

Over lage en hoge fronten

Citation for published version (APA):

Hemmelder, M. (2022). *Over lage en hoge fronten*. Maastricht University.
<https://doi.org/10.26481/spe.20220616mh>

Document status and date:

Published: 16/06/2022

DOI:

[10.26481/spe.20220616mh](https://doi.org/10.26481/spe.20220616mh)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Dr. Marc H. Hemmelder

Faculty of Health, Medicine and Life
Sciences

Over lage en hoge fronten



Over lage en hoge fronten



Dr. Marc H. Hemmeler

Maastricht, 16 juni 2022

Geachte prorector en allen live aanwezig of via de stream,

Het is een eer om vandaag mijn inaugurele rede te mogen uitspreken. Zoals al toegelicht heb ik geen reguliere academische route bewandeld om in Maastricht als hoogleraar interne geneeskunde, in het bijzonder de nefrologie, aangesteld te worden. Met veel genoegen kijk ik terug op dit alternatieve Pieterpad.

Mijn pad is 55 jaar geleden gestart in mijn geboorteplaats Didam, al snel gevolgd door opgroeien in Twente in een hecht gezin met 2 broers en 1 zus. Ondanks verwoede pogingen van mijn vader om mij op het spoor van een degelijke bèta opleiding aan de UT Twente te zetten, heb ik de afslag naar de studie Geneeskunde in Groningen gevonden. Het is een goede keuze geweest voor een prachtig vak. Het werkende leven was vrij overzichtelijk, totdat professor Coen Stehouwer na thuiskomst van onze wandelvakantie op Madeira in november 2019 vroeg of ik geïnteresseerd was in de vacature voor hoofd van de onderafdeling nefrologie MUMC+. Enne....., nu sta ik hier nog een beetje beduusd met u voor me in het academiegebouw van de Universiteit Maastricht. Mijn moeder zei vaak tegen me in de laatste maanden, best spannend zo'n spreekbeurt. Net zoals vroeger heb ik goed geoefend, mam.

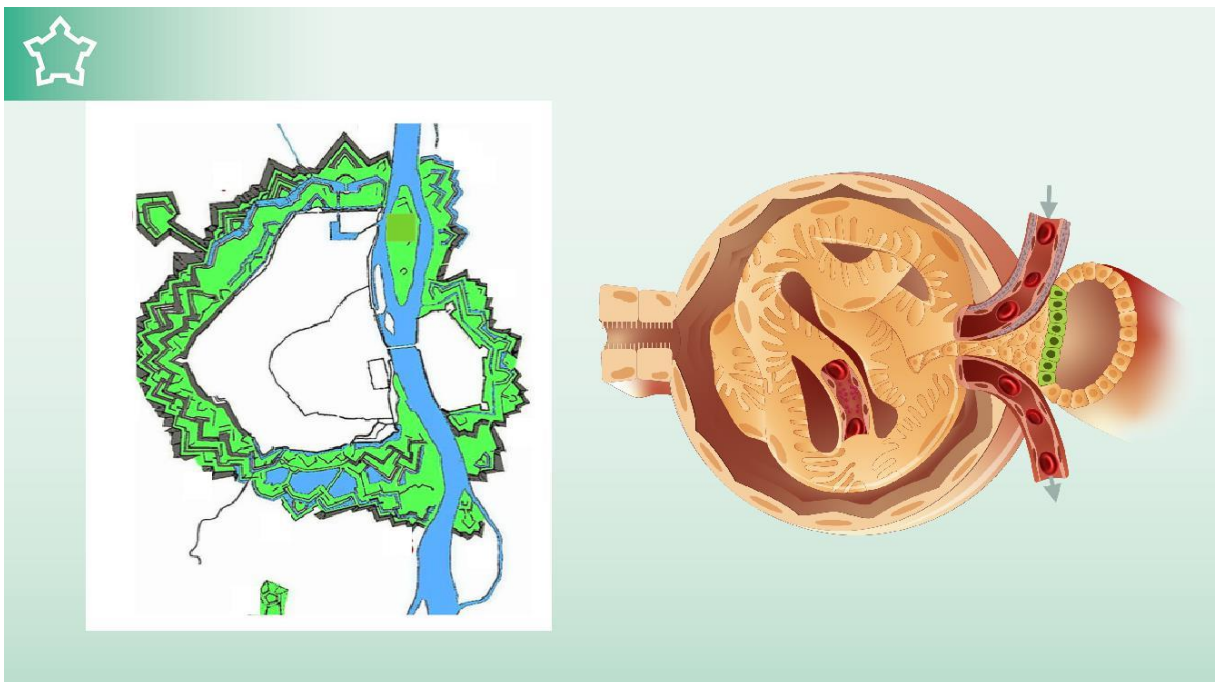
Voordat ik start met het thema van mijn rede wil ik kort stilstaan bij de overgang vanuit het hoge Noorden naar het lage Zuiden. Mensen vragen vaak met een blik vol medeleven: is die cultuurshock te bevatten? Ik zal u uitleggen met beelden dat dit best meevalt. Mijn nieuwe collega's hebben mij hartelijk ontvangen op 1,5 meter afstand met een neusmondmasker op of via Teams. Het blijft nog wennen dat mensen hier meer woorden gebruiken en de boodschap een aantal keren herhalen. Geduld is een schoene zaak.

In mijn rede ga ik in op het belang van preventie bij chronische nierschade vanuit het perspectief van de patiënt en de maatschappij. Preventie betekent voorkomen dat er problemen ontstaan door van tevoren in te grijpen. Ingrijpen door het geheel van doelbewuste initiatieven die anticiperen op risicofactoren en ageren op eerste signalen. Er is daarbij een parallel met de rijke historie van Maastricht (1).

U ziet in figuur 1 de bekende koning Ambiorix van de Germaanse stam der Eburonen die na de Grote Volksverhuizing rond 500 voor Christus aan de samenstroming van Maas en Jeker neerstreek. Zijn nierfunctie is niet bekend. Maar hij imponeert met voldoende spiermassa, ogenschijnlijk leidinggevende kwaliteiten en strategisch inzicht dat is beloond met dit standbeeld in Tongeren. Toch is zijn stam in de eerste eeuw voor Christus verjaagd door de Romeinen. De stad werd vanaf dat moment Trajectum ad Mosam genoemd, ook wel "de overgang van de Maas, waar alle wegen samenkomen". De Maasbrug was een cruciaal onderdeel van de handelsroute van de vloot- en havenstad Boulogne naar Keulen via Tongeren en Maastricht. In de eeuwen nadien was het een komen en gaan van bisschoppen en werd Maastricht een interessante stad voor buitenstaanders. Lage en hoge fronten bleken vanaf 1632 rondom de stadsmuren van Maastricht aangelegd als extra verdediging tegen indringers van buiten. In het Mestreechts worden ze ook wel "de wèrreke" genoemd. Op de afbeelding ziet u de bijzondere vormen van de Linie van du Moulin, 1 van de laatste restanten van de Wèrreke. Om een stad te veroveren groeven aanvallers mijngangen tot aan de stadsmuur en brachten grote ladingen kruit aan om de stadsmuren op te blazen. De eenvoudigste verdediging was het onderwater zetten van de gebieden voor de muren, de lage Fronten. In het westen van Maastricht was het terrein echter te hoog voor het gebruik van water en moest men zijn toevlucht nemen tot het droge grachtensysteem, de hoge Fronten.



Figuur 1.



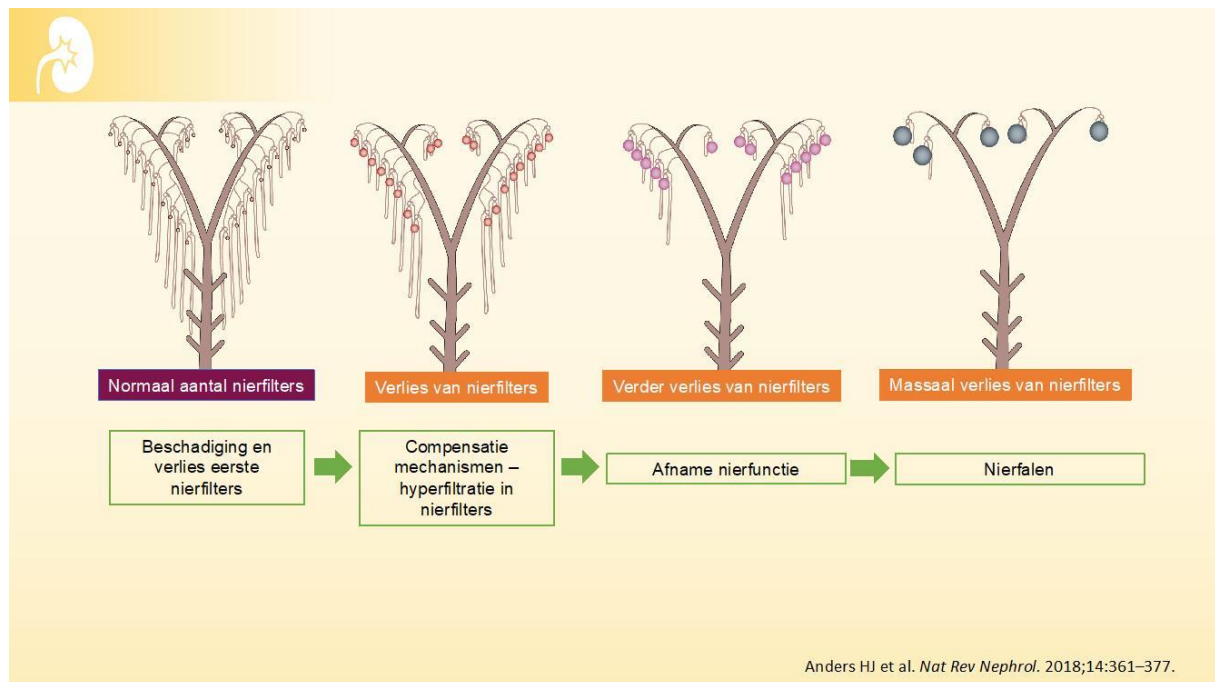
Figuur 2.

U ziet in figuur 2 links hoe er een extra ring van bescherming om de stad ontstond, waarbij de Maas de stad doorsnijdt. Niet alleen een nefroloog kan zien dat deze stadsplattegrond exact op de afbeelding van de glomerulus lijkt, met de wijk Wyck als distale tubulus met macula densa. De glomerulus is een belangrijk onderdeel van de filtereenheid in de nieren. De filtereenheid bestaat uit meerdere onderdelen bestaat. Het instromende bloed wordt door de glomerulus geleid. Vocht met opgeloste stoffen gaat door een membraan met poriën naar de tubuli of nierbuisjes, terwijl bloedcellen en grote eiwitten niet door de membraan kunnen. Per dag wordt er op die manier 180 liter bloed gefilterd tot 2 liter urine met daarin afvalstoffen, zuren en overtollige zouten. Dat betekent dat er 178 liter gefilterd water met nuttige stoffen zoals zout, glucose en kleine eiwitten wordt heropgenomen door de tubuluscellen en voor het lichaam behouden blijven. Dit houdt het inwendig milieu van de mens in evenwicht en beschermt tegen het ontstaan van ziekte.

Al in de oudheid waren er piskijkers. Hippocrates beschreef 2400 jaar geleden dat kleur- en geurveranderingen van urine duiden op koorts. Ongeveer 1000 jaar v.Chr. ontdekte men dat er insecten afkwamen op urine van mensen met steenpuisten. Later werd de relatie gelegd dat steenpuisten vaker voorkomen bij suikerziekte, een aandoening waarbij glucose in de urine terecht komt. Beoordeling van urine is nog altijd een hoeksteen van de nefrologie, het vakgebied binnen de interne geneeskunde dat zich bezighoudt met nierziekten. Als er eiwitten, rode bloedcellen of ontstekingscellen in de urine gevonden wordt dan kan dit wijzen op een nierziekte of nierschade. De nierfunctie wordt geschat door het bepalen van creatinine in het bloed. Creatinine is een afbraakproduct van spiercellen dat gefilterd wordt. Dit bloed- en urineonderzoek is eenvoudig toepasbaar en goedkoop.

Bij een gezond persoon is de nierfunctie rond het 20^e jaar maximaal met een nierfunctie van 120 ml/min en zijn er geen eiwitten, rode bloedcellen of ontstekingscellen in de urine. Daarna gaat de nierfunctie gemiddeld met 0.5 tot 1 ml/min per jaar achteruit door een beperkte uitval van nierfilters. Snel rekenen leert dat de nierfunctie rond het 80^e jaar op bij ouderen zonder nierziekte tussen 60 en 90 ml/min is. Bij chronische nierschade is sprake van een nierfunctie lager dan 60 ml/min die meer dan 3 maanden aanwezig is (2). Het is het gevolg van een extra verlies van nierfilters. De meest voorkomende oorzaken zijn diabetes mellitus, hoge bloeddruk of bloedvatverkalking. Minder vaak voorkomende oorzaken zijn een ontsteking van de nierfilters zoals IgA nefropathie, een auto-immuunziekte of een erfelijke nierziekte zoals polycysteuze nierziekte.

Onafhankelijk van de oorzaak gaan de overblijvende nierfilters in eerste instantie meer bloed filteren onder invloed van een verhoogde productie van het hormoon angiotensine-2 om de nierfunctie op peil te houden. Dit wordt hyperfiltratie genoemd en is het gevolg van een verhoogde druk in de nierfilters. Dit leidt tot verlies van het eiwit albumine in de urine. De verhoogde druk in de glomerulus en het lekken van albumine zorgen voor veranderingen in de cellen van de nierfiltereenheid die leiden tot ongewenste stapeling van eiwitten, activatie van ontstekingscellen, beschadiging van de filtermembraan, nierbuisjes en bloedvaten en uiteindelijk verlittekening van nierweefsel (3). Hierdoor gaat de nierfunctie achteruit (Figuur 3).





Figuur 3.

De impact van chronische nierschade is groot, maar meestal niet te bevatten voor patiënten. Dat zal ik toelichten met een casus. In mijn vorige woonplaats Grou liep ik 's ochtend op mijn parttime dag naar de bakker. Het pleintje was opgebroken en 3 stratemakers waren aan het werk. “Koeie”, zei 1 van de stratemakers die net een sjekkie opstak tegen mij: “do bist lykwols mien dokter?”. Vrij vertaald betekent dit: goedemorgen, u bent toch mijn arts? Na even nadenken herkende ik de 50-jarige man die ik sinds kort behandelde in het MCL. Hij was verwezen naar aanleiding van een hoge bloeddruk die was vastgesteld bij een keuring voor een verzekering. Er was eiwit in de urine en een verminderde nierfunctie van 50 ml/min vastgesteld. De man was verbaasd dat hij er niets van had gemerkt en snapte niet dat hij naar het ziekenhuis moest. Dit is een bekend fenomeen bij de meeste patiënten, die pas klachten ervaren als de nierfunctie lager wordt dan 30 ml/min.

Om een onderliggende nierziekte aan te tonen werd een nierbiopsie verricht. Daarbij wordt met een punctie uit één van beide nieren een klein stukje nierweefsel gehaald en beoordeeld door de patholoog. Er werd vastgesteld dat er geen specifieke nierziekte was, maar wel duidelijk beschadiging van nierfilters met verlittekening. De stratenmaker vroeg mij of dit te genezen was en of hij kon blijven werken. Helaas moest ik uitleggen dat genezen niet mogelijk is als er nierfilters verloren zijn gegaan en er geen nierziekte wordt gevonden

waarvoor een behandeling is die nierfilters hersteld. De behandeling richt zich dan op het voorkomen van verder verlies van nierfilters en op het voorkomen van complicaties.



Nierfunctie (ml/min/ 1,73 m ²)		Albuminurie stadia (albumine-creatinine ratio in mg/mmol)		
		A1	A2	A3
		Normaal	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
		< 3	3-30	> 30
Stadium	Beschrijving			
G1	Normaal of hoog	> 90		
G2	Mild afgenomen	60-89		
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59		
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44		
G4	Ernstig afgenomen	15-29		
G5	Nierfalen	< 15		

Geen CNS
Mild verhoogd risico
Matig verhoogd risico
Sterk verhoogd risico

KDIGO Guidelines for Diagnosis, Staging, and Management of CKD, Kidney Int 2013

Figuur 4.

Om het risico op complicaties door chronische nierschade te bepalen wordt de internationaal vastgestelde classificatie gebruikt zoals weergegeven in figuur 4 (4). Verticaal staat de nierfunctie en horizontaal de hoeveelheid albumine in de urine. De groene categorieën geven aan dat er geen chronische nierschade is. Bij de gele, oranje en rode categorieën is er sprake van chronische nierschade. De stratenmaker zit in de rode categorie G3aA3 en heeft een sterk verhoogd risico.

Dit betekent dat de kans op het ontstaan van een hartinfarct, hersenberoerte, vaatlijden of het overlijden aan deze ziekten bij de stratenmaker 4 keer hoger is dan bij iemand zonder chronische nierschade. Bij chronische nierschade is er een versnelde slagaderverkalking omdat er naast de klassieke risicofactoren zoals hoge bloeddruk en een verhoogd cholesterol, ook specifieke risicofactoren zijn zoals endotheel disfunctie, stollingsafwijkingen, verstoring van de calcium en fosfaatbalans met vaatverkalking tot gevolg, bloedarmoede en chronische ontsteking. Naast de hogere kans op hart- en vaatziekten, neemt het risico op nierfalen met een factor 70 toe. Bij nierfalen werken de nieren niet meer voldoende en is dialyse of niertransplantatie nodig om in leven te blijven. De kans op hart- en vaatziekten is voor de stratenmaker het meest bedreigend, omdat deze aandoeningen veel vaker voorkomen dan nierfalen.

De 50-jarige stratenmaker zal door dit sterk verhoogde risico 15 jaar eerder overlijden dan de gemiddelde man in Nederland. Dit verlies aan levensjaren is vergelijkbaar met dat van darmkanker. Voor de stratenmaker zonder klachten is deze prognose niet goed te bevatten. En dat is voor veel andere patiënten met chronische nierschade ook het geval.

Uit het eerste Nederlandse bevolkingsonderzoek naar chronische nierschade PREVENT in Groningen, in 1992 opgezet door mijn promotor professor P.E. de Jong, bleek dat 1 op de 10

volwassenen chronische nierschade te hebben (5). Dat zijn 1,4 miljoen volwassenen in Nederland, net zoveel als DM-patiënten.

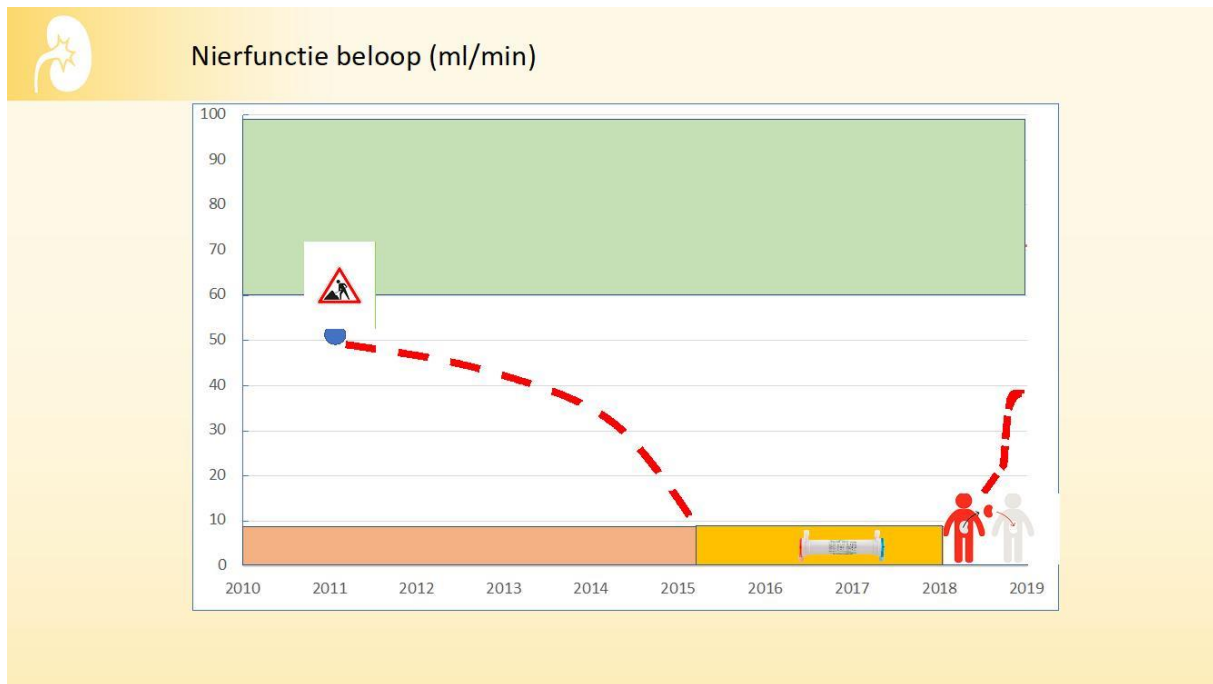
In mijn Friese tijd heb ik met dr. C. Hagen en dr. A. Adema het project Gezonde Nieren Friesland opgezet (6). Daarbij is in 20 Friese huisartspraktijken bij 45.000 mensen vastgesteld dat 7.2% van deze mensen bekend is met chronische nierschade. Het bleek dat 1/3 deel van deze mensen niet adequaat behandeld of vervolgd werd. In de grotere groep mensen in het grijze taartdeel heeft geschat 30 tot 40% chronische nierschade zonder dat ze dit weten. Dit is ook in soortgelijke projecten elders in het land vastgesteld. Chronische nierschade komt in de huisartspraktijk met name voor bij mensen ouder dan 50 jaar, met een piek tussen 70 en 90 jaar. Mensen ouder dan 80 jaar worden met name door de huisarts begeleidt en in de regel niet verwezen naar het ziekenhuis. Vijftig procent van de mensen die jonger dan 80 jaar zijn met een sterk verhoogd risico worden door de nefroloog begeleidt. Op de Nieratlas is te zien dat ongeveer 20.000 patiënten met chronische nierschade door nefrologen worden behandeld, waarvan de meeste in Limburg en Brabant (7). Deze regionale verschillen kunnen niet het gevolg zijn van verschillen in de mate van vergrijzing, omdat voor leeftijd is gecorrigeerd. Mogelijk zijn verschillen in algemene gezondheid of verwijspatronen een verklaring. Het is onbekend hoeveel patiënten met chronische nierschade behandeld worden door internisten of cardiologen in verband met DM en hartfalen. Concluderend komt chronische nierschade vaak voor, is het nog te vaak onvoldoende behandeld of onbekend en kan het grote gevolgen hebben.

De belangrijke tweede vraag van de Friese stratenmaker was of hij kon blijven werken? Dat is moeilijk te voorspellen. Ik zal u uit vele mogelijke scenario's er drie bespreken.

In scenario 1 presenteert de stratenmaker zich met een nierfunctie van 50 ml/min in 2011. Ondanks ingezette behandeling neemt de nierfunctie af tot 40 ml/min in 2019. Dat is 1,25 ml/min verlies per jaar, iets meer dan de normale afname van nierfunctie door de leeftijd. Hiermee kan een stratenmaker blijven werken, alhoewel het uithoudingsvermogen langzaam kan verminderen. Als de afname van nierfunctie niet verandert zal de stratenmaker op 84-jarige leeftijd een nierfunctie van 10 ml/min hebben.

Een ongunstiger scenario 2 ontstaat als de nierfunctie in 3 jaar afneemt tot 10 ml/min ondanks de ingestelde behandeling. De stratenmaker zal dan zijn werk niet meer kunnen doen. Als er een donor is die een nier af kan en wil staan, kan er een niertransplantatie plaatsvinden voordat dialyse nodig is. Dit is de beste oplossing die voorhanden is. De nierfunctie herstelt tot een goed niveau, maar dat hierna weer nierschade kan optreden. Een donornier van een levende donor is korter buiten het lichaam dan een nier van een overleden donor waardoor er minder schade door de onderbroken doorbloeding ontstaat. Behandeling met afweersonderdrukkende medicatie is nodig om een afstotingsreactie te voorkomen. Na 5 jaar functioneert nog 85% van de levende donornieren ten opzichte van 70% van de nieren van een overleden donor (8).

Het aantal patiënten met een werkende donornier is het hoogste in Zuid-Holland en Limburg (7). In Maastricht is in 1982 het niertransplantatieprogramma gestart door chirurg professor G. Kootstra en internist-nefroloog professor H. van Hoof, later voortgezet door dr. M. Christiaans. In het niertransplantatieprogramma in Maastricht wordt nu rond vijftig procent levende donor niertransplantaties. Landelijk heeft de covid-19 pandemie geleid tot een duidelijke afname van het aantal niertransplantaties in 2020 en 2021.



Figuur 5.

In scenario 3 is er geen nierdonor en zal de stratenmaker eerst starten met dialysebehandeling (Figuur 5). Met dialyse wordt de functie van de nieren overgenomen door een kunstnier als er klachten van nierversgiftiging ontstaan en worden afvalstoffen op basis van osmose en diffusie uit het bloed verwijderd. In de middeleeuwen werden medicinale bloedzuigers gebruikt om het zieke lichaam van afvalstoffen te ontdoen. In 1854 publiceerde Thomas Graham in de *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* over de osmometer; het eerste meetinstrument dat diffusie aantoonde door concentratie verschil van oplossingen die gescheiden zijn door een semidoorlaatbare membraan (9). Op basis van dit principe is in 1924 door dr. Haas in Giessen de eerste dialyse behandeling uitgevoerd. Professor W. Kolff heeft de techniek verder ontwikkelt tijdens de 2^e wereldoorlog in Kampen en pas sinds de jaren 60 van de vorige eeuw werd de behandeling in de kliniek beschikbaar. In Maastricht is de eerste dialyse behandeling in 1970 uitgevoerd door internist dr. Hintzen. Dialysepatiënten gaan 3-4 keer per week een halve dag naar het dialysecentrum of de behandeling vindt thuis plaats. Met dialyse behandeling wordt een nierfunctie tot maximaal 10-15 ml/min nagebootst. Dialysepatiënten die getransplanteerd kunnen worden wachten gemiddeld 3,5 jaar op een nier van een overleden donor. Dialysepatiënten die niet getransplanteerd kunnen worden blijven de rest van het leven dialyseren, krijgen een andere sociale rol, participeren minder in werk met soms grote financiële gevolgen en verliezen kwaliteit van leven (10). Maastrichts onderzoek geïnitieerd door mijn voorganger Professor K. Leunissen, Professor J. Kooman en dr. F. van der Sande toonde aan dat een afwijkende voedingstoestand, chronische ontsteking en verlies aan spiermassa bij dialysepatiënten gerelateerd zijn met verminderde fysieke activiteit en kwaliteit van leven en verhoogde kans op overlijden (11). Sinds 2018 wordt door Nefrovisie kwaliteit van leven en ziektelast bij dialyse patiënten geregistreerd met gevalideerde vragenlijsten, ook wel patiënt gerapporteerde uitkomst maten afgekort PROMs genoemd. Dialyse patiënten ervaren met name een afname van lichamelijke kwaliteit van leven in vergelijking met de Nederlandse bevolking (12). Opvallend is dat de geestelijke kwaliteit van leven nauwelijks verminderd is, ondanks een hoge ziektelast.

Dialysepatiënten geven gemiddeld 11 van 30 mogelijke symptomen aan. Klachten omtrent seksualiteit worden als meest ernstig aangegeven, terwijl dit vaak niet ter sprake komt. PROMs kunnen gebruikt worden om deze klachten beter bespreekbaar te maken. Het moet nog vastgesteld worden of interventies naar aanleiding van PROMs leiden tot verbetering van kwaliteit van leven en andere behandeluitkomsten. In de POSITIVE-studie die we nu uitvoeren in MUMC+ wordt met PROMs onderzocht of minimaal gebruik van afweerderdrukkende medicatie in het MUMC+ niertransplantatie programma leidt tot gunstige patiënt uitkomsten (13). Aandachtspunten bij het gebruik van PROMs zijn de wisselende motivatie om vragenlijsten gedurende langere tijd in te vullen, het gebruik bij laaggeletterden en de integratie in het EPD.

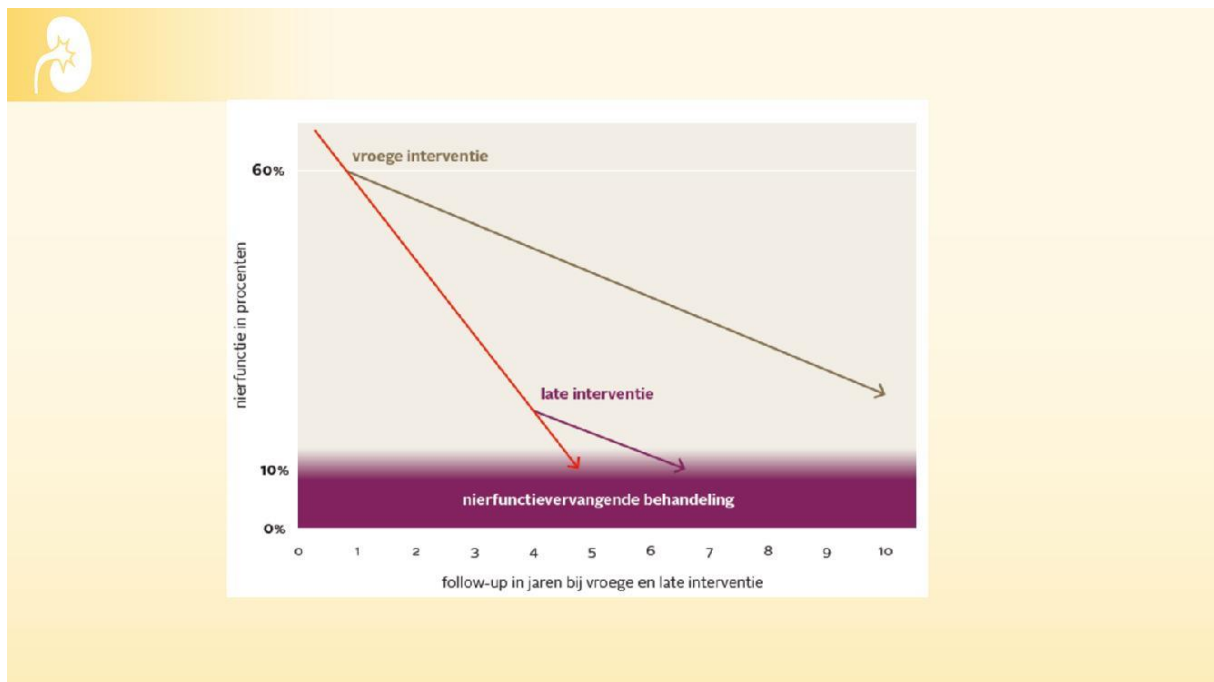
Naast de impact op kwaliteit van leven is het risico op overlijden hoog voor met name dialyse patiënten. De ERACODA (European Renal Association COVID-19 Database) werkgroep heeft vanuit Nederland de effecten van covid-19 bij dialyse en niertransplantatie patiënten in Europa geanalyseerd. Het risico op overlijden 28 dagen na de corona besmetting was maar liefst 25% tijdens de eerste golf (14). Dit is 3 tot 4 keer hoger in vergelijking met de algemene bevolking en hoger dan bij patiënten met overgewicht, DM of hoge bloeddruk. Oudere en meer kwetsbare dialysepatiënten hadden het hoogste overlijdensrisico. Door het RECOVAC-consortium, een samenwerkingsverband van alle UMC-nefrologie afdelingen, is voor deze patiënten vaccinatie eerder beschikbaar gekomen en onderzoek gedaan naar de effectiviteit en veiligheid van vaccinatie. Het blijkt dat 96% van de dialyse patiënten na 2 vaccinaties een antistof respons hebben. Dit is met 53% veel lager voor niertransplantatie patiënten, vooral bij gebruik van het afweerremmend medicijn mycopenolaat mofetil (15). Ook na een derde vaccinatie was er nog onvoldoende respons bij 20-30% van de niertransplantatie patiënten. Verder onderzoek naar het beschermend effect en het werkingsmechanisme van vaccinatie tegen covid-19 bij deze patiënten volgt. Corona benadrukt de impact van dialyse en niertransplantatie voor de patiënt, naast en de maatschappij.

Ondanks de vestingwerken rondom de stad werd Maastricht in minder dan twee weken ingenomen door Lodewijk XIV bij het beleg van 1673. Daarom zijn er nadien ravelijnen en lunetten gebouwd om de bescherming van de stad te optimaliseren. Om het graven van naderingsmijnen door de vijand te voorkomen is de stadsverdediging voorzien van luistergangen. Dit nog steeds bestaande ondergrondse netwerk van 11 kilometer lengte wordt "kazematten" genoemd. Welke spreekwoordelijke ravelijnen, lunetten en kazematten zijn beschikbaar voor preventie bij chronische nierschade?

Door tijdig ingrijpen (Figuur 6) beoog je de nierfunctie en kwaliteit van leven beter te behouden en cardiovasculaire complicaties en nierfalen te voorkomen (16). De behandeling van chronische nierschade bestaat uit bekende algemene leefstijladviezen zoals het stoppen met roken, voldoende bewegen, optimale voeding met zoutbeperking en voldoende eiwitname voor een goede spier/vet verhouding. In de algemene bevolking is een hogere kaliumname geassocieerd met minder hart- en vaatziekten. In de toekomst moet blijken of verrijking van het dieet met kalium ook bij chronische nierschade nuttig is.

Behandeling bestaat ook uit verlaging van de bloeddruk en het LDL-cholesterol. In 1993 werd voor het eerst aangetoond dat behandeling met ACE-remmers bij patiënten met DM en chronische nierschade leidt tot een minder snelle afname van de nierfunctie en minder albumine verlies in de urine (17). ACE-remmers verlagen naast de bloeddruk ook de druk in de glomerulus en herstellen de filterfunctie. Behandeling met ACE-remmers is nu standaard

voor patiënten met chronische nierschade en verhoogde albumine in de urine. Uit onderzoek blijkt echter dat dit te vaak achterwege wordt gelaten.



Figuur 6.

De laatste jaren zijn er goede studies beschikbaar gekomen over andere medicamenten die effect hebben bij chronische nierschade. Meest overtuigend zijn de zout-glucose-transporter-2 remmers, afgekort SGLT-2 remmers. Deze remmen de opname van glucose in het eerste deel van de nierbuisjes waardoor er meer glucose en zout via de urine uitgescheiden wordt. Naast een verbeterde behandeling van DM bleek ook een lagere druk in de glomerulus met afname van albumine verlies in de urine op te treden. Door het toevoegen van een SGLT-2 remmer aan een ACE-remmer neemt de relatieve kans op overlijden, hartfalen of nierfalen af (18). Onze afdeling participeert in de Renal Lifecycle trial die onderzoekt of de SGLT-2 remmer ook effectief is bij patiënten met een nierfunctie lager dan 25 ml/min, bij dialyse en niertransplantatie patiënten. Een SGLT-2 remmer kan door huisarts, cardioloog en internist ingezet worden bij de behandeling van DM, hartfalen en/of chronische nierschade.

Finerenone, een variant van de bekende mineralocorticoid receptor antagonisten, verlaagt de kans op hart- en vaatziekten en nierfalen bij patiënten met DM en chronische nierschade via een effect in het laatste deel van de nierbuisjes (19). Endotheline-1 antagonisten verlagen op een andere manier dan ACE-remmers de druk in de glomerulus. Zo kunnen de nierfilters op verschillende manieren worden beschermd.

Deze ontwikkelingen geven een belangrijk nieuw perspectief voor patiënten met chronische nierschade zoals de stratenmaker. Bij onze ontmoeting in Grou drukte hij snel zijn sjekkie uit en zei dat hij al was begonnen om het roken te minderen. Nadien zei hij altijd dat hij definitief gestopt was omdat ik hem had betrappt. Een belangrijke eerste stap. Effectieve leefstijlverandering is erg moeilijk en vereist een gedragsverandering die moet passen bij de

waarden, bezorgdheden en wensen van patiënten. Begrip over chronische nierschade en advies over de mogelijkheden om zelf in te grijpen kan patiënten helpen. De gecombineerde leefstijlinterventie kan hiervoor een goede optie zijn. Alhoewel er nog twijfels zijn over het nut is deze preventieve behandeling beschikbaar en door zorgverzekeraars vergoed.

Ook maatschappelijk is het van belang om in te zetten op preventie bij chronische nierschade. In 2020 hebben het Nederlands Interdisciplinair Demografisch Instituut en het Centraal Bureau voor de Statistiek de verwachting uitgesproken dat het aantal 65-plussers toeneemt van 3,4 miljoen nu naar 4,8 miljoen in 2050 (20). Dit wordt dubbele vergrijzing genoemd: er komen meer ouderen met een hogere gemiddelde leeftijd. Dit zal gepaard gaan met een toename van de zorgvraag van oudere mensen met meerdere chronische aandoeningen als er niets verandert.

In 2021 heeft de Wetenschappelijk raad voor het regeringsbeleid, de WRR, in het adviesrapport “Kiezen voor houdbare zorg” gesteld dat kwaliteit en toegankelijkheid de kernwaarden voor de zorg zijn met daarbij 3 dimensies van houdbaarheid:

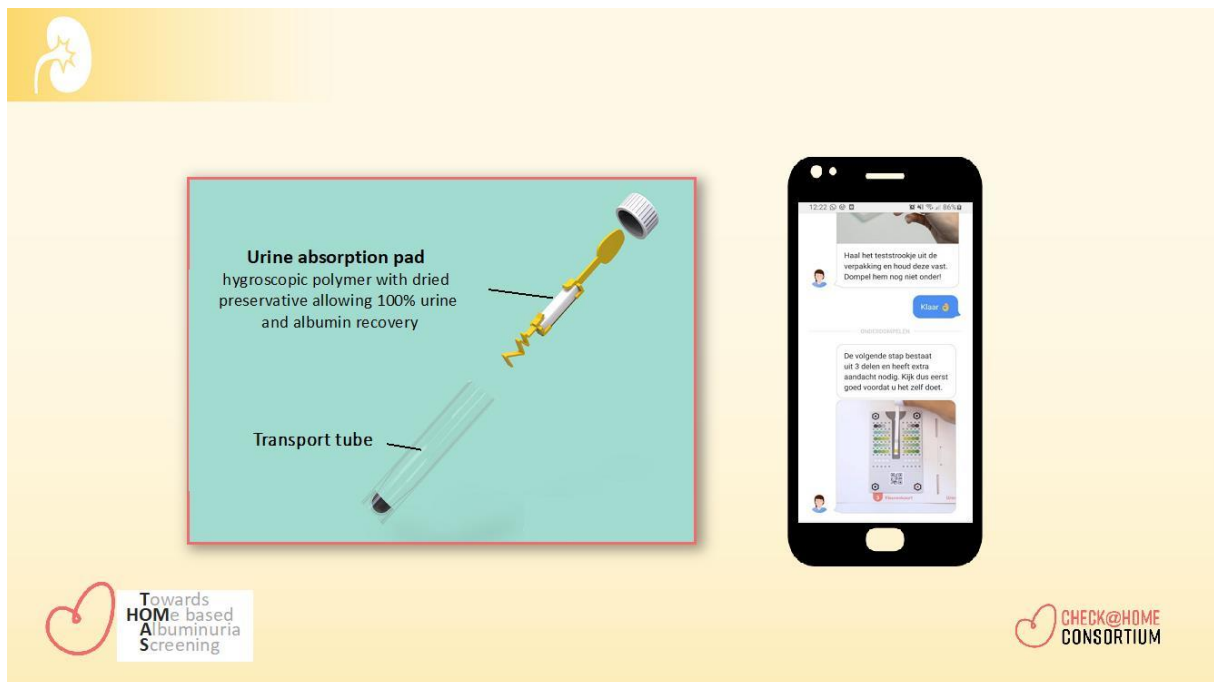
- is de zorg betaalbaar?
- is er voldoende zorgpersoneel?
- is er voldoende draagvlak voor het zorgstelsel?

Alhoewel de zorg in Nederland lange tijd goed presteerde, heeft de corona pandemie ons met de neus op de feiten gedrukt. De financiële prognose is somber, er is een tekort aan zorgpersoneel en het draagvlak voor het zorgstelsel neemt af. Volgens de WRR moet de regering burgers erop voorbereiden dat in de toekomst niet alle zorg meer kan worden aangeboden of vergoed (21). De WRR heeft aanbevelingen gedaan, waarvan ik er drie uitlicht.

Aanbeveling 7: maak scherpere politieke keuzes voor houdbare zorg, zet op een meer verplichtende manier en vanuit verschillende beleidsterreinen in op brede gezondheid en preventie.

Houdbare nierzorg is een keuze voor optimale preventie bij chronische nierschade. Hoe gaan we dit organiseren als zowel de huisartszorg als de ziekenhuiszorg nu al overbelast is? Historicus Yuval Noah Harari beschrijft in zijn boek “21 lessen voor de 21^e eeuw” dat we in een fase leven waarin infotec en biotech dominant zijn (22). Hij voorspelt dat veel dokters op termijn worden vervangen door algoritmen die beter voorspellen hoe het risico van een individuele patiënt is en welke behandeling het beste resultaat oplevert. Een Hart-Nier-Vaat algoritme op basis van het genetisch profiel en risicofactoren van de patiënt is goed voorstelbaar. De meest logische oplossing is dat de patiënten zelf controle uitvoeren nadat chronische nierschade is vastgesteld. Bij het Niercheck en RECOVAC-onderzoek is een urine thuistest en vingerprik thuistest goed toepasbaar gebleken. De glucose sensor neemt bij DM een grote vlucht. Met een smartapp kunnen fysieke activiteit, hartslag en bloeddruk gemeten worden. Het algoritme kan aangeven of en wanneer er aanvullende behandeling nodig is. Dit kan dan gedaan worden door paramedici in gezondheidscentra die gespecialiseerd zijn in leefstijlinterventie. Op termijn kan dit bestaande ketenzorgprogramma's voor DM en CVRM vervangen en leiden tot vermindering van de druk op de zorg. Omdat laaggeletterde, anderstalige en/of laagopgeleide patiënten het hoogste risico op verlies aan gezondheid en lage gezondheidsvaardigheden hebben is onderzoek nodig hoe we juist deze groep beter bereiken. Of verplichte deelname aan preventieprogramma's effectief is betwijfel ik, beloning

is een meer kansrijke aanpak. Houdbare nierzorg betekent ook opsporing van nog onbekende chronische nierschade. In het Niercheck onderzoek in Breda onder leiding van professor R.T. Gansevoort bleek de testbereidheid om thuis albumine in urine te meten groot bij 15.000 uitgenodigde mensen.



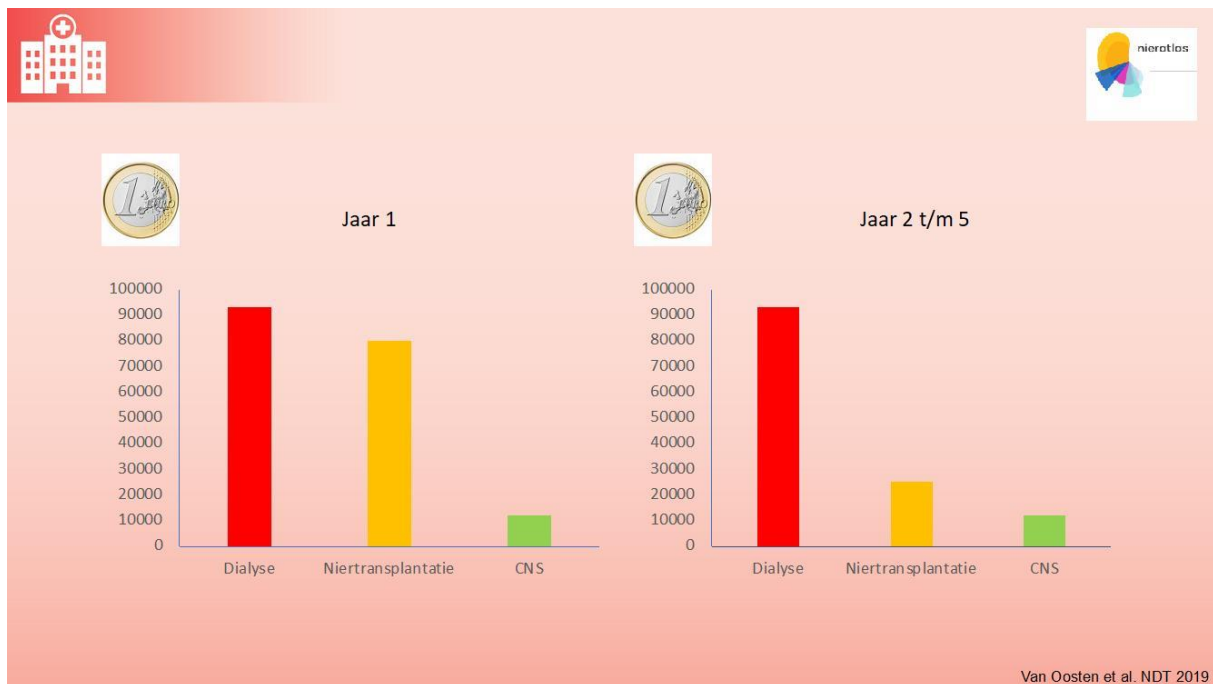
Figuur 7.

De klassieke methode van het meten van albumine in de urine links in Figuur 7 werd door 60% uitgevoerd en de meting via een app rechts in Figuur 7 door 45%. Deze moderne vorm van piskijken heeft nog niet de voorkeur. Van de 4% van de mensen met albumine in de urine die werd verwezen naar de huisarts ging echter bijna de helft niet. Hier is nog een drempel die opgelost moet worden. Onze afdeling participeert in het Check@Home consortium, een landelijke samenwerking van nefrologie, cardiologie en endocrinologie. Onderzoek richt op vroegtijdige opsporing van chronische nierschade, boezemfibrilleren, hartfalen en DM met de vraag of dit doelmatig is en op termijn een landelijk bevolkingsonderzoek rechtvaardigt. Vanaf 2023 zal het chronische nierschade onderzoek in 4 regio's plaatsvinden waarbij 160.000 burgers van 50-75 jaar uitgenodigd worden om een urine thuishtest te doen gevolgd door screening indien er albumine verlies in de urine wordt vastgesteld.

Houdbare nierzorg betekent voor de nefroloog een grotere consultatieve rol in en buiten het ziekenhuis. Dit dient te leiden tot selectievere verwijzing bij aanwijzing voor een onderliggende nierziekte of bij een te snelle afname van nierfunctie. Goede diagnostiek is daarbij cruciaal. In Limburg worden alle nierbiopsieën systematisch vastgelegd in de Regionale Niernetwerk Registratie. De diagnostische mogelijkheden bij verdenking op nierziekte nemen in de komende jaren toe met de introductie van genoomanalyse en nieuwe biomarkers voor progressie van chronische nierschade (23). Betere diagnostiek en tijdige behandeling kan leiden tot betere preventie van nierschade bij specifieke nierziekten of na niertransplantatie.

Aanbeveling 11: onderzoek de kosteneffectiviteit van bestaande zorg in alle sectoren en stop met vergoeden van niet-passende zorg.

Deze aanbeveling sluit aan op het waardeketenmodel ontwikkeld door bedrijfseconoom professor Porter uit Harvard (24). Waarde wordt gekwantificeerd door de winst in kwaliteit te delen door alle zorgkosten. Kwaliteit voor de patiënt wordt gedefinieerd als de som van patiënt uitkomsten, patiënt veiligheid en patiënt ervaring. De kosten van chronische nierschade, dialyse en niertransplantatie behandeling zijn in kaart gebracht door Vektis, de declaratie database van de zorgverzekeraars, te koppelen met de dialyse kwaliteitsregistratie Renine van Nefrovisie.



Figuur 8.

Gemiddeld kost een dialyse behandeling 90.000 euro per jaar zoals te zien is in figuur 8 (25). Niertransplantatie kost in het eerste jaar bijna evenveel als dialyse, maar daarna 25.000 euro per jaar. Chronische nierschade zorg in het ziekenhuis kost 12.000 euro per jaar. Per jaar kosten deze behandelingen in Nederland geschat 1.15 miljard euro, waarvan dialyse 50% voor haar rekening neemt. Over de kosten voor de huisartszorg van chronische nierschade

ontbreken gegevens. Het uitstellen of voorkomen van dialyse en het inzetten op levende nierdonatie genereert zowel kwalitatief als financieel waarde. De eerste financiële prognose op basis van de resultaten van het programma Gezonde Nieren Friesland voorspelt dat er 7 jaar na implementatie een besparing van 24 miljoen euro behaald kan worden. De implementatie stukt echter door onvoldoende flexibele budgetten. Een structurele verandering van de financieringsstructuur door de overheid is een voorwaarde voor noodzakelijke verandering.

Het voorkomen van overbehandeling, behandeling die geen nut meer heeft voor de patiënt, wordt ook als oplossing benoemd. De dialyse kwaliteitsregistratie Renine laat zien dat het aandeel ouderen dat start met dialyse behandeling de laatste jaren afneemt (8). Of dit een gevolg is van een bewuste afweging is niet bekend. Wanneer heeft een behandeling geen nut meer? Is dat het geval als een kwetsbare patiënt niet getransplanteerd kan worden? Of is dat het geval als een patiënt al eerdere niertransplantaties heeft gehad en geen levende donor heeft? De afweging blijft aan de zorgverlener en patiënt op basis van te verwachten individuele uitkomsten. Helaas zijn die meestal niet betrouwbaar te voorspellen.

Een andere optie is concentratie van hoog specialistische zorg om kwaliteit te bevorderen en doelmatig om te gaan met menskracht en middelen. Recent heeft dit bij de acute zorg en kinderhartchirurgie tot veel discussie geleid. Voor niertransplantatie is er geen concentratie, afgezien van HLA-incompatibele niertransplantatie in het Erasmus MC. Bij andere orgaantransplantatie zoals lever of pancreas is er wel geconcentreerd. Strategische samenwerking van onze afdeling met de afdeling niertransplantatie van het Radboud UMC om de transplantatiezorg in onze beide regio's optimaal en toegankelijk te houden is te overwegen. Een voorbeeld hiervan is de samenwerking bij de implementatie van het Nierteam aan Huis, een team dat patiënten en naasten thuis bezoekt om informatie te geven over de behandelopties bij nierfalen.

Aanbeveling 12: beleg de eindverantwoordelijkheid voor het systematisch ontwikkelen, bijeenbrengen en ontsluiten van uitkomstdata bij 1 organisatie.

Gestructureerde data verzameling over preventieprogramma's is noodzakelijk om de effecten te analyseren en verbeteringen te stimuleren. Met gegevens uit de kwaliteitsregistraties Renine en NOTR zijn er waardevolle landelijke inzichten over uitkomsten van nierziekten. Uitbreiding door koppeling aan gegevens uit de huisartspraktijken en toevoegen van patiënten met chronische nierschade aan de bestaande kwaliteitsregistratie Renine is noodzakelijk. Het maakt bijvoorbeeld inzichtelijk hoeveel patiënten bewust afzien van dialyse en kiezen voor conservatieve of palliatieve zorg. Het bevordert ook de ontwikkeling van valide predictiemodellen over het individuele risico op hart- en vaatziekten en nierfalen bij chronische nierschade. Onze afdeling start in samenwerking met het LUMC de PRO-CKD studie die de uitkomsten van behandeling en PROMs bij ernstige chronische nierschade analyseert en test hoe gegevens opgenomen kunnen worden in Renine.

Met betrouwbare data over uitkomsten kan de zorgprofessional leren en verbeteren. In Nederland is er helaas geen centrale regie geweest op een gestandaardiseerde en geautomatiseerde aanlevering van behandelgegevens uit het EPD, met als gevolg veel administratieve last voor de professionals. Hoe logisch zou het zijn om gegevens eenmalig en uniform vast te leggen, zodat gegevens van de kanker of hart kwaliteitsregistratie gekoppeld worden aan die van chronische nierschade, dialyse en niertransplantatie? In 2018 hebben een aantal kwaliteitsregistraties waaronder Nefrovisie zich verenigd als Samenwerkende

Kwaliteits Registraties SKR. Samen met de FMS is de SKR actief betrokken bij het inrichten van een landelijk register voor kwaliteitsregistraties. Dit is een eerste stap waarbij het hoofddoel niet die ene organisatie is, maar het optimale ontsluiten van alle beschikbare data om kennis en kwaliteit te vergroten. Wetenschappelijke analyse is noodzakelijk om te toetsen of er sprake is van houdbare zorg en waar nodig bij te sturen.

U zal zich vast afvragen hoe het met de Wèrreke afloopt? In 1867 werd de vestingstatus van Maastricht opgeheven in opdracht van het toen nog Ministerie van Oorlog. Grote delen van de middeleeuwse stadsmuren en de buitenwerken werden geslecht. De Linie van Du Moulin en bastion Waldeck zijn behouden, eerst als rijksmonumenten en later als beschermd natuurmonument, onder andere vanwege de aanwezigheid van de voor Nederland unieke biotoop van de muurhagedis. Nu is het een groene oase, wandelgebied en plek voor rustzoekers, en tevens prachtig woongebied. De historie van de lage en hoge fronten leert dat we niet altijd tijdig kunnen anticiperen op de toekomst, maar dat de uitkomst toch positief kan zijn.

Mijn opdracht is om een bijdrage te leveren aan optimale preventie bij chronische nierschade. Preventie zal in het curriculum voor studenten Geneeskunde/ITMen de opleiding van verpleegkundigen en medisch-specialisten een meer prominente plek moeten krijgen. Vanuit het Cardiovascular Research Institute Maastricht CARIM worden studies over pathofysiologie en epidemiologie van chronische nierschade gestart. De focus ligt op een geïntegreerde meting van veranderingen van fysieke activiteit, de vaatfunctie, spiermassa en voedingsstatus in verschillende stadia van matige tot ernstige chronische nierschade. Hierbij zal de relatie met complicaties en het effect van interventies op kwaliteit van leven onderzocht worden. Een koppeling met de Maastricht studie, een bevolkingsonderzoek naar DM type 2 in de bevolking van Maastricht maakt het mogelijk om dit ook bij milde chronische nierschade te analyseren. In de Euregionale samenwerking tussen Aken en Maastricht in AMICARE is de cardiale en renale interactie bij chronische nierschade onderwerp van onderzoek. Met deze inzichten kan de effectiviteit van preventie verbeteren.

Dankwoord

Mijn motivatie wordt gedreven door positieve samenwerking. Dit heb ik ervaren in de maatschap interne geneeskunde & MDL in Leeuwarden en bij Nefrovisie, maar ook bij de samenwerking in landelijke onderzoeksprojecten. Het is een genoegen met mijn eigen promovendi Esmee van der Willik, Pim Bouwmans, Bianca Zomer en Elife Ozturk te werken aan onderzoek. De staf en secretariaat nefrologie, MUMC+ medewerkers van de polikliniek, afdeling D5, centrum voor chronische zieken en het dialysecentrum Maastricht-Valkenburg-la Valence wil ik hartelijk danken voor de prettige samenwerking. Speciaal woord van dank aan Jeroen Kooman die mij buitengewoon gesteund heeft. Het college van bestuur van de UM, de raad van bestuur van het MUMC+, professor C.D.A. Stehouwer, professor T. Hackeng en de collegae van de afdeling Interne Geneeskunde wil ik danken voor het in mij gestelde vertrouwen.

Familie en vrienden, het is heerlijk dat jullie vandaag deze bijzondere gebeurtenis op deze prachtige dag met ons vieren.

MM, Stef en Thomas, op jullie is de mooiste liefdeszin van toepassing, door Arthur Japin geschreven in zijn roman "Een schitterend gebrek": "dit is het enige wat telt, lieverds, dat iemand meer in je ziet dan je wist dat er te zien was."

Ik heb gezegd.

Referenties

1. Ach Lieve Tijd; twintig eeuwen Maastricht, de Maastrichtenaren en hun rijke verleden. Waanders uitgeverij.
2. Hemmelder MH, van Balen J, Scherpbier N, Schenk PW, Tuut MK, Gansevoort RT. Chronic kidney damage guidelines revision]. Ned Tijdschr Geneesk. 2018 Jun 14;162.
3. Anders HJ. Nat Rev Nephrol. 2018; 14: 361–377.
4. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International 2013; 3: S1-150.
5. Hillege HL, Fidler V, Diercks GF, van Gilst WH, de Zeeuw D, van Veldhuisen DJ, Gans RO, Janssen WM, Grobbee DE, de Jong PE; Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. Circulation. 2002 Oct 1;106(14):1777-82.
6. Adema A, Brunninkhuis W, Hoyng T. De kost gaat voor de baat uit bij preventieproject. Medisch Contact 2022.
7. www.nieratlas.nl
8. www.nefrovisie.nl; Jaarrapportage Renine 2020.
9. Graham T. Philosophical Transactions of the Royal Society of London 1854.
10. van der Mei SF, Alma MA, de Rijk AE, Brouwer S, Gansevoort RT, Franssen CFM, Bakker SJL, Hemmelder MH, Westerhuis R, van Buren M, Visser A. Barriers to and Facilitators of Sustained Employment: A Qualitative Study of Experiences in Dutch Patients With CKD. Am J Kidney Dis. 2021 Dec;78(6):780-792.
11. Broers NJH, Martens RJH, Cornelis T, van der Sande FM, Diederens NMP, Hermans MMH, Wirtz JJM, Stiff F, Konings CJAM, DeJagere T, Canaud B, Wabel P, Leunissen KML, Kooman JP. Physical Activity in End-Stage Renal Disease Patients: The Effects of Starting Dialysis in the First 6 Months after the Transition Period. Nephron 2017;137(1):47-56.
12. van der Willik EM, Hemmelder MH, Bart HAJ, van Ittersum FJ, Hoogendijk-van den Akker JM, Bos WJW, Dekker FW, Meuleman Y. Routinely measuring symptom burden and health-related quality of life in dialysis patients: first results from the Dutch registry of patient-reported outcome measures. Clin Kidney J. 2020 Feb 3;14(6):1535-1544.
13. Wang Y, Snoep JD, Hemmelder MH, van der Bogt KEA, Bos WJW, van der Boog PJM, Dekker FW, de Vries APJ, Meuleman Y. Outcomes after kidney transplantation, let's focus on the patients' perspectives. Clin Kidney J. 2021 Jan 20;14(6):1504-1513.
14. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CFM, Hemmelder MH, Jager KJ, Kieneker LM, Noordzij M, Pena MJ, Vries H, Arroyo D, Covic A, Crespo M, Goffin E, Islam M, Massy ZA, Montero N, Oliveira JP, Roca Muñoz A, Sanchez JE, Sridharan S, Winzeler R, Gansevoort RT; ERACODA Collaborators. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: results of the ERACODA collaboration. Nephrol Dial Transplant. 2020 Nov 1;35(11):1973-1983.
15. Kho MML, Reinders MEJ, Baan CC, van Baarle D, Bemelman FJ, Diavatopoulos DA, Gansevoort RT, van der Klis FRM, Koopmans MPG, Messchendorp AL, van der

- Molen RG, Remmerswaal EBM, Rots N, Vart P, de Vries RD, Hilbrands LB, Sanders JF; RECOVAC Collaborators.
The RECOVAC IR study: the immune response and safety of the mRNA-1273 COVID-19 vaccine in patients with chronic kidney disease, on dialysis or living with a kidney transplant.
Nephrol Dial Transplant. 2021 Aug 27;36(9):1761-1764
16. Factsheet Nieren en nierschade deel 6, Nederlandse nierstichting (juli 2018)
 17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group *N Engl J Med.* 1993 Nov 11;329(20):1456-62.
 18. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
 19. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Gebel M, Ruilope LM, Bakris GL; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022 Feb 10;43(6):474-484.
 20. NIDI. Bevolking 2050 in beeld; Drukker, diverser en dubbelgrijs; juli 2020
 21. WRR. Kiezen voor houdbare zorg; Mensen, middelen en maatschappelijk draagvlak; september 2021.
 22. Harari Y. “21 lessen voor de 21^e eeuw”.
 23. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2020 May;16(5):269-288.
 24. Porter ME. A strategy for health care reform--toward a value-based system. *New Engl J Med* 2009 Jul 9;361(2):109-12.
 25. Mohnen SM, van Oosten MJM, Los J, Leegte MJH, Jager KJ, Hemmelder MH, Logtenberg SJJ, Stel VS, Hakkaart-van Roijen L, de Wit GA. Healthcare costs of patients on different renal replacement modalities - Analysis of Dutch health insurance claims data. *PLoS One.* 2019 Aug 15;14(8).