

## Addendum richtlijn chronische nierschade

### Cystenieren (ADPKD)

**Reikwijdte** volwassenen met cystenieren (ADPKD)

#### Inhoud

1. Inleiding
2. Ziektebeeld
3. Behandeling
4. Cafeïne
5. Vocht
6. Voedingstoestand
7. Natrium
8. Eiwit
9. Chronisch nierfalen
10. Literatuur

Autosomaal Dominante Polycysteuze Nierziekte (ADPKD) is de meest voorkomende erfelijke nierziekte. De cysten groeien langzaam waardoor op den duur het gezonde nierweefsel verdrongen wordt. Uiteindelijk gaat de nierfunctie geheel verloren. Beperking van cafeïne tot maximaal 200 mg per dag (2.8 mg/kg) en gebruik van minimaal 3-4 liter drinkvocht zijn specifieke dieetadviezen bij ADPKD. Daarnaast gelden kenmerken, zoals beschreven in de DNN dieetbehandelingsrichtlijn Dieet bij Chronisch Nierfalen (volwassenen). Door de vergrote nieren (en evt. lever) kunnen patiënten een vol gevoel in de buik ervaren. Extra aandacht moet dan uitgaan naar handhaving van een goede voedingstoestand. Evaluatie van de dieetcompliance kan aan de hand van de 24-uurs urine. Naast osmolariteit moet ook volume en de uitscheiding van natrium en ureum worden beoordeeld.

#### 1. Inleiding

Recent heeft er een KDIGO Controversies Conference plaatsgevonden, waarin experts op het gebied van ADPKD het bewijs voor verschillende behandeling hebben gereviewd. Een samenvattend verslag van deze bijeenkomst is september 2015 gepubliceerd in *Kidney International*.<sup>[2]</sup> Een uitgebreidere conferentietekst is online beschikbaar.<sup>[3]</sup>

De adviezen in dit addendum specifiek voor patiënten met cystenieren zijn met name uit deze documenten afkomstig. Prof. dr. R.T. (Ron) Gansevoort, nefroloog UMCG (Universitair Medisch Centrum Groningen) is bij deze initiatieven betrokken geweest. Hij heeft ons van waardevolle informatie voorzien voor de totstandkoming van deze specifieke richtlijn.

#### 2. Ziektebeeld

Autosomaal Dominante Polycysteuze Nierziekte (ADPKD) is de meest voorkomende erfelijke nierziekte. Het komt bij ongeveer 3 tot 4 op 10.000 mensen in Nederland voor. Autosomaal Recessieve Polycysteuze nierziekte (ARPKD) komt veel minder frequent voor.

Cystenieren - versie 0, 03/2016 - status concept - geldig tot 2020

Eindverantwoordelijk : DNN WG richtlijnen

Contactperso(o)n(en) : Inez Jans, diëtist nierziekten Ziekenhuis Gelderse Vallei Ede

Goedgekeurd door : DNN WG richtlijnen, met instemming van

Afdrukdatum : 31-1-2017

Door een aangeboren afwijking worden er cysten gevormd in een aantal organen, vooral in de nieren, maar ook in de lever. Cysten zijn holten met daarin vocht. De grootte en het aantal cysten verschilt van persoon tot persoon en kan variëren van een speldenknop tot een pingpongbal. Doordat de cysten na verloop van tijd groter worden en in aantal toenemen wordt normaal nierweefsel steeds meer verdrukt, wat leidt tot verlies van nierfunctie. De snelheid van nierfunctieachteruitgang kan van patiënt tot patiënt sterk verschillen. Urineweginfecties, nierstenen en bloedingen vanuit een cyste kunnen de achteruitgang van nierfunctie versnellen. <sup>[10]</sup>

cAMP (cyclisch adenosinemonofosfaat) is een secundaire boodschapper die signalen in de cel doorgeeft. Het stimuleert de vorming van cysten en bevordert de secretie van NaCl in de cysten en speelt daardoor een belangrijke rol in de progressie van de ziekte. <sup>[1]</sup>

cAMP wordt door adenylaacyclase gesynthetiseerd uit ATP. Adenylaacyclase bevindt zich aan de intracellulaire zijde van het celmembraan en wordt op zijn beurt geactiveerd door bepaalde hormonen en G-eiwitten. Voor de afbraak van cAMP tot AMP is het enzym fosfodiësterase nodig. <sup>[16]</sup>

### 3. Behandeling

Behandelingen die achteruitgang van nierfunctie kunnen voorkomen of vertragen waren tot recent niet beschikbaar. <sup>[10]</sup>

In 2015 is echter door de European Medicines Agency (EMA) de vasopressine V2 receptor antagonist tolvaptan goedgekeurd als behandeling voor ADPKD. In een grootschalig onderzoek bleek het de groei van cystenieren met ongeveer 50% te doen afnemen en de snelheid van nierfunctie achteruitgang met ongeveer 25%. <sup>[13]</sup> Bijwerkingen worden met name gevormd door het blokkerend effect op het hormoon vasopressine: polyurie (gemiddeld 6 liter) en daardoor dorst, droge mond en frequent plassen. Dit geneesmiddel zal waarschijnlijk begin 2016 in Nederland beschikbaar komen.

Inmiddels wordt nog een tweede medicijn in de kliniek getest, de somatostatine analoog lanreotide. Resultaten van dit grootschalig, Nederlandse onderzoek worden in 2017 verwacht.

Beide medicijnen, de vasopressine-V2 receptor antagonist tolvaptan en de somatostatine analoog lanreotide, grijpen in op de G-eiwitten, en verminderen de aanmaak van cAMP in de cel. Hierdoor kan progressie van ADPKD worden vertraagd. <sup>[2,4]</sup>

Naast deze therapieën is de behandeling van patiënten met ADPKD net als voor patiënten met chronisch nierfalen gericht op het beperken van complicaties. Dit betekent het handhaven c.q. bereiken van een goede bloeddruk middels medicatie, dieetaanpassingen en het naleven van een gezonde leefstijl (handhaven c.q. bereiken van een goed gewicht, niet roken en voldoen aan de Nederlandse Norm Gezond Bewegen).

### 4. Cafeïne

Hoge concentraties cafeïne remmen de productie van het enzym fosfodiësterase waardoor de afbraak van cAMP wordt geremd. Aangezien cAMP leidt tot progressie kan een beperkt gebruik van cafeïne in theorie de groei van de cysten remmen. <sup>[1,2]</sup> Cafeïne is ook bekend als coffeïne, theïne, matheïne/mateïne en guaranine.

In 2015 heeft de Europese Voedselveiligheidsautoriteit (EFSA) een wetenschappelijk rapport gepubliceerd over de veiligheid van cafeïne. In het rapport wordt aangegeven dat een cafeïne-inname tot 400 mg per dag (gebaseerd op een lichaamsgewicht van 70 kg overeenkomend met 5.7 mg/kg) en 200 mg in één consumptiemoment, uit alle bronnen, geen gevolgen heeft voor de gezondheid voor volwassenen van de algemene bevolking.

Voor zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven wordt geadviseerd hun cafeïne-inname te beperken tot 200 mg per dag uit alle bronnen. <sup>[9]</sup>  
Dit geldt voor de algemene bevolking, en dus niet specifiek voor patiënten met ADPKD.

Er is in de patiëntengroep met ADPKD tot nu toe onvoldoende onderzoek verricht naar klinische effecten van een cafeïne beperking, zodat een toegestane hoeveelheid cafeïne momenteel niet met zekerheid kan worden vastgesteld. <sup>[6]</sup> Op dit moment lijkt het dan ook redelijk patiënten met ADPKD te adviseren hoge cafeïne inname te vermijden <sup>[3]</sup> en een cafeïnebeperking na streven tot maximaal 200 mg per dag (overeenkomend met 2.8 mg/kg).

Cafeïne zit van nature in koffiebonen, theebladen, cacao bonen, guaranabessen (ook bekend als queranabessen of quaranabessen), yerba maté en colanoten/kolanoten. Koffie, thee, cola, ijsthee, chocolade en chocolademelk, energiedrankjes, energiesthots en drankjes met guarana, bevatten cafeïne. Tegenwoordig zijn er ook verschillende producten met extra cafeïne op de markt, zoals kauwgom, snoep en water. <sup>[14]</sup>

In Zuid Amerikaanse landen wordt thee getrokken van de bladeren van de yerba maté. Inmiddels behoort het in Nederland tot de superfoods.

In West Afrika wordt de colanoot gebruikt om moeheid en honger gevoel te verdrijven. In Brazilië en Jamaica wordt de noot ook bij het eten gebruikt voor de smaak of om de spijsvertering te bevorderen. <sup>[8]</sup>

Guaranabessen komen van oorsprong uit het Amazone regenwoud in Brazilië en Venezuela en is bij ons nu verkrijgbaar als een van de superfoods. Het wordt verwerkt in voedingssupplementen en dranken.

Vanaf 13 december 2014 is de nieuwe Europese verordening 'Voedselinformatie aan consumenten' van kracht. Het volgende moet vanaf dan verplicht op het etiket staan:

- Op het etiket van dranken met meer dan 150 milligram cafeïne per liter, moet het cafeïnegehalte in mg/100 ml staan. Net als de melding 'Hoog cafeïnegehalte. Niet aanbevolen voor kinderen en vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven'.
- Op het etiket van andere producten waaraan cafeïne is toegevoegd, moet het cafeïnegehalte in mg/100ml vermeld staan. Deze producten krijgen de melding 'Bevat cafeïne. Niet aanbevolen voor kinderen en zwangere vrouwen'.
- Voor voedingssupplementen wordt het cafeïnegehalte uitgedrukt per dagelijkse aanbevolen portie.

Deze regels gelden niet voor dranken op basis van koffie of thee. <sup>[14]</sup>

Het cafeïnegehalte van een kop koffie en thee hangt af van de soort, hoe sterk het is gezet en de grootte van de kop. Cafeïnevrije koffie, kruiden thee en cafeïnevrije cola zijn goede vervangers. Een kopje cafeïnevrije koffie is niet helemaal cafeïnevrij. Het bevat nog 2 tot 4 milligram cafeïne. In koffievervangers, zoals Bambu, zit helemaal geen cafeïne. <sup>[14]</sup> Cafeïne maakt vanwege de vaatverwijdende werking soms ook deel uit van medicijnen zoals pijnstillers en pillen tegen hoofdpijn.

Het gemiddelde cafeïnegehalte staat in de tabel hieronder. <sup>[14]</sup>

Product	Cafeïne (mg) per 100 ml of 100 g	Standaard eenheid	Cafeïne (mg) per eenheid
Koffie (filter)	70	Kopje 125 ml	85
Koffie (instant, oplos)	50	Kopje 125 ml	60
Koffie, espresso	130	Kopje 50 ml	65
Koffie, decafé	2.5	Kopje 125 ml	3
Thee, zwart (gewoon)	30	Kopje 125 ml	40
Thee, groen	15	Kopje 125 ml	20
Thee, rooibos of kruiden	0	Kopje 125 ml	0
Cola	10	Glas 180 ml	18
IJsthee	9	Glas 180 ml	16
Energiedrank	30	Blikje 250 ml	80
Energieshot	135	Blikje 60 ml	80
Chocolademelk	2	Beker 180 ml	4
Chocolade, puur	40	30 gram	14
Chocolade, melk	20	30 gram	6

Het cafeïnegehalte van yerba maté ligt tussen dat van koffie en thee in. <sup>[5]</sup> Colanoot bevat 2-3,5% cafeïne <sup>[15]</sup>; guarana 5-10% <sup>[7]</sup>.

## 5. Vocht

Patiënten met ADPKD zijn minder goed in staat de urine te concentreren, ook in de vroege fase van de ziekte. De structuur van het niermerg (medulla, waar de lissen van Henle en de verzamelbuizen zich bevinden) is door de vele cysten veranderd. Hierdoor is de osmotische gradiënt verstoord, wat leidt tot een verminderd concentrerend vermogen. <sup>[6]</sup> Het gemiddelde 24-uurs urine volume van patiënten met ADPKD is dan ook groter dan normaal. Hierdoor kunnen deze patiënten wat 'uitdrogen'. Dit leidt tot extra aanmaak van het antidiuretisch hormoon (ADH of vasopressine). Dit ADH is nodig bij de resorptie van water in de distale tubulus van de nieren en zorgt er dus voor dat er meer vocht vastgehouden kan worden. Vasopressine stimuleert echter ook de aanmaak van cAMP, wat zoals eerder aangegeven de cystegroei stimuleert. <sup>[11]</sup> Tenslotte heeft vasopressine een vaatvernauwende werking en daarmee een bloeddruk verhogend effect. <sup>[10]</sup>

Dierexperimenten en de eerder gerefereerde klinische studie hebben aangetoond dat medicamenteuze onderdrukking van vasopressine een gunstig effect heeft op het beloop van ADPKD. Achteruitgang van nierfunctie wordt vertraagd. Naast medicamenteus kan vasopressine ook onderdrukt worden door dieetmaatregelen, namelijk door inname van water (vocht) te verhogen. Bij dierstudies lijkt het drinken van veel water / vocht gunstige effecten te hebben bij ADPKD. Het ontbreekt echter nog aan studies bij mensen. Op theoretische gronden wordt toch geadviseerd de hoeveelheid drinkvocht te verhogen. <sup>[2,3]</sup> Dit zorgt er voor dat het lichaam minder uitdroogt waardoor minder ADH wordt aangemaakt.

Sommige onderzoekers adviseren zo veel te drinken dat de gemiddelde osmolariteit van de urine 250 mOsm/kg bedraagt (hoe minder water in de urine, hoe hoger de osmolariteit). <sup>[3,12]</sup> Theoretisch is er dan sprake van een adequate onderdrukking van vasopressine.

In afwachting van verdere onderzoeksresultaten wordt vooralsnog een wat terughoudender advies geformuleerd en worden patiënten geadviseerd te streven naar een 24-uurs urineproductie van minimaal 3 liter. <sup>[6,12]</sup> De benodigde vochtintake hiervoor bedraagt dan 3-4 liter. Om perioden met relatieve uitdroging te voorkomen is het belangrijk om ook in de avond en nacht voldoende te drinken. <sup>[12]</sup>

Het overgrote deel van drinkvocht moet gehaald worden uit dranken zonder cafeïne.

Daarnaast heeft het de voorkeur te kiezen voor:

- zuivel in een hoeveelheid volgens de Richtlijnen Goede Voeding
- energievrije dranken om het risico op het ontstaan van overgewicht te reduceren; HFCS (fructose-glucosestroop), een 'suikersoort' dat veelvuldig aan energie houdende frisdranken wordt toegevoegd, wordt voor een deel omgezet in urinezuur; een verhoogd serum urinezuur is een progressiefactor voor chronisch nierfalen en kan leiden tot jicht
- dranken zonder toegevoegd fosfaat vanwege preventie van hart- en vaatziekten, zeker als er al sprake is van een verminderde nierfunctie
- dranken zonder oxalaat vanwege het risico op nierstenen

Vruchtensap is kaliumrijk en heeft daardoor een gunstig effect op de bloeddruk. Bovendien bevordert kalium de uitscheiding van citraat, waardoor het risico op niersteenvorming afneemt. Een te ruim gebruik van vruchtensap kan echter bijdragen aan het ontstaan van overgewicht en tanderosie. En met name bij patiënten met verminderde nierfunctie kan dit leiden tot hyperkaliëmie.

Gebruik van grote hoeveelheden drinkvocht kan in een enkel geval leiden tot hyponatriëmie (serum natrium < 135 mmol/L). Dit risico is groter als er sprake is van een verminderde nierfunctie in combinatie met een streng natriumbepert dieet, gebruik van diuretica, medicatie die productie van ADH stimuleert, zoals tricyclische antidepressiva en serotonine heropnameremmers en/of hartfalen. <sup>[3]</sup> Ontstaat een hyponatriëmie, dan moet worden geadviseerd het drinkvocht zodanig te minderen tot normonatriëmie wordt bereikt. <sup>[6]</sup>

## 6. Voedingstoestand

ADPKD is een risicofactor voor ondervoeding. De nieren (en lever) kunnen soms sterk vergroot zijn en drukken dan tegen de maag waardoor patiënten een vol gevoel kunnen ervaren. Daarnaast kan de eetlust ook negatief worden beïnvloed door het gebruik van 3-4 liter drinkvocht. Aandacht voor de voedingstoestand is dan ook van groot belang. Zie DNN Position Paper Nutritional Assessment bij chronische nierschade.

## 7. Natrium

In observatiestudies is gezien dat patiënten met ADPKD neigen naar natriumretentie. Tevens wordt vaker een zoutgevoelige hypertensie gerapporteerd en is er een associatie waargenomen tussen een hogere zoutinname en een toegenomen niervolume. Het vroegtijdig starten met een natriumbeperting is dan ook aan te bevelen. <sup>[3]</sup>

## 8. Eiwit

Er is geen bewijs dat een eiwitbepert dieet bij patiënten met APKD de snelheid van achteruitgang van nierfunctie vertraagt. Ter voorkoming van uremische klachten en complicaties wordt echter bij patiënten met een nierfunctie van 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en minder een eiwitbeperting geadviseerd van 0.8 g/kg, overeenkomstig met het algemeen advies bij chronisch nierfalen. <sup>[3]</sup>

## 9. Chronisch nierfalen

Zodra de nierfunctie is verminderd geldt de DNN Dieetbehandelingsrichtlijn Dieet bij Chronische Nierschade (volwassenen).

## 10. Dieetevaluatie

Tot slot dient nog vermeld te worden dat evaluatie van de dieetcompliance aan de bovenvermelde adviezen gedaan kan worden aan de hand van de 24-uurs urine. Naast osmolariteit moet ook volume en de uitscheiding van natrium en ureum worden beoordeeld.

## 11. Literatuur

1. Belibi, F.A. et al (2002). The effect of Caffeine on Renal Epithelial Cells from Patient with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 13(11), 2723-2729. doi: 10.1097/01.ASN.0000025282.48298.7B
2. Chapman, A.B. et al. (2015). Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International*, 88(3), 447-459. doi:10.1038/ki.2015.110
3. Chapman, A.B. et al. (2015). *Supplemental Appendix. Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD): Report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference*. Geraadpleegd op 3 september 2015, van <http://www.kdigo.org/ControConf/ADPKD/KDIGO%20ADPKD%20Supplemental%20Full%20Report%20FINAL.pdf>
4. Dooper, M. (2015) Nog veel te onderzoeken aan ADPKD. *Nederlands Tijdschrift voor Nefrologie*, 5(2), 1-3.
5. E-gezondheid. *Waarom zit cafeïne*. Geraadpleegd op 24 augustus 2015, van <http://www.e-gezondheid.be/waarom-zit-cafeine/actueel/568>
6. Gansevoort, R.T. (2015) *Persoonlijke mededeling*.
7. Guarana.com. *Feiten & Fictie*. Geraadpleegd op 24 augustus 2015, van <http://nl.guarana.com/>
8. Jelinek. *Wat is kolanoet?* Geraadpleegd op 24 augustus 2015, van <https://www.jelinek.nl/vraag-antwoord/wat-is-kolanoet/>
9. Kenniscentrum Koffie en Gezondheid. *Cafeïne*. Geraadpleegd op 24 augustus 2015, van <http://www.koffieengezondheid.nl/onderwerpen/1-2-cafeine>
10. Nierstichting. *Cystenieren*. Geraadpleegd op 24 augustus 2015, van <http://www.nierstichting.nl/dipak/cystenieren/>
11. Torres, V.E. (2006). Water for ADPKD? Probably, Yes. *Journal of the American Society of Nephrology*, 17(8), 2089-2091. doi: 10.1681/ASN.2006060603
12. Torres, V.E., Bankir, L. & Grantham, J.J. (2009). A Case for Water in the treatment of Polycystic Kidney Disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 4(6), 1140-1150. doi: 10.2215/CJN.00790209
13. Torres, V.E. et al (2012). Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine*, 367(25), 2407-2418. doi: 10.1056/NEJMoa1205511
14. Voedingscentrum. (z.d.). *Cafeïne. Factsheet*. Geraadpleegd op 24 augustus 2015, van <http://www.voedingscentrum.nl/nl/pers/factsheets.aspx>
15. Waterwereld. *Kola noot*. Geraadpleegd op 24 augustus 2015, van <http://www.waterwereld.nu/kola.php>
16. Wikipedia. *Cyclisch adenosinemonofosfaat*. Geraadpleegd op 24 augustus 2015, van [https://nl.wikipedia.org/wiki/Cyclisch\\_adenosinemonofosfaat](https://nl.wikipedia.org/wiki/Cyclisch_adenosinemonofosfaat)