

Symposium BIWAC: 'Cardiologist meets nephrologist in acute cardiac care'

Antoine de Meester

De werkgroep voor acute cardiologie (BIWAC) heeft haar symposium gehouden tijdens het jaarlijkse congres van de Belgische Vereniging voor Cardiologie in januari 2010. Twee sprekers hebben ons een beter inzicht gegeven in de interacties tussen hartlijden en nierlijden: prof. dr. Claudio Ronco (St. Bortolo Hospital, Vincenza, Italië), die onlangs samen met andere auteurs een state-of-the-art artikel heeft gepubliceerd over het cardiorenale syndroom,¹ en prof. dr. Peter Sinnaeve (KULeuven, België), specialist in acute cardiologie. Het symposium werd geleid door de voorzitter en de vicevoorzitter van de BIWAC, prof. dr. Sofie Gevaert (UZ Gent) en prof. dr. Patrick Evrard (UCL Mont Godinne).

Prof. dr. Claudio Ronco heeft een helder en gedocumenteerd overzicht gegeven van het 'cardiorenale syndroom'. Vroeger was de definitie niet nauwkeurig, als gevolg van de complexiteit en de vele mechanismen die meespelen. Op een bijeenkomst in Venetië in september 2008 is de ADQI7-groep (Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Group) tot een consensus gekomen; daarbij werden de volgende onderwerpen aangesneden: definitie, classificatie, epidemiologie, rol van biomerkers en beeldvorming bij de diagnostiek, de preventie en de behandeling van het cardiorenale syndroom.¹

De term 'cardiorenale' omhelst de pathologische interacties tussen het hart en de nieren. Hij beschrijft het optreden en

de toename van de nierinsufficiëntie als gevolg van de disfunctie van het hart en de nefaste effecten van nierinsufficiëntie op het hart (bidirectionele aandoening in een bepaalde tijd). De term omvat allerhande acute en chronische aandoeningen waarbij de primaire disfunctie kan slaan op het hart of de nieren en er allerlei neurohormonale terugkoppelingsmechanismen plaatsvinden. Het cardiorenale syndroom werd daarom opgesplitst in vijf verschillende subtypes om het syndroom beknopter en logischer te kunnen aanpakken (tabel 1). Biomerkers zijn nuttig voor een snelle diagnose en adequate behandeling.

Het subtype 1 (acuut cardiorenale syndroom) wordt gekenmerkt door een snelle achteruitgang van de hartfunctie

A. de Meester

Hôpital de Jolimont Haine Saint Paul
Service de Cardiologie

Correspondentie

Dr A. de Meester
Hôpital de Jolimont
Service de Cardiologie
Rue Ferrer, 159
7100 Haine Saint Paul
E-mail: antoine.demeester@skynet.be

met acute nierinsufficiëntie (ANI) als gevolg. Een slechte werking van het hart zet verschillende pathofysiologische mechanismen in gang: hemodynamische deterioratie (stuwings, ↓ hartdebiet, ↓ myocardperfusie), aantasting van het myocard (↑ troponine), slechte werking van de nieren en neurohormonale activering en cytokines. De aantasting van de nieren wordt gekenmerkt door een acute hypoperfusie met ↓ oxigenatie, functionele aantasting van de nefronen (↓ creatinineklaring) en vooral ↓ diurese (resistentie tegen diuretica of behoefte aan hoge doseringen bij gevorderde chronische hartinsufficiëntie (CHI) zijn prognostisch ongunstig); in het bloed worden biomerkers (creatinine, NGAL, cystatine C, interleukine 18) en cytokines aangetroffen, die immunologische afwijkingen of endotheeldisfunctie veroorzaken.

In dat stadium benadrukte prof. dr. Claudio Ronco dat de nierinsufficiëntie typisch gediagnosticeerd wordt bij een ↑ van het serumcreatinine ... maar dat is zeker geen goede merker bij acute aantasting van de nieren.

- Het serumcreatinine is niet specifiek voor nierlijden, maar kan ook variëren volgens de leeftijd, het geslacht, de spiermassa, de vullingstoestand ...
- De nieren hebben een grote reservecapaciteit. De nieren moeten dan ook al ernstig beschadigd zijn (bv. aantasting van meer dan 50 %) voor het serumcreatinine stijgt.
- Noch het serumcreatinine noch de klinische toestand beschrijft de nier-aantasting op het ogenblik zelf. Het serumcreatinine stijgt soms pas na 2-3 dagen ('the clinical clock is always late'. Dat wil zeggen dat we eerst moleculaire, daarna cellulaire en vervolgens laboratoriumafwijkingen waarnemen voor de klinische verschijnselen).
- Het serumcreatininegehalte kan veranderen naargelang van het type behandeling.

Hij zei ook dat er moet worden gezocht naar een ideale biomarker om acute aantasting van de nieren sneller en preciezer te kunnen diagnosticeren, om beter de prognose te kunnen ramen en om snel een geschikte behandeling te kunnen starten (bv. een biomarker zoals troponine bij een acuut coronair syndroom). Een veelbelovende merker is NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin); NGAL kan zeer snel in het bloed en de urine worden gedetecteerd bij patiënten met een ANI en is zeer specifiek.^{2,3}

Subtype 3 (acuut renocardiaal syndroom) wordt gekenmerkt door een snelle primaire verslechtering van de nierfunctie (ischemie van de nieren, glomerulonefritis) met daardoor een acute aantasting van het hart (hartdecompensatie, ritmestoornissen, myocardischemie). Subtype 3 is minder frequent dan subtype 1, maar de incidentie is hoger in ziekenhuizen (9-10 %). De gevolgen voor het hart zijn de volgende: volumeoverbelasting (water- en zoutretentie, AHT) veroorzaakt longoedeem; hyperkaliëmie veroorzaakt ritmestoornissen en plotselinge dood. Andere gevolgen zijn: stimulering van het orthosympathische zenuwstelsel, activering van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem met vasoconstrictie en stimulering van verschillende hormonen met endotheeldisfunctie en secretie van cytokines die schadelijk zijn voor het hart. Bij laboratoriumonderzoek uit zich dat in een ↑ van de cardiale merkers (BNP, MPO, troponine).

De andere subtypes werden niet uitvoerig besproken. Prof. dr. Claudio Ronco besloot met de huidige definitie van het cardiorenale syndroom: **'Een pathofysiologische stoornis van het hart en de nieren waarbij een acute of chronische disfunctie van een van beide organen een acute of chronische disfunctie van het andere teweegbrengt'**. Het is een nieuw syndroom, waarvan de onderliggende mechanismen nog niet goed door-

Tabel 1. Subtypes van het cardiorenale syndroom (CRS = cardiorenaal syndroom)

Subtype		
CRS 1	Acuut cardiorenaal syndroom	Snelle hartdecompensatie (bv. cardiogene shock) die tot acute nierinsufficiëntie leidt
CRS2	Chronisch cardiorenaal syndroom	Chronische disfunctie van het hart met een progressieve, permanente nierinsufficiëntie als gevolg
CRS3	Acuut renocardiaal syndroom	Snelle achteruitgang van de nierfunctie (ischemie van de nieren, glomerulonefritis) met een acute hartaandoening als gevolg (hartdecompensatie, ritmestoornissen, myocardiemie)
CRS4	Chronisch renocardiaal syndroom	Chronisch nierlijden dat bijdraagt tot een disfunctie van het hart, ventrikelhypertrofie, diastolische disfunctie en/of een stijging van het risico op ongunstige cardiovasculaire gebeurtenissen
CRS5	Secundair cardiorenaal syndroom	Systemische aandoeningen (bv. diabetes, sepsis, vasculitis, amyloïdose) die de nieren én het hart aantasten

Het cardiorenale syndroom: 'Een pathofysiologische stoornis van het hart en de nieren waarbij een acute of chronische disfunctie van een van beide organen een acute of chronische disfunctie van het andere teweegbrengt'

'ACS in CKD: caught between a rock and a hard place.'

grond zijn, maar waarvan de incidentie in ziekenhuizen stijgt ('We verwachten een tsunami van patiënten'). De vijf subtypes omvatten de verschillende mogelijke aandoeningen maar die hebben een eigen diagnostiek en behandeling. Subtype 1 komt het vaakst voor. Onderzoek van biomerkers zal van kapitaal belang worden. Biomerkers kunnen de hoeksteen worden bij de vroege opsporing van schade, zodat snel een behandeling kan gestart worden en progressie van de ziekte zou kunnen voorkomen worden.

Prof. dr. Peter Sinnaeve besprak vervolgens de problemen van nierinsufficiëntie bij patiënten met een acuut coronair syndroom. Het was een briljante voordracht met als titel '**ACS in CKD: caught between a rock and a hard place**'. Hij bevestigde een aantal dingen die we al wisten:

1 Cardiovasculaire aandoeningen zijn (zeer) frequent bij patiënten met CNI.

In het KEEP-register (31 417 patiënten, McCullough A. *Am Heart J*, 2008) bedroeg de incidentie van myocardinfarct en CVA over een periode van 5 jaar bij patiënten met CNI respectievelijk 5,2 % en 4,7 %. Dat is dus tweemaal zo hoog als bij patiënten zonder nierlijden. Die gegevens werden in de Framinghamstudie bevestigd (98-01). Volgens het ARIC-register (Atherosclerosis Risk In Communities) (12 343 patiënten, Coresh J. *JACC*, 2006) stijgt de waarschijnlijkheid van cardiale evenementen niet alleen bij patiënten die een infarct hebben doorgemaakt, maar ook bij patiënten met nierinsufficiëntie.

2 CNI is frequent bij patiënten met een acuut coronair syndroom. 33,6 % van de patiënten in de VALIANT-studie had een CNI met een glomerulusfiltratiesnelheid (eGFR - estimated Glomerular Filtration Rate) lager dan 60 ml/min/1,73 m².⁴ Die hoge incidentie

werd bevestigd door het ACTION-register (NSTEMI = 19 029 patiënten en STEMI = 30 462 patiënten); 42,9 % van de patiënten met een STEMI-infarct en 30,5 % van de patiënten met een NSTEMI-infarct vertoonden nierinsufficiëntie. De incidentie van CNI en die van hartdecompensatie hangen vooral af van de leeftijd van de patiënten.

3 Diabetes: snelle risicofactor van acuut coronair syndroom en nierinsufficiëntie. Diabetespatiënten vertonen vaak CNI en omgekeerd. De prognose van beide aandoeningen samen in studies bij patiënten met acuut coronair syndroom (TIMI 11AB, TIMI 12, OPUS en TACTICS, n = 13 126 patiënten) was zeer slecht.

4 "Je vindt chronische nierinsufficiëntie niet als je er niet naar zoekt". De glomerulusfiltratiesnelheid kan geraamd worden met de formule van Cockcroft-Gault ($eGFR = (140 - \text{leeftijd}) \times \text{gewicht} / 72 \times \text{creatinine (mg/dl)}$); resultaat $\times 0,85$ bij vrouwen) of de MDRD-formule ($eGFR = (186 \times \text{creatinine (mg/dl)} - 1,54 \times \text{leeftijd} - 0,203; \times 0,742$ bij vrouwen). Beide formules geven een approximatieve waarde, vooral bij bejaarden en vrouwen. Meting van de creatinineklaring of beter nog van de cystatine C-klaring door middel van een 24 uursurinecollectie is preciezer, maar vaak moeilijk en fouten zijn frequent.

5 Een diagnose van acuut coronair syndroom is een uitdaging bij CNI ('the troponin enigma'). Het troponinegehalte \uparrow bij nieraantasting, ook als er geen sprake is van aantasting van het myocard. Bij terminale CNI is het troponinegehalte een ongunstige prognostische merker.

6 Een CNI heeft een slechte prognose bij een acuut coronair syndroom.

Resultaten van de GUSTO-III-studie bevestigen dat de mortaliteit significant stijgt bij nierinsufficiëntie ($eGFR \pm 70$ ml/min).⁶ Hoe slechter de nierfunctie, des te hoger was de ziekenhuissterfte in geval van een myocardinfarct (ACTION-register).⁵ In het GRACE-register was chronische nierinsufficiëntie eveneens een onafhankelijke prognostisch ongunstige factor.⁷

7 Bij een acuut coronair syndroom is chronische nierinsufficiëntie slecht, gezien de bloedingscomplicaties. In de AUCITY-studie werd aangetoond dat CNI de eindpunten van ischemie verhoogt, maar ook de incidentie van ernstige bloedingen: 6 % indien $eGFR > 90$ ml/min en 12 % indien $eGFR < 30$ ml/min.⁸ CNI was ook een van de risicofactoren van ernstige bloedingen in het GRACE-register (OR = 1,48).⁷

8 Ook verkeerde dosering van geneesmiddelen is ten dele verantwoordelijk voor het bloedingsrisico. Een te hoge dosering van enoxaparine veroorzaakt vaker bloedingen volgens de bevindingen van de CRUSADE-studie.⁹ Ook in het GRACE-register werd een duidelijk verband waargenomen tussen de creatinineklaring en bloedingen en tussen de creatinineklaring en de sterfte.¹⁰ Dat werd bevestigd in de SYNERGY-studie, waarin een relatie werd aangetoond tussen de creatinineklaring, bloedingen en de sterfte.¹¹

9 De behandeling verwaarlozen bij patiënten met nierinsufficiëntie is een ander aspect van het probleem. Patiënten met CNI worden vaak minder goed behandeld. In het ACTION-register kregen ze minder aspirine, clopidogrel, bètablokkers en statines en dat was manifester naarmate de nierfunctie slechter was. Ze krijgen ook minder adviezen bij ontslag uit het ziekenhuis (rookstop, dieet, lichaamsbeweging,

revalidatie).⁵ In het GRACE-register werd aangetoond dat er minder vaak een coronariografie (en PCI) werd uitgevoerd ... De redenen die de cardiologen daarvoor aanhalen, zijn weinig overtuigend. De vrees voor verergering van de CNI bij injectie van contraststof is niet gegrond (BRAVO-studie).

Tot slot merkte prof. dr. Peter Sinnaeve op dat er zeer weinig patiënten met CNI werden opgenomen in de klinische studies. Sommige geneesmiddelen zijn te verkiezen boven andere (bv. fondaparinux of bivalirudine bij NSTEMI). De behandeling van patiënten in CNI met een acuut coronaair syndroom is altijd moeilijk en complex. Zo moeten we bij toediening van anticoagulantia streven naar een goede balans tussen doeltreffendheid qua ischemische gebeurtenissen en het risico op bloedingen. Een patiënt met CNI loopt een hoger risico, maar moet toch een optimale behandeling kunnen krijgen voor zijn hartaandoening. In dat geval besloot prof. dr. Peter Sinnaeve met een 'don't be a renalist'. ■

Referenties

- 1 Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52, 1527-1539.
- 2 Mori K., Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage. *Kidney Int*, 2007, 71, 967-970.
- 3 Ronco C. NGAL: an emerging biomarker of acute kidney injury. *Int J Artif Organs*, 2008, 31, 199-200.
- 4 Anavekar N.S., McMurray J.J.V., Velazquez E.J. et al. Relation between Renal Dysfunction and Cardiovascular Outcomes after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*, 2004, 351, 1285-1295.
- 5 Fox S., Muntner P., Chen A.Y. et al. Use of Evidence-Based Therapies in Short-Term Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients With Chronic Kidney Disease. A Report From the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry. *Circulation*, 2010, 121, 357-365.
- 6 Al Suwaidi J., Reddan D.N., Williams K., Pieper K.S., Harrington R.A., Califf R.M. et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 2002, 106, 974-980.
- 7 Moscucci M., Fox K.A.A., Cannon C.P., Klein W., López-Sendón J., Montalescot G., White K., Goldberg R.J. for the GRACE Investigators. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*, 2003, 24, 1815-1823.
- 8 Mehran R., Nikolsky E., Lansky A.J., Kirtane A.J., Kim Y.H., Feit F. et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Early (30-Day) and Late (1-Year) Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Alternative Antithrombotic Treatment Strategies. An ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Substudy. *J Am Coll Cardiol Interv*, 2009, 2, 748-757.
- 9 Allen LaPointe N.M., Chen A.Y., Alexander K.P. et al. Enoxaparin dosing and associated risk of in-hospital bleeding and death in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Arch Intern Med*, 2007, 167, 1539-1544.
- 10 Collet J.P., Montalescot G., Agnelli G., Van de Werf F., Gurfinkel E.P., Lopez-Sendon J., et al. for the GRACE Investigators. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*, 2005, 26, 2285-2293.
- 11 The SYNERGY Trial Investigators. Enoxaparin vs. unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA*, 2004, 292, 45-54.