

50204 Water en zouthuishouding

Thema 1	3
HC 1.1 - Inleiding	3
HC 1.2 - Glomerulaire filtratie en proteïnurie	3
ZSO 1.1 - Anatomie	3
ZSO 1.2 - Glomerulaire filtratie (GFR) / Creatinineklaring	4
ZSO 1.3 - Formules voor de schatting van creatinineklaring en GFR	5
ZSO 1.4 - Urinesediment afwijkingen	5
ZSO 1.5 - Proteïnurie	7
ZSO 1.6 - Zoete urine met eiwit	8
ZSO 1.7 - Hypertensie	9
Thema 2: Water- en elektrolytenstoornissen	11
HC 2.1 - Een wandeling langs het nefron	11
HC 2.2 - Stoornissen in water- en zouthuishouding	12
ZSO 2.1 - Volumeregulatie (= 'zoutbalans')	13
ZSO 2.2 - Osmoregulatie (= 'waterbalans')	14
ZSO 2.3 - Casuïstiek volume/osmoregulatie	15
ZSO 2.4 - Diuretica	16
ZSO 2.5 - Hypokaliëmie en hyperkaliëmie	18
Thema 3: Zuur-base homeostase	19
HC 3 - Stoornissen in zuur-base evenwicht	19
ZSO 3.1 - Zuur-basestoornissen	20
ZSO 3.2 - Zuur-base casuïstiek	20
Thema 4: Acute nierinsufficiëntie	23
HC 4 - KPC: 'Patiënt met acute nierinsufficiëntie'	23
ZSO 4.1 - Problematiek van nierinsufficiëntie	23
ZSO 4.2 - Prerenale nierinsufficiëntie	24
ZSO 4.3 - Glomerulonefritis	24
ZSO 4.4 - Tubulointerstitiële nefritis	25
ZSO 4.5 - Acute tubulus necrose (ATN)	26
ZSO 4.6 - 'Andere' oorzaken van nierbeschadiging	26
ZSO 4.7 - Casuïstiek glomerulaire aandoeningen	26
Thema 5: Het nefrotisch syndroom (en oedeemvorming)	29
HC 5 - KPC: 'Een patiënt met nefrotisch syndroom'	29
ZSO 5.1 - Nefrotisch syndroom en oedeem	29
ZSO 5.2 - Proteïnurie en diabetes mellitus	30

Thema 6: Chronische nierschade	31
HC 6 - Gevolgen en behandeldoelen van chronische nierschade	31
ZSO 6.1 - Calcium- en fosfaathuishouding	31
ZSO 6.2 - Gevolgen van CNS	32
Thema 7: Erfelijke/familiaire nieraandoeningen	33
HC 7 - KPC 'Erfelijke congenitale nieraandoeningen'	33
Thema 8: Geneesmiddelen en nierfunctie	34
ZSO 8 - Toxiciteit van geneesmiddelen: oorzaak en gevolg in de nieren	34
Thema 9: Nierfunctieervangende behandelingen	35
HC 9.1 - Inleiding principes van nierfunctieervangende behandelingen	35
HC 9.2 - Niertransplantatie	36
ZSO 9.1 - Nierfunctieervangende behandelingen (algemeen)	37
ZSO 9.2 - Hemodialyse en peritoneaaldialyse	37
ZSO 9.3 - Niertransplantatie	38
Thema 10: Urologische problematiek	39
HC 10 - Plasproblemen, prostatisme	39
ZSO 10.1 - 'Plassen, we doen het allemaal'	40
ZSO 10.2 - Urineweginfecties	41
ZSU 10.3 - Protocol urineweginfecties	42
ZSO 10.4 - Prostatisme	43
ZSO 10.5 - Urinewegstenen	43



Thema 1

HC 1.1 - Inleiding

- Functies van de nier
 - uitscheiding van afvalstoffen
 - regulatie van homeostase
 - volumebalans
 - mineralen-, electrolyt-, zuur-base-evenwicht
 - hormoonproductie
 - Vitamine D (botstofwisseling)
 - EPO (bloedaanmaak)
 - Renine (bloeddruk)

HC 1.2 - Glomerulaire filtratie en proteïnurie

- GFR = hoeveelheid water per tijdseenheid gefiltreerd in de glomerulus
- GFR wordt bepaald door
 - aanvoer van bloed
 - druk in de glomerulus (bloeddruk, vaatweerstand)
 - ultrafiltratiecoëfficiënt (permeabiliteit van de wand)
- Klaring: hoeveelheid plasma die per tijdseenheid wordt ontdaan van opgeloste stof (marker)
 - $Klaring_x = (U_x \cdot V) / P_x$
- Marker voor de GFR: Inuline
- Meestal m.b.v. creatinine (wel nog secretie door tubuli, dus overschatting GFR)
- Bij chronische nierinsufficiëntie: $GFR = (Cl_{creat} + Cl_{ureum}) / 2$, want Cl_{creat} overschat GFR en Cl_{ureum} onderschat GFR
- Proteïnurie bepaalt het risico op terminaal nierfalen
- Processen betrokken bij proteïnurie: glomerulaire filtratie, tubulaire reabsorptie, lokale productie
- Glomerulaire filtratie afhankelijk van lading (positief beter) en grootte
- Tubulus reabsorbeert (met name) laag-moleculaire eiwitten
- Grote eiwitten in urine: glomerulair probleem; kleine eiwitten in urine: tubulair probleem

ZSO 1.1 - Anatomie

COO - Anatomie PR1

De nier wordt onderverdeeld in schors (cortex), merg (medulla) en nierbekken (pyelum/pelvis). De cortex heeft contact met het nierbekken via strenge cordiaal weefsel vanuit de schors tot aan het nierbekken. Zo wordt het merg in piramiden verdeeld.

In de hilus lopen de postganglionaire vezels van de plexus renals mee met de arteria en vena renalis. De ureter maakt geen deel uit van de hilus.

Er zijn meer corticale nefronen dan juxtamedullaire (7:1). De corticale nefronen liggen in de buitenste delen van de schors, de juxtamedullaire op de grens tussen cortex en medulla.

De corticale nefronen hebben kortere lissen van henle die vrijwel geheel in de schors liggen, terwijl de juxtamedullaire nefronen lange lissen hebben die ver in de papillen doorlopen.

De afferente arteriolen voeren het arteriële bloed naar de glomeruli.

De filtratiebarrière bestaat uit:

- endotheliale cellen: hierop bevindt zich de glycocalyx die (o.a.) sterk negatief geladen is
- glomerulaire basale membraan (GBM)
- epitheliale cellen (podocyten): staan met voetjes op de GBM en de ruimte tussen de voetjes wordt opgevuld door een spleet diafragma dat voor een belangrijk deel de ladings- en grootte afhankelijkheid van de nierfilter is

De juxtaglomerulaire cellen zijn gespecialiseerde cellen van de afferente arteriole, ze liggen daar waar de arteriole overgaat in de glomerulus en vormen samen met macula densa en mesangiale cellen (gladde spiercellen, contraheren o.i.v. AngII) het juxtaglomerulaire apparaat. Ook produceren zij renine.

De proximale tubuluscellen hebben een zgn 'brush border'. Ook de distale tubuluscellen hebben microvilli, maar niet zo veel dat er sprake is van een brush border.

Macroscopie

1. De nieren liggen retroperitoneaal en worden gevasculeerd door de arteria renalis. Deze ontspringt uit de aorta
 2. De nieren bewegen bij de ademhaling ongeveer 5 cm op en neer door de beweging van het middenrif
 3. De ureter mondt uit in de hoekpunten van het trigonum van de blaas
 4. De urethra wordt omgeven door een interne sfincter. Deze is feitelijk onderdeel van de detrusor. Hij wordt autonoom geïnnerveerd. Activatie van de parasympaticus leidt tot ontspanning van de sfincter en activatie van de blaasspier (sympaticusactivatie omgekeerde) De externe sfincter ligt net onder de prostaat en kan bewust worden aangespannen
 5. De vulling van de blaas leidt bij ongeveer 350 mL tot mictiedrang. Deze drang kan onderdrukt worden totdat de interne en externe sfincter ontspannen. Door samentrekking van de m. detrusor treedt mictie op
-

Microscopie

1. Podocyten vormen de epitheliale bekleding van de ruimte van Bowman. Ze vormen samen met het endotheel en de GBR de capillaire filter. Ze hebben lange, zich vertakkende uitlopers (trabekels) die zich voortzetten in voetjes (pedikels). De pedikels bedekken het totale oppervlak van de GBM
2. De subendothalia van de GBM is gelegen onder het epitheel, de subepithelia onder het epitheel
3. De glomerulus is gelegen in de schors
4. Renine wordt gemaakt in de juxtaglomerulaire cellen die samen met de macula densa en mesangiale cellen het juxtaglomerulaire apparaat vormen
5. De lis van Henle ligt met name in het merg

ZSO 1.2 - Glomerulaire filtratie (GFR) / Creatinineklaring

Vragen

1. De renale excretie van een stof wordt bepaald door filtratie, tubulaire secretie en tubulaire absorptie
2. Om geschikt te zijn als marker voor de GFR moet een stof (inuline voldoet hieraan)
 - 100% gefiltreerd worden (dus geen te grote molecuulmassa, eiwitbinding of lading)
 - met een constante hoeveelheid geproduceerd worden
 - vrij gefiltreerd kunnen worden
 - niet geresorbeerd of gesecreteerd worden in het nefron
 - niet gemetaboliseerd worden in de nier
 - de GFR niet beïnvloeden
3. Creatinine wordt tubulair gesecreteerd, dus zal er meer creatinine in de urine zitten dan er op grond van de glomerulaire filtratie verwacht zal worden. Dus overschat de creatinineklaring de GFR. Daarbij zal de tubulaire secretie van creatinine toenemen bij vermindering van de nierfunctie
4. De ureumklaring is lager dan de creatinineklaring. Deze varieert tussen de 30-70% van de GFR doordat ureum geresorbeerd wordt
5. Zowel de productie als de renale klaring van ureum is meer variabel dan die van creatinine. De absorptie van ureum is erg afhankelijk van de volumestatus (meer resorptie bij dehydratie) en is deels ADH afhankelijk
6. Bij een gezonde volwassene is de GFR 100-120 mL/min/1,73m²

ZSO 1.3 - Formules voor de schatting van creatinineklaring en GFR

1. In de teller van de formule van Cockcroft $((140-\text{leeftijd}) \cdot \text{gewicht}(\text{kg}) \cdot 1,23 / \text{plasma creatinine } (\mu\text{mol/l}) = \text{Cl}_{\text{creat}}$) wordt de creatinineproductie geschat.
2. Bij negroïde mensen bleek de eGFR voor ieder creatininegehalte 21% groter te zijn. Waarschijnlijk komt dit doordat zij meer spiermassa hebben. Daarom moet er voor negroïde mensen extra met een factor 1,212 vermenigvuldigd worden in de MDRD formule
3. Man, 45 jaar, 85 kg plasmacreatinine 110 $\mu\text{mol/L}$, plast 2L/dag [creatinine] 7mmol/L
 $\text{ECC} = \text{U} \cdot \text{V} / \text{P} = 7 \cdot 2000 (\text{mL/dag}) / 110 = 127272 \text{ mL/dag} = 88 \text{ mL/min}$
Volgens Cockcroft: $(140-45) \cdot 85 \cdot 1,23 / 110 = 90 \text{ mL/min}$
Dit geldt alleen voor een stabiele nierfunctie. De creatinineklaring is altijd hoger dan de ureumklaring. De inulineklaring zal 10-15% minder zijn dan de creatinineklaring. De GFR zou hier nog normaal kunnen zijn, al hebben de meeste mensen van die leeftijd een $\text{Cl}_{\text{creat}} > 100 \text{ mL/min}$
4. Bij een rolstoelafhankelijke man van 79 jaar zal de creatinineklaring kleiner zijn dan de met de CG formule geschatte Cl_{creat} . Dit zal komen doordat er verlies van spiermassa is. Bij een bodybuilder zal de Cl_{creat} dus hoger zijn (relatief meer spiermassa) en bij een obese patiënt dus lager (relatief minder spiermassa)
5. De creatinineklaring is pas betrouwbaar te berekenen als het plasmacreatinine een aantal dagen redelijk stabiel is
6. Sportieve man, 20 jaar en vrouw 80 jaar, beide plasmacreatinine van 90 $\mu\text{mol/L}$
 - A. De nierfunctie van de man zal het beste zijn. De vrouw zal namelijk minder spiermassa (en dus creatinineproductie) hebben, dus zou het serumcreatinine bij een gelijke GFR bij de vrouw lager moeten zijn
 - B. De hoeveelheid creatinine in de 24 uren urine is (bij stabiel serumcreatinine) afhankelijk van de creatinineproductie (en dus spiermassa). Daarom zal de man waarschijnlijk meer creatinine uitplassen
 - C. Bij een acute nierinsufficiëntie met anurie zal het serumcreatinine stijgen. Hoe snel en erg deze stijging is hangt volledig af van de productie en het verdelingsvolume. De man heeft de grootste productie, dus zal het serumcreatinine bij hem het snelst stijgen
 - D. De man zal in de loop van zijn leven spiermassa gaan verliezen, dus de creatinineproductie dalen. Het serumcreatinine kan dus dalen (indien GFR gelijk blijft), gelijk blijven (daling wordt opgeheven door verslechterde nierfunctie) of stijgen (afname van GFR is meer). In de praktijk neemt de GFR net iets sterker af dan de spiermassa, dus zal het serumcreatinine iets toenemen met de leeftijd

ZSO 1.4 - Urinesediment afwijkingen

COO - Urinesediment

Mogelijke vormelementen in urinesediment: cellen en micro-organismen, cilinders, kristallen

Cellen

Plaveiselepitheel

- platte polygonale epitheelcellen, vaak aangetroffen in urine van vrouwen
- afkomstig uit vagina of urethra, geen pathologische betekenis
- bij juiste midstroomtechniek nauwelijks aan te treffen

Leukocyten

- ronde cellen met kern en korrelig aspect
- komen voor bij cystitis en dan vaak in klompjes bijeen

Erytrocyten

- kleiner dan leukocyten en hebben glad aspect
- vaak ook in doornappelvormen omdat vocht uit de cel is
- soms ook grotere vormen en schimmen doordat vocht de cel in gegaan is

Gistcellen

- vooral bij vrouwen en diabetespatiënten

- zijn rond, niet afgeplat, verschillen in grootte en hebben vaak knopvormige dochterorganismen

Ovale vetlichaampjes en vetcellen

- vetdruppels kunnen vrij in urine voorkomen
- kan een verontreiniging zijn
- komen ook voor bij nefrotisch syndroom, dan ook vetdruppels in tubuluscellen
- vetten kunnen rood gekleurd worden met Sudan
- vetcellen ook duidelijker in gepolariseerd licht (want is dubbelbekend)

Bacteriën

- als zeer kleine beweeglijke staafjes of coccen
- meestal staafvormige E. Coli

Cilinders

Van groot belang, want zijn afgietsels van tubuluslumen. Ze ontstaan doordat het Tamm-Horsfall proteïne (uromoduline), dat door de cellen van de lis van Henle gesecerneerd worden, in de meer distaal gelegen delen van de tubulus overgaan in een gelvorm. Hierbij kunnen verschillende elementen als vet, eiwit of cellen ingesloten worden

Hyaliene cilinder

- egaal afgietsel van tubuluslumen
- geen pathologische betekenis
- sterke toename bij gebruik van diuretica (furosemide)

Korrelcilinder

- korrelige substantie ingesloten in egale cilinder
- korrels bestaan uit eiwit dat door een glomerulus gelekt is
- komen normaal sporadisch voor

Epitheelcellencilinder

- bestaan uit epiteelcellen die losgelaten hebben van de tubuluswand
- te vinden bij acute tubulusnecrose en pyelonefritis

Leukocytencilinder

- wijzen sterk in de richting van pyelonefritis
- kunnen ook voorkomen bij glomerulonefritis en vasculitis
- leukocyten die los liggen of in klompjes wijzen meer op cystitis

Erythrocytencilinder

- hebben een roestbruine kleur, dus vaak al zonder vergroting te zien
- wijzen op glomerulaire afwijking (als glomerulonefritis, Alport, thin basement membrane)
- als aanwezig is hematurie altijd uit de nier afkomstig
- in een cilinder samengeperst en vervormd
- als de celgrenzen niet meer aantoonbaar zijn spreekt men van hemoglobinecilinders
- hemoglobinecilinders komen ook voor als er vrij hemoglobine door de glomerulus lekt

Vetcilinders

- te onderscheiden van korrelcilinder of celcilinder door te bekijken onder gepolariseerd licht

Wascilinder

- minder vaak voorkomende brede hyaliene cilinders
- vallen op door scherp omlijnde randen
- afkomstig uit verwijde tubuli en meestal gevonden bij nierinsufficiëntie

Kristallen

Calciumoxalaat

- te vinden in zure urine
- zijn niet pathologisch
- hebben octaëder vorm, waardoor ze op enveloppen lijken
- heeft niet altijd klinische consequenties
- kunnen ook voorkomen in een haltervorm
- lijken dan soms op erythrocyten
- zijn in gepolariseerd licht te onderscheiden (want kristalstructuur is dubbelbrekend)

Amorf uraat

- in zure urine kan een neerslag van urinezuur te zien zijn
- ontstaat **na** het afnemen van urine door afkoeling
- lost weer op bij voorzichtig verwarmen

Uraat

- kan ook in kristalvorm voorkomen
- grote hoeveelheden bij jicht

Tripelfosfaatkristallen

- ontstaat in alkalische urine (pH > 6,5)
- typische vorm van een doodskistdeksel
- heel zeldzaam ook als varenbladvorm
- in alkalische urine kan fosfaat neerslaan
- als de urine lang blijft staan kan amorf neerslag ontstaan
- amorf fosfaat lost op bij aanzuren van urine

Cystinekristallen (zeldzaam kristal van aminozuren)

- kunnen gevonden worden bij patiënten met familiale aandoening met cystinurie
- zijn pathognomonisch (bewijzend) voor cystinurie

Leucinekristallen (zeldzaam kristal van aminozuren)

- gele/geelbruine bolletjes die concentrisch gelaagd zijn
- worden uitgescheiden bij leverziekten

Tyrosinekristallen (zeldzaam kristal van aminozuren)

- kleine, tot bosjes verenigde naalden
- kunnen voorkomen bij leverbeschadiging

Sulfakristallen

- ontstaan bij hoge urine [sulfonamide] (geneesmiddel)
- kunnen nierbeschadiging veroorzaken

Vervorming van erythrocyten

Bij hematurie van glomerulaire oorsprong veel soorten misvormde erythrocyten (polymorf en dysmorf). Dan in een sediment gladde vormen met dellen, doornappelvormen en beschadigde vormen en schimmen. Poly- en dysmorfie van erythrocyten ontstaat tijdens passage door de niertubuli en vormt een aanwijzing voor glomerulaire hematurie. Definitief bewijs is het vinden van erythrocytencilinders.

Monomorfe erythrocyten zijn te vinden wanneer de oorzaak van de hematurie beneden de nier ligt.

COO - Urinesediment II

Met een dipstick kan bepaald worden of er glucose, albumine of cellen in de urine aanwezig zijn. Zijn er eiwitten of cellen aanwezig moet het urinesediment bekeken worden om informatie te krijgen over de aard en locatie.

10 mL urine moet 3 minuten bij 1500 rpm gecentrifugeerd worden. Bij langer of sneller draaien kunnen de cilinders beschadigen.

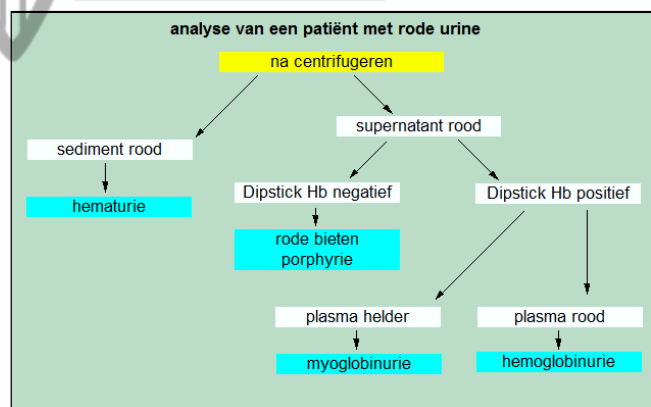
In de vers geloosde urine van gezonde personen mogen hyalinecilinders gezien worden.

Leukocytencilinders kunnen voorkomen bij glomerulonefritis (ontsteking veroorzaakt schade in glomeruli, dus kunnen leuko's in de tubuli terecht komen), pyelonefritis (ontsteking richt schade aan) en vasculitis (glomerulaire vaatwand kan beschadigd worden).

Erythrocytencilinders kunnen voorkomen bij glomerulonefritis, IgA glomerulopathie en vasculitis.

ZSO 1.5 - Proteïnurie

- Proteïnurie
 - Glomerulaire proteïnurie
 - primaire glomerulaire aandoeningen
 - zoals glomerulonefritis, glomerulopathie, hereditaire nefritiden
 - secundaire glomerulaire aandoeningen



- zoals diabetes mellitus, vasculitiden, auto-immuunaandoeningen
- Overloopproteïnurie
 - monoklonale lichte ketenproteïnurie (als bij M. Kahler)
 - hemoglobinurie
 - myoglobinurie (als bij rhabdomyolyse)
- Tubulaire proteïnurie
 - acute tubulaire necrose
 - pyelonefritis
 - interstitiële nefritis
 - Fanconi-syndroom

Bij een proteïnurie is niet per definitie sprake van een nefrotisch syndroom. Nefrotisch syndroom vereist veel eiwitverlies (> 3,5g/dag) en een verlaagd serum albumine. Dus bij een proteïnurie van meer dan 3,5g/dag met een normaal serum albumine is geen sprake van nefrotisch syndroom.

ZSO 1.6 - Zoete urine met eiwit

COO - Zoete urine met eiwit

18 jarige man, 2 jaar geleden type 1 diabetes mellitus. Bij controle geen klachten, RR 125/75 mmHg, gewicht 80kg, lengte 189 cm, urine toont glucose met albumine-excretie van 5mg per mmol creatinine.

Bij deze patiënt is sprake van een micro-albuminurie. Geschatte creatinine-excretie is 14mmol/dag dus is er een albumine-excretie van 70mg/dag (50µg/min). Bij een micro-albuminurie is sprake van een albumineverlies van meer dan 30 mg/dag.

De oorzaak hiervan is waarschijnlijk een niet goed gereguleerde DM. Een aanwijzing hiervoor is de glucose die in de urine aanwezig is.

Bij controle 3 jaar later (pt dus 21 jaar) geen klachten, gewicht onveranderd, RR 135/85 mmHg, LO geen bijzonderheden. In urine sterk positieve Albustix, eiwit verlies van 4,5 g/dag. Urinesediment geen afwijkingen, DM was redelijk goed gereguleerd.

Om de proteïnurie te verklaren is een nierbiopsie geïndiceerd. Omdat er geen hypertensie of fundusafwijkingen zijn en de diabetes nog relatief kort bestaat is diabetische nefropathie zeer onwaarschijnlijk. Een absolute indicatie voor een percutane nierbiopsie is een proteïnurie van meer dan 3,5 g/dag.

Contra-indicaties van een nierbiopsie zijn:

- nier kleiner dan 8cm (schrompelnier)
- het hebben van maar een functionele nier
- verhoogde bloedingsneiging
- ernstige hypertensie (diastolische bloeddruk meer dan 100 mmHg)

Bij uremische patiënten wordt een verhoogde bloedingsneiging veroorzaakt. Dit komt doordat door de uremie de aggregatie tussen bloedplaatjes (en endotheel) gestoord is. Dit uit zich in een verlengde bloedingstijd wat te verhelpen is door correctie van de anemie en/of door toediening van vasopressine.

Diabetische nefropathie bij type 1 diabetes ontstaat zo:

- op jonge leeftijd wordt de diabetes zo goed mogelijk gereguleerd met insuline en leefregels
- na 10-15 jaar ontstaat langzaam progressieve micro-albuminurie (vooraf vaak al fundusafwijkingen)
- na 15 jaar klinisch manifeste diabetische nefropathie (proteïnurie, hypertensie en nierfunctieverlies)
- binnen enkele jaren ernstigere proteïnurie en retina-afwijkingen groeien uit tot retina proliferans
- oedeem ontwikkeling
- neuropathieën en atherosclerose
- verdere verslechtering nierfunctie (verhoging serum creatinine)
- uiteindelijk ernstige hypertensie en forse oedemen met decompensatio cordis
- uiteindelijk overlijden t.g.v. uremie, hartfalen of hartinfarct

De kans op de ontwikkeling van diabetische nefropathie wordt bevorderd door hyperfiltratie, hypertensie (bij patiënt of ouders) en slechte metabole regulatie

Om de diagnose beginnende diabetische nefropathie te bevestigen is een fundoscopie geïndiceerd. Bij patiënten met type 1 diabetes en diabetische nefropathie is namelijk in 95% van de gevallen sprake van proliferatieve retinopathie.

Om de progressie van de nefropathie te vertragen start je met medicamenteuze behandeling van hypertensie (zelfs al als de diastolische bloeddruk met 10 mmHg stijgt en er dus nog geen sprake is van hypertensie volgens WHO criteria), een eiwitbeperkt dieet (0,6 g/kg lichaamsgewicht/dag) en optimale regulatie van de diabetes.

Het antihypertensivum dat de voorkeur heeft bij diabetische nefropathie is een ACE-remmer. Ze veroorzaken een stijging van de efferente renale plasmadoorstroming, terwijl de GFR gelijk blijft. Hierdoor wordt de glomerulaire filtratiedruk verlaagd. Ook beïnvloeden zij de metabole controle niet. Bij het gebruik van ACE-remmers kunnen zich bijwerkingen voordoen als hyperkaliëmie, orthostatische hypotensie, acute stijging van serumcreatinine, angioneurotisch oedeem en kriebelhoest.

ZSO 1.7 - Hypertensie

Vragen

1. Hypertensie in de nier kan komen door onvermogen van renale excretie van zout (en water) en activering van RAAS). Oorzaken kunnen zijn primair hyperaldosteronisme/aldosteronoom, reninoom, feochromocytoom, nierarteriestenose, hypercortisolisme, stress, verhoogde hersendruk
2. Gelet op hun werkingsmechanisme hebben diuretica de voorkeur bij deze vormen van hypertensie

Casus - Man van 40 jaar met hoofdpijn

Man, 40 jaar, toenemend last van hoofdpijn waartegen 6 asperines per dag, is prikkelbaar. Stevige roker. RR in rust en liggende houding 225-235/135-145 mmHg. In oogfundus nauwe, kronkelende arteriën en bloedingen, exsudaten en papiloedeem. Plasmacreatinine 200µmol/L en urine eiwit (1,5g/L).

1. De in de oogfundus aangetroffen afwijkingen duiden op orgaanschade aan het oog; papiloedeem en exsudaten wijzen op graad 4 hypertensieve retinopathie. Dit is een hypertensief noodgeval
2. Prioriteit bij deze patiënt is dus snelle en adequate verlaging van de RR
3. De bloeddruk moet over 1-3 uur worden verlaagd met 20-25%. Hierbij wordt meestal gebruik gemaakt van iv CCB of labetalol
4. De proteïnurie en nierinsufficiëntie pleiten erg voor het bestaan van een glomerulonefritis als oorzaak van de hypertensie. Essentiele hypertensie leidt in het algemeen niet tot nierfalen en proteïnurie
5. Een glomerulonefritis is waarschijnlijker dan een interstitiële nefritis. Dit komt doordat hypertensie veel vaker voorkomt bij deze mate van nierfunctieverlies en er sprake is van proteïnurie wat ook meer past bij een glomerulonefritis
6. Ook een nierarteriestenose kan de oorzaak hiervan zijn, maar dan moeten wel beide nieren aangedaan zijn (of maar 1 nier werken)

Casus - Vrouw van 60 met hoge bloeddruk

Vrouw, 60 jaar, gewicht 50 kg. Bij huisarts enkele jaren onder behandeling voor hoge bloeddruk. Het lukt om de bloeddruk op ongeveer 145-170/90-100 mmHg te houden, maar er zijn steeds meer verschillende antihypertensiva voor nodig. Ze gebruikt een β-adrenerge receptorblokker, een vatverwijdende calcium-instroomremmer, een ACE-remmer en een alfa₁-receptorblokker. Heeft de

*laatste maanden toenemend last van vermoeidheid en dikke voeten 's avonds. Bij laatste controle RR 165-175/105-115 mmHg. Nu voor de eerste keer lab:
Plasmacreatinine 650 μ mol/L, Hb 5,0 mmol/L, eiwit in urine (3,0 g/dag), serum albumine 42 g/L.
Echo: beiderzijds nier van 7 cm zonder verdere afwijkingen.*

1. De moeheid komt waarschijnlijk door verlies van nierfunctie, waardoor er een verminderd spiermetabolisme en een anemie zijn. Ook kan het komen door bijwerkingen van de medicatie, hartfalen e.d.
2. De ECC volgens Cockcroft is 6,4mL/min
3. De huisarts heeft te laat aanvullend onderzoek verricht naar oorzakelijke factoren en orgaanschade. Keuze en doses medicatie niet adequaat (diureticum ontbreekt). Indien zoveel medicatie nodig is is verwijzing veel eerder nodig
4. Nefrogene hypertensie ligt hier voor de hand. De nieren zijn klein, wat bewijzend is voor een chronische nierinsufficiëntie en de proteïnurie past bij focale segmentale glomerulosclerose (FSGS)
5. De dosering van de antihypertensiva is in dit geval alemaal wat aan de hoge kant, maar het belangrijkste is het ontbreken van een diureticum
6. Voor deze patiënt lijkt, op basis van het werkingsmechanisme, een diureticum (lisdiureticum) met en ACE-remmer of een angiotensinereceptor blokker het beste



Thema 2: Water- en elektrolytenstoornissen

HC 2.1 - Een wandeling langs het nefron

Proximale tubulus

- resorbeert 60-65% van de gefiltreerde NaCl en H₂O
- resorbeert 90% van het gefiltreerde HCO₃⁻
- ammoniaproductie
- resorbeert bijna alle gefiltreerde glucose en aminozuren
- resorbeert K⁺, fosfaat, calcium, magnesium, ureum, urinezuur
- secreteert organische anionen (als uraat) en kationen (als creatinine)
 - wordt ook gebruikt voor excretie van geneesmiddelen en toxinen

Lis van Henle

- resorbeert 25-35% van het gefiltreerde NaCl, maar nauwelijks H₂O
- regulatie van Mg⁺ excretie

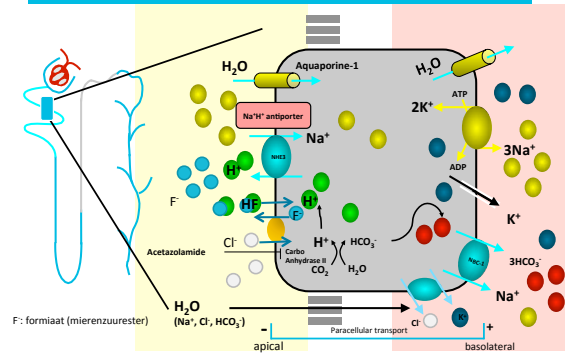
Distale tubulus

- resorbeert 5% van het gefiltreerde NaCl, maar nauwelijks water
- actieve regulatie van Ca⁺ excretie

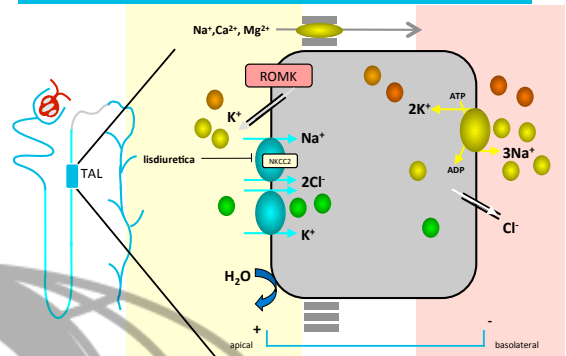
Verzamelbuis

- principe cellen resorberen Na⁺ en Cl⁻ en secreteren K⁺ onder invloed van aldosteron
- intercalated cellen secreteren H⁺, resorberen K⁺ en secreteren HCO₃⁻
- resorbeert H₂O onder invloed van ADH
- secreteren H⁺ en NH₃; kan urine pH verlagen tot 4,5-5

Proximal Tubule

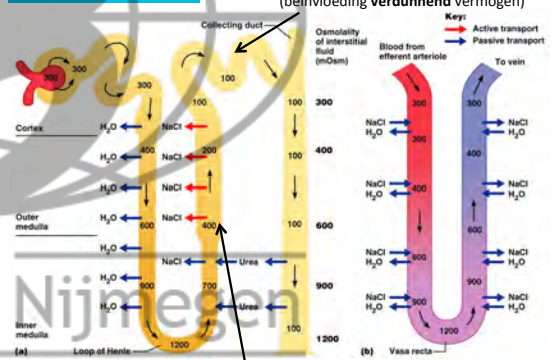


Loop of Henle



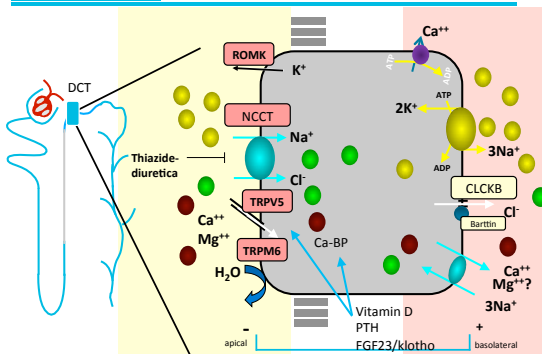
Loop of Henle

Countercurrent mechanism

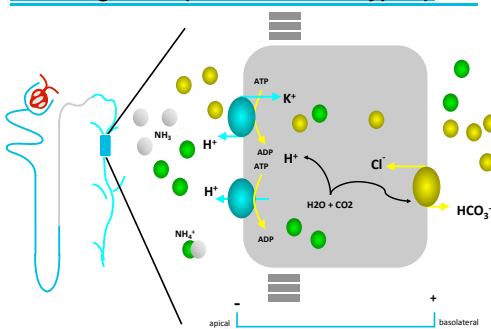


Lis-diuretica (beïnvloeding concentrerend vermogen) Radboudumc

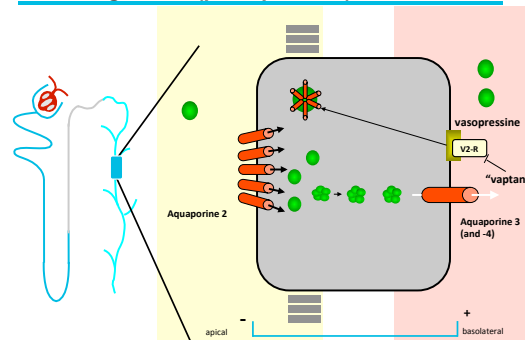
Distale tubule



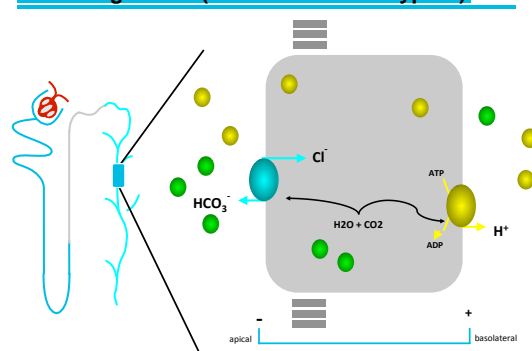
Collecting tubule (intercalated cells type A)



Collecting tubule (principal cells)



Collecting tubule (intercalated cells type B)



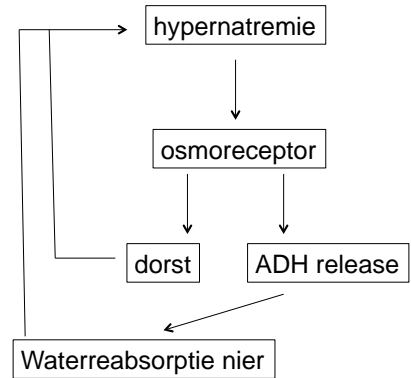
HC 2.2 - Stoornissen in water- en zouthuishing

- **Osmolaliteit:** aantal deeltjes per kg water
- **Toniciteit:** aantrekkingskracht van water over een semipermeabele membraan (effectieve osmolaliteit)
 - niet elk deeltje oefent aantrekkingskracht uit, hangt af van de membraan
 - belangrijk: natrium, albumine
- toniciteit plasma: albumine
- toniciteit ECV: natrium
- intracellulair blijft gelijk
 - hypotoon = celzwellen
 - hypertoon = celkrimp
- $[Na^+]$ bepaalt verdeling ECV:ICV

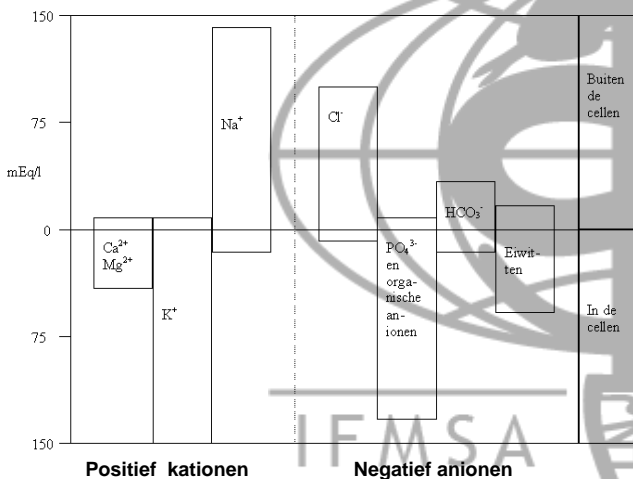
Diabetes Insipidus

- centrale DI: geen ADH
- nefrogene DI: geen AQP2

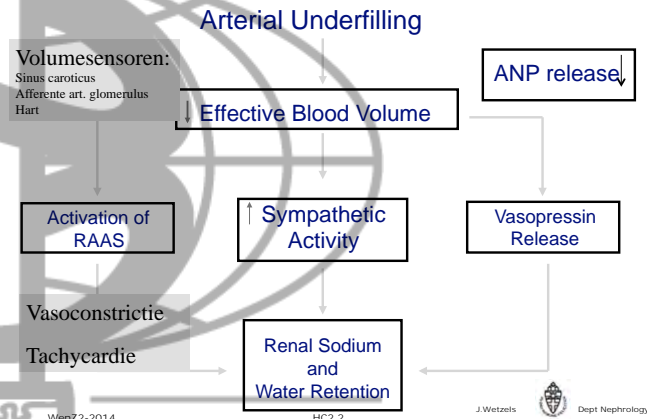
Osmoregulatie: in schema



Samenstelling lichaamsvloeistof



Volumeregulatie: in schema



De behandeling van hyponatriëmie (< 120 mmol/l)

Acuut < 24 uur	Chronisch > 48 uur	Chronisch > 48 uur
Symptomen+	Symptomen+	Symptomen -
Snelle correctie tot 120 mmol/l (en/of verdwijnen symptomen)	Snelle initiële correctie;	Langzame correctie
Natrium stijging 2 mmol/l/hr, (soms 6 mmol/l/hr)	Natrium ↑ 5-10 mmol/l in 2-5 uur tot verdwijnen symptomen	Maximaal 8-12 mmol/l/24 uur
	Daarna maximaal 8-12 mmol/l/24 uur	waterrestrictie en/of zouttekort aanvullen
	Cave: hypokaliëmie, ondervoeding, hypoxie	

ZSO 2.1 - Volumeregulatie (= 'zoutbalans')

COO - Fysiologie

Drukken die een rol spelen bij de vorming van glomerulusfiltraat:

- P_{gc} (gemiddelde hydrostatische druk in glomerulaire capillair)
- Π_{gc} (gemiddelde colloïd-osmotische druk in glomerulaire capillair)
- P_b (hydrostatische druk in het kapsel van Bowman)
- Π_b (colloïd osmotische druk in het kapsel van Bowman)

Filtratie: het scheiden van in water onoplosbare deeltjes (koffiefilter)

Ultrafiltratie: het scheiden van in water oplosbare deeltjes op grond van hun grootte (Na^+ wel, IgG niet)

De samenstelling van het glomerulaire filtraat komt tot stand door ultrafiltratie van plasma.

De formule voor de effectieve filtratiedruk is $P_{eff} = (P_{gc} + \Pi_b) - (P_b + \Pi_{gc})$

Hierbij is de Π_b verwaarloosbaar omdat er vrijwel geen plasma-eiwitten worden gefiltreerd

Als de gemiddelde arteriële bloeddruk stijgt, zal dit leiden tot een verhoogde druk in het vas afferens. Dit leidt tot toename van de spanning op de gladde spiercellen die als reactie

contraheren. Dit leidt tot vasoconstrictie, waardoor de P_{gc} en dus de GFR niet veranderen. Deze autoregulatie kan de GFR constant houden bij een gemiddelde bloeddruk van 75 tot 200 mmHg.

De proximale tubuluswand is permeabel voor water, waardoor de actieve natriumresorptie samen gaat met 'passieve' waterresorptie waardoor de inhoud van de tubulus isotoon blijft ten opzichte van het plasma.

De lange lissen van Henle zorgen vooral voor het opbouwen en in stand houden van een osmotische gradiënt, ze zijn verantwoordelijk voor het 'countercurrent multiplier system' waardoor er een hyperosmolair interstitium ontstaat.

De countercurrent multiplier berust erop dat

- het afdalende been van de lis van Henle goed doorlaatbaar is voor water, maar het opstijgende deel niet
- Na^+ de tubuluswand alleen de tubuluswand passeert in het afdalende been en actief wordt teruggeresorbeerd uit het opstijgende deel

Aldosteron vergroot de doorlaatbaarheid van de epitheliale Na^+ kanalen (ENaC) aan de lumenale zijde van de cellen van de corticale verzamelbuizen.

Door een hoog aanbod van Na^+ aan de distale tubulus vindt (door concentratieverschil van Na^+ in tubuluslumen en distale tubuluscel) passieve passage van Na^+ plaats.

ADH bepaalt (onder andere) het vermogen om geconcentreerde urine te produceren. Dit gebeurt door het vergroten van de waterdoorlaatbaarheid van de wanden van de verzamelbuizen.

Vragen

1. Hypervolemie is een toegenomen Na^+ . Mogelijke oorzaken zijn:
 - hartfalen
 - levercirrhose
 - hypoalbuminemie
 - nierfalen
 - geneesmiddelen (oestrogenen, mineralocorticoïden, NSAID's)
 - genetisch bepaalde afwijkingen (Liddle, Gordon etc)
 - zwangerschap
2. Bij een hypovolemie stijgen aldosteron, angiotensine 2 (en noradrenaline) als eerste
3. Via renine wordt angiotensinogeen omgezet in Ang-I dat door ACE omgezet wordt in Ang-II. (deels) Onder invloed van Ang-II wordt in de bijnier aldosteron geproduceerd
4. Bij een hypovolemie komen de natriuretische hormonen (die zoutuitscheiding bevorderen) slechts in lage concentraties voor. Hiertoe behoren ANP, dat met name in de atria van het hart gemaakt wordt, en BNP, dat in de ventrikels gemaakt wordt

5. Bij een hypovolemie wordt ADH steeds meer aan de bloedbaan afgescheiden. Dit bevordert de expressie van aquaporine 2 op de apicale membraan van de verzamelbuizen waardoor er meer water geresorbeerd wordt. Het wordt gemaakt in de hypofyseachterkwab

ZSO 2.2 - Osmoregulatie (= 'waterbalans')

COO - Hyponatriëmie

De normale natriumconcentratie in het serum is ongeveer 140 mmol/L. De concentratie in het plasmawater is 155 mmol/L (wat een isotone zoutoplossing (0,9% NaCl) ook bevat).

Bij patiënten met diabetes mellitus kan er bij een hyperglycemie een osmotische diurese ontstaan met meer water- dan zoutverlies. Hierdoor ontstaat er een hypernatriëmie als teken van dehydratie.

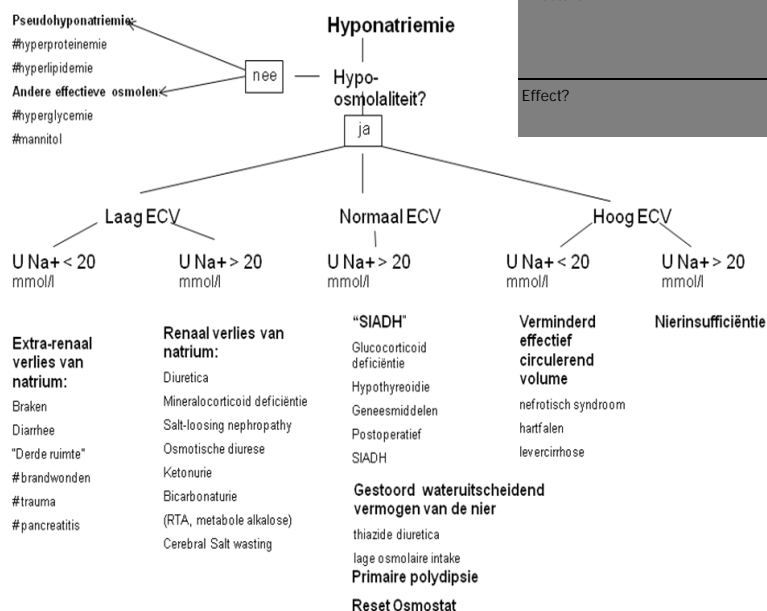
Ook kan bij dehydratie een hyperkaliëmie ontstaan. Het vermogen om kalium uit te scheiden wordt namelijk mede bepaald door de flow in de distale tubulus. Door dehydratie is er een afgenomen glomerulaire filtratie en dus een verminderde distale tubulaire flow.

Ook zullen de nieren bij dehydratie proximaal maximaal natrium en water terugresorberen. Hierdoor zit er distaal weinig natrium in de tubulus. Hier wordt kalium tegen kalium uitgewisseld, maar als er weinig natrium verschijnt, kan er ook maar weinig kalium worden uitgescheiden.

Vragen

1. Bij een hoog plasma natrium moet vooral aan een watertekort gedacht worden (verlies van meer water dan natrium)
2. Als het plasma natrium laag is is er altijd een relatief wateroverschot. Vaak is dit ook absoluut, maar er kan sprake zijn van een zouttekort (zelfs met watertekort)
3. Natrium zit voornamelijk extracellulair. Hierdoor heeft water een effect op het serumnatrium. Zou natrium zich verdelen over beide compartimenten, zou het geen effectief osmol zijn

	Osmoregulatie	Volumeregulatie
Wat wordt geregistreerd?	plasma osmolaliteit primaire plasma Na-concentratie	effectieve weefsel doorstroming
Sensors?	hypothalamus osmoreceptoren	Afferente arteriolen glomerulus sinus caroticus atria hart
Effectoren?	ADH dorst	RAAS, ANP sympathisch zenuwstelsel
Effect?	wateruitscheiding waterintake	natriumuitscheiding ADH, dorst**



ZSO 2.3 - Casuïstiek volume/osmoregulatie

Casus 1 - Polyurie door primaire polydipsie

28 jarige stewardess, sinds enkele maanden dorst en polyurie. Drinkt veel en plast 5-6 L/dag. LO: geen afwijkingen. RR liggend 124/86, staand 120/88. Lab: Hb 8,1 mmol/L, hematocriet 0,39, MCV 87 fl. BSE 4 mm, serum Na⁺ 136, K⁺ 4,1 mmol/L, creatinine 80 µmol/L. Urine (soortelijk gewicht 1,004): geen eiwit/glucose, sediment geen bijzonderheden. Aanvullend: 24 uurs urine 5600 mL, serum Ca 2,34 mmol/L, serum albumine 40 g/L.

1. Ondanks de polyurie hoeft geen diabetes mellitus overwogen te worden. Er is immers geen glucosurie (wat de oorzaak is van de polyurie bij diabetes mellitus)
 2. Bij de patiënte is een primaire polydipsie waarschijnlijker dan diabetes insipidus. Het serum natrium is namelijk laag (bij DI normaal of hoog)
 3. ADH meten is theoretisch zinvol, maar erg lastig en niet snel beschikbaar
 4. Met een dorsttest is onderscheid te maken tussen primaire polydipsie en DI. Bij een primaire polydipsie zal de urine-osmolaliteit gaan stijgen, bij DI niet. Wel zal bij een centrale DI de urine-osmolaliteit stijgen na toediening van vasopressine
-

Casus 2 - Hyponatriëmie bij de ziekte van Addison

48 jarige tuinder, sinds enkele maanden toenemende moeheid en gewichtsverlies. Kan werk niet meer goed verrichten door algehele zwakte. Voorheen altijd gezond, rookt niet, gebruikt geen alcohol/medicijnen. Moeder heeft hypothyreoïdie. LO: bruine huidskleur, pigmentatie handlijnen. RR zittend 90/50 mmHg, pols 88 Bpm. Lab: Hb 9,4 mmol/L, MCV 92 fl. BSE 6 mm, serum Na⁺ 124 mmol/L, K⁺ 6,3 mmol/L, Cl⁻ 86 mmol/L, HCO₃⁻ 20mmol/L, creatinine 120µmol/L, alkalische fosfatase activiteit 86, ALAT 9 u/L, gamma-GT 11 u/L. Urine (soortelijk gewicht 1,015): eiwit/glucose negatief, sediment geen bijzonderheden. Aanvullend: urine natrium 42 mmol/L, urine-osmolaliteit 540 mosmol/kg water. Serum urinezuur 0,65 mmol/L (verhoogd)

1. Argumenten voor Addison's (primaire bijnierinsufficiëntie): gepigmenteerde handlijnen, lage bloeddruk (als uiting hypovolemie), hoog serum uraat en desondanks geen natriumretentie
 2. Tegen SIADH (syndroom inadequate secretie ADH): lage bloeddruk (bij SIADH normaal/hoog) en urinezuurconcentratie
 3. Door de verminderde glomerulaire filtratie en versterkte ureum reabsorptie (door hoog ADH bij hypovolemie) zal het serum ureum verhoogd zijn
 4. Addison's gaat gepaard met hyponatriëmie door
 1. hypoadosteronisme gaat gepaard met renaal zoutverlies die ook doorgaat bij volumedepletie
 2. volumeverlies leidt tot toename van ADH secretie
-

Casus 3 - Hypernatriëmie bij diarree

2 jarige kleuter, opgenomen want sinds 3 dagen waterige diarree, weigerde voeding. Bij onderzoek ernstig uitgedroogd, alleen contact bij sterke prikkeling. Gewicht 11 kg, verlies geschat op 10%. Lab: plasma natrium 155 mmol/L, kalium 3,5 mmol/L, HCO₃⁻ 15 mmol/L, creatinine 80 µmol/L, ureum 20 mmol/L. In 3 uur tijd 1000 mL vocht als isotoon glucose 5% toegediend. 2 uur na start convulsies met wegdraaien ogen en trekkingen in armen en benen. Convulsies symptomatisch behandeld met barbituraat, infuussnelheid werd vertraagd.

1. Vanwege de hypernatriëmie is gestart met glucose. Door de ernstige hydraten zou de circulatie met isotoon (of hypotoon) zout sneller herstellen, wat prioriteit heeft bij de behandeling.
2. Hier is een waterverlies dat niet/onvoldoende is aangevuld. Hierdoor hypovolemie en lage bloeddruk, waardoor stimulering RAAS, dus hoog aldosteron. In verzamelbuis dus natriumresorptie en kaliumexcretie → hypokaliëmie. Door de waterige diarree bestaat een toegenomen uitscheiding van natrium, chloride en water via de darm. In het colon wordt dit zoveel mogelijk teruggehaald tegen kalium (en bicarbonaat)

3. Bij diarree stijgt de serumsomolaliteit waardoor er een verschil tussen de extra- en intracellulaire ruimte ontstaat en er vocht aan de cellen wordt onttrokken. De cellen beschermen zich door osmose aan te maken waardoor het intracellulaire vochtverlies wordt beperkt. Door de toediening van glucose 5% wordt glucose door insuline (samen met kalium) de cel in gedreven waardoor de extracellulaire osmolaliteit weer daalt. Hierdoor ontstaat er weer een verschil tussen extra- en intracellulair, maar nu gaat vocht de cel in. Deze gaan zwellen wat leidt tot hoge druk en daardoor insulten. Op deze manier leidt te snelle vochttoediening tot convulsies
4. Hetzelfde mechanisme speelt een rol in het optreden van convulsies bij snelle daling van de glucosespiegel in het bloed door insulinetoediening
5. Een beter beleid bij deze patiënt zou zijn geweest: langzamer vocht toe dienen als NaCl-oplossing (natrium kan de cel niet in en houdt extracellulaire osmolaliteit hoger). Ook belangrijk is het toedienen van kalium ivm de hypokaliëmie

Casus 4 - De serum-natriumconcentratie bij hyperglykemie: laag of hoog?

48-jarige vrouw met DM type 2, behandeld met prednisolon 60 mg/dag. Hierdoor polyurie, polydipsie en verwardheid. Huid heeft lage turgor, RR 100/80 mmHg liggend en 80/40 mmHg staand. Lab: serum natrium 140 mmol/L, kalium 3,0 mmol/L, chloor 103 mmol/L, bicarbonaat 26 mmol/L, creatinine 130 µmol/L, glucose 105 mmol/L, hematocriet 0,49. Urine (soortelijk gewicht 1,028), eiwit positief, glucose zeer positief, ketonen negatief, sediment geen bijzonderheden.

1. Serum osmolaliteit = $2 \cdot [\text{Na}] + [\text{glucose}] + [\text{ureum}] = 2 \cdot 140 + 105 + ? = > 385 \text{ mOsm/L}$ (sterk verhoogd). Ureum is osmotisch niet actief want beweegt vrij over celmembraan, water beweegt vrij door celwand, dus osmolaliteit intra- en extracellulair gelijk
2. Na correctie van serum glucose daalt de serum osmolaliteit waardoor water de cel in gaat. Natrium kan de cel niet in, waardoor $[\text{Na}]$ stijgt
3. Hoewel $[\text{Na}]$ normaal is, duidt alles op een volumetekort (dus tekort aan totale hoeveelheid natrium). Dit is het gevolg van watertekort door glucosurie. Door deze watertoename in tubuli wordt Na-verlies gestimuleerd doordat $[\text{Na}]$ lager wordt en daardoor resorptie moeilijker is ondanks hypovolemie
- 4.
5. Het hoge serumcreatinine wijst op een nierinsufficiëntie, door lage bloeddruk kan GFR niet meer stabiel gehouden worden
6. Door het risico op verdere hypovolemie en op daling van kalium mag niet direct gestart worden met insuline
7. Eerst dient de circulatie hersteld te worden door hypotonie zoutoplossing (NaCl 65%) en kalium waardoor een licht hypotonie oplossing. Daarna pas insulinebehandeling

ZSO 2.4 - Diuretica

COO - Diuretica

Man, 66 jaar. Bekend met DM, waarvoor medicijnen. Sinds aantal weken dikkere benen en dikkere buik, enkele kilo's aangekomen. Klaagt over toegenomen moeheid met verminderde inspanningstolerantie sinds enkele maanden. Bij onderzoek fors oedeem aan beide onderbenen en ook vocht in buik. RR 140/95 mmHg, HR 88/min regulair eequal.

Meestal worden diuretica gebruikt om de natriuresis te bevorderen en het ECV te verminderen. Teveel aan ECV meestal te zien aan oedeem, ascites, dyspneu (door alveolair oedeem) en soms hypertensie. Tot de edematous disorders behoren decompensatio cordis, levercirrose en nefrotisch syndroom. Hierbij is de water- en zoutretentie van de nier van primair belang bij de vorming van oedeem.

Arteriële ondervulling speelt bij deze edematous disorders een rol: decompensatio cordis, levercirrose, zwangerschap, sepsis.

De CVD geeft informatie over de druk in de rechterboezem en dus de pompfunctie in het hart. Bij een decompensatio cordis stijgt dus de CVD.

Oedeem rond de ogen is vrij typisch voor nefrotisch syndroom.

Bij crepiteren over de longen hoor je eind-expiratoir knetterende geluidjes als gevolg van het abrupt openen van gecollabeerde longblaasjes (meestal als gevolg van vocht). Dit hoor je o.a. bij decompensatio cordis, maar zelden bij nefrotisch syndroom of levercirrose.

Bij de patiënt bleek sprake te zijn van een verhoogde CVD en crepiteren over de longen.

Zout- en waterretentie door de nier bij arteriële ondervulling is erop gericht om het effectief circulerend volume te normaliseren. Wanneer hiervan sprake is zal verwijderen van vocht door bijvoorbeeld diuretica leiden tot een vermindering van dit effectief circulerend volume, wat leidt tot een verminderde veneuze return naar het hart en verminderde cardiale vullingsdrukken en output. De verminderde cardiale output leidt tot een verlaagde weefselperfusie. Dit zal weer aanleiding geven tot stimulatie van het sympathische zenuwstelsel, RAAS en ADH wat het effect van de diuretica ernstig beperkt.

Acetazolamide remt de werking van carboanhydrase (wat $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$ katalyseert). Het gemaakte H^+ wordt uitgescheiden, wat een manier is om bicarbonaat te resorberen. Doordat er minder H^+ gemaakt wordt kan er ook minder worden uitgescheiden (tegen Na^+), waardoor de osmotische gradiënt in de urine stijgt.

Lisdiuretica remmen de Na-K-2Cl co-transporter (NKCC) waardoor er, in het opstijgende deel van de lis van Henle, minder natriumresorptie plaatsvindt. Het gebruik van lisdiuretica kan ook leiden tot hypercalciurie.

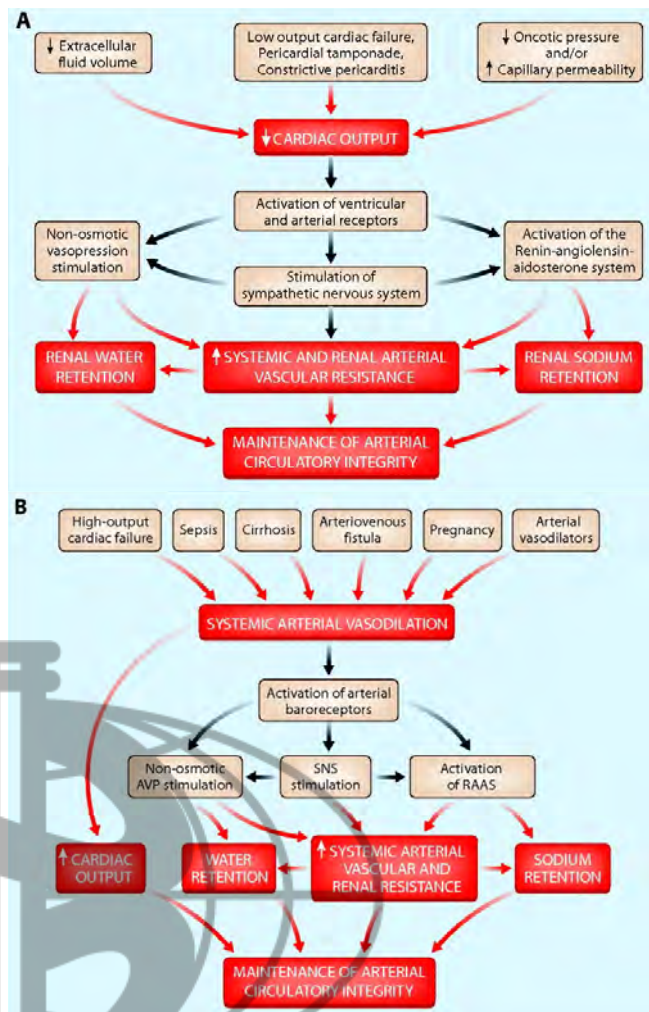
Het syndroom van Bartter zijn er afwijkingen in onder andere de NKCC2 transporter, wat leidt tot hypokaliëmie, metabole alkalose en hypercalciurie. Dit is vergelijkbaar met chronisch lisdiuretica gebruik.

Het syndroom van Gitelman wordt gekenmerkt door hypokaliëmie, hypomagnesiëmie en hypocalciurie, wat vergelijkbaar is met chronisch thiazide gebruik. Het komt door een defect in de natrium-chloride co-transporter (NCCT).

Het syndroom van Gordon kenmerkt zich door een verhoogde functie van de NCCT en wordt gekenmerkt door hypertensie, hyperkaliëmie en metabole acidose.

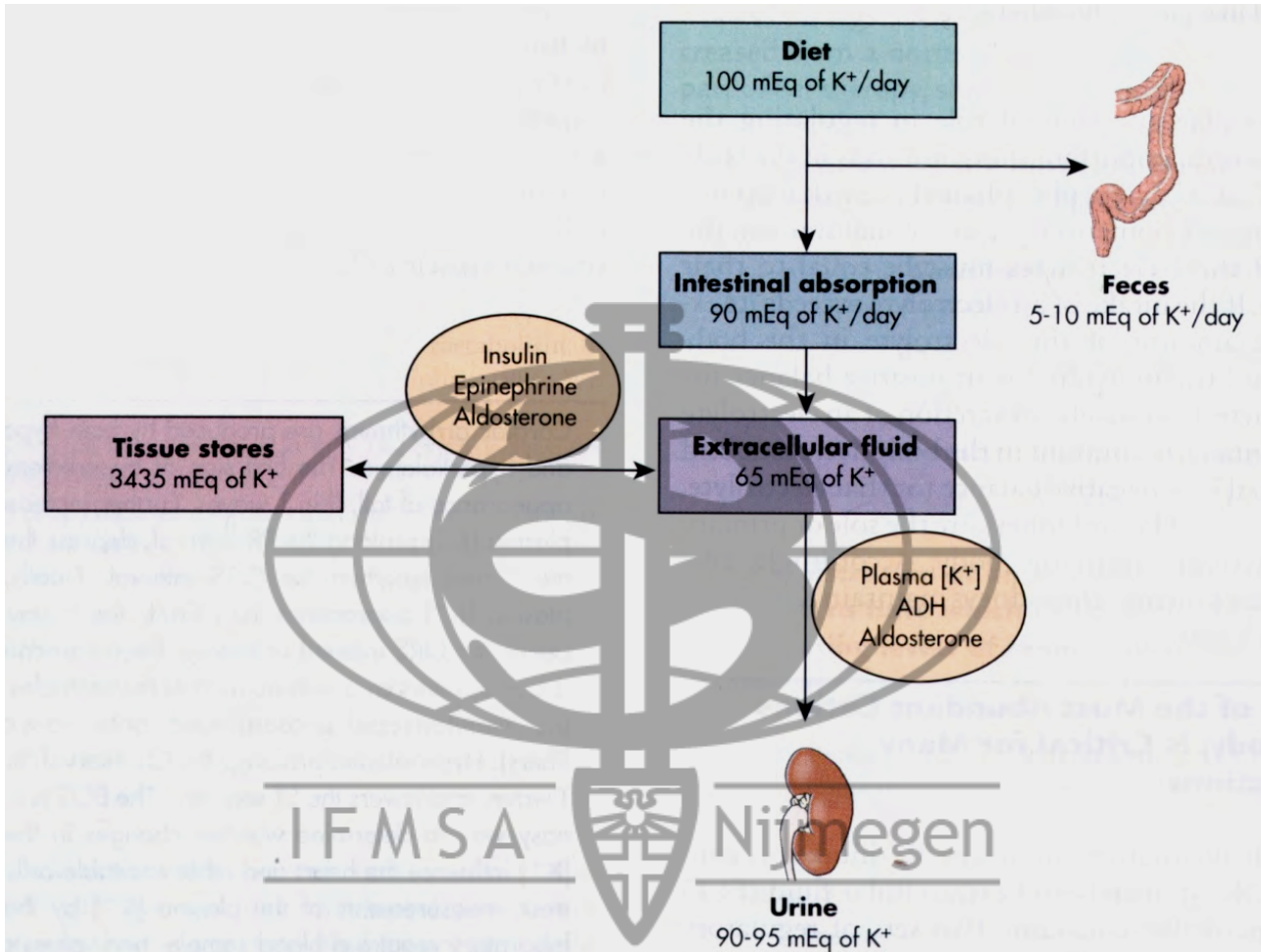
Bij het zeldzame syndroom van Liddle is er een toegenomen activiteit van het ENaC in de verzamelbuizen. Dit leidt tot hypertensie, hypokaliëmie en metabole alkalose.

Bij het gebruik van aquaretica (vasopressine receptor antagonisten) leiden tot een verhoogde wateruitscheiding zonder effect op de natrium- en kaliumuitscheiding. Hierdoor zal de serumosmolaliteit toenemen.



ZSO 2.5 - Hypokaliëmie en hyperkaliëmie

1. De belangrijkste symptomen bij een hypokaliëmie: ECG afwijkingen, spierzwakte, obstipatie, ademhalingsproblemen (paralyse, zelfs rhabdomyolyse), renale afwijkingen als verminderd concentrerend vermogen en toegenomen ammonia- en bicarbonaatproductie
Belangrijkste symptomen bij hyperkaliëmie: ECG afwijkingen, ritmestoornissen (zelden spierzwakte/paralyse)
2. De verdeling tussen intra- en extracellulair kalium speelt een belangrijke rol in de plasmakaliumspiegel



3. Insuline (in postprandiale fase) en catecholamines (tijdens stress als β -adrenerge stimulatie) bevorderen dat kalium de cel in gaat
4. H⁺ wordt voornamelijk intracellulair gebufferd. Als er dus teveel zuur in de extracellulaire ruimte is, zal H⁺ tegen uitwisseling van kalium de cel in gaan. Dus zorgt een acidose voor een hyperkaliëmie en een alkalose voor een hypokaliëmie
5. De kaliumuitscheiding door de nier wordt bevordert door aldosteron. De secretie van aldosteron wordt bevordert door hyperkaliëmie en angiotensine bij hypovolemie (RAAS)

Thema 3: Zuur-base homeostase

HC 3 - Stoornissen in zuur-base evenwicht

De normale stofwisseling genereert zuur:

- 15.000 mmol/dag CO₂, excretie via longen
- 75-100 mmol/dag niet vluchtig anorganisch zuur (H₃PO₄, H₂SO₄, organische zuren), excretie via nieren
- normale serum pH 7,35-7,45

Noodzaak:

- bescherming tegen pH veranderingen
- voorkomen van acidose en alkalose

Mechanismen:

- chemische buffering (HCO₃⁻+H⁺ <—> H₂CO₃ <—> CO₂+H₂O), binnen seconden, belangrijkste!
- uitscheiding vluchtig zuur CO₂ via longen, binnen minuten
- uitscheiding niet-vluchtig zuur/base via de nier, binnen uren

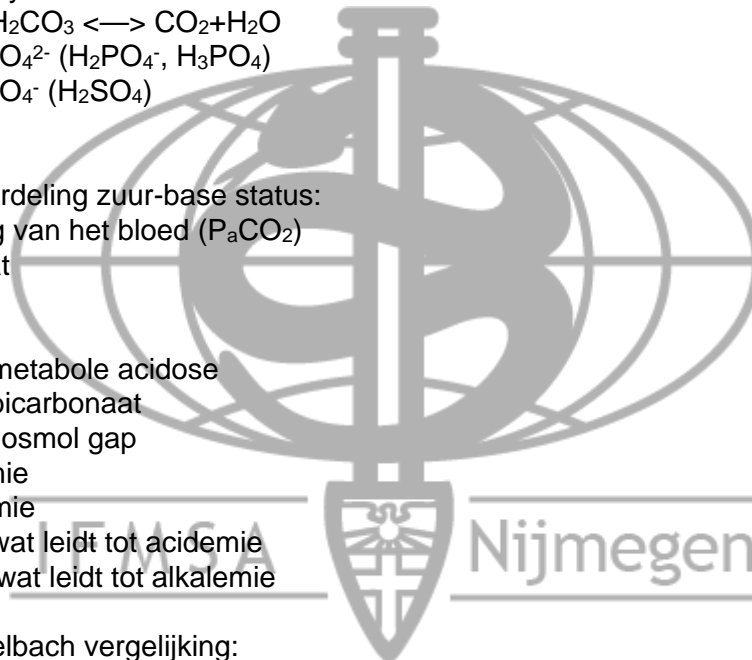
Buffersystemen: biochemische reacties waarbij H⁺ gebonden wordt, waardoor weinig verandering van pH optreedt.

Belangrijkste buffersystemen:

- HCO₃⁻+H⁺ <—> H₂CO₃ <—> CO₂+H₂O
- PO₄³⁻+H⁺ —> HPO₄²⁻ (H₂PO₄⁻, H₃PO₄)
- SO₄²⁻+H⁺ —> HSO₄⁻ (H₂SO₄)
- hemoglobine
- bot

Van belang bij beoordeling zuur-base status:

- koolzuurspanning van het bloed (P_aCO₂)
- serumbicarbonaat
- serum pH
- serum anion gap
- in het geval van metabole acidose
 - Δ aniongap/Δ bicarbonaat
 - urine anion en osmol gap
- pH < 7,35 acidemie
- pH > 7,45 alkalemie
- acidose: proces wat leidt tot acidemie
- alkalose: proces wat leidt tot alkalemie



Henderson & Hasselbach vergelijking:

$$\text{pH} = 6.1 + \log \left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{0.03 \cdot \text{pCO}_2} \right)$$

ofwel

$$\text{pH} = \text{Pk} + \log \left(\frac{[\text{HCO}_3^-]}{\text{pCO}_2} \right)$$

Beoordeling zuur-base stoornis in 5 stappen:

1. acidemie of alkalemie
2. beoordeel pCO₂ en HCO₃⁻
 - zuur en hoge pCO₂ —> respiratoire acidose
 - zuur en lage HCO₃⁻ —> metabole acidose
 - alkalisch en lage pCO₂ —> respiratoire alkalose
 - alkalisch en hoge HCO₃⁻ —> metabole alkalose
3. bepalen van anion gap (= Na⁺ — (Cl⁻+HCO₃⁻))
indien verhoogde (gecorrigeerde) anion gap in ieder geval sprake van (additionele) metabole acidose
4. maak gebruik van zuur-basenomogram of rekenregels
5. bepaal Δ anion gap / Δ bicarbonaat
 - indien < 1, sprake van een concomitante normale anion gap metabole acidose
 - indien > 2, sprake van een additionele metabole alkalose

Anion gap

- high anion gap acidose
 - lactaat-acidose
 - keto-acidose (diabetes, alcohol, vasten)
 - zuurentie bij nierinsufficiëntie
 - intoxicaties
- normal anion gap acidose
 - diarree
 - RTA

ZSO 3.1 - Zuur-basestoornissen

Vragen

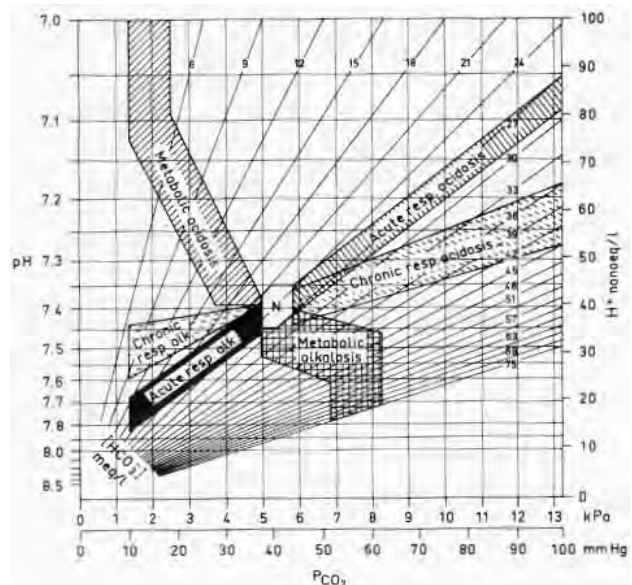
1. De mate van ventilatie wordt weergegeven door de $p\text{CO}_2$. Deze is bij hyperventilatie verlaagd
2. Metabole correctie van een respiratoire stoornis vindt plaats in de nier. Dit gebeurt door uitscheiding van HCO_3^-
3. Bij een primair metabole acidose zal het bicarbonaat verlaagd zijn
4. De respiratoire correctie bij een metabole acidose is een hyperventilatie. Hierdoor daalt de $p\text{CO}_2$ waardoor de pH weer stijgt
5. Bij een primaire respiratoire acidose zal de nier H^+ uitscheiden en HCO_3^- vormen. In het bloed is dit te zien door een stijging van het bicarbonaat
6. Naast de nier en de longen speelt buffering een belangrijke rol. Dit is ook het snelst (seconden-minuten), daarna komt de long (minuten-uren) en dan pas de nier (uren-dagen). De long kan de vluchtige zuren klaren via CO_2 , de nier de niet-vluchtige zuren
7. Bij een metabole stoornis zullen de longen vrijwel direct reageren, waardoor er vrijwel direct een 'correctie' bestaat. Bij een respiratoire stoornis duurt het enige tijd voordat de nier kan 'corrigeren'. Hierdoor is er wel een onderscheid te maken tussen een acute en chronische respiratoire stoornis, maar is dit niet mogelijk bij een acute en chronische metabole stoornis

ZSO 3.2 - Zuur-base casuïstiek

COO - Zuur-base evenwicht

Voor veranderingen in het zuur-base evenwicht geldt bij veranderingen van de $p\text{CO}_2$ en het bicarbonaat dat ze beide stijgen of beide dalen. De vergelijking is $\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \leftrightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$. Als de $p\text{CO}_2$ daalt zal bicarbonaat verbruikt worden en dus ook dalen. Andersom geldt hetzelfde.

Als het albumine bij een patiënt verlaagd is, moet de anion gap ($\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$) gecorrigeerd worden volgens de formule:
gecorrigeerde anion gap = gemeten + $0,25 \cdot (40 - \text{serumalbumine})$



Voor een respiratoire acidose geldt:

Acuut: per 10 mmHg stijging van de pCO₂ stijgt het bicarbonaat met 1 mmol/L

Chronisch: per 10 mmHg stijging van de pCO₂ stijgt het bicarbonaat met 3,5 mmol/L

Voor een respiratoire alkalose geldt:

Acuut: per 10 mmHg daling van de pCO₂ daalt het bicarbonaat met 2 mmol/L

Chronisch: per 10 mmHg daling van de pCO₂ daalt het bicarbonaat met 5 mmol/L

Casus 1

Vrouw, 61 jaar, opgenomen want onrustig en hallucinaties. 10 dagen eerder opgenomen wegens misselijkheid en braken, toen toenemend verward. Bij onderzoek lage huidturgor en droge slijmvliezen. Lab geeft arterieel: pH 7,51; pCO₂ 8,0 kPa (60 mmHg) en veneus: HCO₃⁻ 45 mmol/L; Cl⁻ 98 mmol/L; Na⁺ 152 mmol/L; ureum 27 mmol/L; creatinine 270 μmol/L.

1. De primaire stoornis is een metabole alkalose (door verlies van maagzuur); zie nomogram
2. De anion gap is $152 - (98 + 45) = 9$, dit is normaal
3. De oorzaak van de stoornis is braken
4. Er is sprake van een chloorafhankelijke metabole alkalose. Wegens de volumedepletie is, ondanks de hypernatriëmie, NaCl (0,9%) aangewezen. Hiermee zullen zowel de volumedepletie als de hypernatriëmie langzaam verbeteren

Casus 2

Vrouw, 25 jaar, al jaren astma. Opgenomen wegens snel progressieve benauwdheid. Ademfrequentie 22/min, pols 150/min, RR 250/130 mmHg. Ze is cyanotisch, heeft verlengd expirium en piepende rhonchi. Bloedgas: pCO₂ 6,2 kPa (46 mmHg); pH 7,10; pO₂ 12,1 kPa (90 mmHg); bicarbonaat 27,1 mmol/L.

1. Hier is sprake van een acute respiratoire acidose (zie nomogram)
2. pO₂ verlaagd en pCO₂ verhoogd door luchtwegobstructie/hypoventilatie; pH laag wegens acidose; bicarbonaat wat verhoogd passend bij acute buffering

Casus 3

Vrouw, 50 jaar, al maanden moe. Arterieel: bicarbonaat 10 mEq/L; pH 7,22; pCO₂ 3,3 kPa en plasma: Na 137 mEq/L; K 5,4 mEq/L; Cl 107 mEq/L; creatinine 950 μmol/L. Echo van nieren laat kleine nieren zien waardoor sprake van chronische nierinsufficiëntie. Gewicht 60kg.

1. Hier is sprake van een metabole acidose met een anion gap van $137 - (107 + 10) = 20$ (hoog)
2. GFR zal < 10 mL/min zijn
3. Bij een nierinsufficiëntie kan zich om 2 redenen een metabole acidose ontwikkelen
 1. onvermogen om H⁺ uit te scheiden (normale anion gap)
 2. onvermogen om fosfor- en zwavelzuren uit te scheiden (hoge anion gap)
4. Het belangrijkste negatief geladen eiwit dat verantwoordelijk is voor de anion gap is albumine
5. Hier is de anion gap groter omdat er een onvermogen is om fosfor en zwavelzuren uit te scheiden
6. Om het bicarbonaat met 5 mmol/L te laten stijgen moet er $0,5 \cdot \text{lichaamsgewicht} \cdot \text{gewenste stijging} = 0,5 \cdot 60 \cdot 5 = 150$ mmol bicarbonaat gegeven worden
7. Bij toediening van bicarbonaat zal het serum kalium dalen. Door het bicarbonaat zal H⁺ de cel weer uit gaan en kalium de cel weer in

Casus 4

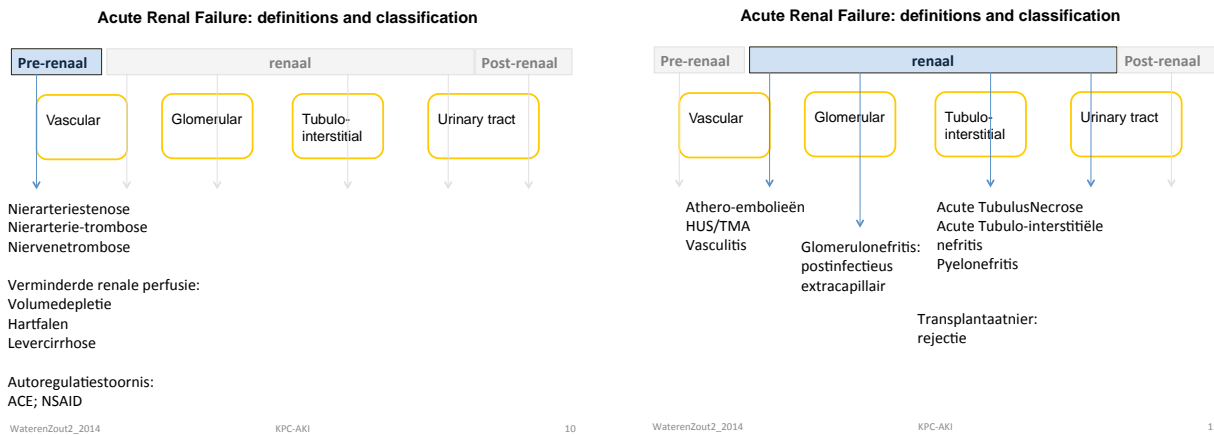
Man, 72 jaar, al jaren behandeld vanwege ernstig chronisch obstructief longpijpen. Laatste weken moe en onrustige slaap, waarbij vrouw opvalt dat hij 's nachts soms langere tijd niet ademt. Bij slaaponderzoek te zien dat nachtelijke zuurstofsaturatie gemiddeld te laag is en met periode (m.n. bij REM slaap) langdurig diep zakt. Behandeling: acetazolamide.

1. Acetazolamide blokkeert het carbo-anhydrase in de brush border van de proximale tubulus, waardoor bicarbonaat en H^+ niet gevormd kunnen worden uit H_2O en CO_2
2. Hierdoor zal de excretie van bicarbonaat toenemen (en netto H^+ retentie zijn)
3. De pH van het bloed zal hierdoor dus dalen
4. Waardoor er een prikkel is om te gaan hyperventileren (verlaging pCO_2)
5. Bij het voorschrijven van een thiazide- of lisdiureticum zal er een metabole alkalose ontstaan (proximaal drempel bicarbonaat resorptie hoger, distaal meer H^+ excretie door toename Na resorptie), waardoor de pCO_2 stijgt en er een verminderde ademhalingsprikkel is



Thema 4: Acute nierinsufficiëntie

HC 4 - KPC: 'Patiënt met acute nierinsufficiëntie'



ZSO 4.1 - Problematiek van nierinsufficiëntie

Acute nierinsufficiëntie: indeling en mogelijke oorzaken

- Prerenaal
 - extracellulaire volumedepletie (braken, diarree, renaal zoutverlies, bloeding)
 - intravasculaire voumedepletie (ascites, peritonitis, crush injury, sepsis)
 - verminderd hartminuutvolume (hartfalen)
 - autoregulatiestoornis (medicamenteus als RAS-remmers, NSAID's)
- Renaal
 - vasculair
 - vasculitis (M. Wegener, microscopische polyarteriitis, polyarteriitis nodosa)
 - trombose/embolie
 - glomerulonefritis
 - endocapillair (postinfectieus als poststreptococcenglomerulonefritis)
 - extracapillair (anti-GBM-glomerulonefritis)
 - mesangiocapillair (cryoglobulinemie)
 - microangiopathie (=mengbeeld vasculair/glomerulair) (HUS, sclerodermie, maligne hypertensie)
 - tubulo-interstitieel
 - interstitiële nefritis (allergisch, infectieus, sarcoidosis, M. Sjörgen)
 - tubulusnecrose
 - ischemisch (shock)
 - toxisch (aminoglycosiden, rhabdomyolyse)
- Postrenaal
 - ureterobstructie (nierstenen, papilnecrose, retroperitoneale fibrose)
 - blaasobstructie (prostaathypertrofie, neurogene blaas)
 - urethra (urethrakleppen, urethrastrictuur)

COO - Acute nierinsufficiëntie

Als het serum ureumgehalte relatief hoger is dan het serum creatinine, dan pleit dit voor een prerenale oorzaak van een nierinsufficiëntie. Bij lichamelijk onderzoek is dan het volgende te verwachten:

- koude acra (door dehydratie ondervulling met als gevolg hypoperfusie van acra)
- droge tong (passend bij dehydratie)
- orthostatische hypotensie (door dehydratie, is vaak een van de eerst optredende verschijnselen)

Bij laboratoriumonderzoek is te verwachten:

- verhoogd hemoglobinegehalte (door verlaging van intramusculaire plasma ontstaat verhoging van Hb en hematocriet)
- lage fractionele natriumexcretie (klaring natrium/klaring creatinine), is bij prerenale uremie minder dan 1% omdat Na maximaal wordt teruggeresorbeerd
- hoge urine-osmolaliteit, vaak > 500mOsm/kg H₂O

Opname van kalium in de cel wordt bevorderd door: Na/K-ATPase, adrenaline, insuline, serum K⁺.

Bij een acute tubulusnecrose vindt je

- veel natriumverlies met de urine (door beschadiging van tubulus is vermogen voor resorptie van Na gestoord, waardoor vaak [Na] in urine > 40 mmol/L)
- fractionele natriumexcretie > 2%
- lage urine-osmolaliteit (door gestoord concentrerend vermogen vaak < 350 mOsm/kg H₂O)

Indicaties voor nierfunctie-vervangende therapie zijn

- hyperkaliëmie (serum kalium > 6,5 mmol/L); er kunnen dan aritmieën ontstaan, dus acute hemodialyse is geïndiceerd, peritoneale dialyse is minder geschikt
- overvulling; door onvermogen om voldoende elektrolyten en water uit te scheiden kan overvulling ontstaan, hiervoor is ultrafiltratie noodzakelijk
- pericarditis; als bij uremie pericarditis ontstaat is dit indicatie voor dagelijkse hemodialyse

ZSO 4.2 - Prerenale nierinsufficiëntie

1. Passend bij prerenale nierinsufficiëntie

1. anamnese (o.a.): braken, diarree, gebruik van furosemide; ACE-remmers, NSAID's (geven autoregulatiestoornissen van de nier die leiden tot prerenale nierinsufficiëntie)
2. LO (o.a.): lage RR, droge slijmvliezen
3. lab (o.a.): meestal niet erg discriminerend, lage urine Na en FENa <1% zijn belangrijke aanwijzingen voor prerenaal, maar hoeven niet verlaagd te zijn (o.a. diuretica gebruik); verhoogd ureum/creatinine ratio doet denken aan prerenaal

ZSO 4.3 - Glomerulonefritis

COO - Hematurie

Het ontstaan van hematurie tijdens of kort na een luchtweginfectie is kenmerkend voor IgA glomerulopathie, dit is tevens het enige klinische verschijnsel hiervan.

Bij een hematurie is altijd een beoordeling van het urinesediment geïndiceerd. Bij een IgA glomerulopathie is dan een dysmorf erythrocytenbeeld te zien met erythrocytencilinders. De immunocomplexen (voornamelijk IgA en C3) bevinden zich bij een IgA glomerulopathie in het mesangium.

Beleid bij een IgA nefropathie is afwachtend wanneer er geen hypertensie, een normale nierfunctie en hooguit geringe proteïnurie (<1g/dag) is. De macroscopische hematurie verdwijnt binnen 3-6 dagen. De microscopische kan nog langere tijd blijven bestaan.

Indien de patiënt microscopische hematurie, lichte proteïnurie en hypertensie heeft dan krijgt deze een Na- en eiwit-beperkt dieet en anti-hypertensieve therapie, waarbij gestreeft wordt naar een normale bloeddruk. Bij voorkeur worden ACE-remmers gebruikt, omdat deze ook anti-proteïnurisch werken.

Vragen

1. Situaties waarbij op basis van anamnese/LO al een glomerulaire aandoening te vermoeden is
 - macroscopische hematurie na koortsende ziekte en inspanning
 - familiale doofheid (Alport)

- nagelafwijkingen/knieschijf afwijkingen
 - huidafwijkingen (purpura) of aanwezigheid van een systeemziekte
 - pulmonale/KNO symptomen en oligurie
 - gegeneraliseerd oedeem (nefrotisch syndroom)
 - oedeem rond de ogen (in de ochtend) bij nefrotisch syndroom
 - vleeskleurige urine
 - huidafwijkingen (soms bij nefritisch syndroom)
2. Gegevens bij nefrotisch/nefritisch syndroom
- anamnese
 - hematurie, koorts, tonsillitis, hoofdpijn, visusstoornissen, oedeem, schuimende urine
 - LO
 - bloeddruk, purpura, overvulling versus oedeem, ascites, pleuravocht
 - lab
 - hematurie, creatinine, ANCA, complement, albumine, proteïnurie
 - radiologie
 - longafwijkingen, alveolitis, noduli, groot hart, pleuravocht
 - bij nefritisch syndroom staat acute (snelle) achteruitgang van nierfunctie en hypertensie op de voorgrond naast klachten van algehele malaise, moeheid, spier- en gewrichtsklachten
 - bij nefrotisch syndroom staat het oedeem op de voorgrond
3. ANCA-gerelateerde glomerulonefritis, SLE, IgA nefropathie zijn soms gunstig medicamenteus te beïnvloeden. Ook glomerulaire ziekten bij nefrotisch syndroom als membraneuze nefropathie en FSGS zijn soms gunstig te beïnvloeden

ZSO 4.4 - Tubulointerstitiële nefritis

Indeling en oorzaken van tubulo-interstitiële nefritis (TIN)

- acute TIN:
 - geneesmiddelen (PPI's, statines, antibiotica, NSAID's, cimetidine, allopurinol, aciclovir)
 - hematogene infecties (o.a. Hantavirus, leptospirose, CMV)
 - opstijgende infecties vanuit de blaas (acute pyelonefritis)
 - systeemziekten (SLE, Sjögren, sarcoïdose, cryoglobulinemie)
 - maligniteiten (leukaemie, lymfoom)
 - idiopathisch (geassocieerd met uveïtis)
 - acute resectie transplantatienier
- chronische TIN:
 - geneesmiddelen (ciclosporine, lithium, cisplatinum, indinavir, analgetica, 5-ASA)
 - toxische stoffen (lood, cadmium)
 - infecties (chronische pyelonefritis (bij obstructies))
 - obstructief nierlijden (VUR, nierstenen, mechanische obstructie)
 - metabool (cystinosis, hypercalciëmie, oxaalzuur- en uraatnefropathie, hypokaliëmie)
 - systeemziekten (SLE, M. Wegener, Sjögren, sarcoïdose)
 - hematologische ziekten (myeloom, lichtketenefropathie, lymfoom, sikkelcel, PNH)
 - hereditair (nephronofitose, medullaire cystenieren, familiale juveniele hyperurikemische nefropathie, cystinosis)

Vragen

Vrouw, 19 jaar, verhoogd serum creatinine (425 µmol/L). Bekend met Crohn, waarvoor in verleden corticosteroïden en later onderhoud met mesalazine. Behalve moeheid geen bijzondere klachten.

1. De GFR wordt geschat op 15-20 mL/min
2. Aanvullend onderzoek dat zinvol is
 - urinesediment kwantitatief, kwalitatief (hematurie, proteïnurie, cilindres)
 - echo nieren (niergrootte, hydronefrose)
 - aanvullend lab (gezien mogelijke relatie met mesalazine β-2-microglobuline in urine)

3. Als de nieren klein zijn zeker geen nierbiopsie. Is dit niet het geval dan is dat te overwegen
4. DD: TIN, IgA, oxalaat nefropathie

ZSO 4.5 - Acute tubulus necrose (ATN)

1. De in het ziekenhuis meest voorkomende reden van ATN is sepsis en toxisch (medicatie, röntgencontrast)
2. Bij een prerenale nierinsufficiëntie is sprake van aanpassing aan (bijv.) de lage RR, dus zal er Na-retentie (RAAS/aldosteron) en geconcentreerde urine (door ADH met o.a. hoog SG en hoge osmolaliteit) zijn. Als aanpassing niet meer lukt en er komt celverval met verlies van functie van de nier (ATN) zal deze de werking niet meer goed kunnen uitoefenen en ontstaat isostenurie en oligurie/anurie.

ZSO 4.6 - 'Andere' oorzaken van nierbeschadiging

1. Op kinderleeftijd: aanlegstoornis, congenitaal nefrotisch syndroom, ARPKD, nefronophthisis, HUS. Sommige aangeboren ziekten openbaren zich pas op volwassen leeftijd (cystenieren), andere ziekten hangen samen met het gebruik van toxische middelen. Ook auto-immuunaandoeningen komen vaker op volwassen leeftijd voor
Vrouw, bekend met SLE. Enige jaren geleden hematurie, proteïnurie en verminderde nierfunctie; bleek te berusten op proliferatieve glomerulonefritis, waarvoor behandeld met corticosteroïden en cyclofosfamide. Na aanvankelijk goede respons weer plotse verslechtering nierfunctie. Biopsie: trombi in arteriolen en glomeruli. Lab: creatinine 380 µmol/L (was 150), trombocyten 90•10⁹/L, LDH 450 (normaal <250).
2. Mogelijke afwijkingen in de nier bij SLE
 - minimal mesangial lupus nephritis (class I)
 - mesangial proliferative lupus nephritis (class II)
 - focal proliferative lupus nephritis (class III)
 - diffuse proliferative lupus nephritis (class IV)
 - membranous lupus nephritis (class V)
 - advanced sclerosing lupus nephritis (class VI)
 - Ook tubulointerstitiële en vasculaire laesies kunnen voorkomen
3. Proliferatieve afwijkingen passen bij lupus nefritis. Arteriële en glomerulaire trombi passen bij trombotische microangiopathie (TMA)

ZSO 4.7 - Casuïstiek glomerulaire aandoeningen

COO - Moeheid en oedeem

Bij volwassenen spreek je van een nefrotisch syndroom bij een proteïnurie van meer dan 3,5 g/dag, bij kinderen is dit meer dan 200 mg/mmol creatinine.

Bij een post-infectieuze glomerulonefritis worden in het urinesediment erythrocyten en celcilinders gevonden.

Surinaamse jongen, 12 jaar, woont enkele jaren in Nederland. Klachten: moeheid en toenemend oedeem aan onderbenen. Geen macroscopische hematurie, voorafgaande keelontsteking of gewrichtsklachten.

De meest waarschijnlijke oorzaak van dit nefrotisch syndroom is minimal change disease. Het komt vooral voor op kinderleeftijd met piekprevalentie bij 5 en 6 jaar en 2 keer vaker bij jongens. Bij een minimal change disease is de selectiviteitsindex (klaring IgG / klaring albumine (of transferrine)) laag (< 20%).

Bij een nierbiopsie zouden er lichtmicroscopisch geen afwijkingen gevonden zijn.

Elektronenmicroscopisch zou voetjesversmelting van de epitheelcellen te zien zijn.

Minimal change disease wordt behandeld met corticosteroïden, bij kinderen leidt dit meestal binnen 4 weken tot volledige remissie. Bij volwassenen duurt de behandeling 12 tot 16 weken.

Bij kinderen en volwassenen is focale glomerulosclerose (FGS) in 10-15% van de gevallen de oorzaak van het nefrotisch syndroom. FGS is steroidresistent. Het kan secundair ontstaan bij:

- heroïnegebruik
- AIDS; speciale vorm (HIV-gerelateerde FGS). Komt vooral voor bij negroïde ras; gaat gepaard met progressieve ontwikkeling van proteïnurie en verslechtering van nierfunctie

- refluxnephropathie
- M. Alport
- sommige maligniteiten

COO - Moeheid en reuma

Vrouw, 55 jaar, jaren bekend met reumatoïde artritis. Opgenomen i.v.m. algehele malaise, verhoogde temperatuur, toegenomen zwelling en pijn in polsgewrichten. Laatste weken, behalve orthostatische hypotensie, geen andere klachten. LO: zieke vrouw, matige huidturgor, pols 110/min, RR liggend 110/70 mmHg, staand 75/60 mmHg. Conclusie: exacerbatie van de reuma. Start ibuprofen. Na enkele dagen plotselinge stijging creatinine van 200 $\mu\text{mol/L}$ naar 450 $\mu\text{mol/L}$.

De meest waarschijnlijke oorzaak hiervan is waarschijnlijk de ibuprofen. De symptomen doen dehydratie vermoeden. In dat soort gevallen kunnen NSAID's nierinsufficiëntie veroorzaken. Dit komt doordat zij de door ang-II geïnduceerde synthese van vaatverwijdende prostaglandines blokkeren wat leidt tot verminderde nierperfusie en filtratie.

Na staking van de ibuprofen en rehydratie daalde creatinine tot 150 $\mu\text{mol/L}$. Wel was er een proteïnurie van 3 g/dag. Dit zou kunnen passen bij amyloïdose.

In eerste instantie probeer je het amyloïd aan te tonen met een rectumbiopsie of vetbiopsie. Deze kunnen op een weinig invasieve manier worden verkregen.

AA-amyloïdose wordt veroorzaakt door continue overproductie van acute-fase

eiwitten. AL-amyloïdose komt door overproductie van de lichte ketens van antistoffen. Afzetting van AL-amyloïd wordt vooral gezien bij M. Kahler.

Membraneuze glomerulopathie wordt gekenmerkt door afzetting van immunocomplexen in de glomerulus. De immunaggregaten liggen subepitheliaal.

Idiopathische membraneuze glomerulopathie

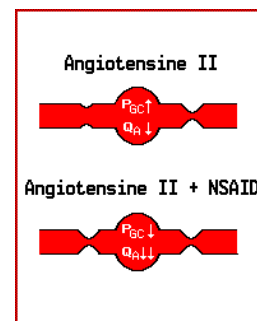
- komt 2x vaker voor bij mannen
- toont in 50% van de gevallen microscopische hematurie (zelden erythrocytencilinders)
- heeft in het begin geen gestoorde GFR, daling komt in een later stadium pas voor
- heeft in het begin selectieve proteïnurie, die later over gaat in aselectieve proteïnurie
- gaat in 40% van de gevallen spontaan in remissie

Als er bij idiopathische membraneuze glomerulopathie sprake is van langzaam progressief nierfunctieverlies en persisterende proteïnurie kan overwogen worden om gedurende 6 maanden een behandeling te geven met corticosteroïden en cyclofosfamide.

Bij secundaire membraneuze glomerulopathie moet de onderliggende oorzaak behandeld worden.

Aanvullende maatregelen die zinvol zijn zijn:

- zoutarm dieet; leidt tot afname oedeem en afname van proteïnurie
- eiwitarm dieet; leidt tot afname proteïnurie en minder snelle achteruitgang nierfunctie
- goede bloeddrukcontrole; belangrijkste maatregel om verslechtering nierfunctie tegen te gaan (voorkeur heeft ACE-remmer)



COO - Moeheid na keelpijn

Vrouw, 30 jaar, klachten moeheid en algehele malaise. Heeft opgezette handen en enkels en heeft bruinrode urine. Was voorheen gezond maar heeft twee weken geleden koorts en keelpijn gehad. De werkdiaagnose is hier post-infectieuze glomerulonefritis. Oedeemvorming en bruinrode urine wijzen op een acute glomerulonefritis.

Bij lichamenlijk onderzoek verder:

- hypertensie; in 70% van de gevallen a.g.v. zout- en waterretentie
- oedeem; door verminderde filtratie met ongestoorde resorptie van water en zout

Bevindingen in het urinesediment die de diagnose bevestigen:

- dysmorf erythrocytenbeeld; betekent dat hematurie van glomerulaire oorsprong is
- erythrocytencilinders
- leukocytencilinders; worden regelmatig gezien

Na bevestiging wordt een symptomatische behandeling ingesteld en wordt de patiënte doorverwezen om andere ziekten uit te sluiten.

Bij aanvullend onderzoek zou verwacht zijn:

- leukocytose en anemie
- verlaagd serum complement (met name C3)

Bij post-infectieuze glomerulonefritis bevinden de immuuncomplexen zich subendotheliaal, subepitheliaal en in het mesangium.

COO - Een vlinder in het gelaat

Vrouw, 26 jaar, koorts zonder keelpijn, hoesten of mictieklachten. Sinds enkele dagen erytheem van de wangen ontstaan na een dagje strand. Enige tijd moeheid, algehele malaise en gewichtsverlies. LO: RR 150/100 mmHg; pols 120/min; temperatuur 39,1°C. Opvallend bleke conjunctivae, systolische soufflé parasternaal en demping met afwezig ademgeruis over onderveld van rechterlong.

De meest waarschijnlijke diagnose is SLE. Het erytheem, de conjunctivae (anemie), koorts passen hierbij. De soufflé past bij een functionele soufflé a.g.v. anemie en koorts.

SLE:

- komt 9 keer vaker voor bij vrouwen
- komt vaker voor bij chinezen en negers
- ontstaat bij meer dan 60% tussen 15 en 40 jaar
- geeft een verhoogde tromboseneiging
- gaat gepaard met hypertensie; vooral als er ook sprake is van nierpathologie

Bij lab zal gevonden worden:

- leukopenie
- trombopenie
- positieve anti-dsDNA-titer
- verlaagd serum complement tijdens activiteit van ziekte (met name C3 en C4)

Bij diffuus proliferatieve SLE-glomerulonefritis bevinden de immuuncomplexen zich subendotheliaal, subepitheliaal en in het mesangium.

Bij membraanuze SLE-glomerulonefritis bevinden de immuuncomplexen zich alleen subepitheliaal.

Bij klassieke M. Wegener is sprake van

- necrotiserende (granulomateuze) vasculitis in de nier
- granulomateuze ontsteking van bovenste/onderste luchtwegen

Voor M. Wegener of PAN geldt dat

- het iets vaker voorkomt bij mannen
- het op alle leeftijden voor kan komen; maar vooral na de 40 jaar
- behandeling met cytotoxische middelen werkt

Thema 5: Het nefrotisch syndroom (en oedeemvorming)

HC 5 - KPC: 'Een patiënt met nefrotisch syndroom'

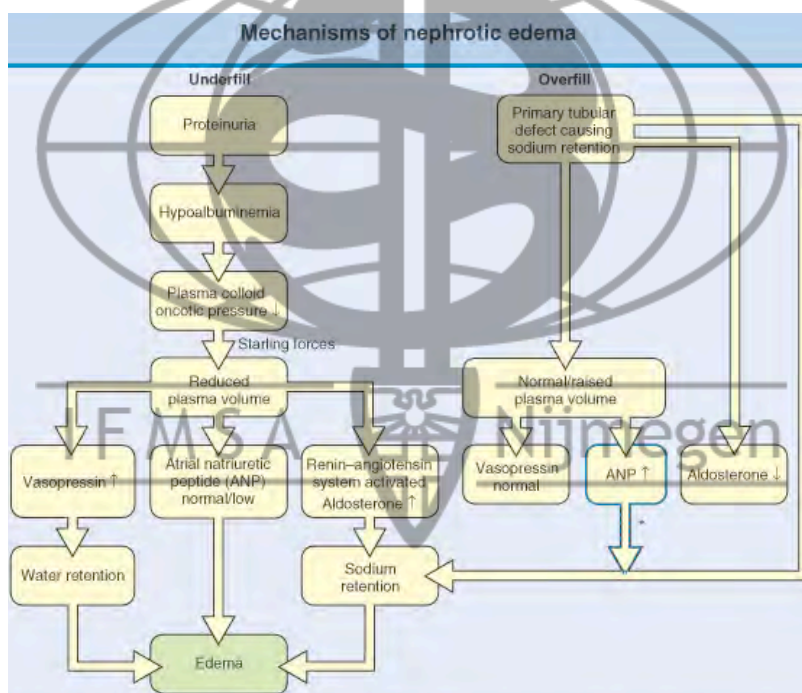
ZSO 5.1 - Nefrotisch syndroom en oedeem

1. Oedeem bij

- decompensatio cordis; verhoogde capillaire hydrostatische druk (en CVD)
- levercirrhose; verhoogde capillaire hydrostatische druk (CVD niet) en in gevorderde gevallen verlaagde oncotische druk (door hypoalbuminemie)
- sepsis; verhoogde capillaire doorlaatbaarheid met verandering van ultrafiltratiecoëfficiënt en verlaging oncotische druk door toegenomen doorlaatbaarheid voor albumine
- lymfoedeem; intersitiële oncotische druk door verminderde afvoer albumine
- nefrotisch syndroom; verlaagde oncotische druk, waarschijnlijk in sommige gevallen ook verhoogde hydrostatische druk bij primaire water en zoutretentie (via ENaC stimulatie)
- acute glomerulonefritis; verhoogde hydrostatische druk t.g.v. Na-retentie/volumeoverload

2. Een eiwitverlies in de urine van 3-5 g/dag kan resulteren in hypalbuminemie. Het nefrotisch syndroom wordt gekenmerkt door verlies van plasma-eiwitten in de urine door verhoogde doorlaatbaarheid van de glomeruli. Kernsymptomen: proteïnurie (>3,5g/dag), hypoproteïnemie (serumalbumine <25g/L) en oedeem

3. Bij een patiënt met hartfalen stijgt de CVD en blijft de RR gelijk (of daalt zelfs). Bij nefrotisch syndroom stijgt ook de RR



4. Complicaties als gevolg van nefrotisch syndroom kunnen zijn infecties (door Ig-verlies); verhoogde tromboseneiging, anemie en hypothyreoïdie

5. Oorzaken van nefrotisch syndroom zijn: minimal change, FSGS, membraneuze glomerulopathie, mesangiocapillaire glomerulonefritis type 1, diabetes, SLE, IgA, amyloïdose

6. Voor de diagnose zal bij minimal change en diabetes anamnese, LO en aanvullend voldoende zijn. Als er geen sprake is van deze is meestal een biopsie nodig

7. Belangrijkste voor het dieet is zoutbeperking (<5-6 NaCl/dag)

8. Hypertensie wordt niet voortgeleid naar het capillair-veneuze systeem door autoregulate, waardoor er geen verhoogde hydrostatische druk daar is en dus ook geen oedeem bij patiënten met hypertensie

ZSO 5.2 - Proteïnurie en diabetes mellitus

1. Bij type 1 diabetes is nierfunctieverlies zonder al bestaande microalbuminurie zeer zeldzaam, bij type 2 komt verlies van nierfunctie vaker voor zonder al aanwezige albuminurie (in dit geval eerder vasculaire nefrosclerose dan diabetische glomerulosclerose)
2. Bij diabetische nefropathie komt soms nefrotisch syndroom voor. Dit gaat later meestal weer over, omdat bij een verdere verslechtering van de nierfunctie het eiwitverlies minder zal worden
3. De incidentie van type 2 diabetes is fors gestegen en er overlijden minder patiënten aan hart- en vaatziekten. Dus 'krijgen ze de tijd' om nierinsufficiëntie te ontwikkelen en komen aan de dialyse
4. Bij een patiënt met diabetes type 1 en proteïnurie is de diabetes meestal de oorzaak van de proteïnurie. Is er echter geen retinopathie aanwezig moet getwijfeld worden aan deze oorzaak
5. Om verlies van nierfunctie te vertragen is het volgende belangrijk:
 - goede regulering van bloedsuiker
 - bloeddrukregulatie (met name ACE-remmers of angiotensine-receptor blokkers)
 - verlaging van de proteïnurie (eiwit-beperking etc.)
 - cholesterolverlaging
 - stoppen met roken



Thema 6: Chronische nierschade

HC 6 - Gevolgen en behandeldoelen van chronische nierschade

Chronische nierschade is een cardiovasculaire risicofactor. Het bestaat langer dan 3 maanden en is minimaal 1 van de volgende:

- GFR < 60 mL/min
- afwijkingen in urine
- afwijkingen in morfologie

Beleid bij chronische nierschade:

- bloeddruk (ACE + diureticum; CCB)
- proteïnurie (ACE (of ARB) + diureticum)
- roken stoppen
- overgewicht verminderen
- lipiden (statine)
- eiwitbeperking (0,6-0,8 g/kg)
- voorkomen additionele nierschade
- anemie (EPO)
- calcium, fosfaat, PTH (alfacalcidol, fosfaatbinders, cinacalceet)
- Na-retentie, K-retentie (dieet, resonium)
- metabole acidose (bicarbonaat)

ZSO 6.1 - Calcium- en fosfaathuishouding

1. De resorptie van fosfaat uit de darm is vooral onafhankelijk van regulatie
2. Vitamine D speelt wel een rol bij opname van fosfaat uit de darm, maar de mate waarin is niet geheel duidelijk
3. Calciumresorptie in de darm wordt gestimuleerd door vitamine D
4. De renale uitscheiding van fosfaat is zeer belangrijk voor de uiteindelijke serumspiegel. Dit komt omdat de fosfaatexcretie wel gereguleerd kan worden. Uiting van een verminderde nierfunctie is dan ook hyperfosfatemie
5. De belangrijkste prikkel voor de secretie van parathormoon (PTH) is een laag calcium. Ook een hoog fosfaat en laag vitamine D stimuleren dit, maar in mindere mate
6. PTH zal Ca uit bot halen, de opname ervan in de darm bevorderen en de reabsorptie in de nier doen toenemen. Dit leidt dus tot een stijging van het serum calcium. Verder zorgt PTH tot een toename van renale fosfaatexcretie en (via vitamine D) enige toename van de fosfaatabsorptie in de darm. Hierdoor zal het serumfosfaat redelijk gelijk blijven/iets dalen
7. PTH in bot: release van Ca en fosfaat
PTH in nier: toename Ca absorptie en fosfaat excretie
8. Een nierinsufficiëntie zal zorgen tot een verhoging van fosfaat en verlaging van Ca in serum (door neerslaan van CaP en verminderd actief vitamine D); hierdoor PTH stijging
9. Door hoge serumspiegels van calcium en fosfaat zullen vasculaire en weke delen calcificeren door het neerslaan van calciumfosfaat

ZSO 6.2 - Gevolgen van CNS

Casus 1 - Hyperparathyreoïdie

Vrouw, 58 jaar, 18 jaar behandeld met intermitterend hemodialyse vanwege chronische interstitiële nefritis gepaard met osteitis fibrosa (kenmerkend voor lang bestaande secundaire hyperparathyreoïdie). 13 jaar geleden verwijdering van bij schildklieradenoom. Na ingreep daling PTH en serum-Ca tot subnormale waarden. 8 jaar geleden opnieuw hyperparathyreoïdie, waardoor ernstige hyperCa. 3 jaar geleden serum-Ca 2,5-2,7 mmol/L; serum-fosfaat 1,6-2,2 mmol/L; alkalische fosfatase 520 u/L (sterk verhoogd) en PTH 120 pmol/L. 2 bij schildklieren verwijderd. serum-Ca, serum-P en PTH bleven verhoogd.

1. Het is hier van belang om het serumalbuminegehalte te weten omdat Ca in het bloed (deels) hieraan gebonden is. Bij serumonderzoek wordt totaal Ca gemeten (=vrij Ca + alb-Ca). Door het serumalbumine te bepalen kan het vrij Ca berekend worden
2. Bij een afnemende nierfunctie zal het PTH als eerste stijgen (om fosfaat normaal te houden moet PTH stijgen)
3. Stijging van PTH kan voorkomen worden door fosfaatbinding en vitamine D

Casus 2 - Een patiënt met een verhoogd creatinine

Man, 20 jaar, ingestuurd vanwege moeheid en verhoogd serum creatinine (640 µmol/L). Merkte enkele weken geleden dat voetballen steeds meer moeite kostte. LO: ziet wat bleek; RR 190/100 mmHg. Lab serum: Ca 2,0 mmol/L, fosfaat 2,2 mmol/L, Na 138 mmol/L, K 6,8 mmol/L, albumine 33 g/L, Hb 4,5 mmol/L; urine eiwit en erythrocyten positief.

1. Deze man heeft last van: nierinsufficiëntie/daling GFR (creatinine), hypertensie, hyperP, hyperK, kleine hypalbuminemie, proteïnurie, hematurie, anemie
2. acuut renaal want proteïnurie (ANCA gerelateerd, anti-GBM)
chronisch: lage Hb, hoog P (IgA nefropathie, MPG)
3. Zie 2
4. Aanvullend is een ECG het belangrijkste vanwege de hyperK en bloedgas voor acidose
Verder: echo; uitsluiten postrenaal probleem; niergrootte etc
5. De meest levensbedreigende afwijking hier is de hyperK. Dit is te behandelen met glucose en insuline en/of in geval van acidose NaHCO₃ of sympaticomimeticum en daarna meer definitieve maatregelen (ionwisselaars, diuretica, dieet etc)
6. Een diagnose is nog niet te stellen. Er is meer onderzoek nodig
Nierbiopsie liet vergevorderd stadium van een IgA nefropathie zien
7. Prognose is op basis van chroniciteit en kliniek waarschijnlijk niet goed
8. Aanvullend bloedonderzoek: PTH, bicarbonaat

Casus 3 - Een patiënt met een acute verslechtering van een chronische nierinsufficiëntie

Vrouw, 60 jaar, bekend met Kahler en nierinsufficiëntie met GFR 61 mL/min opgenomen met buikpijn. Daarvoor CT met jodiumhoudend contrast, geen afwijkingen. Bij bloedcontrole enkele dagen later stijging creatinine van 150 naar 400 µmol/L.

1. Waarschijnlijk is hier sprake van contrastnefropathie (is er Bence-Jones eiwit?)
2. Er had eerst een goede voorbereiding plaats moeten vinden (extra goede hydratatie)
3. Contra-indicatie contrast bij GFR < 45 mL/min; GFR 45-60 mL/min en diabetes of 2 risicofactoren (HVZ, > 75 jaar, anemie, hypotensie, verminderd effectief circulerend volume)
4. De nieuwe gadoliniumbevattende contrastmiddelen zijn relatief veilig. Eventueel kan er gedialyseerd worden na afloop bij gebruik van deze middelen

Thema 7: Erfelijke/familiaire nieraandoeningen

HC 7 - KPC 'Erfelijke congenitale nieraandoeningen'

Nagel patella syndroom

Typisch aan de nagels: driehoekige maantjes / hemianonychia

De patella is vaak klein of afwezig

Ook komen wel eens bekkenhoortjes voor en is er vaak een radiuskop luxatie

De meest ernstige complicaties zijn glomerulopathie (leidt tot terminaal nierfalen in 3%) en glaucoom

Het erft autosomaal dominant over en komt door een mutatie in het LMX1B gen

Regelmatig oogonderzoek en nieronderzoek is nodig

De GFR bij kinderen kan geschat worden met de Schwartz formule ($40 \cdot \text{lengte}(\text{cm}) / \text{serumcreatinine}(\mu\text{mol/L}) = \text{GFR}(\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2)$)

Oorzaken van nierinsufficiëntie bij kinderen

- congenitale-structurele afwijkingen (1/3-1/2)
 - urologische afwijkingen
 - hypoplasie/dysplasie
- erfelijke ziekten (1/4)
- glomerulonefritis (1/5)
 - FSGS
- systeemziekten (1/10)
 - SLE
- secundaire ziekte (erg zeldzaam)



Thema 8: Geneesmiddelen en nierfunctie

ZSO 8 - Toxiciteit van geneesmiddelen: oorzaak en gevolg in de nieren

Gentamicine (aminoglycoside) geeft renaal nierfunctie verlies als gevolg van aantasting van de tubuluscellen

- bloeddruk: normaal/verhoogd
- blaasvulling: normaal/minder
- urineNa: normaal/verhoogd
- sediment: geen afwijkingen (beetje proteïnurie door tubulotoxiciteit)

Enalapril (ACE-remmer) geeft prerenaal nierfunctie verlies als gevolg van een verlaagde glomerulaire druk (door combinatie van bloeddrukverlaging en verwijding van de efferente arteriolen)

- bloeddruk: laag
- blaasvulling: minder
- urineNa: minder
- sediment: geen afwijkingen

Amitriptyline (antidepressivum) kan bij oudere mannen met een grote prostaat als gevolg van het anti-cholinerge effect als bijwerking blaasretentie veroorzaken. Hierdoor wordt de urine-afvoer belemmerd en kan het zelfs zijn dat iemand plots niet meer kan plassen met als gevolg daling van de GFR (post-renale nierinsufficiëntie)

- bloeddruk: normaal (soms verhoogd)
- blaasvulling: te sterk
- urineNa: normaal
- sediment: geen afwijkingen

Klassieke tubulointerstitiële nefritis begint meestal binnen 2 weken na het eerste gebruik van een medicament.

Symptomen:

- koorts
- overgevoeligheidsexantheem van de huid
- soms tekenen van acuut nierfunctieverlies: misselijkheid, braken, malaise

In het bloed:

- gestegen creatinine
- vrij vaak eosinofilie

In de urine:

- leukocyten
- erytrocyten
- leukocytencilinders
- meestal weinig proteïnurie (<1 g/dag), maar deze kan soms 3 g/dag zijn

Thema 9: Nierfunctievervangende behandelingen

HC 9.1 - Inleiding principes van nierfunctievervangende behandelingen

Indicatie voor nierfunctievervangende therapie

- ECC < 5 mL/min
- ECC < 10 mL/min (absoluut) en
 - pericarditis
 - polyneuropathie (diabetes mellitus)
 - bloedingen
 - onbehandelbare overvulling of hyperkaliëmie
 - ondervoeding (albumine < 35 g/L)
- ECC < 10 mL/min (relatief) en
 - acidose
 - hoog fosfaat / parathormoon
 - jeuk
 - moeheid en algehele malaise

Hemodialyse vaattoegang

- bloedflow minimaal 200-400 mL/min
- shunt
 - verbinding tussen arterie en vene
 - vene zet uit (rijping)
 - flow 500-1500 mL/min
 - aanprikken met dikke naalden
 - eigen vaten (natief) of kunststof (graft)
- centraal veneuze catheter
 - v. jugularis (langdurig)
 - v. femoralis (kortdurend)
 - v. subclavia (laatste keus)

Eigenschappen diffusie

- gehele bloedkolom wordt geklaard
- voor klassieke uremische toxinen is pore-size (kunstnier) irrelevant
- concentratiegradiënt is driving force
- tegenstroomprincipe van belang bij niet-maximale saturatie van het dialysaat

Eigenschappen convectie

- een fractie van de bloedkolom wordt geklaard
- drukgradiënt is driving force
- er is geen dialysaat flow
- klaring bepaald door ultrafiltratievolume
- hoge ultrafiltratievolume maakt substitutie nodig

Factoren die convectie bepalen

- pore-size membraan
- molecuulgrootte veel minder relevant (betere klaring middenmoleculen, geen klaring grote moleculen)
- flow van bloed- naar ultrafiltraatcompartiment
- mogelijke rol hydrofobiciteit en lading membraan / ion

Peritoneaal dialyse principe

- semipermeabele membraan = buikvlies
 - vloeistof in buik laten lopen
 - diffusie afvalstoffen naar vloeistof in buik
 - ultrafiltratie door osmose
 - vuile vloeistof vervangen door schone
 - 24 uur/dag
- samenstelling vloeistof
 - osmolaliteit (voor ultrafiltratie)

- glucose
- icodextrine (kan niet opgenomen worden)
- elektrolyten
 - variabiliteit K, Ca, Mg, bicarbonaat
- steriliteit
- 8-14 liter/dag

Keuze therapie

- klaring
 - peritoneaal dialyse: 4-7 mL/min
 - hemodialyse: 10-15 mL/min
- individuele keuze

HC 9.2 - Niertransplantatie

Niertransplantatie beter dan dialyse

- betere kwaliteit van leven
 - hogere klaring
 - minder belastende behandeling
- lagere mortaliteit op lange termijn
- goedkoper (na het eerste jaar)

Contra-indicaties voor niertransplantatie

- patiënt kan operatie niet doorstaan
- patiënt heeft beperkte levensverwachting
- patiënt is niet in staat behandeladviezen op te volgen
- actieve infectie
- recente maligniteit
- positieve kruisproef

Immuunsuppressie in huidige praktijk

- eerste fase: triple therapie
 - tacrolimus + MMF + prednison
- onderhoudstherapie: dubbel therapie
 - tacrolimus + prednison
 - MMF + prednison
 - tacrolimus + azathioprine
- behandeling van rejectie
 - prednison (solumedrol 3 dagen 750-1000 mg/dag)
 - anti-T-cel antistoffen

Oorzaken van transplantatiedysfunctie

- prerenaal
 - mate van doorbloeding
- renaal
 - afstoting
 - toxisch (geneesmiddelen)
 - virusinfectie (bijvoorbeeld BK virus)
 - terugkeer oorspronkelijke nierziekte
- postrenaal
 - urine-afvoer



ZSO 9.1 - Nierfunctievervangende behandelingen (algemeen)

COO - Dialyse en transplantatie

Bij een creatinineklaring van < 5-10 mL/min is de kans op het ontstaan van uremische complicaties zo groot dat nierfunctievervangende therapie nodig is. Met voorbereidingen voor nierfunctievervangende behandelingen wordt in de praktijk al begonnen bij een creatinineklaring van < 15-20 mL/min.

Scribner-shunt: externe arterioveneuze verbinding waardoor chronische intermitterende hemodialyse mogelijk is.

Cimino-Brescia-shunt: subcutaan aangelegde arterioveneuze fistel van de arteria radialis. Moet aangeprikt worden om toegang te krijgen tot bloedbaan.

De anemie die veel dialysepatiënten hebben wordt behandeld met ijzerpreparaten en EPO. Dialysepatiënten hebben ook vaak een gestoorde calcium-fosfaathuishouding. De renale fosfaatexcretie is verminderd en zo ook de opname van calcium door een tekort aan vitamine D. Ook treedt meestal een secundaire hyperparathyreoïdie en renale osteodystrofie op. CaP kan neerslaan in andere weefsels dan de botten (zoals bloedvaten).

Dit kan voorkomen worden door

- eiwitbeperkt dieet; bij eiwitbeperking is ook P-inname verminderd. HyperP is een van de factoren die bijdraagt aan het ontstaan van renale osteodystrofie. Bij peritoneaaldialyse geen eiwitbeperking omdat patiënten bij iedere wisseling albumine kwijtraken
- gebruik van fosfaatbinders; hierbij gebruik gemaakt van calciumcarbonaat of calciumacetaat, want adequate fosfaatbinding en calciumsuppletie
- gebruik van vitamine D; om secundaire hyperparathyreoïdie te voorkomen. Actief vitamine D3 kan synthese van PTH onderdrukken

Een getransplanteerde nier wordt meestal geplaatst in de fossa iliaca, waarbij de nier wordt aangesloten op de arteria iliaca interna en de vena iliaca externa.

Voorafgaand aan de transplantatie vinden plaats

- HLA-typering; bij een HLA match de beste resultaten
- gebitssanering; onderzoek naar potentiële infectieuze haarden om risico op infectie te reduceren
- serologisch onderzoek op virale infecties

Bijwerkingen op lange termijn bij immunosuppressieve therapie:

- verhoogde incidentie solide tumoren
- hypertensie
- opportunistische infecties
- aseptische botnecrose; voornamelijk geassocieerd met langdurig gebruik steroïden
- verhoogde incidentie van huidkanker

ZSO 9.2 - Hemodialyse en peritoneaaldialyse

1. mogelijke stoornissen in nefron met consequenties
 - daling GFR: hyperP, hyperK, hypertensie, acidose etc
 - verminderde hormonale functie: EPO, actief vitamine D
 - hypertensie (geactiveerd RAS)
2.
 - daling van GFR komt door destructie van functionerend nierweefsel (glomeruli / tubulaire systeem)
 - verminderde tubulaire functie beïnvloed het vermogen om homeostase te handhaven
 - bij daling van de GFR kan kaliumbalans nog lang in evenwicht worden gehouden door toegenomen excretie in distale tubulus
3. Met dieet kunnen Na-retentie (Na-beperking), K-retentie (K-beperking), P-retentie (eiwitbeperking), vochtretentie (vochtbeperking) en hypertensie (Na-beperking) verholpen worden

4. Geneesmiddelen
 - Na-retentie: diuretica
 - K-retentie: diuretica, ion-wisselaars
 - P-retentie: calcium of niet-calciumhoudende fosfaatbinders
 - H-retentie: bicarbonaat en diuretica
5. Werking
 - diuretica remmen de tubulaire Na-resorptie
 - ionwisselaars bevorderen de uitwisseling van K tegen Na of Ca wat leidt tot K-verlies via ontlasting
 - de binding van fosfaat aan Ca (wordt onoplosbaar CaP) of andere kationen leidt tot verlies van fosfaat via ontlasting
 - bicarbonaat leidt tot buffering van H⁺
6. CAPD is buikspoeling. Het berust op uitwisseling van oplosbare stoffen via diffusie op basis van concentratiegradiënt en via waterflow (convectie). Mogelijke complicaties: buikvliesontsteking, katheter gerelateerde problemen en buikvlies afwijkingen
7. Complicaties die direct met de uitvoering van hemodialyse samenhangen: hypotensie, krampen, misselijkheid/braken, koorts
8. Met dialyse worden het overschot aan Na, K, H, fosfaat en vocht gecorrigeerd
9. Kosten hemodialyse: € 60.000/jaar, CAPD: € 50.000/jaar
10. CAPD: 4 keer/dag wisselen (30/40 minuten thuis), hemodialyse 3 keer per week 5-6 uur

ZSO 9.3 - Niertransplantatie

1. Nierfuncties die een transplantaatnier wel, maar dialyse niet kunnen overnemen: EPO-productie, activering vitamine D, active secretie van toxinen, geneesmiddelen, K, H etc
2. Een niertransplantatie kost in het eerste jaar €60.000 en daarna €5000-10.000 per jaar
3. De belangrijkste problemen in de eerste maand na transplantatie zijn afstoting transplantaat, infecties, chirurgisch-urologische problemen (trombose, bloeding, lekkage, obstructie)
4. Problemen van immunosuppressie
 - korte termijn: (opportunistische) infecties
 - lange termijn: infecties, HVZ, chronische transplantaatdysfunctie, huidafwijkingen, maligniteiten, botproblemen
5. Ideale immunosuppressie zou zeer effectief en specifiek zijn en geen bijwerkingen hebben
6. Contra-indicaties voor niertransplantaties: positieve kruisproef, manifeste HVZ, manifeste infectie, maligniteit < 2 jaar, fors overgewicht
- 7.
8. Van de levende donornieren functioneert na 10 jaar nog zo'n 67%, van de dode is dit 43%
- 9.

Voordelen transplantatie	Nadelen transplantatie
betere kwaliteit van leven	infectierisico
langer leven	maligniteiten
minder kosten	hart- en vaatziekten
	botproblemen

Thema 10: Urologische problematiek

HC 10 - Plasproblemen, prostatisme

Betrokken bij mictie: brein, ruggenmerg, blaas, bekkenbodern, sfincter

Normale mictie:

- blaas laat zich soepel vullen; zonder tegendruk
- constante informatie uitwisseling van blaas via ruggenmerg naar hersenen en terug
- bekkenbodern en sfincter aangespannen
- bij voldoende vulling signaal naar hersenen
- signaal van hersenen naar blaas (spant aan) en sfincter (ontspant)

Urge incontinentie: detrusorcontractie buiten mictie, hevige aandrang, eventueel urineverlies

Neurogeen blaaslijden: hyperreflexie van de detrusor

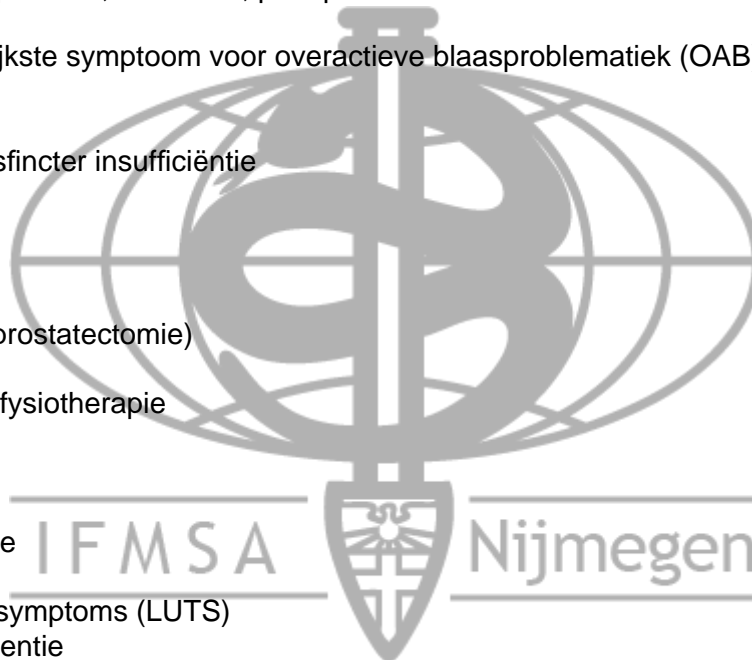
Instabiliteit

- blaasprikkeling: stenen, infectie, tumoren van blaas of kleine bekken
- neurogeen
- outflow stoornis: prostaat, blaashals, prolaps
- idiopatisch

Urge is het belangrijkste symptoom voor overactieve blaasproblematiek (OAB)

Stressincontinentie

- incontinent door sfincter insufficiëntie
- primair
- secundair
 - post-partum
 - prolaps
 - post-OK (bijv. prostatectomie)
- behandeling
 - bekkenbodern fysiotherapie
 - TVT/TVT-O
 - sling
 - bulking-agent
 - sfincterprothese



Lower urinary tract symptoms (LUTS)

- hoge mictie frequentie
- nycturie
- polakisurie
- urgency
- incontinentie
- druppelmictie
- slappe straal
- sproei straal
- intermitterende mictie
- hesitatie
- persmictie
- residuegevoel
- nadruppelen

Oorzaak is meestal benigne prostaat hyperplasie (BPH)

Andere oorzaken: blaasdysfunctie (hypotone blaas), prostaat kanker, blaas/rectumtumoren, neurologisch

BPH: 50% van mannen > 50 jaar, gemiddeld 64 jaar

Urodynamisch onderzoek

- functietest voor blaas en afsluitmechanisme van de blaas
- inwendig onderzoek
- druksonde in urethra en rectum
- vulcatether in plasbuis/blaas
- metingen: blaasdruk, blaasinhoud, plasdruk, urineverlies, stroomsnelheid, BB-spanning

Aanvullende diagnostiek

- transrectale echografie: volume meting
- abdominale echografie: nier (hydronefrose) en blaas (blaastenen, dikte blaaswand, blaastumor)
- (cystoscopie)
- lab: in ieder geval PSA en nierfunctie
- urine: uitsluiten urineweginfectie

Behandeling:

- medicamenteus: alfa-blokker, 5-alfa-reductase remmer
- operatief: TURP (gouden standaard), GLL, open prostatectomie (Millin/Hryntschak)
- alternatief

ZSO 10.1 - 'Plassen, we doen het allemaal'

1. Normale mictie volgens volgende stappen

- blaas is op 3 plekken sympathisch geïnnerveerd: detrusor, trigonium en interne urethra sfincter
- als de blaas gevuld wordt, zorgen axonen dat de m. detrusor ontspant en het trigonium en interne urethra sfincter aanspannen, ook externe sfincter is tijdens vullen aangespannen, maar staat onder vrijwillige controle
- mechanoreceptoren in blaaswand worden tijdens vullen steeds meer geprikkeld en geven die prikkels door aan mictiecentrum in verlengde merg
- als de prikkeling genoeg is, gaat het mictiecentrum tot mictie over. Prikkelingen worden naar lumbale en sacrale segmenten gestuurd, waardoor activiteit van de sympathicus geremd wordt en die van de parasympathicus gestimuleerd. Hierdoor contractie van m. detrusor en relaxatie van trigonium, waardoor mictie
- door contractie worden mechanoreceptoren extra gestimuleerd, waardoor heftigere prikkeling en heftigere contractie enz.

2.

- Urge-incontinentie
 - urineverlies door ongecontroleerde detrusor activiteit
 - urineverlies gaat gepaard met (voorafgaande) mictiedrang
 - urineverlies vaak omvangrijk
 - urineverlies treedt op na abdominale drukverhoging (hoesten/persen etc)
 - etiologische factoren
 - geneesmiddelen
 - levensmiddelen (alcohol, koffie)
 - neurologische aandoeningen
 - outflow obstructie of UWI
 - kenmerkend: pollakisurie (vaak plassen), nycturie, enuresis nocturna (bedplassen)
 - behandeling
 - vooral oorzakelijk
 - fysiotherapie
 - eventueel sfincterprothese
- Stressincontinentie
 - urineverlies door efficiënt sluitingsmechanisme
 - urineverlies treedt op bij abdominale drukverhoging (hoesten/persen etc)
 - urineverlies vaak beperkt
 - etiologische factoren
 - hoge pariteit
 - moeilijke bevallingen
 - chirurgische behandelingen

- veel voorkomend bij vrouwen
 - behandeling
 - sedering van m. detrusor activiteit
 - blaastraining en biofeedback
3. De incidentie bij mannen is 1/1000, bij vrouwen is dit 6-7/1000. Mogelijk komt dit verschil door een verschil in de ontwikkeling van de sfincters, die bij vrouwen vaak minder ontwikkeld zijn. Daarbij hebben vrouwen (m.n. na menopauze) te maken met verzwakking van de bekkenbodemp en verzakking/verschrompeling van de inwendige geslachtsorganen
 4. Het belang van het maken van onderscheid tussen de twee vormen van incontinentie is het instellen van een juiste behandeling
 5. zie vraag 2
 6. Vragen bij het vermoeden op urge- of stressincontinentie
 - wanneer urineverlies?
 - direct na/tijdens hoesten, niezen, persen, tillen: suggestief voor stress
 - urge vaak 's nachts, stress zelden 's nachts
 - hoeveel urineverlies?
 - veel → urge
 - is er daarvoor dwingende drang om te gaan plassen? → urge
 - is er daarna nog aandrang?
 - geen aandrang is teken van totaal leegplassen → urge
 - operaties of bevallingen gehad waarna problemen? → stress
 7. Als iemand incontinent is heeft dit veel belemmeringen voor het dagelijks functioneren. De patiënt is voorzichtig met uitlokking en is altijd in de buurt van een toilet etc
 8. Patiënten met incontinentie voelen zich minder geaccepteerd door zichzelf en anderen. Het roept schaamte en angst op
 9. zie vraag 2

ZSO 10.2 - Urineweginfecties

1. UWI's worden onder normale omstandigheden voorkomen door
 - eliminatie door flow van urine en celvernieuwing
 - zuurgraad van de urine
 - mechanische barrière door intact epitheel
2. Vrouwen hebben vaker UWI's dan mannen. Dit komt doordat mannen een langere urethra hebben, waardoor de weg naar de blaas te lang is. Tevens is het prostaatvloeiend bactericide
3. Bij kinderen en bejaarden zijn UWI's altijd bedreigender, doordat het immuunsysteem zwakker is.
4. Nadere diagnostiek pas bij recidiverend karakter
5. Klachten bij UWI zijn vooral
 - pijn bij het plassen
 - frequent plassen
 - gestoorde nachtrust
 - stinkende urine
 - (verhoogde lichaamstemperatuur)
 - (hematurie)
6. Deze klachten komen niet per definitie door een UWI
7. Hetzelfde klachtenbeeld kan zich voordoen bij prostaatklachten of maligniteiten
- 8.
9. Nadere diagnostiek naar de oorzaak van een UWI pas bij een recidiverend karakter
10. De ernst van de ziekte bepaalt vaak de behandeling. Bij een zeer zieke patiënt zal een agressiever antibioticabeleid gevoerd worden. Een zwanger patiënt dient altijd behandeld te worden en mag pas gestopt worden wanneer bewezen vrij van bacteriën in urine
11. Het is van belang onderscheid te maken tussen gecompliceerde en ongecompliceerde UWI's. Een ongecompliceerde UWI heeft vaak een mild beloop, waardoor er weinig behandeling nodig is. Ook de behandelingsduur is anders

12. Het onderscheid is vooral gebaseerd op klinisch beeld. Een gecompliceerde UWI gaat vaak gepaard met algemene ziekteverschijnselen die continu optreden, terwijl een ongecompliceerde UWI vaak alleen problemen geeft tijdens mictie
13. Als men al last heeft van nierstenen, ureterobstructie, polycyclische nieren of vesicoureterische reflux kan een UWI bijdragen aan nierfunctieverlies
- 14.
- 15.

ZSU 10.3 - Protocol urineweginfecties

COO - Pijn bij het plassen

Bij een acute glomerulonefritis is meestal sprake van flankpijn, terwijl de mictie met hematurie pijnloos is.

Bij een niersteenaanval is ook meestal flankpijn, maar is er geen sprake van frequente, branderige mictie.

Een klacht die met name bij cystitis past is branderige, frequente mictie. Ook kan cystitis aanleiding geven tot macroscopische hematurie.

In het urinesediment wordt bij cystitis het volgende gevonden:

- pyurie (pus in de urine)
- leukocyturie, waarbij leukocyten in groepjes liggen. Vaak zijn er bacteriën zichtbaar in het cytoplasma van de leukocyten
- monomorfe erythrocyten, wat past bij een bloeding in de urinewegen (in dit geval de blaas)

Frequent recidiverende urineweginfecties leiden niet tot nierinsufficiëntie. Alleen bij aanwezigheid van andere afwijkingen (zie vraag 13 ZSO 10.2) kunnen ze opstijgende UWI's veroorzaken en zo bijdragen aan het nierfunctieverlies.

Als er bij mannen sprake is van een asymptomatische bacteriurie dan is nadere diagnostiek vereist. Het duidt namelijk op afwijkingen aan het urogenitaalapparaat (vesico-ureterale reflux, stenen etc.). In dat geval wordt onderzoek naar de prostaat verricht en meestal is er aanvullend onderzoek geïndiceerd in de vorm van een echo, buikoverzichtsfoto en mictiecystogram.

Vrouwen hebben vaker UWI's dan mannen door:

- de kortere urethra, waardoor bacteriën minder op hoeven te stijgen
- slechte toilethygiëne
- coïtus, waardoor lokale beschadigingen van de urethra kunnen ontstaan en bacteriën makkelijker toegang tot de urinewegen krijgen
- onvoldoende diurese

Tegenwoordig wordt geadviseerd om gedurende 3-5 dagen te behandelen met nitrofurantoïne (2dd 100mg) of trimethoprim (1dd 300mg).

Een acute pyelonefritis is te onderscheiden van een infectie van de lagere urinewegen door de aanwezigheid van flankpijn en koorts.

Bij seksueel actieve jonge vrouwen (en mannen) wordt een urethritis vaak veroorzaakt door *Chlamydia trachomatis*. Het gaat gepaard met steriele pyurie. Behandeling bestaat uit 7-10 dagen doxycycline vanwege de kans op salpingitis (waardoor steriliteit). Ook de partner is meestal geïnfecteerd (al dan niet met klachten), dus die dient ook behandeld te worden.

Bij chronische pyelonefritis hoeft geen sprake te zijn van recidiverende UWI's. Vaak wordt de diagnose pas gesteld na aanvullende diagnostiek bij patiënten die zich presenteren met hoge bloeddruk en/of gestoorde nierfunctie.

De diagnose wordt gesteld met behulp van een renografie en echografie. De nier is klein en het oppervlak is onregelmatig door grove intrekkingen.

Maatregelen bestaan vooral uit symptomatische maatregelen om de progressie van de nierfunctieverlechtering tegen te gaan (als zoutarm dieet en bloeddrukregulatie). Ook adequate behandeling van recidiverende UWI's is belangrijk.

Vragen

Mevrouw meer urineincontinent dan voorheen. Urineonderzoek: nitriet +, eiwit -, bloed -, sediment: bacteriën +++, leuko's 8-10 per gezichtsveld, plaatepitheel ++.

1. Verdere informatie zou zijn: versheid van urine, kwaliteit van urine (midstream), betrouwbaarheid uitslag
2. Niet duidelijk is hoe getest is op hematurie en hoe lang de urine gestaan heeft. Als deze te lang staat of te zuur is, is de nitrietest minder betrouwbaar
3. Vanwege de positieve nitrietest en bacteriurie kan de diagnose UWI gesteld worden. Om helemaal zeker te zijn moet echter wel een nieuw urinemonster afgenomen worden
4. Aanvullende vragen: pijn bij plassen? vaak plassen? gestoorde nachtrust? koorts?

ZSO 10.4 - Prostatisme

Man, 63 jaar, nooit ziek geweest. Moet nu 's nachts steeds vaker uit bed om te plassen (3 keer) en meer vlekken in zijn onderbroek. Mogelijk BPH

1.
 - Oorzaken van outflow obstructie: BPH, UWI, maligniteiten, nierstenen, neurologische blaasafwijking, urethrastrictuur, blaashalsstenose, medicamenten
 - Klachten van een outflow obstructie: hesitatie, zwakke straal, nadruppelen, pollakisurie, nycturie
 - Gevolgen outflow obstructie: urineretentie, nierfalen, UWI
2. DD en onderzoek
 - BPH → rectaal toucher; gladde prostaat waarvan omvang niet goed vast te stellen is. PSA → verhoogd
 - UWI → urineonderzoek
 - maligniteiten → rectaal toucher; harde, pijnlijke, knobbelige prostaat. PSA → verhoogd
 - nierstenen → slagpijn nierloges. Verder acute pijn met bewegingsdrang en hematurie
 - neurologische blaasafwijking → neurologisch onderzoek
 - urethrastrictuur/blaashalsstenose → echoscopie, urografie
3. Behandeling bij BPH
 - medicamenteus
 - 5-alfa-reductase remmers: vermindert omzetting testosteron in DHT en zorgt voor verminderde groeistimulatie van prostaat
 - uroselectieve alfa-receptorantagonisten: remming contractie gladde spiercellen in prostaat
 - minimaal invasief
 - TURP (trans urethrale resectie prostaat)
 - TUMT (trans urethrale microwave thermotherapie): verhitten prostata waardoor lokale necrose
 - operatief
 - prostatectomie
4. Behandeling in eerste instantie medicamenteus, anders TURP of TUMT voorstellen
5. Complicaties niet behandelde BPH: verhoogd infectierisico, acute urineretentie met kans op nierschade, verhoogde frequentie en ernst mictieklachten
6. De minimaal invasieve en operatieve behandelingen gebeuren bij de uroloog. Doorverwijzen dus bij onvoldoende resultaat medicatie

ZSO 10.5 - Urinewegstenen

COO - Pijn in de buik

Urinewegsteenkoliek: pijn in rechterflank, uitstralend naar de lies en bewegingsdrang. In het urinesediment zijn dan monomorfe erythrocyten te vinden.

Bij stuwung kan de afvloedbelemmering worden verholpen door het aanleggen van een percutane nefrostomie. Voor urinewegstenen geldt dat:

- het vaker (2,5 keer) bij mannen dan bij vrouwen voorkomt
- het familiair voorkomt

- ze regelmatig recidiveren (11% na 3 jaar, 50% na 10)
- ze geremd worden door in de urine aanwezige remmers van kristalvorming (citaat, magnesium, pyrofosfaat etc)
- ze ontstaan op plaatsen waar het epitheel van het nierbekken / de ureter beschadigd is

Soorten nierstenen:

- cystinestenen: zeer zeldzaam en berusten op erfelijke stoornis van het aminozuurtransport
- calciumoxalaatstenen: de meest voorkomende stenen (70%)
- magnesiumammoniumfosfaatstenen: 15% van de gevallen, vooral bij recidiverende urineweginfecties
- urinezuurstenen: komen niet vaak voor, maar incidentie stijgt. Vooral samenhang met het bestaan van insulineresistentie en lage urine-pH

Invloed op de steenvorming in de urine:

- hoeveelheid urine: afnemende productie is toenemende concentratie waardoor bevordering steenvorming
- pH van urine: calciumfosfaatstenen vooral in alkalisch milieu en urinezuurstenen vooral in zuur
- eiwitgehalte van voeding: bij inname van veel dierlijk eiwit toegenomen excretie van Ca, P en oxalaat. Ook verlaging citraatgehalte, waardoor minder remming kristallisatie
- zoutinname: hoge zoutinname is hoge natriurese. Proximale Ca-resorptie is gekoppeld aan Na-resorptie, waardoor bij hoge natriurese ook hypercalciurie
- kristalremmers

Verhoogde kans op nierstenen bij: M. Crohn, short-bowel syndrome, colitis ulcerosa, sarcoïdose

Vragen

Vrouw, 44, met spoed op spreekuur. Zelden ziek, nu pijn met bewegingsdrang en hand oprechterflank. Knapt na behandeling in eerste instantie redelijk op, maar later hoge koorts en moet naar SEH. Echo: stuwing van rechter nier. Sediment: vies.

1.

- Oorzaken van klachten:
 - nierstenen → LO: slagpijn en abdominale prikkeling
 - nierinfarct → misselijk, braken, slagpijn, koorts, hematurie
 - gecompliceerde UWI → koorts, algehele malaise, slagpijn
 - niertumoren → meestal pijnloos en moeilijk op te sporen bij LO
- Vragen die te stellen zijn:
 - bekend met nierstenen, zelf of familie? → aanleg voor nierstenen
 - pijn acuut of langzaam erger? → acuut meer voor nierstenen
 - straalt pijn uit? → bij nierstenen uitstraling naar genitaliën of benen
 - bloed bij urine? → vaak hematurie bij nierstenen

2. zie vraag 1

3. Lab:

- sediment → hematurie, bacterurie, leukocyturie, kristallen, kristallen/microstenen
- urine → calcium, fosfaat, oxalaat
- plasma → verhoogde waarden calcium, fosfaat, oxalaat geven meer kans op steenvorming

4. Verder onderzoek:

- echo → aantonen obstructie
- x-buikoverzicht → aantonen urinewegstenen
- nierarteriogram → uitsluiten nierinfarct
- (CT → niertumoren wanneer vorig onderzoek negatief)

5. Preventie: veel drinken, want verhoogde urineflow, urine korter in blaas en lagere concentraties
Beperking van Ca in voedsel niet zinvol, want gaat gepaard met verhoogde opname en uitscheiding van oxalaat

6. Behandeling zowel symptomatisch als causaal. Kleine stenen zelf uitplassen en dan pijnbestrijding en voorkomen UWI door antibiotica.

Grote stenen die obstructie geven kunnen niet uitgeplast worden en moeten verwijderd worden, meestal door ESWL (extracorporeel shock wave lithotripsy)

7. Complicaties van urinewegstenen vooral stuwingsverschijnselen en UWI's met of zonder nierfalen. Dit komt voor bij 1 op de 5 patiënten
8. Een specialist kan deze behandelingen doen:
 - ESWL
 - endoscopische verwijdering / vergruizing
 - percutane litholapaxie (bij grote stenen in nierbekken)

