

DE RELATIE TUSSEN VAATLIJDEN EN NIERINSUFFICIËNTIE

In onze Westerse samenleving is het overlijden door hart- en vaatziekte met ongeveer één kwart gedaald sedert 1975. Ongeveer de helft van dit succes is te danken aan de vooruitgang die de medische wetenschap in de loop der jaren heeft gemaakt. Dit kwam in een stroomversnelling na het opkomen van verfijnde, maar toch relatief weinig ingrijpende technieken, waarmee vernauwingen van slagaders op allerlei plaatsen (vooral kransslagaders, onderbenen, carotis, etc) kunnen worden 'opengeblazen' door middel van een ballon, al dan niet gepaard gaande met het nalaten van een stent (zogenaamde PTA of Percutane Transluminele Angioplastie). Maar misschien nog opvallender is dat de andere helft integraal kan worden toegeschreven aan het dalende nicotinegebruik, tezamen met veel adequatere medicamenteuze behandeling van hoge bloeddruk (hypertensie). Het is de intentie van deze tekst om het ontstaan, de kenmerken, de gevolgen en de mogelijke preventie-maatregelen te bespreken, en dit met specifieke aandacht voor het gedeelte patiënten met een belangrijke graad van nierfalen.

Al snel na de veralgemeende beschikbaarheid van niervervangende therapie werd duidelijk dat hart- en vaatziekten de aller-voornaamste reden zijn waarom dialysepatiënten ooit gehospitaliseerd worden, maar ook dat de doods-oorzaak in 50% van de gevallen rechtstreeks of onrechtstreeks hiermee gerelateerd is. Behalve de evidente invalide-

rende gevolgen aangaande mobiliteit, is perifere vaatlijden (vernauwing van grote slagaders) zeer vaak de bron van multiple bijkomende problemen. Uiteraard is er de helse pijn die kan ontstaan door het afsterven van gezonde weefsels. Nochtans, bij diabetici is deze presentatie met pijn soms helemaal afwezig omdat hun zenuwstelsel - eveneens door diabetes - vaak werd beschadigd (neuropathie), waardoor een pijnprikkel weinig of niet wordt doorgegeven en verwerkt. Daarom is het immens belangrijk om regelmatige voetcontroles te blijven uitvoeren, omwille van niet zeldzame verrassingen bij klachtenvrije patiënten. Temeer daar het aanvankelijk dikwijls banale wondjes zijn die door het aanhoudend zuurstoftekort door verstopte bloedtoevoer niet kunnen genezen en uiteindelijk toch heel wat ellende kunnen veroorzaken. Afgestorven weefsel is namelijk een gemakkelijke ingangspoort voor bacteriën, en dit is dan de bron van blijvende infectie. Het meest gevreesd is de evolutie naar (soms fatale) septicemie, die ontstaat door verspreiding van een bepaalde bacterie langs de hele bloedbaan. Deze niet genezende letsels, vooral wanneer ze bijkomend geïnfecteerd geraken, leiden in de meest dramatische gevallen noodgedwongen tot allerlei amputaties, en helaas soms zelfs tot verlies van het volledige lidmaat.

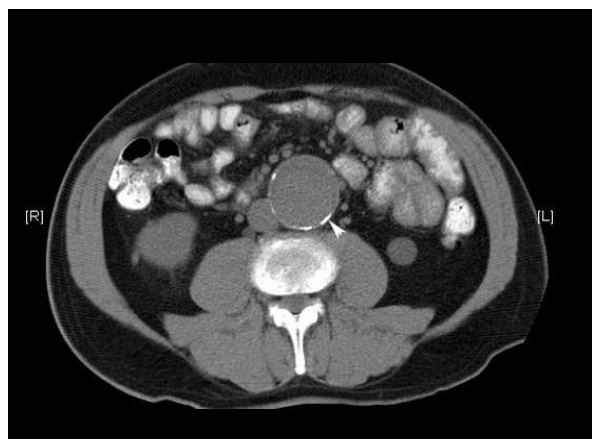
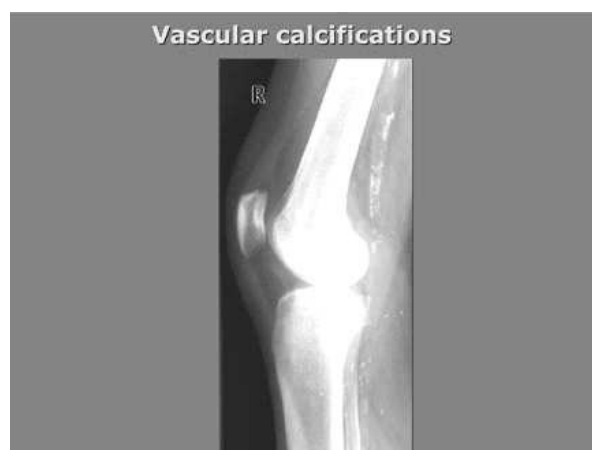
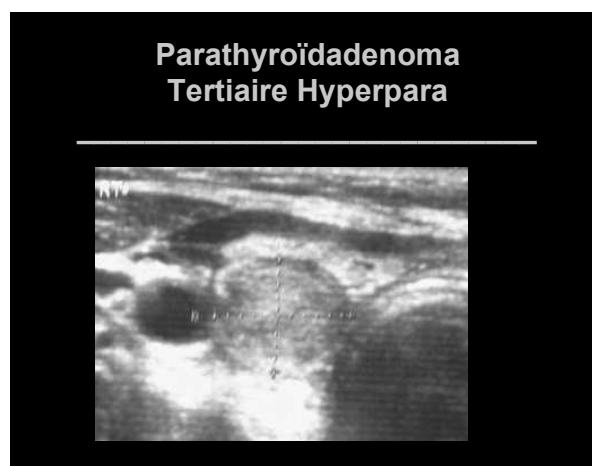
De overmaat aan cardiovasculaire sterfte blijft dus een zeer grote bezorgdheid in het management van nierzieke patiënten. Recent is daarenboven ook

duidelijk gebleken dat deze cardiovasculaire schade reeds aanzienlijk vroeger start in de evolutie van het nierlijden dan aanvankelijk werd aangenomen, en dat de dit proces al vele jaren voor de feitelijke dialysestart aanvangt. Adequate preventieve maatregelen tegen deze overmaat aan cardiovasculaire morbiditeit zouden dus idealiter veel vroeger moeten kunnen aangevat worden. Hetgeen helaas nog te vaak wordt verhinderd door frequent miskennen van bestaand nierlijden (veelal door misinterpretatie van nierfunctieparameters), en tenslotte door veel te late doorverwijzing naar de nefroloog.

Dialysepatiënten zijn natuurlijk net zoals de rest van de populatie onderworpen aan de meest bekende risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zijnde diabetes, hoge bloeddruk (hypertensie), roken, leeftijd, geslacht (vrouw = lager risico), en verhoging van cholesterol en triglyceriden. Maar desalniettemin blijkt dat zelfs de combinatie van één of meerdere van deze klassieke risicofactoren mathematisch nooit kan volstaan om het opvallend groot aantal cardiovasculaire verwickelingen bij deze specifieke patiëntengroep te kunnen verklaren. Concreet betekent dit dat er alleszins nog diverse bijkomende risicofactoren moeten bestaan die specifiek en bijna uitsluitend voorkomen in geval van nierinsufficiëntie. Inderdaad, ondertussen werden na onderzoek al een aantal van deze factoren geïdentificeerd. We vermelden hierbij bv. de aanhoudende ontstekingsreactie zoals die uiteraard kan ontstaan bij een echte bacteriële infectie, maar bvb. ook ontstaat door de continue prikkeling van het immuunsysteem na langdurig en frequent contact van bloed met een lichaamsvreemde kunstnierfilter (begrip biocompatibiliteit). Dit onderstreept trouwens nogmaals het belang om bij voorkeur de meest biocompatibele kunstnieren, ultra puur dialysaatwater (compleet

bacterievrij), biocompatibele dialysaatzakken (PD) te gebruiken. Andere bronnen van latente infectie zoals bvb. de kolonisatie aan de binnenkant van dialysekatheters, tot zelfs parodontitis (cariës) zijn eveneens potentiële verwekkers van oxidatieve stress. Al deze processen leiden tot een continue prikkeling van witte bloedcellen, die vervolgens reageren met het vrijstellen van verschillende toxische moleculen. Tezamen met vele andere mechanismen (bv. Intraveneuze ijzertoevoeding) ontstaat daardoor wat men omschrijft als 'oxidatieve stress' die uiteindelijk de bloedvaatwand (endotheel) beschadigt. Onder verhoogde oxidatieve stress verstaat men een verstoring in het evenwicht tussen pro- en anti-oxidantia met een overwicht van de eerste. Recente literatuurgegevens suggereren een duidelijk verband tussen toegenomen oxidatieve stress, endotheeldysfunctie, acute fase respons (oa verhoogde CRP waarde), laag albumine (serumeiwit gemaakt in de lever) en ondervoeding, alsook met de cardiovasculaire mortaliteit. Dit motiveert ook de uitdrukkelijke wens van de nefroloog om zoveel mogelijk AV shunts aan te leggen waar technisch haalbaar, om zodoende katheterdialyse als bron voor die inflammatie te vermijden.

Maar ook een sterk gestoord calcium-fosfor product en hyperparathyroidie (verhoogd parathormoon) blijken oorzakelijk uitermate belangrijk in het ontstaan van vaatlijden. Dit gebeurt vooral door neerzetting van calcium op plaatsen waar het eigenlijk niet thuishoort (kransslagaders, hartkleppen, hartspier, geleidingssysteem van het hart, bloedvatwand, de huid,...). Een studie die gebruik kon maken van electron-beam CT scanner toonde aan dat coronaire verkalkingen heel frequent aantoonbaar zijn, ook bij jonge dialysepatiënten die op kinder- of adolescentenleeftijd met chronische dialyse zijn opgestart.



Bij nierfalen zijn de bloedspiegels van enkele stresshormonen (bvb. adrenaline) abnormaal verhoogd, hetgeen men in de medische literatuur een verhoogde 'sympathische tonus' noemt. Het belang hiervan is dat dit rechtstreeks aanleiding geeft tot samentrekken van bloedvaten en dus navenant ook minder zuurstoftoevoer in de weefsels. Ook specifieke stoffen die zich opstapelen omdat ze niet meer via de nier kunnen worden

uitgescheiden (zogenaamde uremische retentieproducten) zoals asymmetrisch dimethylarginine (ADMA), p-cresol, indoxyl sulfaat, guanidine, fenylacetaat, etc... spelen vermoedelijk een belangrijke rol, maar van de meeste hiervan zijn de mechanismen hiervoor nog onvoldoende opgehelderd. Het ultrafiltraat (= uitgefilterde vocht bij dialyse) bevat ongeveer 1500 stoffen met een molecuulgewicht boven de 500 dalton, dus zijn er zeer zeker nog veel meer boosdoeners dan de 20 tot 25 die tot op heden werden beschreven.

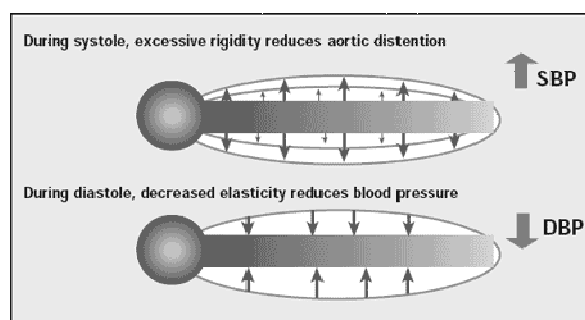
Stikstofoxide (NO) wordt vrijgesteld vanuit cellen aan de binnenkant van een bloedvat (endotheel) en heeft een vaatverwijdende werking. ADMA remt het eiwit dat NO aanmaakt en resulteert dus in NO tekort zodat het mechanisme tot voldoende vaatverwijding moeizamer verloopt en aldus opnieuw de zuurstofaanvoer belemmert.

Alhoewel de relatie tussen eindstadium nierlijden en hart- en vaatziekten al vele jaren gekend, werd nog maar enkele jaren geleden duidelijk dat deze correlatie ook al bestaat in vroegere stadia met beperkter nierfunctieverlies. Uit een analyse van meer dan 500.000 patiënten (samengesteld uit 85 studies) bleek dat er al een significante stijging van het cardiovasculaire risico optrad vanaf halvering van de nierfunctie, en soms zelfs al na verlies van amper een kwart van de nierfunctie. Helaas zijn de demografische gegevens schaars, maar men schat toch dat tussen de 5 tot 10% van de bevolking een minstens gehalveerde nierfunctie heeft. In de veronderstelling dat deze cijfers wereldwijd generaliseerd mogen worden, betekent dit concreet dat het totale aantal patiënten met sterk verhoogd cardiovasculair risico toeneemt met een factor meer dan honderd, en in absolute aantallen stijgt tot ongeveer 300.000.000 patiënten. Dit is

nagenoeg evenveel als het totale aantal diabetespatiënten, zodat nierlijden minstens zoveel aandacht verdient als diabetes in wereldwijde preventiecampagnes met betrekking tot hart- en vaatziekten. Het valt tevens op te merken dat proteïnurie, zelfs zonder verminderde nierfunctie, op zichzelf al een bewezen risicovoorspeller is voor latere cardiovasculaire dood. Bij patiënten die een niertransplantatie ondergingen blijkt overigens dezelfde correlatie te bestaan tussen de transplantnierfunctie en cardiovasculair risico. Hoewel ze het weliswaar altijd beter stellen dan indien ze verder aan dialyse zouden blijven, blijft het risico toch groter dan dat van leeftijdsgenoten zonder enige vorm van nierlijden. Dit fenomeen kan verklaard worden door de combinatie van tevoren opgelopen vaatschade als dialysepatiënt, bijwerking van bepaalde immunosuppressiva, en uiteraard ook het feit dat ze slechts één nier getransplanteerd krijgen en dus per definitie geen perfecte nierfunctie hebben.

Bij patiënten met nierlijden onderscheidt men twee grote vormen van arteriële bloedvataantasting: enerzijds **atheromatose** en anderzijds **arteriosclerose**. De beide zijn weliswaar van een verschillende fysiopathologische origine, maar hebben als gemeenschappelijk kenmerk een nefaste invloed op de overleving. **Atheromatosis** verwijst naar het proces waarbij in de binnenste bloedvatwand (de intima) een ontstekingsreactie ontstaat ten gevolge van neerslag van geoxideerd LDL cholesterol (de zogenaamd 'slechte' cholesterol). Uiteindelijk ontstaat een gele, weke en vooral ontstoken plaque of een zogenaamd 'atheroma' dat na enige tijd soms evolueert naar een verkalkte plaque. Deze gele vetrijke zones in de binnenwand van de slagader liggen willekeurig verspreid over diens verloop, vernauwen de diameter en compromitteren aldus de ar-

teriële bloedtoevoer. Bij ruptuur of openbarsten van dergelijke plaque ontstaat een thrombus (bloedklonter) met als gevolg een abrupte en totale verstopping van het bloedvat. Dit is trouwens ook de sequens waarmee een plotse occlusie van een kransslagader een hartinfarct doet ontstaan. **Arteriosclerose** verwijst naar de typische verharding en verstijving van de bloedvatwand, die vooral de middenste spierlaag van de slagaders (de media) aantast. Arteriosclerose is bijna uitsluitend beschreven in geval van belangrijk nierlijden, en kan zelfs geïsoleerd zonder atherosclerose worden vastgesteld. Een gevolg is dat door deze verstijving van de bloedvaten de bufferfunctie van grote slagaders bij het uitpompen van het hart (de systole van de hartcyclus) sterk wordt gereduceerd. Normaliter wordt immers tot 40% van het uitgepompte slagvolume tijdelijk opgevangen door elasticiteit van de grote slagaders (vooral de aorta). Hierdoor ontstaan een soort 'windketelfenomeen' (zie figuur).



Pas als de hartkleppen weer gesloten zijn (de diastole) wordt dit bloed eveneens tot in de kleinere perifere slagaders en capillairen (haarvaten) voortgestuwd. Maar door de sterk gestoorde elasticiteit van deze zogenaamde capaciteitsvaten kan dit fysiologische fenomeen niet plaatsvinden, en dat heeft enkele belangrijke gevolgen. Vooreerst resulteert dit in veel hogere systolische bloeddrukken (de 'bovendruk') aangezien het volledige pompvolume onmiddellijk tot in de kleinere bloedvaten wordt geduwd,

dit gebeurt onder hoge druk die de vaatwand soms beschadigd. Anderszijds is er dan tijdens de diastole quasi geen bloedreserve meer over in deze grote capaciteitsvaten waardoor de diastolische bloeddruk (de onderdruk) opvallend lager is. De bevoeiing van de kransslagaders gebeurt nochtans bijna uitsluitend tijdens deze diastolische fase, op het moment dus dat de hartspier niet samentrekt. Maar door deze abnormale verharding van de bloedvaten komt dit fysiologische mechanisme in het gedrang, en ontstaat tekort aan zuurstof voor de hartspier waardoor het ontstaan van ischemisch hartlijden sterk wordt bevorderd. Een bijkomend gevolg is dat de hartspier de neiging zal hebben om uit te zetten en te verdikken (ventrikelhypertrofie) omdat een deel van het uitgepompte bloedvolume als het ware wordt weerkaatst, en waarbij het hart uitpompst tegen een hogere tegendruk. De snelheid waarmee de arteriële puls vanuit het hart wordt voortgeleid kan worden gemeten, en ook in ons centrum werden deze metingen enige tijd geleden uitgevoerd, als deel van een grotere internationale studie. Deze snelheid waarmee het bloed zich verplaatst wordt 'pulse wave velocity' genoemd (PWV). Het is gebleken dat deze PWV een belangrijk element kan zijn om het cardiovasculair risicoprofiel in te schatten (zo > 13 meter / sec slechte prognose), want hoe hoger de snelheid des te stijver zijn de bloedvaten, hetgeen betekent dat er dus een hoge graad van verkalkingen aanwezig moet zijn. Ook met deze techniek blijkt er al een significante toename van arteriële 'stiffness' te zijn vanaf halvering van de nierfunctie.

Hyperfosfatemie is zeer frequent bij gevorderde nierinsufficiëntie, en is een onomstotelijk bewezen onafhankelijke risicofactor voor hogere cardiovasculaire mortaliteit. Met een studie bij 6047 dialysepatiënten werd namelijk aangetoond

dat het risico op overlijden tot 27% hoger is bij patiëntengroep met fosforwaarden > 6.5 mg/dL (uitgedrukt in huidige referentiewaarde 2,2 mmol/ L) tov een groep met fosforwaarden tussen 2.4 en 6.5 mg/dL (0,8 en 2,2 mmol/L). Niettemin bleek tevens dat ongeveer 60% van de patiënten nog steeds een te hoog serumfosfor hebben. Deze data tonen duidelijk aan hoe belangrijk het wel is alles in het werk te stellen zodat deze 'silent killer' niet succesvol kan zijn. In gespecialiseerde labo's werd ondertussen ook aangetoond dat hyperfosfatemie ervoor kan zorgen dat cellen uit de wand van de bloedvaten getransformeerd worden tot osteoblasten (die normaal bot produceren) en daardoor uiteraard de aanmaak van calcificaties bevorderen. Actuele richtlijnen geven de aanbeveling om te streven naar Calcium x Fosfor waarde lager dan 55.

Deze waarde kan men doorgaans maar moeilijk bereiken louter en alleen door een fosforbeperkend dieet aangezien een dergelijke streng dieet ook zeer dikwijls riskeert om te eiwitarm te zijn (minder dan 1 g/kg/dag eiwit) en hierdoor ondervoeding te veroorzaken. Nochtans, door speciaal opgeleide diëtisten kunnen heel zinvolle adviezen worden verstrekt zoals bvb. het innemen van wit van een ei aangezien dit 'eiwit' toch arm is aan fosfor. Deze mensen zijn ook onderlegd om waardige alternatieven voor te stellen, eerder dan simpelweg alles te verbieden.

Meestal echter moet men uiteindelijk toch zijn toevlucht nemen tot fosfaatbindende medicaties. De calciumhoudende fosforbinders calciumcarbonaat en caliumacetaat worden beiden best niet hoger gedoseerd dan 3 gram per dag, omdat bewezen werd dat ze dan als overmatige calciumbron het ontstaan van arteriosclerose en atherosclerose kunnen bevorderen. Sevelamer hydrochloride (Renagel®) en sevelamer carbonaat

(Renvela®) zijn niet-calciumhoudende fosfaatbinders en hebben bovendien nog het voordeel de cholesterolwaarden te doen dalen. Het mogelijks krachtiger Lanthanum carbonaat (Fosrenol®) is eveneens een niet-calciumhoudende fosforbinder. Langere en/of frekwentere dialysesessies hebben veel meer invloed op de fosforverwijdering tijdens dialyse dan permeabiliteit en type van de gebruikte kunstnier. Niettemin blijft peritoneale dialyse de meest efficiënte dialysemodaliteit voor wat betreft adequate fosforcontrole.

Het roken van sigaretten verdubbelt het risico op hart en vaatziekten. Men schat dat ongeveer 30% van de alle gevallen van coronair hartlijden rechtstreeks te wijten zijn aan nicotinegebruik, en dit bovendien dosisafhankelijk. De kans op het doormaken van een hartinfarct is 6 x hoger bij vrouwen en 3 x hoger bij mannen die minstens 20 sigaretten per dag roken t.o.v. personen die nooit hebben gerookt. Een doorsnee roker sterft gemiddeld 3 jaar vroeger dan een niet-roker. Patiënten die blijven roken na een eerste hartinfarct hebben ongeveer 20 tot 25% meer kans op een nieuw infarct, dat dan bij ongeveer de helft ook fataal afloopt. Roken verdubbelt het risico op herseninfarct (CVA), perifeer vaatlijden en chronisch obstructief longlijden (CORA). Zelfs passief roken blijkt het risico op hartziekten en coronaire dood met ongeveer 20% te verhogen. In een grote studie met bijna 11

000 patiënten werd de wanddikte van de Arteria Carotis jaarlijks echografisch gemeten over een periode van 3 jaar, en men stelde vast dat rokers 20% meer risico hadden op progressie van atherosclerose dan niet-rokers. De redenen waarom roken leidt tot verhoogde aderverkalking zijn multipel: de serumtriglyceriden stijgen, daling van het beschermende HDL cholesterol (goede cholesterol), minder werkzaamheid van insuline, vrije radicalen in sigarettenrook leiden door oxidatie van LDL cholesterol tot meer atherogeen cholesterol, activatie van het sympatisch zenuwstelsel (stresshormonen) waardoor zowel hartritme als bloeddruk stijgen, vaatspasmen van de kransslagaders, verhoogd fibrinogeen (serumeiwit dat thrombosevorming groter maakt). Bovendien hebben bloedplaatjes sneller de neiging om aan elkaar te gaan kleven (bevordert klontvorming en thrombose), en er is in alle geval verminderde productie van NO (stikstofoxide) waardoor bloedvaten minder kunnen uitzetten en zuurstof aanvoeren.

Gedragstherapie, nicotine pleisters, kauwgom, en medicaties zoals bupropion (Zyban®) en vooral Champix®, kunnen alleszins een hulp zijn voor een succesvolle rookstop. Het is duidelijk dat alle middelen moeten aangewend worden om het roken te stoppen, al ware het uiteraard nog beter om nooit aan met roken te beginnen.

Dr. Hans Schepkens