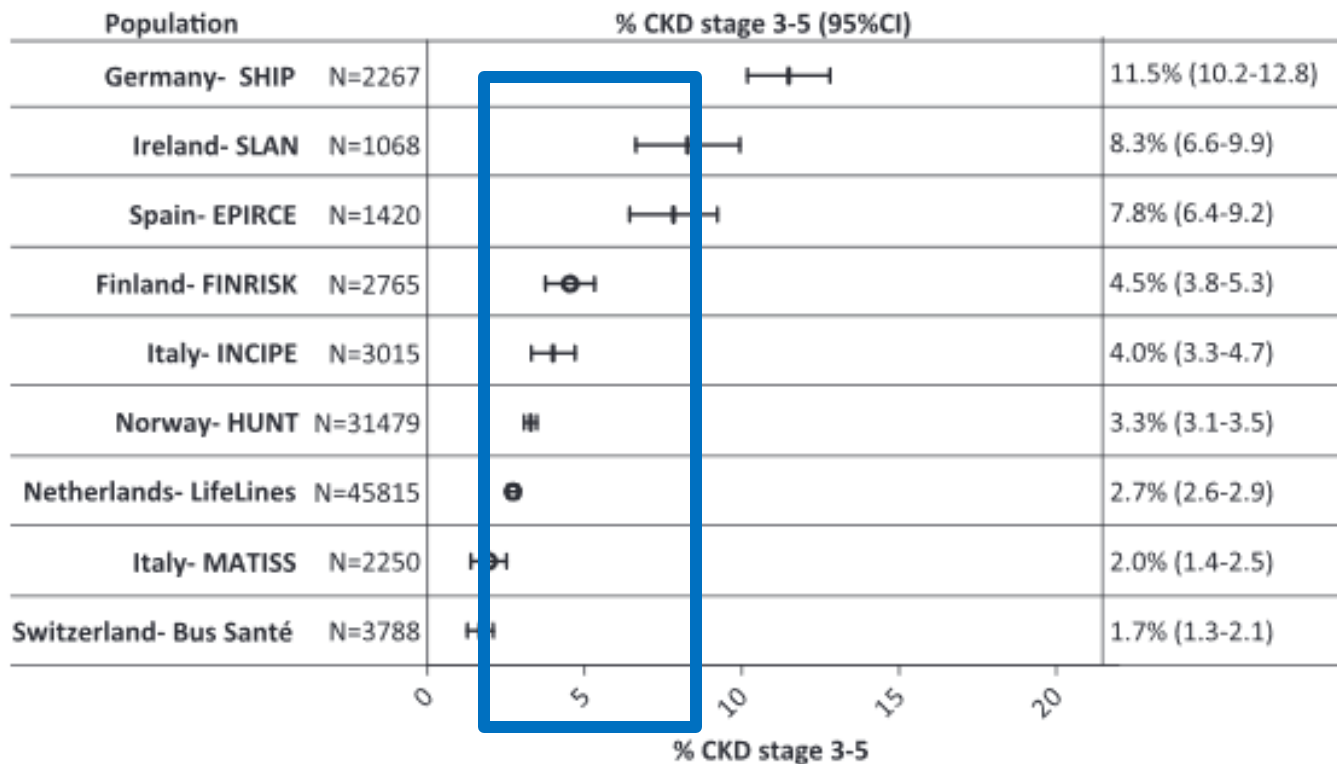
Het labo bij CKD

Vrijdag 26 februari 2021

- 1. Inleiding en casus**
- 2. Urinezuur**
- 3. Bicarbonaat (Metabole acidose)**
- 4. Kalium**
- 5. Panelgesprek (Q/A)**

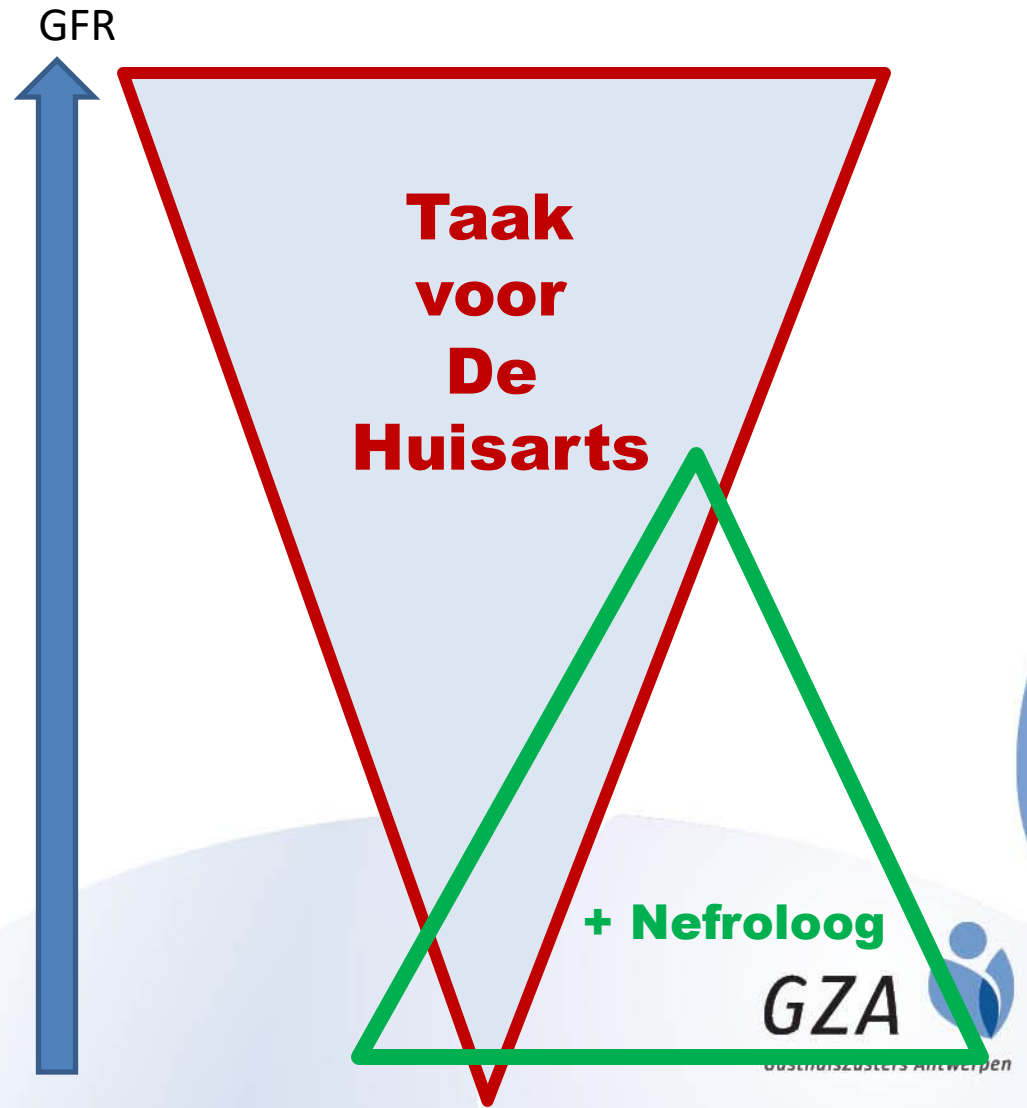
Prevalentie van CKD 3-5 in de bevolking 45 – 74 j

A





Opvolging van CKD



Labo opvolging bij CKD

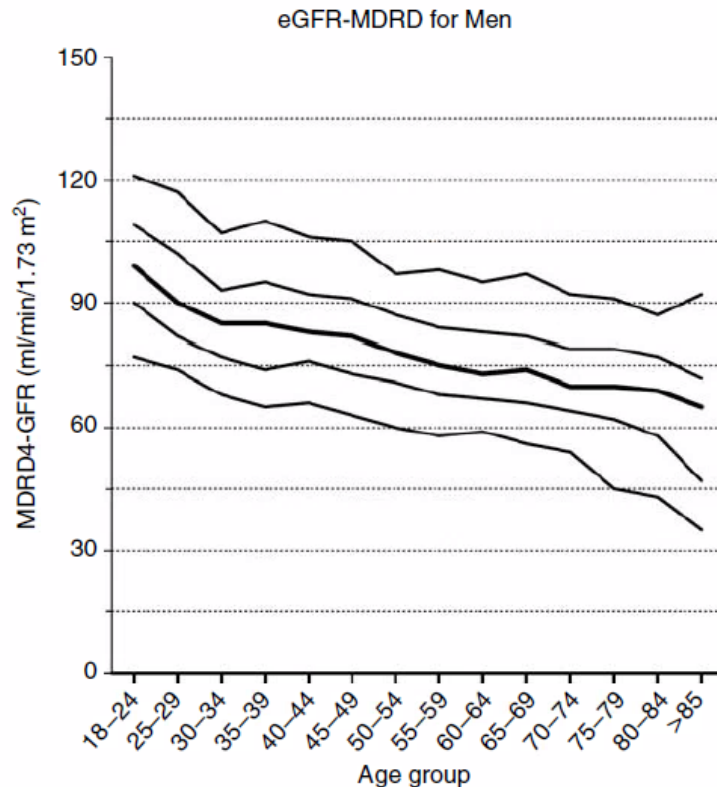


Figure 1 | Reference values of estimated GFR for non-diseased Caucasian males. Median values and 5, 25, 75, and 95 percentiles are shown for persons grouped in 5 years age classes.

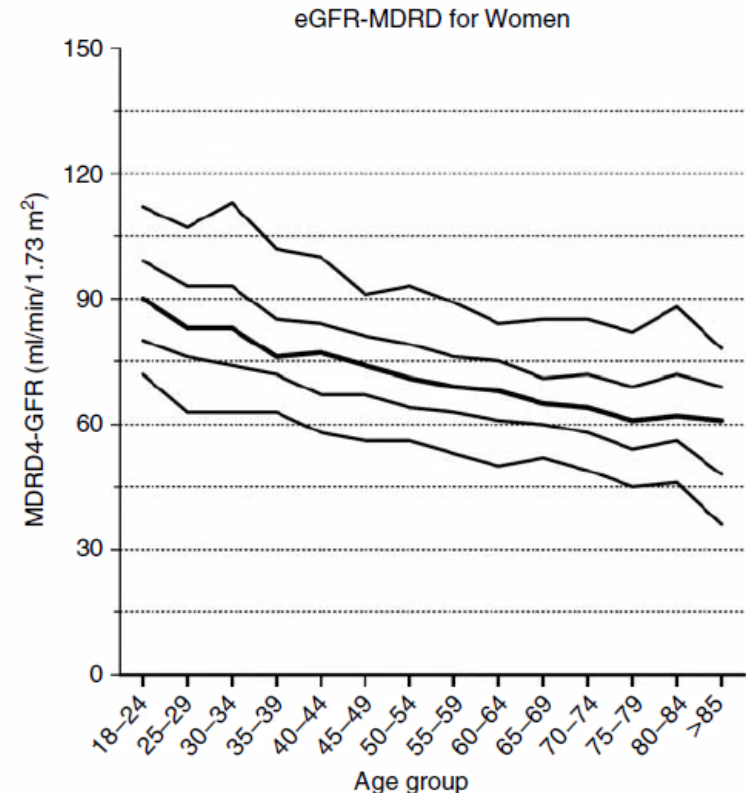


Figure 2 | Reference values of estimated GFR for non-diseased Caucasian females. Median values and 5, 25, 75, and 95 percentiles are shown for persons grouped in 5 years age classes.

Chronic kidney disease classification based upon glomerular filtration rate and albuminuria

GFR stages	GFR (mL/min/1.73 m ²)	Terms
G1	≥90	Normal or high
G2	60 to 89	Mildly decreased
G3a	45 to 59	Mildly to moderately decreased
G3b	30 to 44	Moderately to severely decreased
G4	15 to 29	Severely decreased
G5	<15	Kidney failure (add D if treated by dialysis)
Albuminuria stages	AER (mg/day)	Terms
A1	<30	Normal to mildly increased (may be subdivided for risk prediction)
A2	30 to 300	Moderately increased
A3	>300	Severely increased (may be subdivided into nephrotic and nonnephrotic for differential diagnosis, management, and risk prediction)

The cause of CKD is also included in the KDIGO revised classification but is not included in this table.

GFR: glomerular filtration rate; AER: albumin excretion rate; CKD: chronic kidney disease; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes.

Data from:

1. KDIGO. Summary of recommendation statements. *Kidney Int* 2013; 3 (Suppl):5.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 1):S1.

Cardiovasculair risico bij CKD ifv eGFR en Albuminurie

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	0.9	1.3	2.3	2.1
eGFR 90-105	Ref	1.5	1.7	3.7
eGFR 75-90	1.0	1.3	1.6	3.7
eGFR 60-75	1.1	1.4	2.0	4.1
eGFR 45-60	1.5	2.2	2.8	4.3
eGFR 30-45	2.2	2.7	3.4	5.2
eGFR 15-30	14	7.9	4.8	8.1

ACR in mg/g

eGFR in ml/min/1.75m²

Ranking of adjusted relative risk

	Rank numbers 1-8
	Rank numbers 9-14
	Rank numbers 15-21
	Rank numbers 22-28

Absolute risk can be computed by multiplying the RRs in each cell by the incidence rate in the reference cell.

All-cause mortality

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	1.1	1.5	2.2	5.0
eGFR 90-105	Ref	1.4	1.5	3.1
eGFR 75-90	1.0	1.3	1.7	2.3
eGFR 60-75	1.0	1.4	1.8	2.7
eGFR 45-60	1.3	1.7	2.2	3.6
eGFR 30-45	1.9	2.3	3.3	4.9
eGFR 15-30	5.3	3.6	4.7	6.6

Acute kidney injury (AKI)

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	Ref	Ref	2.7	8.4
eGFR 90-105	Ref	Ref	2.4	5.8
eGFR 75-90	Ref	Ref	2.5	4.1
eGFR 60-75	Ref	Ref	3.3	6.4
eGFR 45-60	2.2	4.9	6.4	5.9
eGFR 30-45	7.3	10	12	20
eGFR 15-30	17	17	21	29

Cardiovascular mortality

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	0.9	1.3	2.3	2.1
eGFR 90-105	Ref	1.5	1.7	3.7
eGFR 75-90	1.0	1.3	1.6	3.7
eGFR 60-75	1.1	1.4	2.0	4.1
eGFR 45-60	1.5	2.2	2.8	4.3
eGFR 30-45	2.2	2.7	3.4	5.2
eGFR 15-30	14	7.9	4.8	8.1

Kidney failure (ESRD)

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	Ref	Ref	7.8	18
eGFR 90-105	Ref	Ref	11	20
eGFR 75-90	Ref	Ref	3.8	48
eGFR 60-75	Ref	Ref	7.4	67
eGFR 45-60	5.2	22	40	147
eGFR 30-45	56	74	294	763
eGFR 15-30	433	1044	1056	2286

Progressive CKD

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR >105	Ref	Ref	0.4	3.0
eGFR 90-105	Ref	Ref	0.9	3.3
eGFR 75-90	Ref	Ref	1.9	5.0
eGFR 60-75	Ref	Ref	3.2	8.1
eGFR 45-60	3.1	4.0	9.4	57
eGFR 30-45	3.0	19	15	22
eGFR 15-30	4.0	12	21	7.7



Staging of patients who meet the definition of CKD

				Persistent albuminuria categories description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) description and range	G1	Normal or high	≥90	1 if CKD	1	2
	G2	Mildly decreased	60-89	1 if CKD	1	2
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	1	2	3
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44	2	3	3
	G4	Severely decreased	15-29	3	3	4+
	G5	Kidney failure	<15	4+	4+	4+

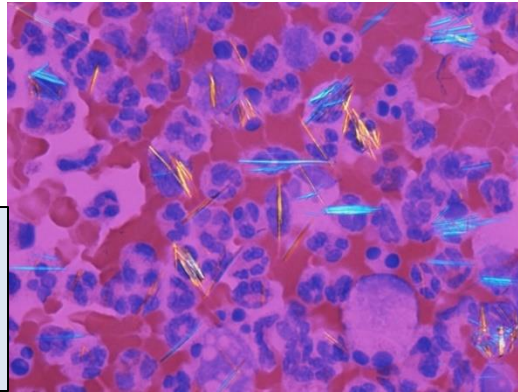
GFR and albuminuria grid to reflect the risk of progression by intensity of coloring (green, yellow, orange, red, deep red). The numbers in the boxes are a guide to the frequency of monitoring (number of times per year).

Reprinted by permission from: Macmillan Publishers Ltd: *Kidney International*. KDIGO. Summary of recommendation statements. *Kidney Int* 2013; 3(Suppl):5. Copyright © 2013.

<http://www.nature.com/ki/index.html>.

Labo opvolging bij CKD

Urinezuur
Hilde



Gestoorde mineralen bij nierfalen



Kalium
Nele



Bicarbonaat
Ines

Casus





Casus: antecedenten

- Man, 72 jaar, loodgieter
- 95 kg, 1 m 63; Ex-roker (30 pakjaren)
- Chronisch nierlijden tgv vasculaire nefropathie
- Arteriële hypertensie
- Voorkamerfibrillatie
- 2010: myocardinfarct;
ischemische cardiomyopathie
- Diabetes type II
- Hypercholesterolemie



Casus: anamnese

- In zomer hittegolf: veel gefietst aan zee
- Had bij de rustpauze mosselen met frieten gegeten en een paar pintjes erbij
- ➔ Zeer pijnlijke rode enkel gekregen, lichte koorts, verder niet ziek geweest
- Krijgt van vriend Brufen, nadien arts van wacht aan zee Colchicine 3x 1 mg /dag
- Diarree gekregen en alle pillen gestopt
- Dag later was hij slap op de benen; zakte er volledig door
- naar spoed, ...



Casus: kliniek

- BD: 95 /65; pols 110/'; T: 37,5 °C
- Glycemie 48 mg/dl
- Droge tong, staande huidplooien, CVD nl
- Hart: onregelmatige pols; systolische soufflé
- Soepel abdomen
- geen oedemen
- rode pijnlijke rechter enkel, mag je niet aankomen

Casus: medikatie

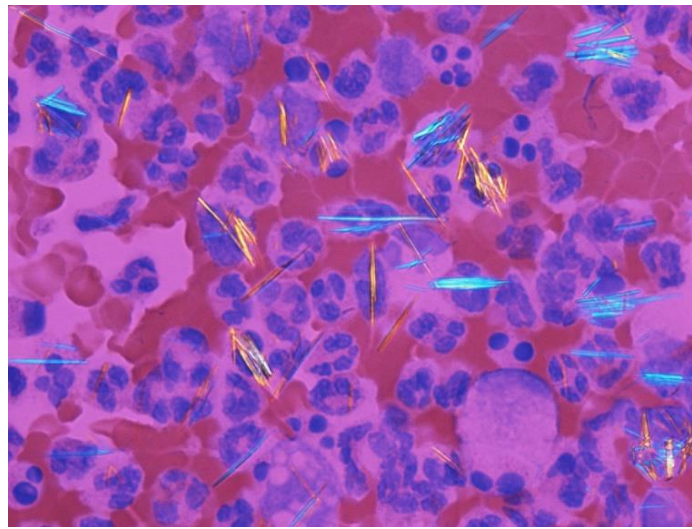


- Co lisinopril 20/12,5 mg
- Natriumbicarbonaat 1 gram
- Marevan 5 mg
- Burinex 5 mg
- Metformine 850 mg 2X
- Aldactone 25 mg
- Selozok 100 mg
- Brufen 800 mg 3X
- Colchicine 1mg 3X



Casus: labo

- Hgb 16 g /dl
- Creat : 3,28 mg/dl
eGFR: 19 ml/min/1,73 m² (>29)
- Bicarbonaat 15 mmol/l
- Kalium 7,3 mmol /l
- Urinezuur 11 mg/dl
- Crp: 30 mg/l
- Hgb A1C 6,8 %



Deel 1: Hilde

Urinezuur

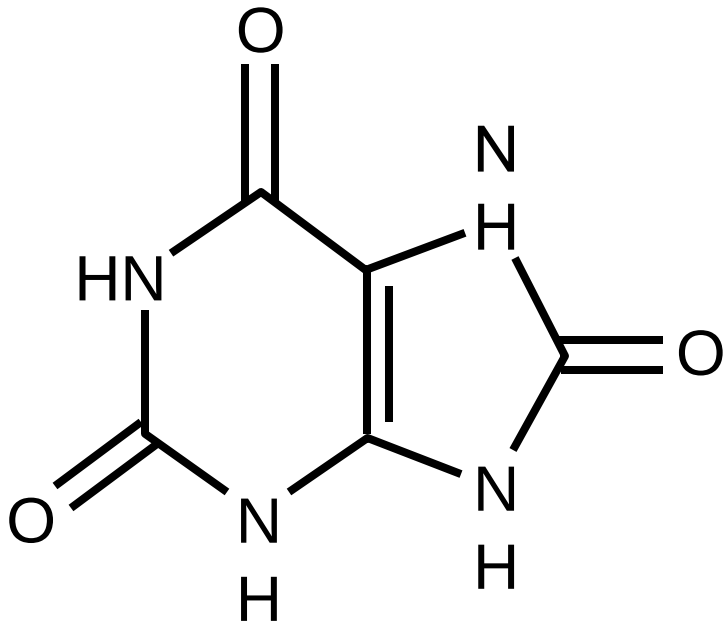
Casus: wat nu?

- Start Brufen
- Start Colchicine
- Start Allopurinol
- Start febuxostat
- Start Brufen + Colchicine
- Start Brufen en allopurinol /febuxostat
- Start Colchicine en Allopurinol/febuxostat
- Start Brufen, Colchicine en Allopurinol/febuxostat
- Start Corticoiden



jicht

urinezuur > uraatkristallen

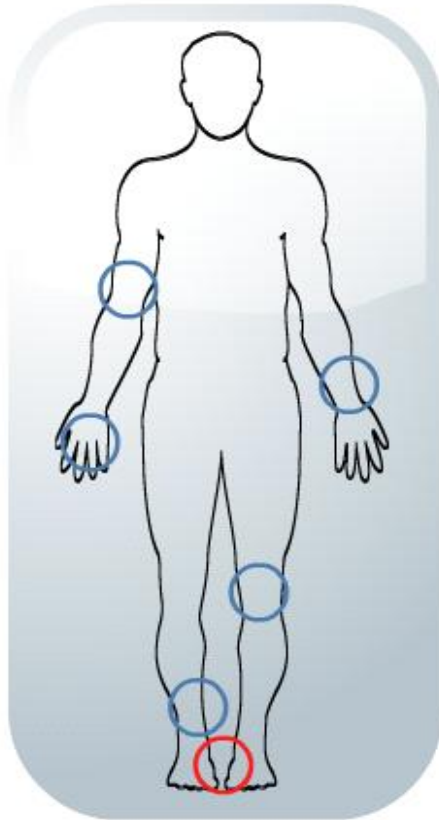


“ ziekte van de koningen “



Antonie van Leeuwenhoek described the microscopic appearance of uric acid crystals in 1679.

Welke gewrichten ?



- **Localisatie:**

- **MTP gewricht hallux** (50-60% van de gevallen)
 - Voet, enkel, knie
 - Pols
 - Vingergewrichten
(bij ouderen en bij patiënten waarbij jicht al lang aanwezig is)
 - Elleboog
- **Pijn in de **schouder/heup** / WZ is (bijna) nooit jicht, zelfs in geval van hyperurikemie**

Poly-articulaire jicht is mogelijk bij patiënten met een ernstige vorm van jicht of bij alcoholisten.

Risicofactoren voor jicht

NIET-BEÏNVLOEDBAAR

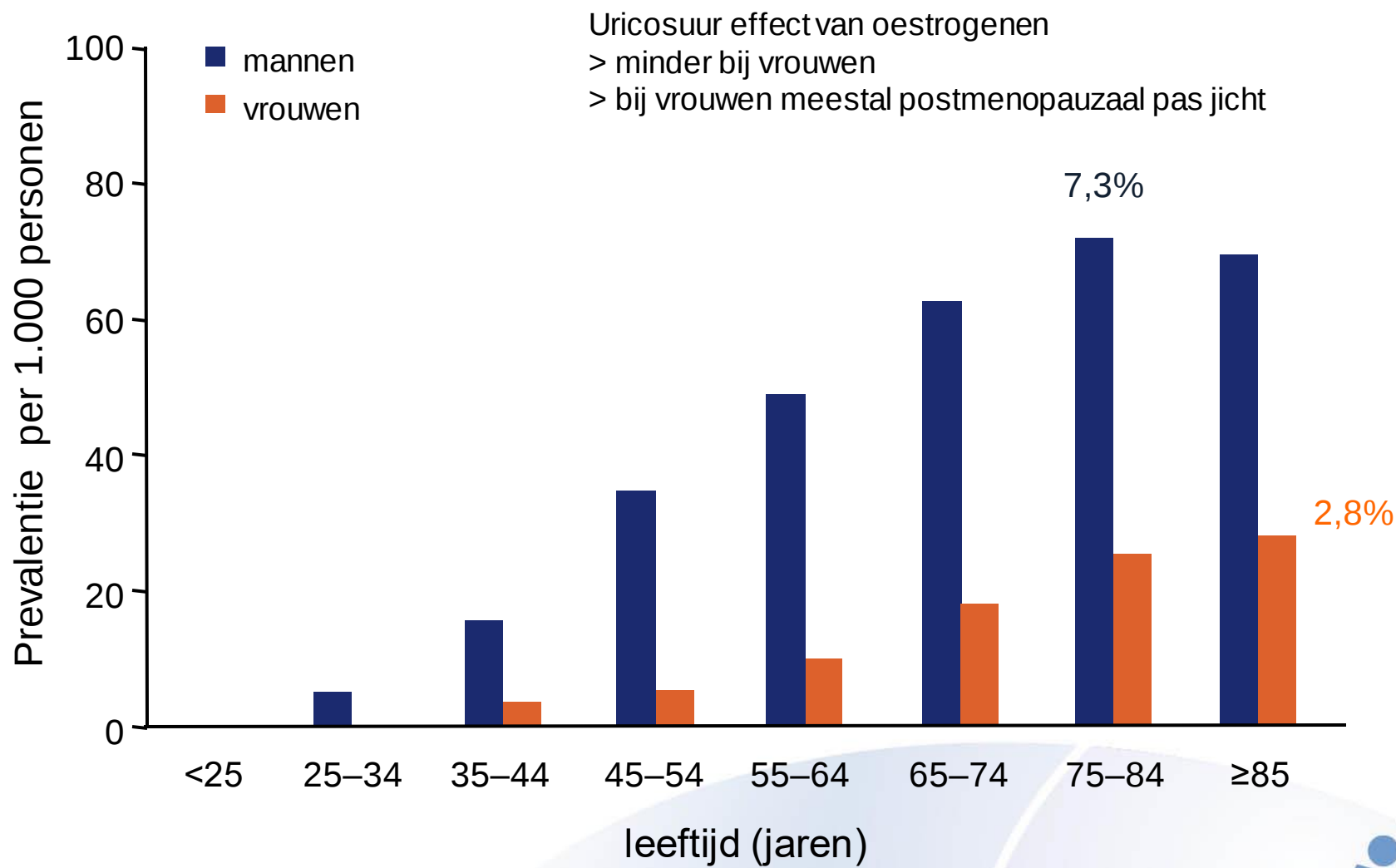
- Leeftijd
- Man
- Ras (afrikanen)
- Genetische factoren

BEÏNVLOEDBAAR

- Hyperuricemie
- Purinerijk dieet en alcohol
- Obesitas
- Bepaalde geneesmiddelen

- Chronisch nierlijden

Jicht en leeftijd/geslacht



Risicofactoren voor jicht

NIET-BEÏNVLOEDBAAR

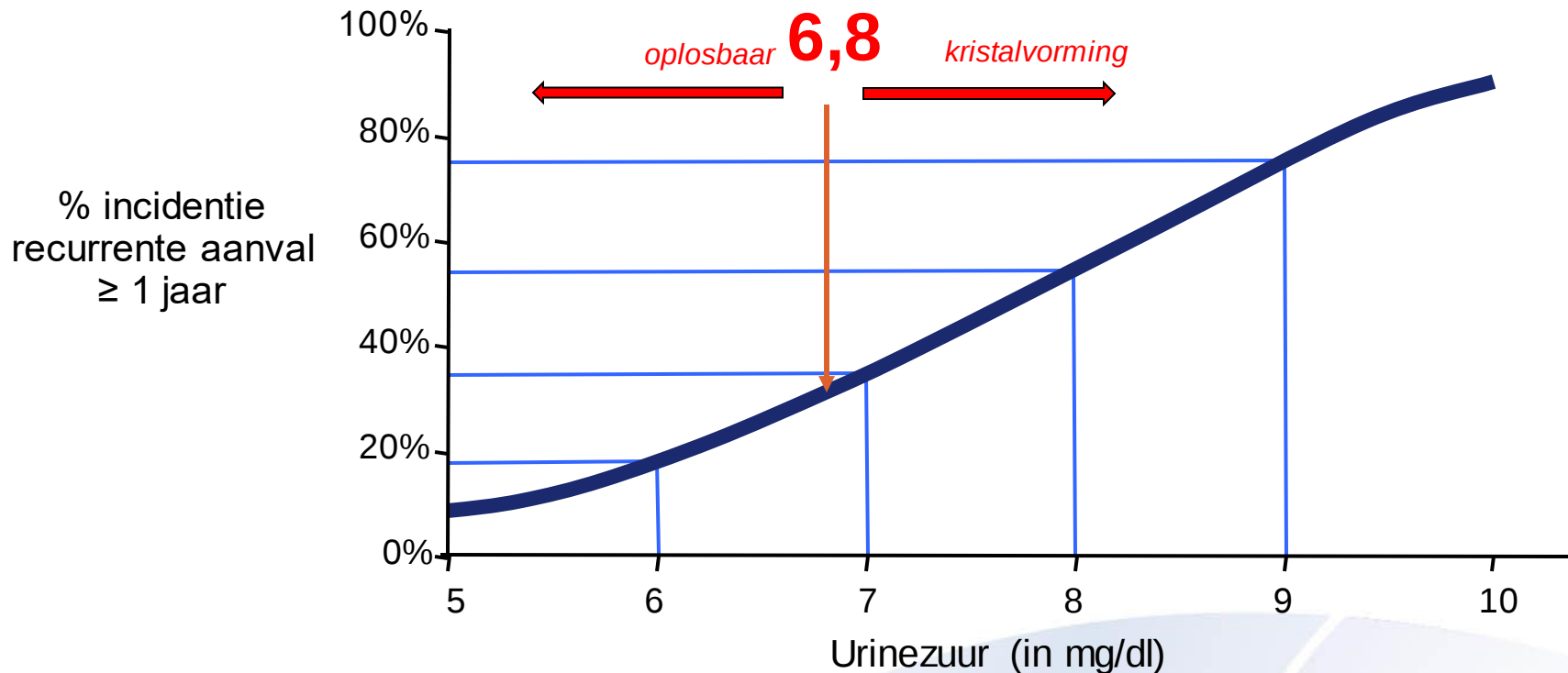
- Leeftijd
- Man *
- Ras (afrikanen)
- Genetische factoren

BEÏNVLOEDBAAR

- Hyperuricemie
- Purinerijk dieet en alcohol
- Obesitas
- Bepaalde geneesmiddelen

- Chronisch nierlijden

Hoog urinezuur =belangrijkste risicofactor =meer dan 6,8 mg/dl



6,8 = grens oplosbaarheid urinezuur bij nl pH en 37°

HOOG URINEZUUR

1. Te hoge productie bv tumorbehandeling
2. Te hoge inname: voeding



HOOG URINEZUUR

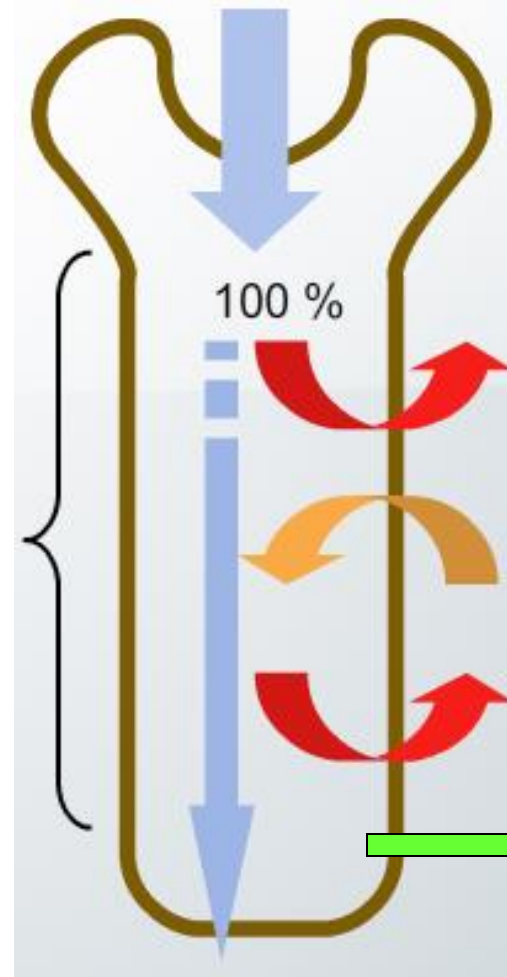
urinezuur

3. Gebrekkige eliminatie

- Nierlijden
- Medicatie:
 - Bv. Diuretica
 - Bv. Aspirine

Glomerulus

Tubulus



BLOED

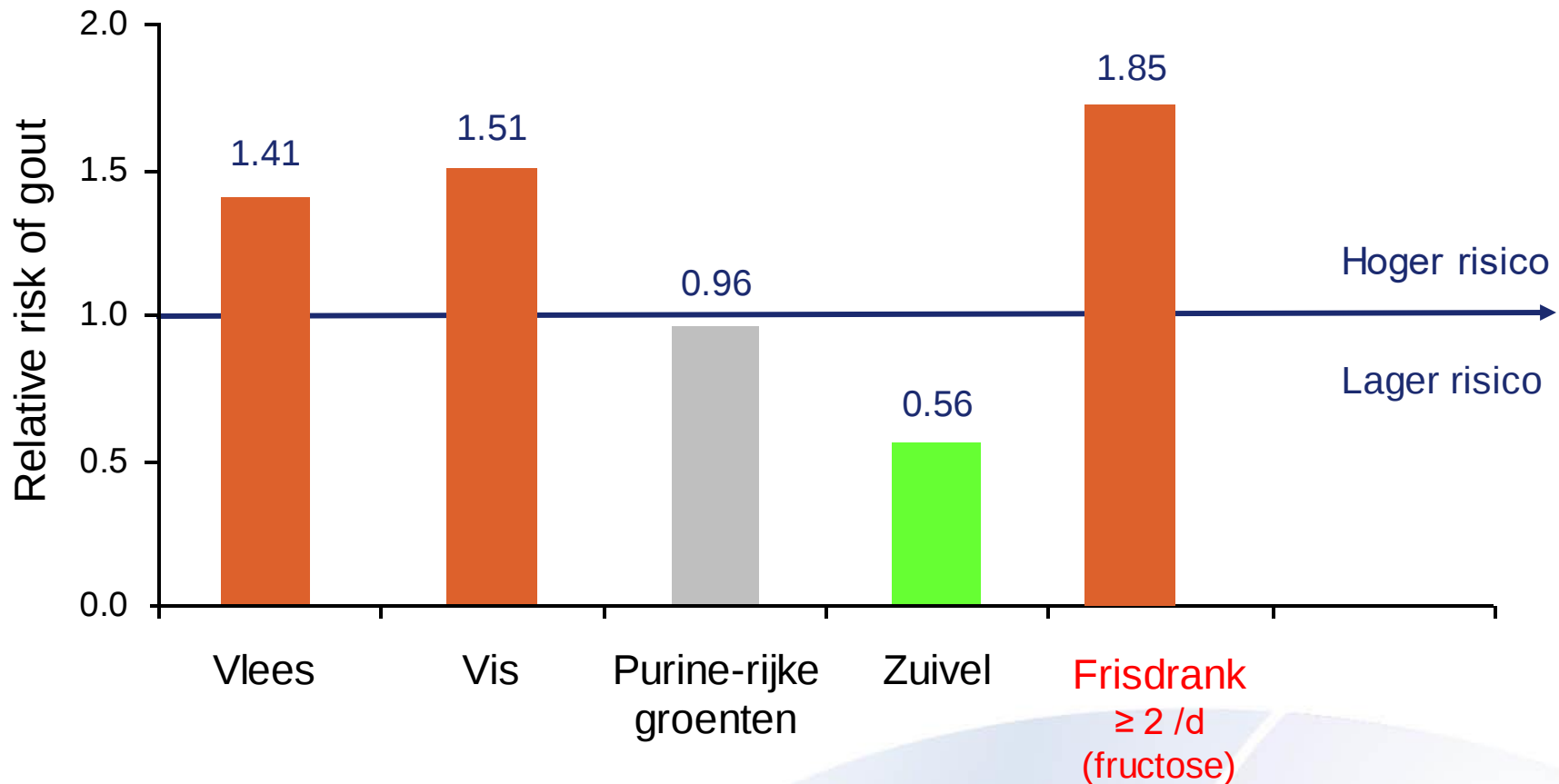
reabsorptie
urinezuur ~ 90%

Eliminatie urinezuur ~10%

Diuretica
Aspirine

Beïnvloedbare factoren : purinerijke voeding

relatief risico op jicht aanval

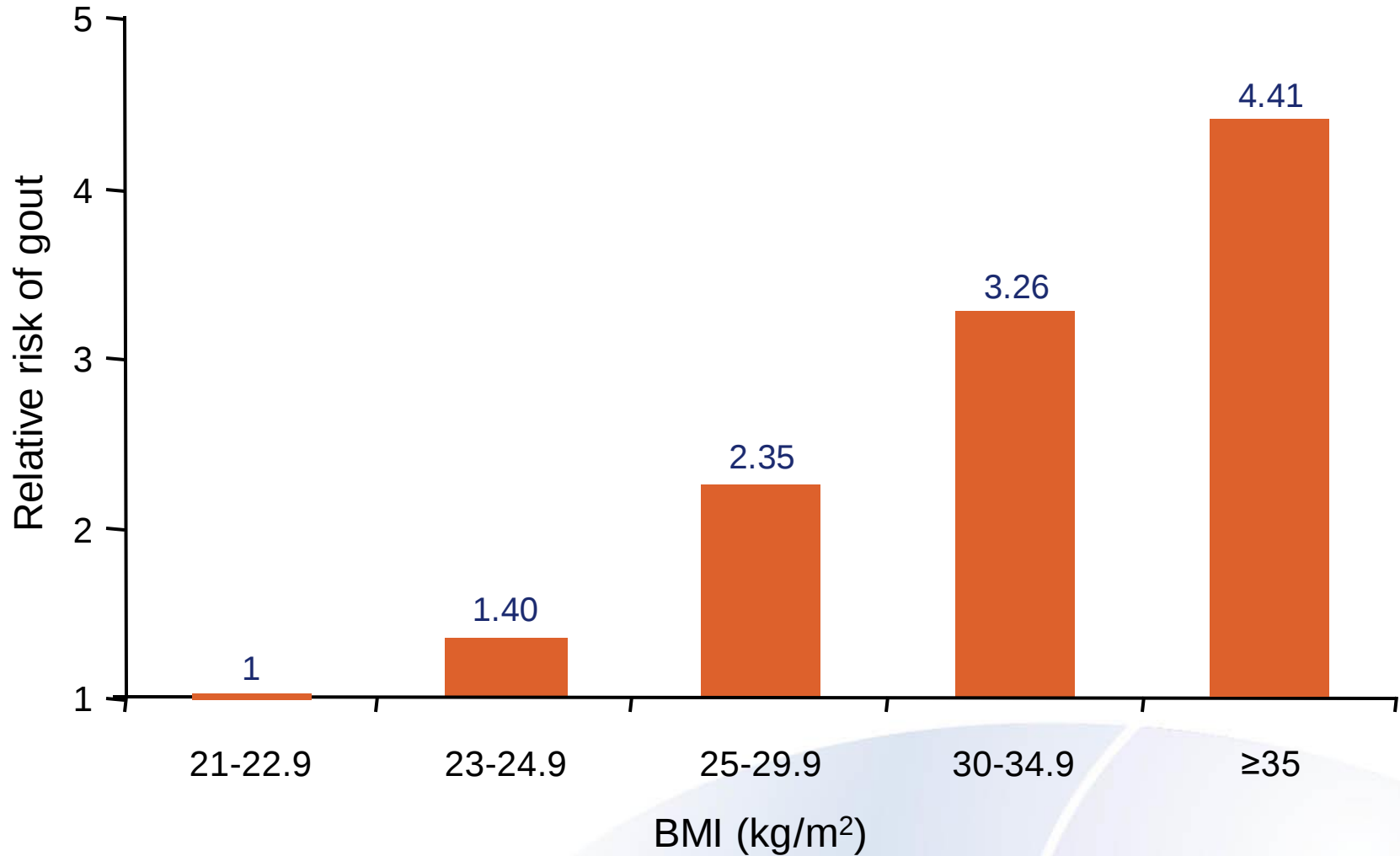


Voeding en effect op urinezuur

	Urinezuur	opm
Purine rijk	+ 1- 2 mg/dl	
Totale eiwit inname	=	
Zuivel	↓↓	(uricosure proteïnes)
Bier	↑↑↑	(alcohol + proteïnes)
Likeur	↑↑	
Wijn met mate	=	
Hypocalorische maaltijd	↓	
Koffie	↓	
Hoge dosis vit C	↓	(uricosuur)

Purine-arm dieet: slechts beperkt effect
(max 10-15% reductie urinezuur) > MEDICATIE

Beïnvloedbare factoren : obesitas/metabool sy



Allicht door verhoogde productie
en verminderde excretie

Beïnvloedbare factoren : ethyl

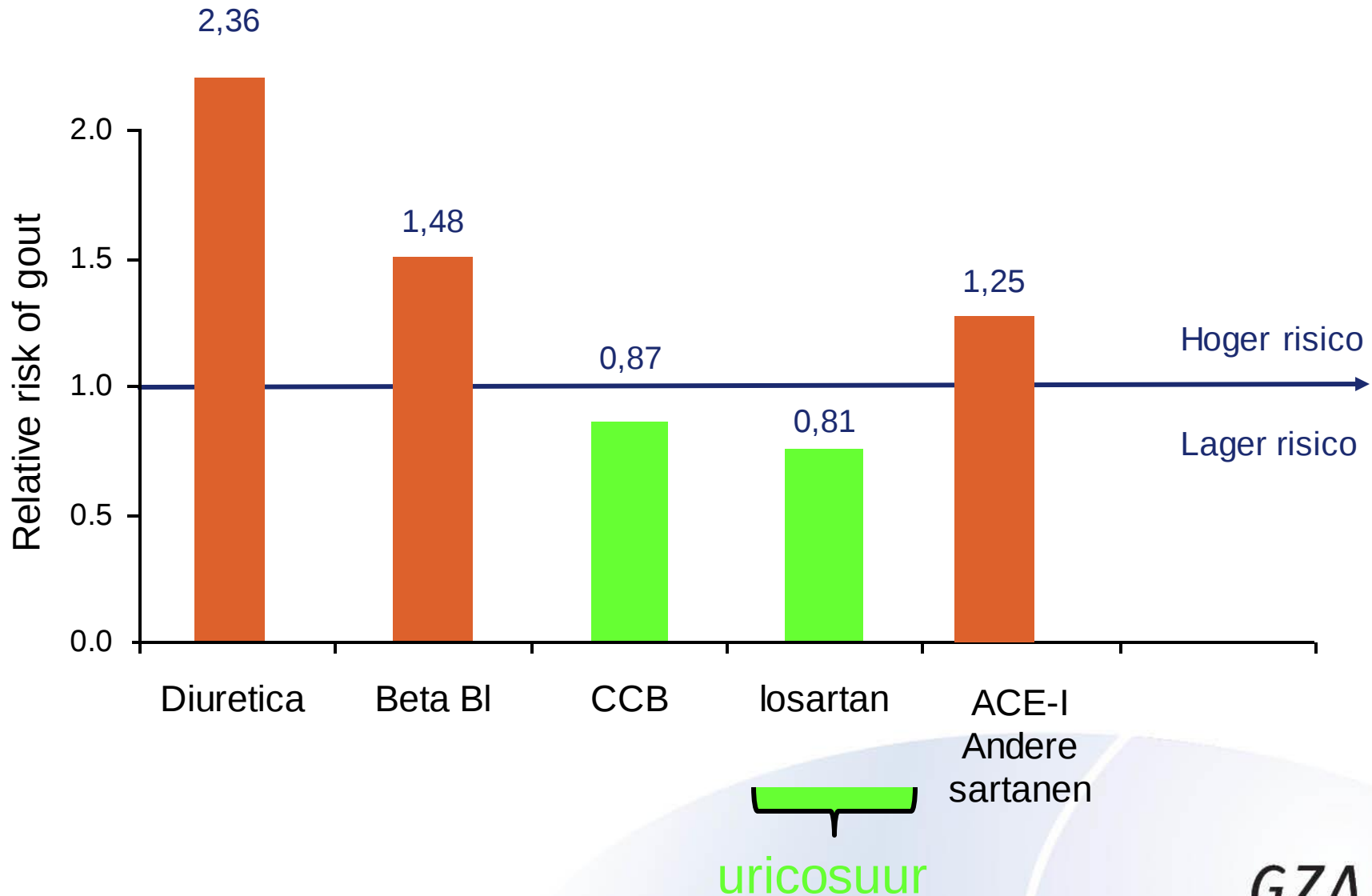


Beïnvloedbare factoren:

belangrijkste geneesmiddelen geassocieerd met jicht

- Diuretica, vooral thiazide
- Ciclosporine en andere cytotoxische / cytostatische geneesmiddelen

Associatie anti hypertensiva en jicht



Risicofactoren voor jicht in onze casus

NIET-BEÏNVLOEDBAAR

- Leeftijd
- Man
- Ras (afrikanen)
- Genetische factoren

BEÏNVLOEDBAAR

- Hyperurikemie
 - Purinerijk dieet en alcohol
 - Obesitas
 - Bepaalde geneesmiddelen
- Chronisch nierlijden

Casus M 72 ,

Medic:co-lisinopril, burinex, aldactone, selozok, ...

Labo: creat 3 mg/dl , GFR 19 , urinezuur 11 mg/dl

nu acute jichtopstoot

aanpak van jicht

1. Acute aanval

2. Verlagen urinezuur

= lange termijns behandeling

- Voorkomen nieuwe aanval
- Laten verdwijnen tophi
- Voorkomen schade gewricht
- Cardiovasculair ?

Jicht: acute behandeling

- Vooral stop ethyl, (dieet)
- Thiazide: stop of afbouw zeker zin
- Acute behandeling:
 - Colchicine 2 x 0,5mg
 - Nierinsufficiëntie: geen NSAID
 - (Ev medrol 16 mg)

Colchicine

- Diagnostisch argument
- Geen effect op urinezuur spiegel
- niet onschuldig !
 - Zz rabdomyolyse, beenmersuppressie

Jicht: lange termijnsbehandeling

- Zyloric / Adenuric
- Allopurinol **niet samen met Imuran** geven
pancytopenie
- Allopurinol niet in acute fase > eerst “afkoelen”

Wanneer starten ?

Na de 1ste aanval

Te overwegen:

- Comorbiditeit
- Complicaties
- Nierfunctie/stenen

Na een tweede aanval binnen het jaar
en/of
nierinsufficiëntie of nierstenen
en/of
tophi

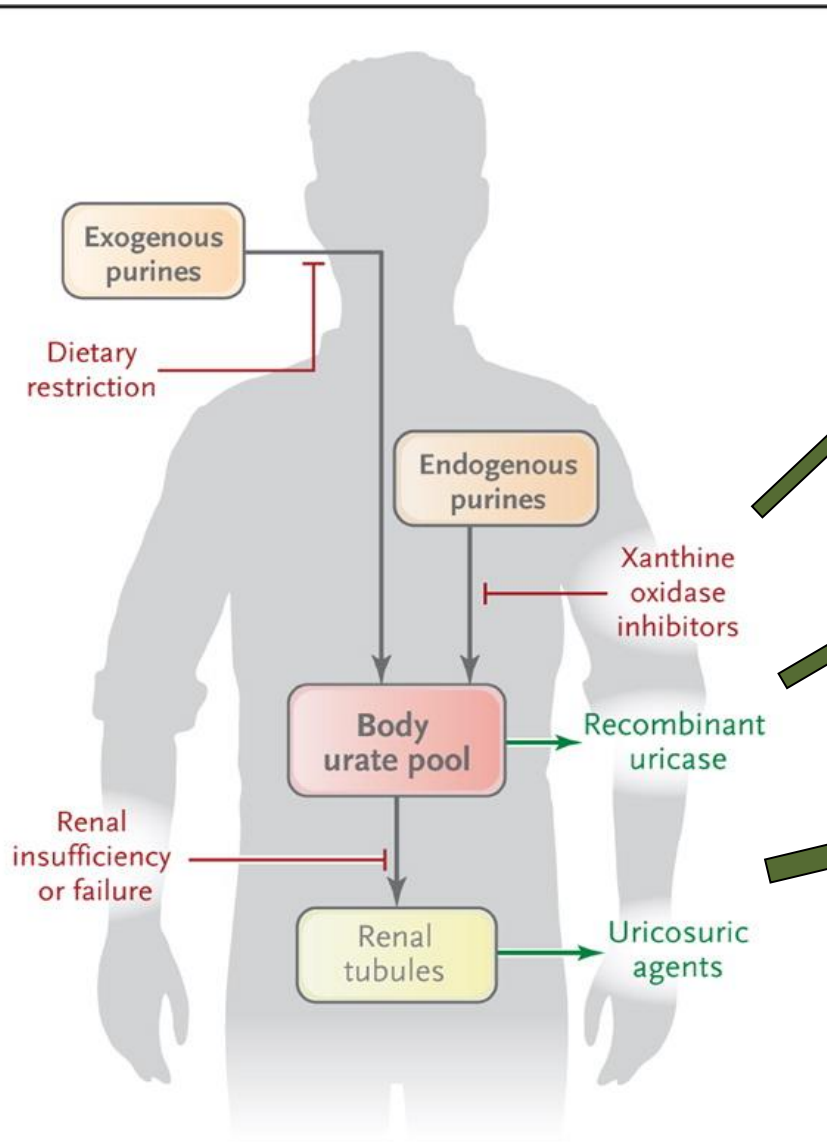
=> Toch aanbeveling tot
urinezuurverlagende therapie

De baten / risico balans

De wens van de patiënt

Pas 2-4 weken na opklaren opstoot starten !

Verlagen urinezuur: uricostatica en uricosurica



Allopurinol
Febuxostat

Fasturtec®: bij tumorlysis

Probenecid magistraal
Interacties !
Niet effectief GFR < 60
Niet als lithiase

Allopurinol: hoe opstarten ?

Lage dosis, **geleidelijk** optitreren

Bv allopurinol 100 mg, + 100 mg om de 2-4 w tot UZ < 6 mg/dl

Met profylaxe

- NSAID of **colchicine** 2 x 0,5 mg
- Tot urinezuur onder 6 mg /dl

Belangrijkste neveneffecten

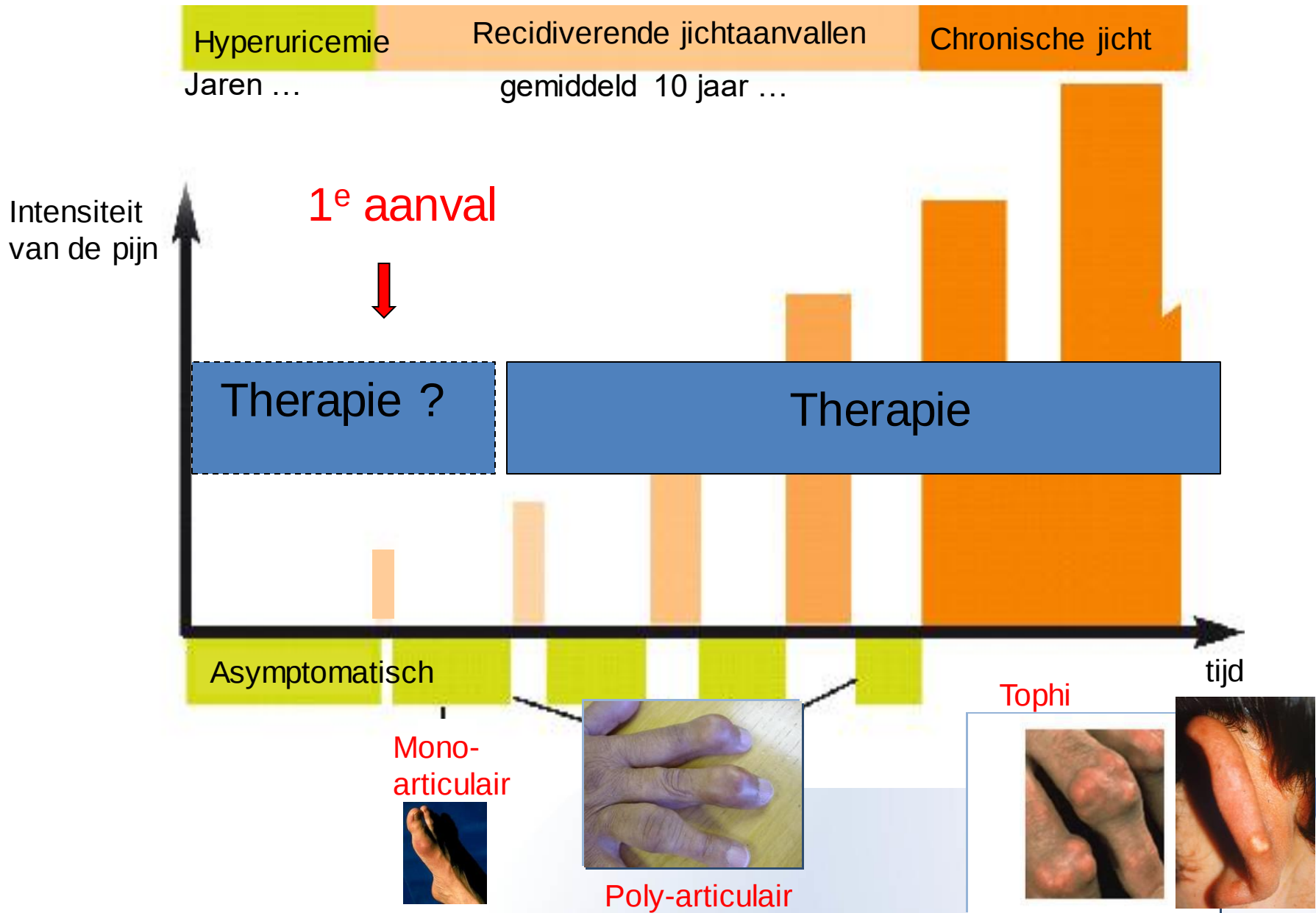
- Milde rash (2%)
- Zeldzaam (0,1%): allergische reactie, potentieel fataal



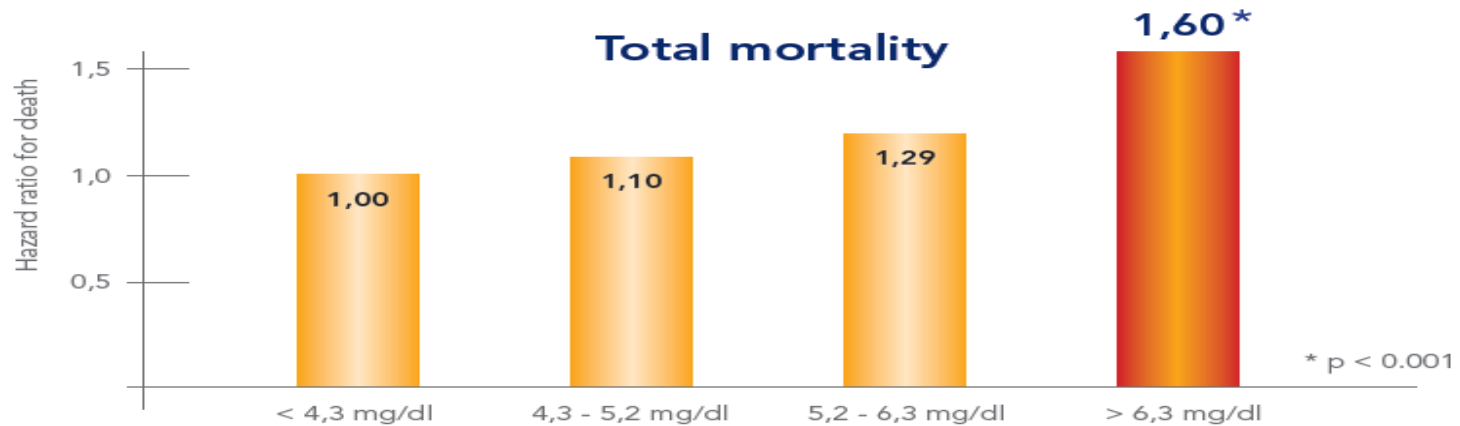
Febuxostat vs Allopurinol

	<u>FEBUXOSTAT</u> a non-purine, selective inhibitor van xanthine oxidase	<u>ALLOPURINOL</u> inhibitor van xanthine oxidase
	Krachtiger Eliminatie lever en nier	Eliminatie vnl via nier Renale accumulatie`
	Geen dosis aanpassing	Dosis aanpassing!
	terugbetalingscriteria	goedkoop

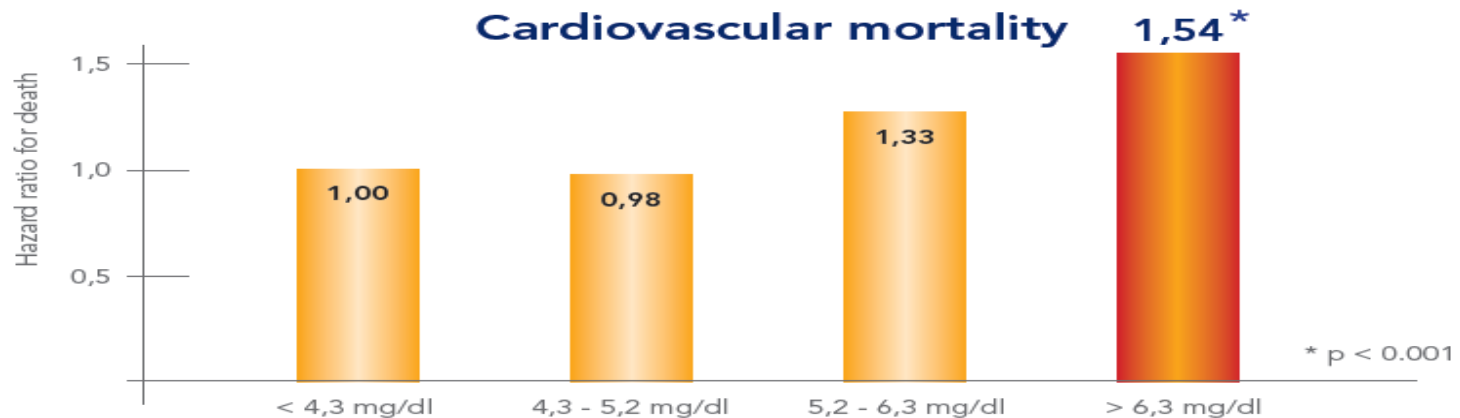
Dé VRAAG: behandelen asymptomatische hyperuricemie ??



Hoger urinezuur is geassocieerd met cardiovasculaire mortaliteit



Adapted from table 3 ⁽¹⁾



Adapted from table 4 ⁽¹⁾



conclusie

Take-Home Message

?

3.1.20: There is insufficient evidence to support or refute the use of agents to lower serum uric acid concentrations in people with CKD and either symptomatic or asymptomatic hyperuricemia in order to delay progression of CKD. (Not Graded)

KDIGO 2012 CKD Guideline

- Increasing evidence for the treatment of symptomatic gout
- No evidence for the treatment of asymptomatic hyperuricemia
- Allopurinol safer than febuxostat

KDIGO CKD Guideline, *Kidney Int. Supplement*; 3: 1-150, 2013

Nephro Update Europe 2019



Q&A

PRACTOPICS-PLUS ON-LINE

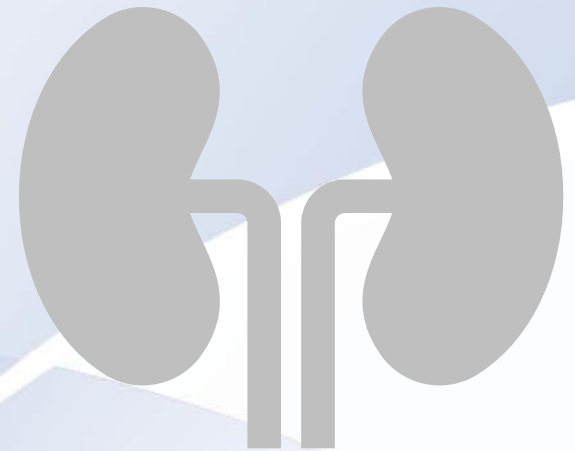
Het labo bij CKD

Vrijdag 26 februari 2021

1. Inleiding en casus
2. Urinezuur
- 3. Bicarbonaat (Metabole acidose)**
- 4. Kalium**
- 5. Panelgesprek (Q/A)**

Dr. Ines Van den bosch

Metabole acidose



Metabole acidose



OPTIMALE CEL-, WEEFSEL EN ORGAANFUNCTIE VEREIST HET BEHOUD VAN DE H^+ ION CONCENTRATIE BINNEN DE FYSIOLOGISCHE RANGE 35-45 NM (PH 7.46-7.35)



= FUNDAMENTELE VERSTORING VAN HET ZUUR-BASE MECHANISME:
NETTO TOENAME VAN H^+ OF VERLIES VAN BICARBONAAT



DE H^+ - EXCRETOIRE CAPACITEIT IS VERMINDERD IN CKD MET VERMINDERDE EGFR

Waarom metabole acidose behandelen?



Progressie chronisch nierlijden afremmen



Vermindering van insulineresistentie

Table 1. Studies of oral bicarbonate supplementation demonstrate slowing of chronic kidney disease progression

Reference	Study population (CKD stage and serum HCO ₃ level)	Key exclusion criteria	Study treatment(s)	Treatment duration	Clinical evidence of treatment effect
[15]	Patients (N=134) with stage 4/5 CKD and serum HCO ₃ >16 to <20 mEq/l	Poorly controlled BP (>150/90 mmHg despite use of four agents); overt congestive heart failure; malignant disease; morbid obesity; cognitive impairment; chronic sepsis	Sodium bicarbonate (1.82±0.80 g/day ^a) or no treatment (standard of care)	2 years	Sodium bicarbonate slowed the rate of GFR decline and progression to end-stage kidney disease
[16**]	Patients (N=207) with stable stage 4/5 CKD and serum HCO ₃ ~16–18 mEq/l	Patients with poorly controlled BP (≥145/85 mmHg), relevant comorbidities (diabetes, heart failure, hepatic disease, digestive diseases), uremic complications (pericarditis, polyneuropathy), or feeding inability (anorexia, nausea)	Very low-protein diet (VLPD; 0.3 g/kg/day, ketoanalogue supplemented) or low-protein diet (LPD; 0.6 g/kg/day)	18 months (3-month LPD run-in; 15-months treatment after randomization)	The VLPD slowed the rate of GFR decline and progression to end-stage kidney disease
[17]	Patients (N=59) with Stage 3/4 CKD because of hypertensive nephropathy and serum HCO ₃ <22 mEq/l	Known primary kidney disease, diabetes, or fasting blood glucose >110 mg/dl, malignancy, chronic infection, clinical evidence of cardiovascular disease, peripheral edema, heart/liver failure or nephrotic syndrome, renal artery stenosis or primary hyperaldosteronism	Sodium citrate (1 mEq/kg bicarbonate equivalent per day) or no treatment (standard of care)	2 years	Sodium citrate slowed the rate of eGFR decline and decreased urine biomarkers of kidney injury (ET-1, NAG, albumin, TGF-β)
[18**]	Patients (N=188) with CKD stage 3/4 and serum bicarbonate <22 mEq/l	Patients with structural or functional anomalies of the gastrointestinal tract; decompensated chronic liver disease; decompensated heart failure; morbid obesity (BMI ≥40 kg/m ²); malignancy; chronic infections; prior bicarbonate therapy for a duration of >2 weeks; receiving immunosuppression therapy	Sodium bicarbonate (2.3 g/day) or no treatment (standard of care)	6 months	Sodium bicarbonate slowed the rate of GFR decline and was associated with preservation of lean body mass and mid-arm muscle circumference
[19]	Patients (N=71) with stage 4 CKD because of hypertensive nephropathy and serum HCO ₃ <22 mEq/l	Known primary kidney disease, diabetes or fasting blood glucose ≥110 mg/dl, malignancy, chronic infection, clinical evidence of cardiovascular disease, peripheral edema, heart/liver failure or nephrotic syndrome, plasma potassium level >4.6 mEq/l; taking or inability to stop taking drugs (other than ACE inhibitors) that limit potassium excretion	Sodium bicarbonate (1 mEq/kg/day) or fruits/vegetables to reduce dietary acid by 50%	1 year	Both sodium bicarbonate and dietary fruits and vegetables decreased urine biomarkers of kidney injury (albumin, NAG, and TGF-β)
[20]	Patients (N=108) with stage 3 CKD because of hypertensive nephropathy and serum HCO ₃ 22–24 mEq/l	Known primary kidney disease, diabetes or fasting blood glucose ≥110 mg/dl, malignancy, chronic infection, clinical evidence of cardiovascular disease, peripheral edema, heart/liver failure or nephrotic syndrome, plasma potassium level >4.6 mEq/l; taking or inability to stop taking drugs (other than ACE inhibitors) that limit potassium excretion	Sodium bicarbonate (0.3 mEq/kg/day), or fruits/vegetables to reduce dietary acid by 50%, or no treatment (standard of care)	3 years	Both sodium bicarbonate and fruits/vegetables slowed the rate of eGFR decline and decreased urine biomarkers of kidney injury (albumin, NAG, angiotensinogen)
[34]	Patients (N=120) with stage 2 CKD because of hypertensive nephropathy and serum HCO ₃ ~26 mEq/l	Known primary kidney disease, diabetes or fasting blood glucose >110 mg/dl, malignancy, chronic infection, clinical evidence of cardiovascular disease, peripheral edema or heart failure, smoking or oral tobacco use	Sodium bicarbonate (0.5 mEq/kg/day) or sodium chloride (0.5 mEq/kg/day) or placebo	5 years	Sodium bicarbonate slowed the rate of eGFR decline and decreased urine biomarkers of kidney injury (ET-1, albumin, NAG)



Clinical evidence that treatment of metabolic acidosis slows the progression of chronic kidney disease

Nimrit Goraya^{a,b} and Donald E. Wesson^{c,d}

Table 3. Mean eGFR (ml/min/1.73 m²) change from baseline over 24-month treatment period comparing sodium citrate and no sodium citrate groups

	Sodium citrate group (N = 30)	No sodium citrate (N = 29)	P value
Baseline ^a	33.02 (8.48) 18–57.6	33.38 (8.39) 19–49	0.8706
Month 6 ^a	32.67 (8.21) 18–56	32.52 (8.33) 18–47	0.9449
Month 30 ^a	29.47 (8.77) 14–52	24.93 (9.74) 10–44	0.0656
Change (month 30–month 6) ^a	–3.2 (1.45) –6 to 0	–7.59 (3.26) –17 to –2	<0.0001
% Change (month 30–month 6) ^a	–10.82% (6.44%) –24 to 0%	–25.72% (13.84%) –53.13 to –4.35%	<0.0001
≥40% decrease eGFR ^b (month 6 to month 30)	0	8 (27.59%)	

eGFR, estimated glomerular filtration rate.

^aValues are mean (SD); minimum to maximum.

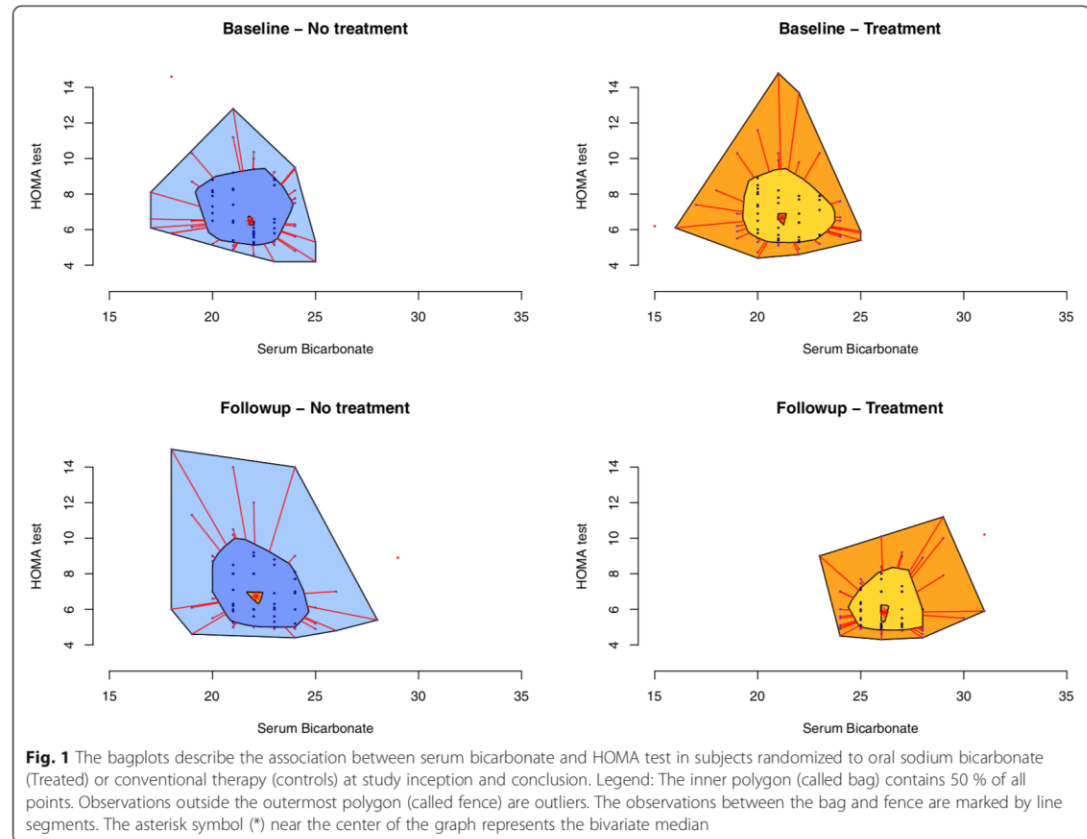
^bValues are number (percentage).

Adapted with permission from [17].



Correction of metabolic acidosis improves insulin resistance in chronic kidney disease

Antonio Bellasi¹, Lucia Di Micco², Domenico Santoro³, Stefania Marzocco⁴, Emanuele De Simone², Mario Cozzolino⁵, Luca Di Lullo⁶, Pasquale Guastaferro⁷, Biagio Di Iorio^{2*} and on behalf of UBI study investigators



Hoe metabole acidose behandelen?

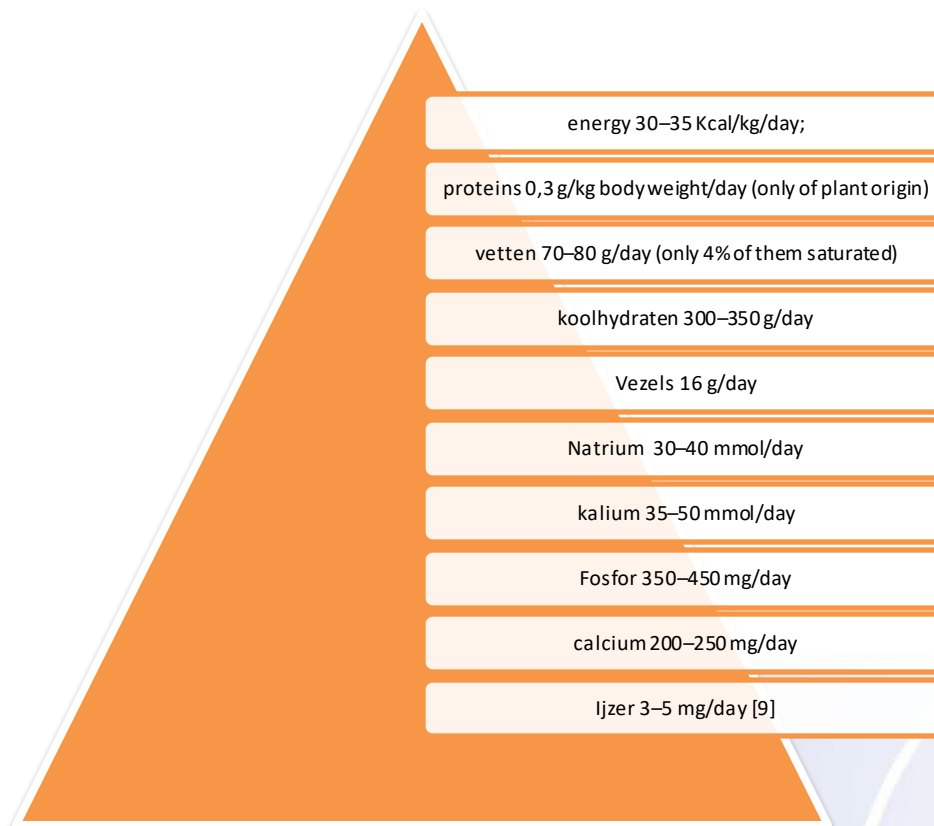
Natriumbicarbonaat

Veverimer?

Vegetarisch dieet met
very-low-proteïne
(0.35 g/kg/dag)

VLPD

Vegetarische therapie (fruit en groenten) met essentiële aminozuren en ketoanalogen van essentiële aminozuren



Veverimer

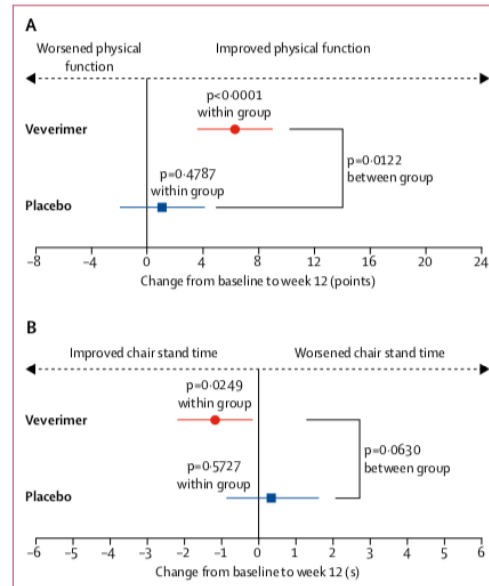


Figure 4: Change in physical functioning

Patients reported how limited they were on the ten items of the physical functioning domain of the Kidney Disease and Quality of Life short-form 36 (KDQOL SF-36) at baseline and at treatment week 12 (panel A; appendix). Data are least-squares mean and 95% CI of the change from baseline to week 12 in total score for each group. Panel B shows the least-squares mean and 95% CI of the change from baseline to week 12 in the time taken to do the repeated chair stand test. Not all patients were able to do the test. Data are presented for patients who did the test at both baseline and week 12. (Veverimer $n=109$; placebo $n=76$).

	Veverimer ($n=124$)	Placebo ($n=93$)
Any	67 (54%)	43 (46%)
Gastrointestinal disorders	21 (17%)	8 (9%)
Diarrhoea	11 (9%)	3 (3%)
Metabolism and nutrition disorders	16 (13%)	8 (9%)
Hyperkalaemia	13 (10%)	6 (6%)
Nervous system disorders	8 (6%)	6 (6%)
Headache	7 (6%)	4 (4%)

Data are the number of patients with adverse events occurring on or after the date of the first dose of veverimer or placebo.

Table 2: Common adverse events (incidence $\geq 5\%$)

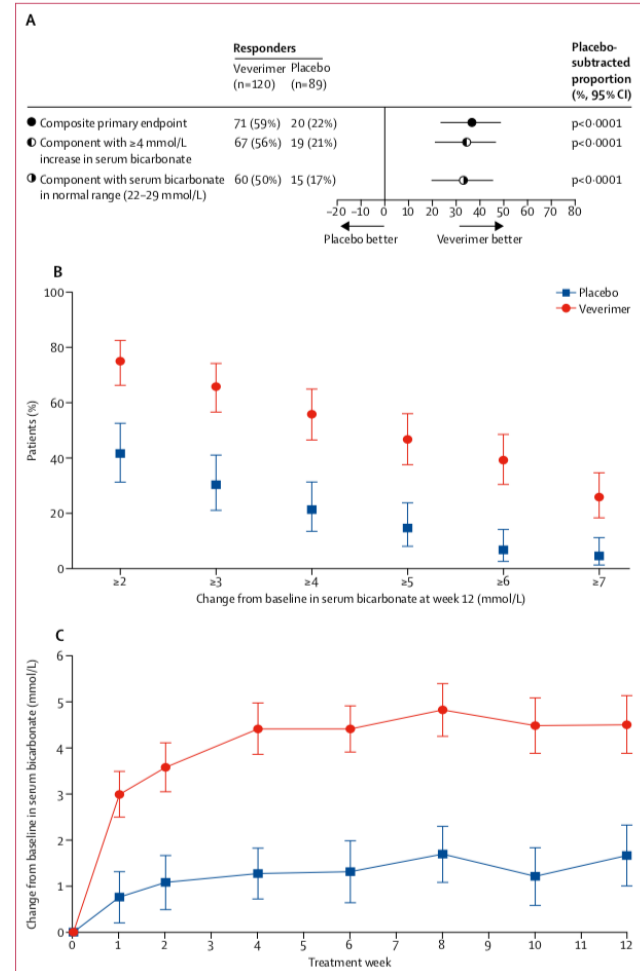


Figure 2: Change in serum bicarbonate

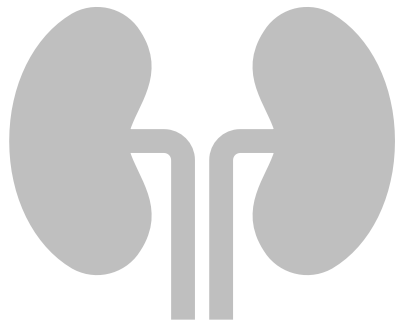
In panel A, the top line shows the composite primary endpoint at treatment week 12. The two lower lines depict each component of the primary endpoint. p values are for the difference in proportions between the veverimer and placebo groups. Panel B shows the percentage (95% CI) of patients in the treatment groups whose serum bicarbonate concentrations increased from baseline to week 12 by pre-specified thresholds. Achieving a ≥ 4 mmol/L increase was a component of the primary endpoint. The baseline bicarbonate concentration (treatment week 0; ie, the mean of the screening 1, screening 2, and baseline day 1 values) was 17.3 mmol/L in both treatment groups (panel C). Values depicted are the least-squares mean (95% CI) changes from baseline in serum bicarbonate (mmol/L).

Casus

62 jaar, vermoedelijk HFrEF en arteriële hypertensie

- HP: jichtopstoot
- Bicarbonaat 15 mmol/l bij eGFR 19 ml/min/1.73m²
 - Natriumbicarbonaat 3x1 g los van de maaltijd: 1 uur voor of 2 uur na de maaltijd
 - Monitoring bloeddruk en vullingsstatus

Referenties



- Goraya N, Wesson D. Clinical evidence that treatment of metabolic acidosis slows the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 May;28(3):267-277.
- Bellasi A, Di Micco L, Santoro D, Marzocco S, De Simone E, Cozzolino M et al. Correction of metabolic acidosis improves insulin resistance in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2016 Oct 22;17(1):158.
- Di Micco L, Di Lullo L, Bellasi A, Di Iorio BR. Very Low Protein Diet for Patients with Chronic Kidney Disease: Recent Insights. *J Clin Med*. 2019 May 20;8(5).
- Wesson DE, Mathur V, Tangri N, Stasiv Y, Parsell D, Li E, Klaerner G, Bushinsky DA. Veverimer versus placebo in patients with metabolic acidosis associated with chronic kidney disease: a multicentre, randomised, double-blind, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Apr 6;393(10179):1417-1427.

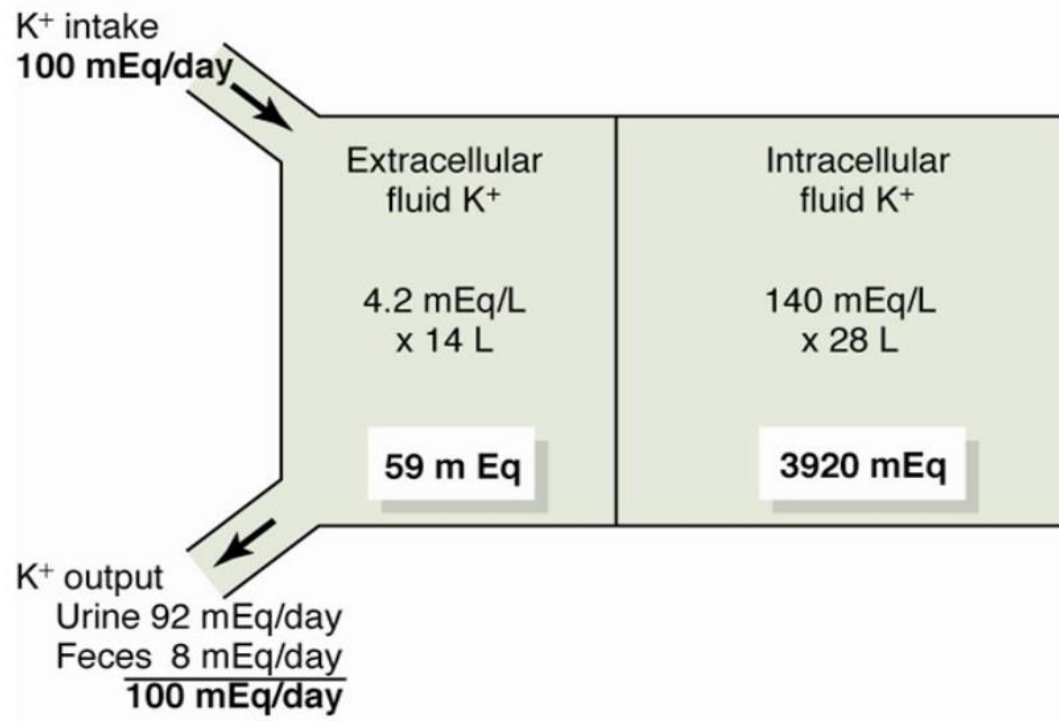


Q&A



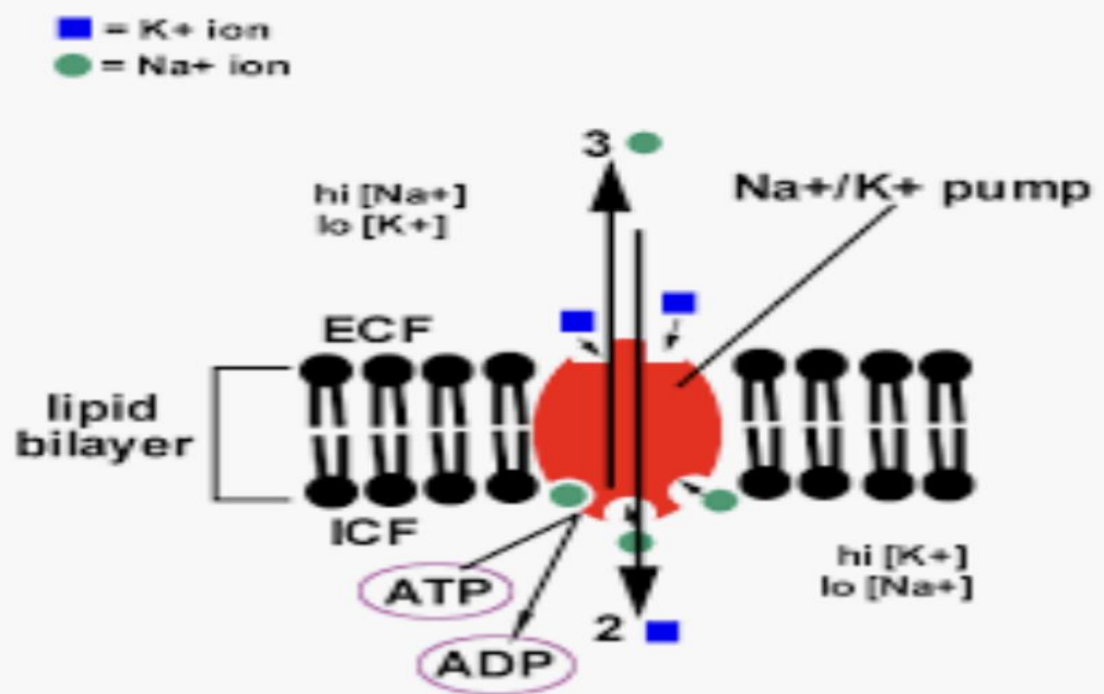
Nele De Clippeleir

- Fysiologie
- Oorzaken
- Behandeling van hyperkaliëmie

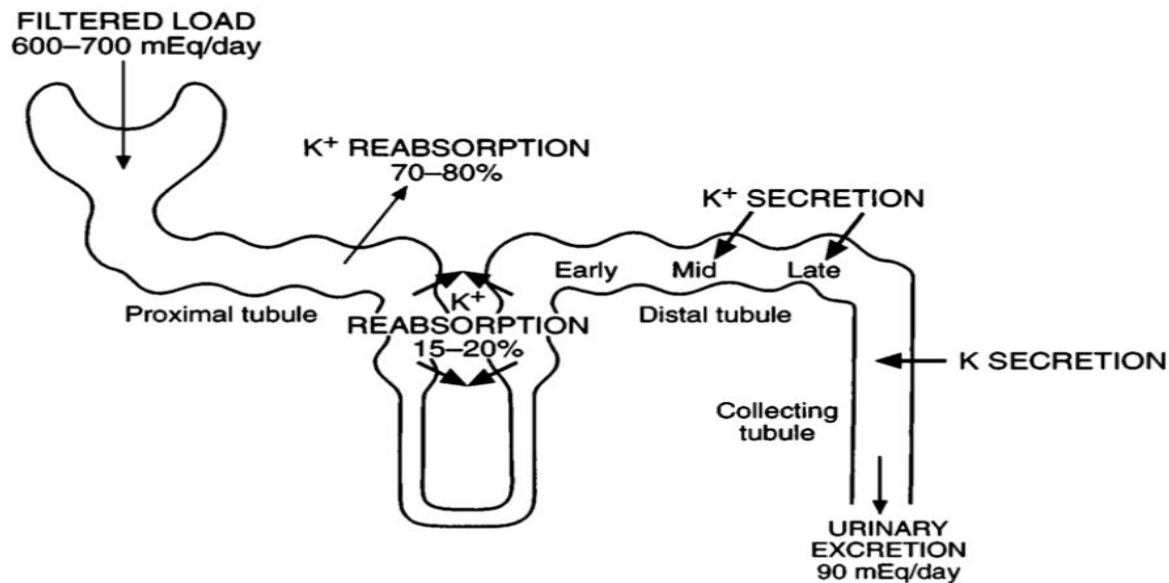


- kalium = 2^e meest overvloedige kation in het lichaam
- in de **spiercellen**, levercellen, rode bloedcellen en beendercellen
- excretie:
 - urine: 1 – 1,5 mmol/kg kalium per dag
 - kleine fractie (8-10 mmol) in de stoelgang

- absorptie via het GI stelsel
- snel verwijdering uit de bloedbaan
- **opname in het intracellulair compartiment**

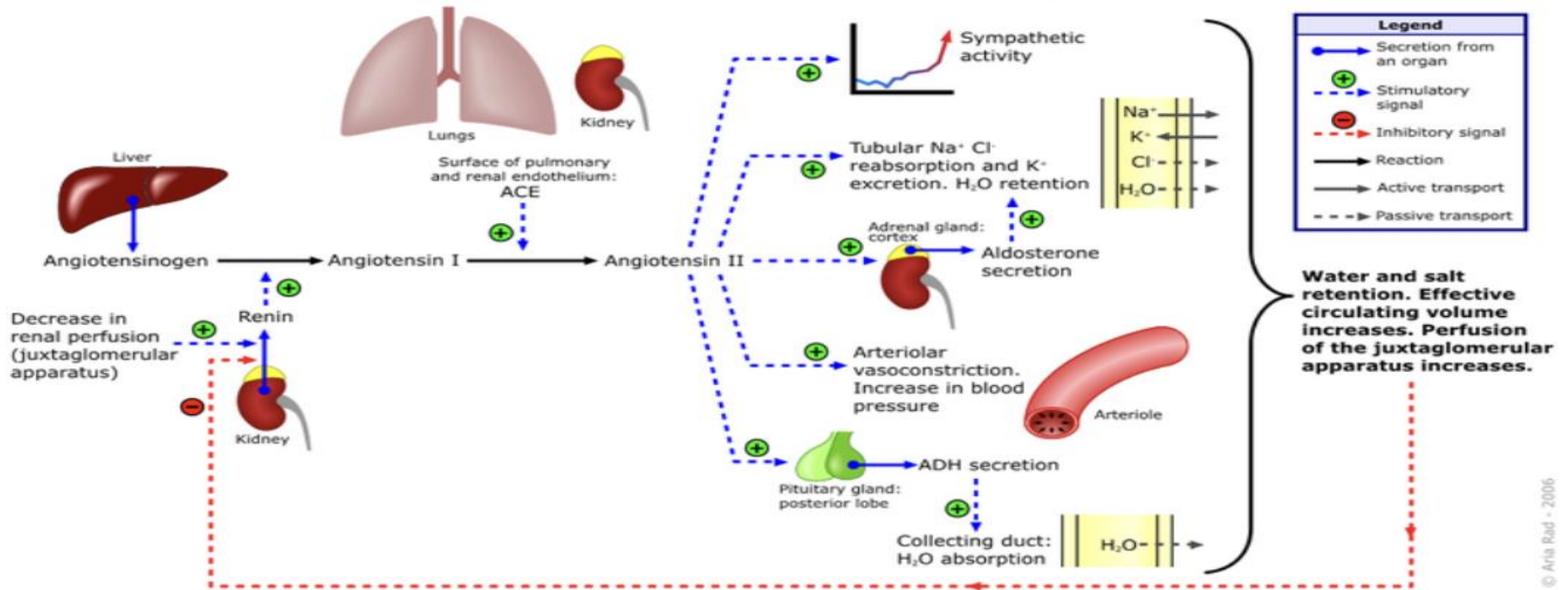


- insuline
- beta2-adrenerge agonisten
- stimuleren het Na⁺/K⁺-ATP-ase in de celmembraan om kalium in de cel te pompen (3:2 ratio)
 - elektrochemische gradiënt
 - celmembraanpotentiaal (zenuwcelgeleiding, spiercontractie, normale celfunctie)



- kaliumbalans in het lichaam wordt geregeld door de nieren
 - vrij gefilterd door de glomerulus (600-700 mmol per dag)
 - reabsorptie in de proximale tubulus (75%), de lis van Henle (15%) en de ductus colligens
 - secretie strikt geregeld door **aldosteron** in de distale tubulus en ductus colligens

Renin-angiotensin-aldosterone system



© Arja Rad - 2006

- aldosteronsecretie:
 - toename in geval van hypovolemie en hyperkaliëmie
 - onderdrukking bij hypokaliëmie zodat de kaliëmie binnen de normale grenzen blijft (3,5 – 5 mmol/L)

- Naast **aldosteron** zijn er **3 andere factoren** belangrijk in de urinaire kalium-excretie:
 - **Urinaire flow in de distale tubulus:**
activeert stretch-gevoelige kalium-kanalen
 - **ADH** (= vasopressine) stimuleert
natriumreabsorptie
 - **↑pH: alkalose**

→ meer kaliumverlies in de urine

Oorzaken van hyperkaliëmie

1. abnormale vrijstelling uit de cellen
2. abnormale distributie tussen de IC en EC ruimte
3. verminderde uitscheiding door de nieren
4. hoge kaliumbelasting

Oorzaken van hyperkaliëmie

- pseudohyperkaliëmie: altijd controle uitvoeren
- mechanisch kaliumlek uit de cellen.
 - ➔ valse hyperkaliëmie (1 – 2 mmol/L stijging)
 - hemolyse door traumatische venapunctie
 - aanleggen van een knelband
 - pompen met de vuist
 - koude temperatuur

Oorzaken van hyperkaliëmie

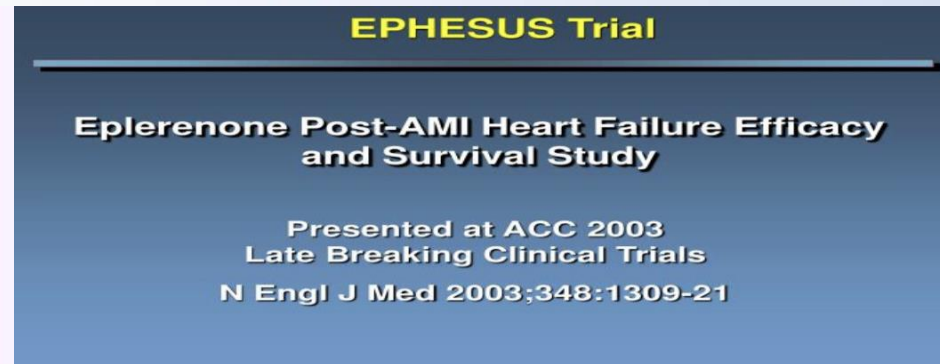
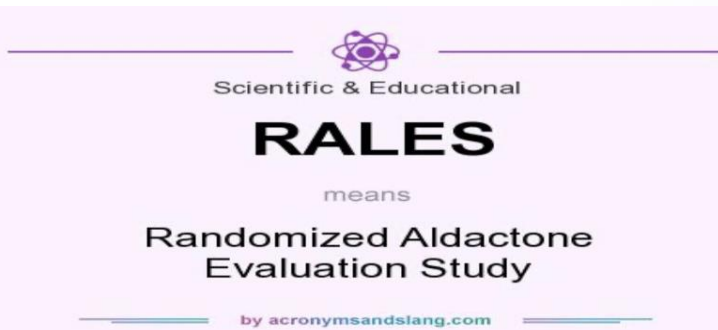
1. Verminderde uitscheiding van kalium via de nieren:

- Chronische nierinsufficiëntie, kaliumrijke voeding bij chronische nierinsufficiëntie
- Hypo-aldosteronisme (ACE-inhibitoren, sartanen, NSAID, cyclosporine, tacrolimus)
- Bijnierschorsinsufficiëntie
- Geneesmiddelen (vooral combinaties van)

Oorzaken van hyperkaliëmie

- Via verminderde renine vrijstelling:
 - **NSAID**
 - **Beta-blokkers**
 - **Cycosporine, tacrolimus**
 - **ACE-inhibitoren, sartanen**
- Via interferentie met het aldosteronmetabolisme:
 - **Heparine en LMW heparines**
- Trimethoprim (in hoge dosis) (door blokkeren van de natriumkanalen)
- Digoxinetoxiciteit (niet bij therapeutische spiegels)
- **Aldosteron receptor blokkers:** kaliumsparende diuretica (spironolactone, eplerenone, amiloride)

Hyperkaliëmie bij gebruik van aldosteron-antagonisten



- publicatie van 2 grote trials **RALES/EPHESUS** begin jaren 2000: **aldosteron-antagonisten (spironolactone, eplerenone)**

15-30% reductie in mortaliteit bij chronisch hartfalen

nieuw tijdperk in de behandeling van hartfalen

- patiënten met ernstige nierinsufficiëntie: geëxcludeerd uit de studies (de populatie met het hoogste risico op hyperkaliëmie)
- Juurlinck et al.: zesvoudige toename in $\dagger$ ten gevolge van hyperkaliëmie bij patiënten met nierinsufficiëntie

Hyperkaliëmie bij gebruik van aldosteron-antagonisten

- Steeds de **eGFR** berekenen bij gebruik van aldosteron-antagonisten, zeker in combinatie met ACE-inhibitoren/sartanen
- **Niet samen met NSAID** toedienen
- Advies verstrekken over **kaliumbeperkt dieet**
- Als eGFR < 60 ml/min: overweeg toevoegen van **lisdiureticum** voor meer kaliumexcretie
- Bij acidose (serumbicarbonaat <21 mmol/L): start **natriumbicarbonaat PO**
- Kaliëmie geregeld controleren

Oorzaken van hyperkaliëmie

1. Verminderde uitscheiding via de nieren

2. Toegenomen vrijstelling uit de cellen

- lactaatacidose
- insulinedeficiëntie (diabetische keto-acidose)
- rhabdomyolyse, zware inspanning, tumorlyse
- massieve hemolyse

Oorzaken van hyperkaliëmie

3. Abnormale distributie van kalium in het lichaam

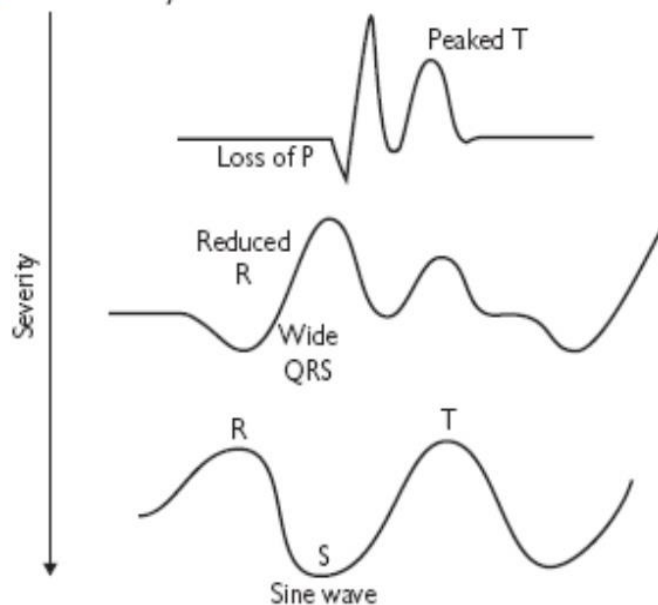
- insulinetekort
- gebruik van beta-blokkers (vooral niet-selectieve)
- metabole of respiratoire acidose
- familiale hyperkaliëmische periodische paralyse

Zeldzame oorzaken van hyperkaliëmie

- **familiale hyperkaliëmische periodische paralyse**
 - Mutatie in gen voor natriumkanal SCN4A
- **type 1 pseudohypo-aldosteronisme**
 - Defect in de mineralocorticoïdreceptor
- **type 2 pseudohypo-aldosteronisme**
 - Mutatie in WNK-1 en WNK-4 gen => defect in Na-Cl cotransporter in de distale tubulus

ECG manifestations of $\uparrow K^+$ are manifold (see Fig. 2.13). $\triangle$ Mild ECG changes can progress to life-threatening disturbances very quickly. All may be exacerbated by coexisting $\downarrow Ca^{2+}$ and acidosis. $\triangle$ A normal ECG does *not* rule out cardiac instability.

- Peaking of T waves ("tenting").
- Flattening and disappearance of P waves.
- Prolonged PR interval (1° heart block).
- Progressive widening of the QRS complex.
 - Deepened S waves and merging of S and T waves.
- Idioventricular rhythm.
- Sine wave pattern.
- VF and asystolic cardiac arrest.



Rising K^+

Symptomen

**Spierkrampen,
spierzwakte, paralyse**

Hartritmestoornissen

* MUSCLE CRAMPS → WEAKNESS → PARALYSIS

* DROWSINESS

* $\downarrow$ BP

* EKG CHANGES

* DYSRHYTHMIAS

* ABDOMINAL
CRAMPING

* DIARRHEA

* OLIGURIA



Behandeling van levensbedreigende hyperkaliëmie

- Toediening van **IV calcium** bij ECG-afwijkingen (cardioprotectie)
- Maatregelen die het serum kalium snel doen dalen door een K-shift naar intracellulair
 - **Insuline en glucose IV**
 - **Natriumbicarbonaat IV**
 - **Inhalatie van beta-2 mimetica (salbutamol)**
 - niet praktisch om buiten het ziekenhuis uit te voeren
 - ze doen het totaal lichaamskalium niet dalen
 - dus bijkomende maatregelen nodig
 - **diuretica, kaliumchelatoren, dialyse**

Chronische behandeling van hyperkaliëmie

- metabole acidose behandelen met natriumbicarbonaat PO
- kaliumexcretie bevorderen via de nieren: lisdiuretica (vooral nuttig bij gelijktijdige volume-overbelasting)
- kaliumexcretie intestinaal bevorderen
- kaliuminname beperken!

Stimulatie van het kaliumverlies via de stoelgang d.m.v. chelatoren

- **Ca- of Na- Kayexalate® Sorbisterit®, polystyreen sulfonaat**
- Werkzaamheid onzeker, geen goede klinische trials
- Werking: uitwisseling van Na^+ of Ca^{2+} voor kalium in de darm
- Meestal slecht verdragen, cementsmaak
- Nevenwerking: obstipatie (Movicol®)
- Matig effect binnen 24-48 u
- Ernstige intestinale toxiciteit: colonulceraties en –necrose, vooral in combinatie met Sorbitol als laxativum

Stimulatie van het kaliumverlies via de stoelgang d.m.v. chelatoren

- **Patiromer – Veltassa®**
- Polymeer, wordt niet geabsorbeerd en bindt kalium intestinaal
- Los van medicatie te nemen (bv. 's avonds laat)
- Weinig bijwerkingen, efficiënt, duur geneesmiddel
- Attest via nefroloog
- Maakt therapie met spironolactone, ACE-i, sartaan soms mogelijk

- **Voorwaarden betreffende de pathologie en de voorwaarden zoals bepaald in punt a) 1 van § 9580000 :**
- ☐ Diabetes mellitus, EN/OF
- ☐ Congestief hartfalen, EN/OF
- ☐ Proteïnurie,
- EN
- ☐ Chronisch nierlijden stadium 3 of 4 met een eGFR tussen 15 en 60 ml/min/1,73m²,
- EN
- ☐ Recidiverende hyperkaliëmie van >5,1 mEq/l sinds de behandeling met een RAAS inhibitor, ondanks een kaliumarm dieet en de correctie van een eventuele metabole acidose,
- EN
- ☐ Onvoldoende effect van het gebruik van lisdiuretica indien klinisch aangewezen,
- EN
- ☐ De klinisch noodzakelijke posologie van de RAAS inhibitor niet kan worden gegeven omwille van recidiverende hyperkaliëmie

Stimulatie van het kaliumverlies via de stoelgang d.m.v. chelatoren

- **Zirkoniumcyclosilicaat – Lokelma®** zakjes van 5g en 10g
- Doet aan selectieve kaliumbinding in uitwisseling voor natrium en waterstof
- Kostprijs: 356,82 € voor 1 maand, tot op heden niet terugbetaald

Verder management

- Doel : preventie van verdere kaliumstijging
 - kaliumbeperkt dieet
 - best onder begeleiding van een diëtist



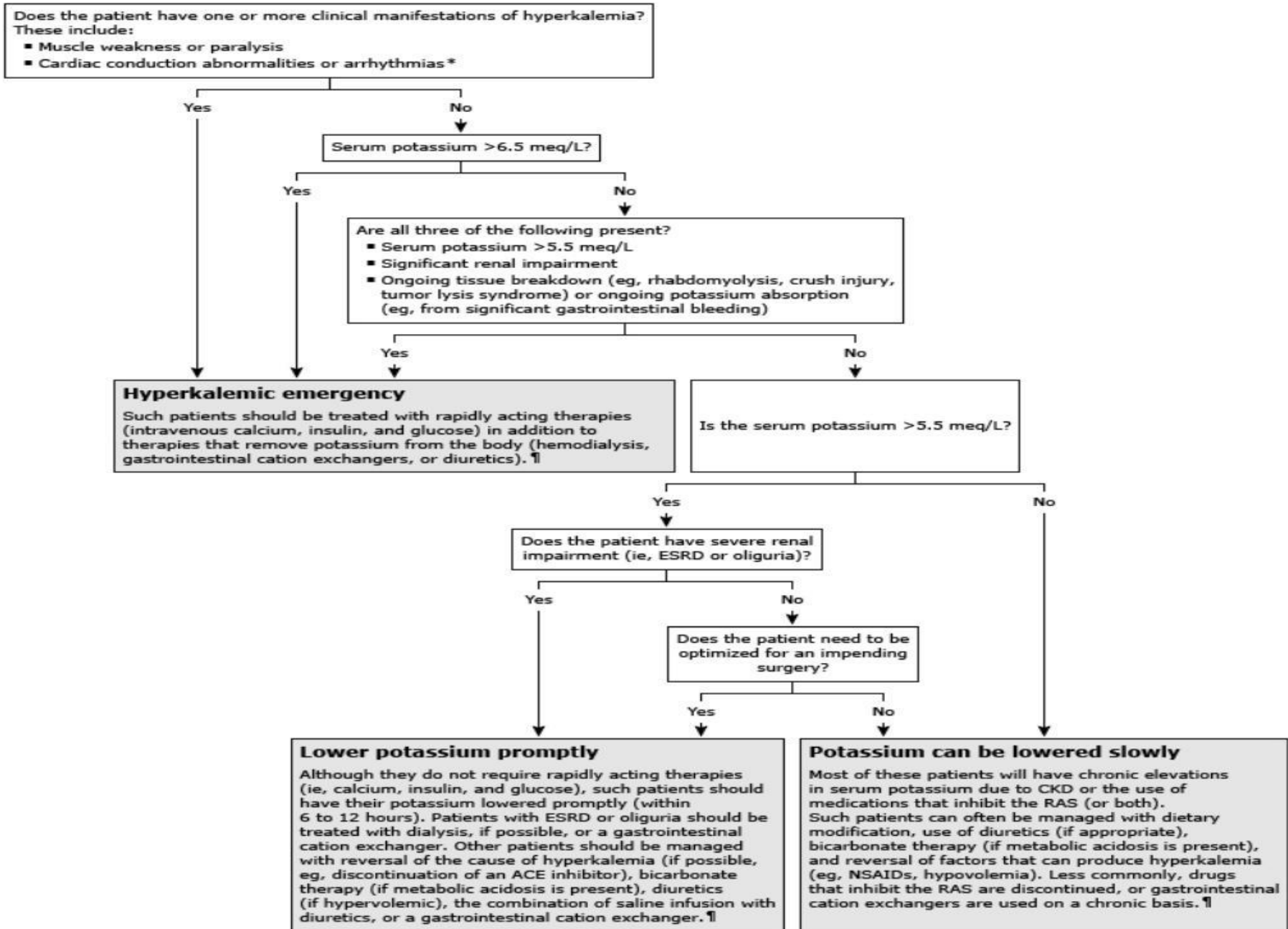
Kaliumbeperkt dieet

- Kaliumrijke voedingsmiddelen:
 - aardappelen
 - bepaalde fruitsoorten (bananen, citrusvruchten, gedroogd fruit, verse ananas)
 - tomaten
 - champignons
 - chocolade
 - koffie

Dialyse

- Vereist het plaatsen van een dialysekatheter en transfer naar een dialyse-unit (vertragende factor)
- Kalium daalt na enkele minuten

Overview of the risk stratification and initial management of patients presenting with hyperkalemia





Q&A