

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2014-2015

CHRONISCHE NIERZIEKTE BIJ DE KAT

door

Myrthe HAANSTRA

Promotor: Dierenarts Liesbeth Ghys

Copromotor: Prof. Dr. Sylvie Daminet

Literatuurstudie in het kader

van de masterproef

© 2015 *Myrthe Haanstra*

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2014-2015

CHRONISCHE NIERZIEKTE BIJ DE KAT

door

Myrthe HAANSTRA

Promotor: Dierenarts Liesbeth Ghys

Copromotor: Prof. Dr. Sylvie Daminet

Literatuurstudie in het kader

van de masterproef

© 2015 *Myrthe Haanstra*

VOORWOORD

In de eerste plaats wil ik mijn promotor dierenarts Liesbeth Ghys bedanken. Zij heeft mij vanaf de eerste opstart zeer goed geholpen bij het verwezenlijken van deze literatuurstudie. Ik ben dankbaar voor al haar tijd, inzet en goede begeleiding. Ook wil ik mijn copromotor prof. dr. Sylvie Daminet bedanken voor haar hulp. Daarnaast wil ik iedereen bedanken die meegeholpen heeft aan deze literatuurstudie door deze te lezen, te verbeteren of tips te geven.

Het was voor mij een grote uitdaging om deze literatuurstudie tot een goed einde te brengen, juist vanwege het feit dat ik het onderwerp zelf heb gekozen. Ik ben ervan overtuigd dat de kennis die ik heb opgedaan tijdens het maken van deze literatuurstudie nog van pas zal komen in mijn latere carrière als dierenarts.

INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING	1
LITERATUURSTUDIE CHRONISCHE NIERZIEKTE BIJ DE KAT	3
1. DEFINITIE	3
2. PREVALENTIE	3
3. ETIOLOGIE	3
4. PATHOGENESE	4
5. SYMPTOMEN	6
5.1 UREMIE.....	6
5.2 GEDAALDE CAPACITEIT OM URINE TE CONCENTREREN.....	7
5.3 RENALE SECUNDAIRE HYPERPARATHYROIDIE	7
5.4 SYSTEMISCHE HYPERTENSIE	8
5.5 HEMATOLOGISCHE GEVOLGEN.....	8
5.6 GASTRO-INTESTINALE GEVOLGEN	9
5.7 NEUROMUSCULAIRE GEVOLGEN	10
5.8 METABOLE ACIDOSE	10
5.9 PROTEÏNURIE	11
6 DIAGNOSE	11
6.1 MINIMUM DATABASE VOOR DIAGNOSE	11
6.1.1 Signalement, ziektegeschiedenis en klinische symptomen	11
6.1.2 Serum creatinine	12
6.1.3 Urine soortelijk gewicht (USG)	13
6.1.4 Proteïnurie	14
6.2 AANVULLENDE DIAGNOSTISCHE TESTEN.....	15
6.2.1 Bloed en urine onderzoek	15
6.2.1.1 Anemie door CNZ	15
6.2.1.2 Renale secundaire hyperparathyroidie	15
6.2.1.3 Ionen.....	16
6.2.1.4 Bacteriële urineweginfecties	16
6.2.2 Bloeddruk meting	16
6.2.3 Medische beeldvorming	17
6.2.4 Glomerulaire filtratie snelheid (GFS)	17
6.2.5 Renale biopsie	18
7. BEHANDELING EN OPVOLGING	18
7.1 NIERDIEET.....	19
7.1.1 Eiwit	19
7.1.2 Fosfor.....	19
7.1.3 Natrium	20
7.1.4 Kalium.....	20
7.1.5 Omega-3-vetzuren en antioxidanten	20
7.1.6 Vitaminen.....	20

7.1.7	Fermenteerbare vezels	21
7.1.8	Energiedensiteit	21
7.1.9	Buffercapaciteit	21
7.1.10	Voedingsstrategie	21
7.2	BEHANDELING RENALE SECUNDAIRE HYPERPARATHYROIDIE	22
7.2.1	Intestinale fosforbinders	23
7.2.2	Calcitriol	23
7.3	BEHANDELING DEHYDRATATIE	24
7.4	BEHANDELING SYTEMISCHE EN GLOMERULAIRE HYPERTENSIE	24
7.5	BEHANDELING ANEMIE	25
7.6	BEHANDELING METABOLE ACIDOSE	25
7.7	BEHANDELING HYPOKALIEMIE	25
7.8	MONITORING	26
8.	PROGNOSE	26
BESPREKING		27
REFERENTIELIJST		30

SAMENVATTING

Bij chronische nierziekte zijn er gedurende minimaal 3 maanden structurele of functionele afwijkingen aan één of beide nieren. Het is een van de meest voorkomende ziekten bij oudere katten en heeft een progressief karakter. Herhaalde nierschade leidt tot infiltratie van ontstekingscellen met productie van cytokines waardoor fibroblasten geactiveerd worden. Het resultaat bij katten is meestal tubulo-interstitiële fibrose.

De nieren hebben een grote reservecapaciteit en nierinsufficiëntie zal pas optreden als de glomerulaire filtratie snelheid gedaald is tot minder dan 25%. Door verminderde excretie van stikstofhoudende afvalproducten ontstaat er azotemie waarbij ureum en creatinine zich opstapelen. Uremie is het klinisch syndroom dat ontstaat door verstoorde excretie van elektrolyten en water, verminderde excretie van uremische toxines en verminderde renale hormoonsynthese waardoor meerdere orgaansystemen worden beïnvloed.

Chronische nierziekte kan gediagnosticeerd worden op basis van de aanwezigheid van renale azotemie gecombineerd met een niet geconcentreerde urine. Het meten van de serum creatinineconcentratie en het urine soortelijk gewicht zijn dan ook essentieel. Het signalement, de ziektegeschiedenis en de klinische symptomen kunnen helpen bij de diagnose. Daarnaast kunnen aanvullende testen gedaan worden zoals bloedonderzoek, urineonderzoek, bloeddrukmeting, echografie en renale biopsie.

De behandeling richt zich op het minimaliseren van klinische en pathofysiologische gevolgen van een gedaalde nierfunctie. De belangrijkste maatregel is een nierdieet met een laag eiwit- en fosforgehalte. Indien dit onvoldoende is om renale secundaire hyperparathyroïdie te controleren kunnen intestinale fosforbinders en/of calcitriol gebruikt worden. Hypertensie kan behandeld worden door een calciumkanaal blokker eventueel aangevuld met angiotensine convertende enzyme inhibitoren. Sinds kort is er ook een angiotensine receptor blokker op de markt. Behandeling van anemie, dehydratie, metabole acidose of hypokaliëmie kan nodig zijn. Regelmatige monitoring van katten met chronische nierziekte is belangrijk.

Sleutelwoorden: azotemie - chronische nierziekte – kat – nierinsufficiëntie – uremie

INLEIDING

De nieren zorgen via glomerulaire filtratie, tubulaire reabsorptie en tubulaire secretie voor het stabiel houden van de osmolariteit en het volume van het extracellulair vocht, het reguleren van de zuur-base balans en het verwijderen van metabole afvalstoffen. De nieren vervullen ook een belangrijke endocriene rol door het produceren van erythropoëtine, renine en calcitriol. Daarnaast is de nier doelwitorgaan voor aldosteron, parathyroidhormoon en antidiuretisch hormoon. Chronische nierziekte kan dus grote gevolgen hebben voor de mechanismen die een rol spelen bij de homeostase.

Chronische nierziekte komt zeer frequent voor bij oudere katten en wordt gekenmerkt door een irreversibele progressieve achteruitgang van de nierfunctie waardoor renale azotemie ontstaat. Uremie is het klinische syndroom dat ontstaat als gevolg van een gedaalde nierfunctie. Veel voorkomende klinische symptomen zijn polyurie, polydipsie, lethargie, gewichtsverlies, systemische hypertensie en gastro-intestinale problemen. Katten met chronische nierziekte kunnen maanden tot jaren overleven. Door een vroege diagnose en classificatie zal een gepaste therapie ingesteld kunnen worden om de prognose voor de kat te verbeteren. In de eerste stadia zal de behandeling zich voornamelijk richten op het vertragen van de progressie van de ziekte terwijl in het eindstadium de nadruk zal liggen op het verlichten van de symptomen om de levenskwaliteit te verbeteren. Zowel een aangepast dieet als een farmacologische therapie zijn aangewezen.

In deze literatuurstudie worden de prevalentie, etiologie en pathogenese van chronische nierziekte besproken. Daarnaast zal worden ingegaan op de symptomen, diagnose, behandeling en prognose van chronische nierziekte.

LITERATUURSTUDIE CHRONISCHE NIERZIEKTE BIJ DE KAT

1. DEFINITIE

Men spreekt van chronische nierziekte (CNZ) wanneer er gedurende minimaal 3 maanden structurele of functionele afwijkingen zijn aan één of beide nieren, onafhankelijk van een al dan niet gedaalde glomerulaire filtratiesnelheid (GFS).¹⁻³ Bij CNZ is er een onomkeerbaar verlies van de nierfunctie en/of structuur die enige tijd stabiel kan blijven maar uiteindelijk progressief zal worden.² Omdat de nierschade uiteen kan lopen van een klein structureel letsel aan één nier tot een extreem verlies aan nefronen in beide nieren, is er een grote variatie in de klinische presentatie van CNZ tussen verschillende patiënten en vergt de diagnose en therapie een individuele aanpak.³ CNZ kan aanleiding geven tot nierinsufficiëntie wanneer nierziekte azotemie veroorzaakt. Een verlies van meer dan 75% van de nefronen zal leiden tot renale azotemie waarbij er een abnormaal hoge concentratie van ureum, creatinine en andere niet-proteïne stikstof substanties ontstaat in het bloed. Wanneer de nierfunctie zodanig is gedaald dat er naast azotemie ook klinische symptomen aanwezig zijn dan spreekt men van uremie.¹

2. PREVALENTIE

CNZ is één van de meest voorkomende ziekten bij oudere katten. De prevalentie in de gehele kattenpopulatie varieert van 1% tot 3% terwijl de prevalentie in geriatrische kattenpopulaties 35% kan bedragen.^{1,4} Een retrospectieve studie toonde aan dat 53% van de katten met CNZ ouder dan 7 jaar is, maar dat de leeftijd waarop de ziekte kan voorkomen varieert van 9 maanden tot 22 jaar.⁵ Uit een studie naar de leeftijdsdistributie van CNZ bij katten is gebleken dat 37% van de katten met de diagnose nierfalen jonger was dan 10 jaar, 31% van de katten was tussen de 10 en 15 jaar en 32% van de katten was ouder dan 15 jaar.⁶ Alhoewel CNZ vaker voor blijkt te komen bij oudere katten kan de ziekte zich voordoen bij katten van alle leeftijden.

Er is geen overtuigend bewijs geleverd voor ras- en geslachtspredispositie.⁷ Wel lijken bepaalde rassen zoals de Siamees, Abessijn, Pers, Main Coon en Burmees vaker aangetast te zijn.⁶ Niettegenstaande dat geslacht geen risicofactor is voor de ontwikkeling van CNZ, waren mannelijke katten met CNZ jonger dan de vrouwelijke en waren de mannelijke katten in de leeftijdsgroep van 9 tot 11 jaar oververtegenwoordigd in een Australische studie.⁸ Ook zouden gecastreerde mannelijke katten meer risico hebben om CNZ te ontwikkelen dan gesteriliseerde kattinnen door nierschade ten gevolge van urethra obstructies die vaker voorkomen bij mannelijke katten.⁴

3. ETIOLOGIE

De oorzaak van CNZ is vaak multifactorieel en kan congenitaal of verworven zijn. In de meeste gevallen wordt de initiële oorzaak echter niet achterhaald en er wordt dan gesproken van een idiopathische CNZ.

Autosomaal dominante polycystic kidney disease is de meest voorkomende genetische aandoening en komt voornamelijk voor bij Perzen en Himalaya katten. Andere congenitale nierziekten zijn renale amyloïdose, glomerulaire ziekten en juveniele renale dysplasie.^{1,9}

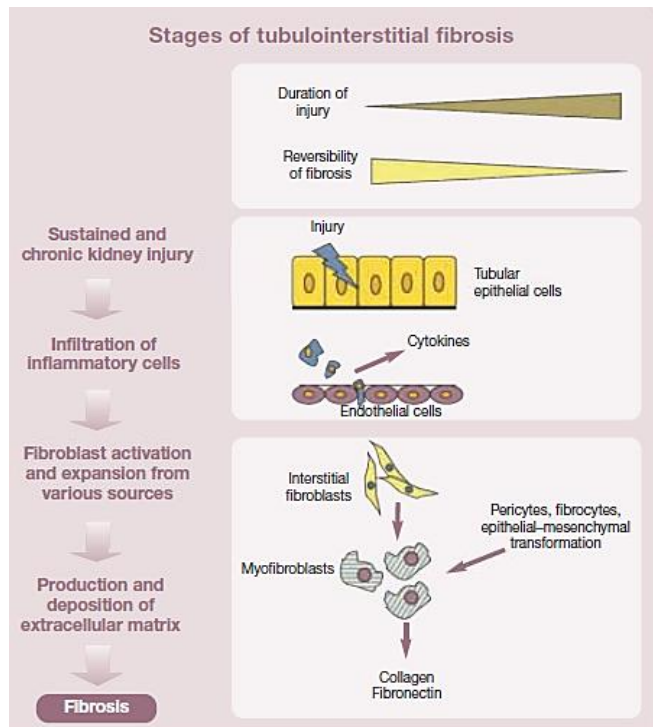
Verworven CNZ kan ontstaan secundair aan andere ziekteprocessen die een invloed hebben op de nieren. Er zijn verschillende infecties die aanleiding kunnen geven tot CNZ. Zo is er een associatie aangetoond tussen het Feline Immunodeficiëntie Virus (FIV) en de ontwikkeling van CNZ. Er werden glomerulaire veranderingen gezien bij zowel natuurlijk als experimenteel FIV-geïnfecteerde katten.^{9,10} Hyperthyroïdie is de meest voorkomende endocriene aandoening bij oudere katten die regelmatig gelijktijdig met CNZ wordt gezien. De prevalentie van CNZ bij hyperthyroïde katten varieert volgens verschillende studies van 14 tot 40%.¹¹⁻¹⁴ De nierfunctie wordt indirect beïnvloed door de invloed van hyperthyroïdie op het cardiovasculair systeem en de renale bloedtoevoer. Hyperthyroïdie heeft ook een directe invloed op de reabsorptie en secretie capaciteit van de tubuli, elektrolytpompen en op de structuur van de nier. Er kan hypertrofie en hyperplasie van de tubuli optreden waardoor tubulaire cellen beschadigd kunnen worden.¹¹ Urolithiase van de bovenste urinewegen werd aangetoond bij 15% van de katten met CNZ.¹⁵ Nierstenen die migreren naar de ureter kunnen voor obstructie zorgen waardoor er nierschade kan optreden.¹⁶ Renale neoplasie kan ook een rol spelen in de ontwikkeling van CNZ. Er is in een studie gerapporteerd dat er bij 16% van de katten met CNZ renaal lymfosarcoma aanwezig was.^{5,6} Ook immunologische ziekten, renale ischemie en hypercalcemie kunnen leiden tot CNZ.¹ Nefrotoxische medicijnen en intoxicatie kunnen acute nierinsufficiëntie veroorzaken. Voorbeelden van nefrotoxische medicijnen zijn aminoglycosiden of niet-steroïdale anti-inflammatoire drugs (NSAID's). Onvolledig herstel van de nieren na acute nierinsufficiëntie kan leiden tot chronisch nierfalen.⁹

4. PATHOGENESE

De oorzaak van CNZ kan meestal niet achterhaald worden door histologisch onderzoek van nierweefsel. Dit suggereert dat er ongeacht de oorzaak gemeenschappelijke mechanismen verantwoordelijk zijn voor de progressie van nierfalen.¹⁷ Het feit dat de verschillende componenten van de nefronen (glomeruli, peritubulaire capillairen, tubuli, en het interstitieel weefsel) afhankelijk zijn van elkaar maakt het achterhalen van de oorzaak moeilijk. Zo kunnen letsels die aanvankelijk gelokaliseerd zijn in één deel van het nefron verantwoordelijk zijn voor ontwikkeling van schade in andere delen van het nefron.¹

Na de maturatie van de nefronen op een leeftijd van ongeveer één maand kunnen er geen nieuwe nefronen meer gevormd worden. Beschadigde nefronen kunnen dus niet vervangen worden. Hierdoor zal er hypertrofie optreden van de overblijvende intacte nefronen om het verlies aan nefronen en de daling van de GFS te kunnen compenseren. Cellen van zowel de glomerulus als tubulus ondergaan hypertrofie waardoor het glomerulaire volume en de tubulaire lengte en diameter toenemen. Deze nefronen hebben een hogere GFS en vertonen hyperfiltratie.¹⁸ Hyperfiltratie is het gevolg van een activatie van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) bij een nierletsel. Angiotensine II induceert vasoconstrictie van de efferente arteriole zodat glomerulaire hypertensie ontstaat. Hierdoor stijgt de hydrostatische druk in de glomerulus en de filtratiecoëfficiënt. Bijgevolg stijgt de GFS en door deze hyperfiltratie kan er glomerulosclerose ontstaan.⁹

Het eindresultaat van CNZ is meestal tubulo-interstitiële fibrose. Het mechanisme waardoor fibrose ontstaat wordt weergegeven in figuur 1. Door chronische nierbeschadiging ontstaat er een irreversibele ontstekingsreactie met infiltratie van ontstekingscellen. Ontstekingscellen produceren cytokines, zoals transforming growth factor (TGF- β 1), die de vorming van fibrose bevorderen door activatie van matrix-producerende cellen.⁹ Bij katten met CNZ is de urinaire excretie van TGF- β 1 verhoogd.¹⁹ Glomerulaire mesangiale cellen of interstitiële fibroblasten kunnen transformeren in myofibroblasten die α -smooth muscle actine (α -SMA) tot expressie brengen. Deze myofibroblasten produceren extracellulaire matrix proteïnen zoals fibronectine en collageen. Overdreven opstapeling in het interstitium van deze proteïnen kan resulteren in progressie van renale fibrose. Bij katten met CNZ is de interstitiële α -SMA expressie gecorreleerd met de mate van tubulo-interstitiële schade, interstitiële fibronectine afzetting en een gedaalde nierfunctie. De expressie van α -SMA zou gebruikt kunnen worden als vroege histologische merker voor progressie van CNZ.²⁰



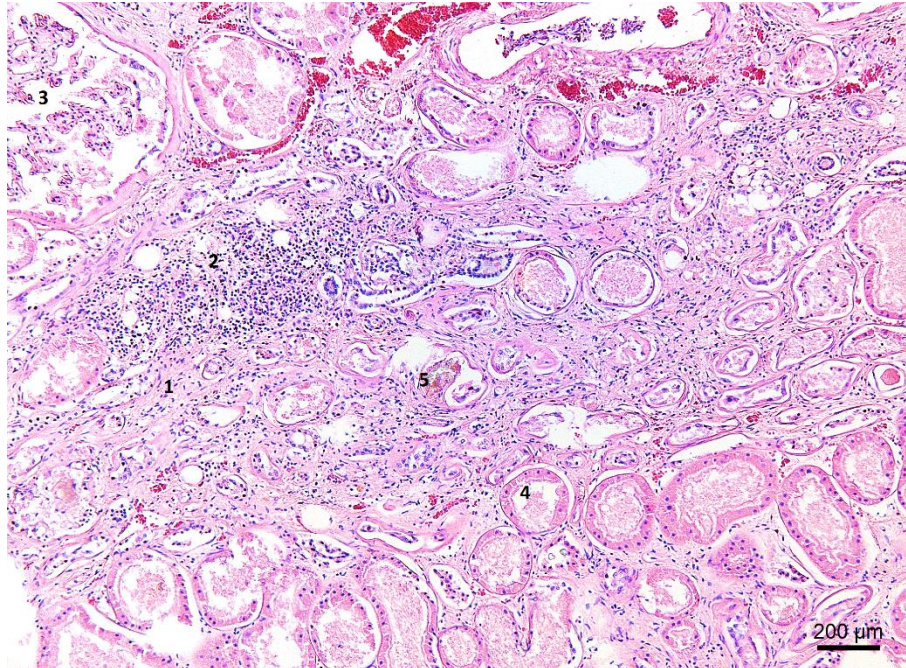
Figuur 1: Fasen van tubuloïnterstitiële fibrose (uit Reynolds BS, Lefebvre HP, 2013)

Oxidatieve stress speelt eveneens een belangrijke rol bij de progressie van CNZ. Het resterende renale weefsel bij CNZ wordt hyperfunctioneel waardoor de cellulaire oxidatieve fosforylatie stijgt. Hierdoor zullen het aantal reactieve zuurstofradicalen toenemen. Wanneer deze radicalen overmatig aanwezig zijn kunnen ze lipiden, proteïnen, koolhydraten en DNA beschadigen, wat kan leiden tot apoptose en necrose van cellen in de nier. Daarnaast zijn de antioxidant verdedigingsmechanismen bij CNZ minder goed en zijn er vaak andere factoren die bijdragen aan de verhoogde aanmaak van radicalen, zoals een hoge leeftijd, activatie van het RAAS en chronische renale en systemische inflammatie.²¹

Aldosteron kan via verschillende mechanismen bijdragen aan de ontwikkeling van CNZ. Aldosteron zorgt voor tubulaire en interstitiële inflammatie als reactie op een stijging van TGF- β 1, plasminogeen activator inhibitor en reactieve zuurstofradicalen. Glomerulaire beschadiging, van de podocyten in het bijzonder, kunnen net als de reactieve zuurstofradicalen proteïnurie en glomerulaire ziekten veroorzaken. De inflammatie, proteïnurie en glomerulaire ziekten kunnen leiden tot CNZ.²²

Door nierschade treedt er fosforretentie op als gevolg van een gedaalde GFS. Fosfor zou de progressie van CNZ bevorderen door precipitatie met calcium in het nierinterstitium (nephrocalcinose). Deze renale mineralisatie kan een ontstekingsreactie in gang zetten waardoor fibrose en tubulaire atrofie optreedt.¹

Op histologie van een nierbiopt bij aanwezigheid van CNZ is er een beeld van sclerotische glomeruli met een opstapeling van grote hoeveelheden extracellulaire matrix. Er is fibrose te zien in de periglomerulaire regio en in het renale interstitium. In het interstitium is er ook infiltratie van macrofagen en lymfocyten wat duidt op inflammatie. De tubuli zijn grotendeels atrofisch, maar er zijn ook een aantal hypertrofische tubuli die verbonden zijn met de resterende functionele glomeruli.¹⁷ Ongeacht de initiële oorzaak zal de vervanging van een groot deel van de beschadigde nefronen voor collageen bindweefsel resulteren in het verkleinen van de nieren en een daling van de nierfunctie.



Figuur 2: histologisch beeld van een nierbiopt van een kat met tubulo-interstiële nefritis 1) fibrose van het interstitium, 2) infiltratie van ontstekingscellen 3) gedilateerde cysteuze glomerulus 4) gedilateerde tubulus met proteïne opstapeling in het lumen 5) mineralisatie in tubulus (Chiers, K. vakgroep pathologie diergeneeskunde, Universiteit Gent, België)

5. SYMPTOMEN

De nieren hebben een grote reservecapaciteit en nierinsufficiëntie zal bijgevolg pas optreden als de GFS gedaald is tot minder dan 25%.²³ Het verlies van nefronen heeft naast de morfologische en functionele veranderingen in de overblijvende nefronen ook extra-renale consequenties.

5.1 UREMIE

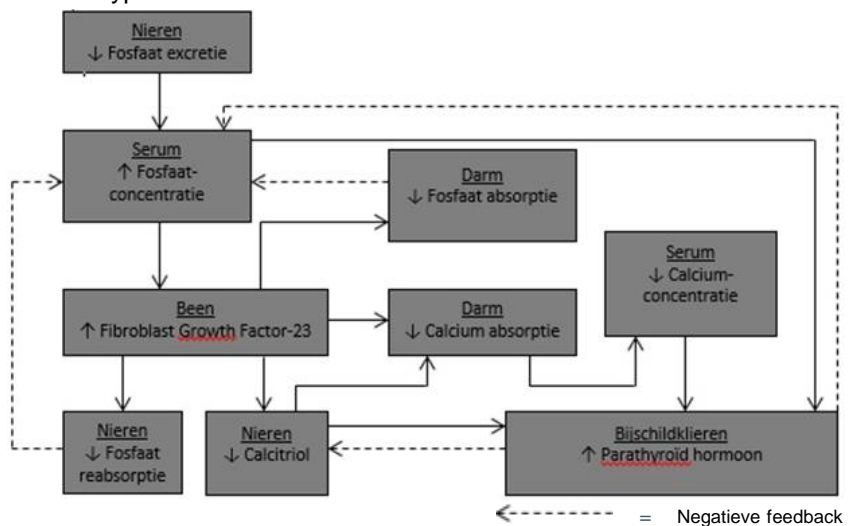
Door een daling van de GFS tot minder dan 25% ontstaat azotemie door een verminderde excretie van stikstofhoudende afvalproducten. Elke verdere vermindering van de GFS leidt tot een verhoging van de ureum en creatinine concentratie waardoor uiteindelijk uremie kan ontstaan.²³ Uremie is het klinische syndroom dat ontstaat als gevolg van een gedaalde nierfunctie. Er zijn 3 mechanismen betrokken bij het ontwikkelen van uremie: (1) er is een verstoorde excretie van elektrolyten en water, (2) er is een verminderde excretie van uremische toxines, (3) er is een verminderde renale hormoonsynthese. Deze mechanismen kunnen een effect hebben op verschillende orgaansystemen.¹ Polyurie en polydipsie zijn de meest voorkomende symptomen bij katten met CNZ en worden meestal ook als eerste waargenomen.⁹ Gastro-intestinale symptomen worden ook dikwijls gezien en zijn vaak een reden voor de eigenaar om een dierenarts te raadplegen.¹ Andere klinische bevindingen zijn gewichtsverlies, spieratrofie, lethargie, zwakte, spiertremoren, hypothermie, hypertensie, hemorragische diathese, veranderd gedrag, uremische pericarditis en pneumonie.^{1,9}

5.2 GEDAALDE CAPACITEIT OM URINE TE CONCENTREREN

Wanneer de GFS daalt tot minder dan 33% verliezen de niertubuli de capaciteit om urine te concentreren en zal er polyurie ontstaan.²³ Het soortelijk gewicht van de urine bedraagt bij katten met CNZ meestal minder dan 1.035. Het verlies van concentratievermogen is te wijten aan een gestegen concentratie van opgeloste stoffen per overblijvend nefron, een beschadiging van de nierarchitectuur en een minder goede respons op het antidiuretisch hormoon (ADH). Deze minder goede respons op ADH ontstaat door een gestegen distale tubulaire flow. Polydipsie zal ontstaan als compensatiemechanisme op polyurie.¹ Indien de vloeistofopname minder is dan de urinaire verliezen zal er dehydratatie ontstaan.

5.3 RENALE SECUNDAIRE HYPERPARATHYRÖIDIE

De prevalentie van hyperparathyroïdie bij katten met CNZ bedraagt 84%.²⁴ De oorzaak van renale secundaire hyperparathyroïdie (RHPTH) is multifactorieel.²⁴ In figuur 3 wordt het mechanisme van de ontwikkeling van RHPTH weergegeven. Als gevolg van een gedaalde GFS treedt fosforretentie op waardoor de productie van parathyroïd hormoon (PTH) gestimuleerd wordt.²⁴ Samen met calcitriol en calcitonine reguleert PTH de calcium concentratie in het bloed. Als gevolg van fosforretentie zal aanmaak van fibroblast growth factor 23 (FGF-23) stijgen. FGF-23 is een fosfaturisch hormoon dat gesecreteerd wordt door osteocyten en osteoblasten. FGF-23 zorgt ervoor dat er minder fosfor reabsorptie is in de nier, maar zal ook de activiteit van het renale enzyme 1 α -hydroxylase remmen waardoor er een daling optreedt van calcitriol.^{25,26,27} Een lage calcitriolconcentratie zal de absorptie van fosfaat en calcium in de darm verlagen waardoor de calciumconcentratie zal dalen.²⁷ Een tekort aan calcitriol zou naast hyperfosfatemie en hypocalcemie ook de PTH secretie stimuleren.^{26,28} Initieel is het resultaat van RHPTH een verhoging van de 1 α -hydroxylase activiteit zodat er een normalisatie optreedt van de calcitriolproductie. Door de progressie van CNZ wordt de niermassa kleiner en gaan tubulaire cellen verloren. Hierdoor wordt calcitriol aanmaak verminderd en zal uiteindelijk de calcitriol concentratie laag blijven.¹



Figuur 3: pathofysiologie van renale secundaire hyperparathyroïdie bij CNZ (naar Seiler S, Heine GH, Fliser D, 2009)

PTH zou ook een uremisch toxine zijn alhoewel de rol van RHPTH bij het uremisch syndroom niet exact bekend is.²⁵ De toxiciteit van PTH lijkt veroorzaakt te worden door een verhoogde opname van calcium in cellen waardoor inhibitie van de mitochondriale oxidatie en ATP-productie ontstaat. Continu hoge calciumconcentraties in het cytosol zorgen voor cellulaire dysfunctie en celdood.^{1,29}

RHPTH kan symptomen veroorzaken door precipitatie van calciumfosfaat in de weefsels. Metastatische pootcalcificaties zijn gerapporteerd bij katten met CNZ.⁹ Calcificaties worden gezien in proton-secreterende organen zoals de maag en de nieren. Hier zal basolaterale bicarbonaatsecretie de pH verhogen waardoor er neerslag is van calciumfosfaat. Een overmaat aan PTH kan zo het ontstaan van nefrocalcinose bevorderen waardoor de nierfunctie verder kan dalen.²⁷ Renale osteodystrofie is zeldzaam bij katten. Demineralisatie treedt voornamelijk op aan de schedelbeenderen en mandibula en er kunnen fibreuze veranderingen aan de maxilla optreden. Eventueel kan er een pathologische kaakfractuur optreden.¹ Soms kunnen er naast de trachea vergrote bijschildklieren gevoeld worden ten gevolge van RHPTH. Deze vergroting is het gevolg van hyperplasie van de cellen in de bijschildklier en hoeft niet uniform te zijn in alle vier de klieren.²⁴

5.4 SYSTEMISCHE HYPERTENSIE

Systemische hypertensie lijkt vaak gelijktijdig met CNZ voor te komen. De relatie tussen CNZ en hypertensie is echter gecompliceerd en het is moeilijk om uit te maken of systemische hypertensie nierschade veroorzaakt of dat systemische hypertensie ontstaat door een gedaalde nierfunctie. De prevalentie van systemische hypertensie bij katten met CNZ bedraagt 20-65%.³⁰ Azotemie is bij 62% van de katten met hypertensie aanwezig.³¹ De pathogenese is multifactorieel. Bij CNZ is de excretie van natrium gedaald waardoor het intravasculaire volume stijgt. Ook is er een sterke RAAS activatie. Recent is gebleken dat er echter ook nog andere factoren betrokken zijn bij de ontwikkeling van hypertensie ten gevolge van CNZ. Het sympathische zenuwstelsel wordt geactiveerd, er zijn structurele veranderingen van arteriën, de endotheline productie is gestegen waardoor vasoconstrictie optreedt, de vasodilatator NO is minder beschikbaar en door oxidatieve stress stijgt het aantal reactieve zuurstofradicalen.³²

Hypertensie heeft een negatief effect op de nierfunctie. De nier reguleert normaal de eigen bloeddruk via het proces van autoregulatie waardoor de renale bloeddruk stabiel kan blijven ondanks variaties in de systemische bloeddruk. Systemische hypertensie kan deze autoregulatie echter overstijgen waardoor er glomerulaire hypertensie kan ontstaan. Dit kan leiden tot glomerulosclerose en beschadiging van de filtratiemembraan waardoor er een verhoogd eiwittransport naar de proximale tubulus plaatsvindt en proteïnurie ontstaat. Een verhoogde absorptie van proteïnen door de cellen van de proximale tubulus stimuleert de productie van inflammatoire mediators en cytokines waardoor een interstitiële nefritis ontstaat die het nierfalen verergert. Andere organen die beïnvloed worden door systemische hypertensie zijn de ogen, het zenuwstelsel en het cardiovasculair systeem.³⁰

5.5 HEMATOLOGISCHE GEVOLGEN

Er wordt frequent een normochrome normocytair niet-regeneratieve anemie gezien bij katten met CNZ. Bij anemie is er een tekort aan circulerende rode bloedcellen en hemoglobine waardoor er minder zuurstof naar de organen getransporteerd wordt en het celmetabolisme daalt. Ongeveer 30-65% van de katten met CNZ ontwikkelt anemie tijdens het verslechteren van de nierfunctie. De anemie ontstaat door een gedaalde erythropoëse, een verkorte overlevingstijd van RBC of een verhoogd bloedverlies.³³

Een gedaalde erythropoëse is voornamelijk het gevolg van onvoldoende erythropoëtine (EPO) productie door de peritubulaire capillaire endotheliale cellen en interstitiële fibroblasten. De belangrijkste stimulus voor EPO-synthese is renale hypoxie. EPO werkt in op het beenmerg en leidt tot verhoogde erythropoëse. Bij progressie van CNZ zijn er minder EPO-producerende cellen in de nieren. Daarnaast zorgen inflammatoire cytokines en onvoldoende voedselopname voor ijzerdeficiëntie.³³ De levensduur van RBC zou beïnvloedt worden door een uremisch toxine en bij progressie van uremie zou er meer hemolyse zijn.³³ Er kan gastro-intestinale en mucocutane hemorragische diathese voorkomen bij uremie. Uremie heeft invloed op de bloedplaatjes en kan daardoor aanleiding geven tot kwalitatieve veranderingen van de trombocyten. De oorzaak van uremische trombocytopenie is multifactorieel.^{1,33}

5.6 GASTRO-INTESTINALE GEVOLGEN

Gastro-intestinale problemen komen frequent voor en zijn de meest duidelijke symptomen van uremie. Bij veel katten met CNZ is er anorexie of een verminderde eetlust. Dit is onder andere het gevolg van een verhoogde leptine concentratie. Leptine is een klein peptide dat uitgescheiden wordt via de nieren, maar bij CNZ is de uitscheiding van leptine verlaagd. Leptine bindt op een receptor in de hypothalamus en stimuleert daar het verzadigingscentrum waardoor het hongergevoel afneemt.³⁴ Ook zou een opstapeling van toxische stoffen kunnen leiden tot anorexie. Uit een studie bij ratten is gebleken dat een middelgroot peptide accumuleert in plasma bij uremie waardoor de eetlust onderdrukt wordt.³⁵ Daarnaast kunnen ulceratieve orale letsels, stomatitis, gastritis, anemie, dehydratatie, metabole acidose en hypokaliëmie anorexie veroorzaken. Braken komt ook voor bij uremie en wordt veroorzaakt door retentie van uremische toxines en uremische gastropathie. Uremische toxines hebben effect op het braakcentrum gelegen in de formatio reticularis. Bij ulceratieve gastritis kan hematemesis voorkomen.¹

Katten met azotemie hebben meer kans op maagletsels dan niet-azotemische katten. De letsels blijven echter beperkt tot mucosale mineralisatie en fibrose. Klassieke uremische gastropathie letsels zoals maagulcers, oedeem, vasculopathie en hemorrhagie werden niet gezien bij een studie naar uremische gastropathie bij katten met CNZ.³⁶ Mineralisatie treedt enkel op bij katten met een matige tot ernstige azotemie ten gevolge van een hoog calciumfosforproduct. Gastrine verhoogt de zuursecretie in de maag waardoor erosies en ulceraties kunnen ontstaan. Uit een studie bleek dat azotemische katten significant hogere gastrineconcentraties hadden dan niet-azotemische katten, maar de katten hadden echter geen hyperaciditeit en maagulceraties.³⁶ Volgens deze studie zou braken dus eerder het gevolg zijn van de inwerking van uremische toxines op het braakcentrum dan van gastropathie en zijn anti-emetica in de therapie meer geïndiceerd dan maagbeschermers, tenzij er hematemesis en/of melena aanwezig is.³⁶

Periodontitis, halitose en pijnlijke monddaesies worden gezien bij katten met uremie. Periodontitis komt voor bij 30,8% van de katten met uremie en bij 34,6% van de katten in het eindstadium van CNZ.³⁷ Buccale en linguale ulceraties kunnen ontstaan door de aanwezigheid van urease producerende bacteriën in de mondholte die ureum omzetten in ammoniak dat een etsende werking heeft.¹ Door een gedaalde speekselproductie bij CNZ kan een droge mucosa ontstaan.³⁸ Constipatie komt bij katten met CNZ frequenter voor dan diarree ten gevolge van dehydratatie of als complicatie van het gebruik van fosfaatbinders.^{1,9} Door deze gastro-intestinale problemen kan er gewichtsverlies optreden.

5.7 NEUROMUSCULAIRE GEVOLGEN

Metabole encephalopathie en perifere neuropathie kunnen voorkomen bij katten met CNZ. Er kan lethargie, zwakte, ataxie, tremoren of veranderd gedrag optreden.¹ De pathogenese van neurologische problemen bij uremie is niet volledig bekend. Mogelijk speelt PTH een rol door het induceren van veranderingen in de calcium-pompen. Calcium-pompen regelen neurotransmittervrijzetting aan de zenuwuiteinden.¹ Tremoren en myoclonieën kunnen optreden ten gevolge van hypocalcemie. Systemische hypertensie kan ook zorgen voor neurologische symptomen.¹ Myopathie wordt gezien bij CNZ ten gevolge van hypokaliëmie.^{1,6} Hypokaliëmie komt regelmatig voor bij katten met CNZ en heeft een prevalentie van 18-30%^{5,6} en kan veroorzaakt worden door een verhoogd verlies of verminderde opname van kalium en verplaatsing van kalium van extracellulair naar intracellulair.⁹ Kalium heeft invloed op de rustmembraanpotentiaal. Hypokaliëmie zal zorgen voor hyperpolarisatie waardoor er een sterkere prikkel nodig is om de drempelwaarde voor een actiepotentiaal te bereiken. Hypokaliëmie zorgt op deze manier voor spierzwakte en ook milde cardiale aritmieën kunnen voorkomen.¹ Ventroflexie van de hals kan optreden bij spierzwakte (figuur 4).⁶



Figuur 4: ventroflexie van de hals bij een kat met hypokaliëmie ten gevolge van CNZ (uit Ettinger SJ, Feldman E, 2004)

5.8 METABOLE ACIDOSE

Metabole acidose is een complicatie van CNZ die regelmatig voorkomt maar zich meestal pas laat in het verloop van CNZ ontwikkelt. Metabole acidose wordt niet gezien bij katten met stabiele CNZ.³⁹ Bij een studie naar het voorkomen van afwijkingen in de zuur-base balans bij 59 katten met CNZ werd een bloed pH lager dan 7,27 gevonden bij 52,6% van de katten met uitgesproken azotemie en bij 15% van de katten met matige azotemie. Deze lage pH werd niet aangetoond bij katten met een milde azotemie.⁴⁰ De zuur-base balans wordt onderhouden door combinatie van tubulaire bicarbonaat reabsorptie en excretie van protonen met ammonium en fosfor. Bij een gedaalde nierfunctie zal de hoeveelheid ammonium die uitgescheiden wordt door de resterende nefronen toenemen om de protonenuitscheiding te onderhouden. Wanneer er te veel nefronen verloren zijn gegaan kan de renale ammoniumaanmaak niet meer genoeg stijgen om voldoende protonen uit te scheiden waardoor metabole acidose optreedt. Bij CNZ zou er een verminderde renale aanmaak van ammonium zijn waardoor minder protonen uitgescheiden worden. Er werd een stijging van de anion gap gezien door lage plasma bicarbonaat concentraties en lage chloorconcentraties.⁴⁰ Hypochloremie zou ontstaan in een poging normale bicarbonaatconcentraties te behouden door excretie van protonen samen met chloorionen. Mogelijk gaat chloor ook verloren in het spijsverteringskanaal door hyperaciditeit door stijging van gastrine of braken.³⁹ Hypokaliëmie zou tot metabole acidose kunnen leiden door verlaagde protonenuitscheiding. In een studie werd hypokaliëmie bij 14 van de 59 katten met CNZ gezien terwijl er maar 4 van de 14 ook metabole acidose vertoonden. Dit wijst erop dat de meerderheid van de katten met CNZ en hypokaliëmie in staat is om een normale bloed pH en bicarbonaatconcentratie te houden.⁴⁰ Metabole acidose draagt bij aan de nadelige klinische effecten van CNZ zoals anorexie, braken, lethargie, zwakte, spierverslies, gewichtsverlies en ondervoeding.^{1,9}

5.9 PROTEÏNURIE

Kleine peptiden zoals albumine worden gefilterd door glomeruli en weer gereabsorbeerd in cellen van de proximale tubulus. Bij nierschade functioneren deze processen minder goed waardoor eiwitten in de urine terecht kunnen komen. Daarnaast kan glomerulaire hypertensie de filtratiemembraan beschadigen waardoor grotere eiwitten in de urine terecht kunnen komen. Proteïnurie is bij honden en mensen een belangrijke indicator voor progressie van CNZ, maar bij deze species zijn vooral glomerulaire letsels aanwezig en is de proteïnurie uitgesproken. Bij katten met CNZ komt er voornamelijk chronische tubulointerstitiële nefrose voor en is de proteïnurie eerder mild. In een studie naar de invloed van proteïnurie op de overlevingstijd bij katten met CNZ had 90% van de katten een urine proteïne-creatinine ratio (UPC) lager dan 1.0 en bij 49% was de UPC zelfs lager dan 0.25.⁴¹ De plasma creatinineconcentratie en de systemische bloeddruk waren positief gecorreleerd met een stijgende UPC. Ondanks lage urinaire eiwitconcentraties was er toch een correlatie tussen de mate van proteïnurie en de overlevingstijd.⁴¹ Proteïnurie zou ook bij katten een sterke indicator van progressie zijn. Behandeling van proteïnurie is nodig wanneer er een $UPC \geq 0,4$ aanwezig is.⁴² Proteïnurie kan nierfalen verergeren door activatie van ontstekingsmediatoren en het complementsysteem waardoor inflammatie en fibrose ontstaan. Er zijn 2 hypothesen over proteïnurie bij CNZ die nog verder onderzocht moeten worden. Mogelijk zorgt een milde proteïnurie voor schade aan resterende functionerende nefronen en is daardoor verantwoordelijk voor de progressie van CNZ. Het zou echter ook zo kunnen zijn dat een milde proteïnurie eerder een merker is van snelle progressie van nierfalen dan de oorzaak van deze progressie.⁴³

6 DIAGNOSE

6.1 MINIMUM DATABASE VOOR DIAGNOSE

CNZ kan gediagnosticeerd worden op basis van de aanwezigheid van renale azotemie gecombineerd met een niet geconcentreerde urine.² Bij renale azotemie zijn de ureum en creatinine concentraties gestegen. Het meten van de serum creatinineconcentratie is dan ook onderdeel van de minimum database voor diagnose. Het urine soortelijk gewicht (USG) zegt iets over het vermogen van de nieren om urine te concentreren. Bij een $USG \leq 1.035$ bij katten is de urine niet geconcentreerd. Daarnaast kunnen het signalement, de ziektegeschiedenis en de klinische symptomen helpen bij de diagnose van CNZ. Ook moet de aanwezigheid van proteïne in de urine onderzocht worden.⁷

6.1.1 Signalement, ziektegeschiedenis en klinische symptomen

Hoewel CNZ bij katten van alle leeftijden kan voorkomen moet er vooral bij oudere katten aan CNZ gedacht worden.^{4,6,7} Er is een grote variatie in het al dan niet aanwezig zijn van klinische symptomen en de ernst ervan. CNZ is een typisch chronisch progressieve aandoening, maar soms is het mogelijk dat de ziekteverschijnselen zich acuut voordoen. De symptomen zijn meestal niet specifiek, zoals anorexie.⁶ Ook gewichtsverlies, lethargie, zwakte, polyurie, polydipsie, braken en halitose worden vaak opgemerkt.^{4,6,37} Cachexie, dehydratatie, bleke mucosa, een onverzorgde vacht, periodontale ziekten en kleine onregelmatige of vergrote nieren worden vaak gezien bij klinisch onderzoek.³⁷

6.1.2 Serum creatinine

Bij renale azotemie is er ten gevolge van intrinsieke nierschade een gedaalde GFS waardoor de serumconcentratie van zowel creatinine als ureum stijgt. Er moet meer dan 75% van de nefronmassa verloren zijn gegaan om tot renale azotemie te leiden. Er zijn meestal geen tekenen van dehydratatie of hypovolemie aanwezig, tenzij de renale azotemie gecompliceerd wordt door de aanwezigheid van prerenale azotemie. Renale azotemie is meestal mild tot uitgesproken. Het USG is ≤ 1.035 en er is vaak isosthenurie (1.007 – 1.015). Het is belangrijk om renale azotemie te onderscheiden van prerenale en postrenale azotemie (zie tabel 1). Prerenale azotemie ontstaat door een gedaalde renale bloedtoevoer. Postrenale azotemie komt voor bij een obstructie of ruptuur van de urinewegen.⁷

Tabel 1: Karakteristieken van prerenale, renale en postrenale azotemie (naar Paepe D, Daminet S, 2013)

Prerenale azotemie	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Door gedaalde renale bloedtoevoer secundair aan dehydratatie, hypovolemie, shock of hartfalen ❖ Meestal milde azotemie (serum creatinine $<400 \mu\text{mol/L}$) ❖ USG > 1.035 (tenzij primaire ziekte interfereert met het urine concentrerend vermogen of wanneer renale azotemie gecompliceerd wordt door prerenale azotemie) ❖ Azotemie verdwijnt snel na correctie van hypovolemie of dehydratatie ❖ Kan evolueren naar renale azotemie
Renale azotemie	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Door intrinsieke nierschade waardoor er een daling is van de GFS ❖ Milde tot uitgesproken azotemie ❖ USG $<1.030-1.040$, vaak isosthenurie (1.007-1.015) ❖ Trage, partiële of geen verbetering met infuustherapie
Postrenale azotemie	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Door obstructie of ruptuur van de urinewegen met opstapeling van urine in het lichaam ❖ Bij lagere urinewegobstructie symptomen van dysurie, strangurie of oligurie ❖ Palpeerbare renale asymmetrie bij obstructie van hogere urinewegen ❖ Abdominale distentie en positieve undulatietest bij uroabdomen ❖ Milde tot uitgesproken azotemie en variabel USG ❖ Azotemie verdwijnt bij wegnemen van de onderliggende oorzaak ❖ Kan evolueren in renale azotemie wanneer niet tijdig ingegrepen wordt

Creatinine is een afvalproduct dat vrijkomt bij metabolisatie van creatinefosfaat in de spieren. De creatinineconcentratie wordt bepaald door de balans tussen de dagelijkse creatinineproductie (bepaald door de spiermassa) en de dagelijkse excretie van creatinine, die bij een normale nierfunctie ongeveer gelijk zijn. Bij katten wordt creatinine bijna uitsluitend uitgescheiden door glomerulaire filtratie en is er geen tubulaire reabsorptie van creatinine. Aangezien er normaal weinig variatie in spiermassa is zal een verandering van de creatinineconcentratie veroorzaakt worden door verandering in de GFS. Bepaling van de serum creatinineconcentratie geeft dus een schatting van de GFS. Evaluatie van de GFS is essentieel in de diagnose van CNZ omdat de GFS direct gerelateerd is aan de niermassa.^{44,45} Creatinine wordt weinig beïnvloedt door extrarenale factoren en is daarom meer betrouwbaar als merker voor de GFS dan ureum.^{7,45} Ureum is een afvalproduct van de afbraak van aminozuren. Ureum wordt ook uitgescheiden via glomerulaire filtratie en een afname van de GFS zal bijgevolg een stijging van de plasma ureumconcentratie veroorzaken. De ureumconcentratie wordt echter ook beïnvloed door andere factoren. De ureumproductie is sterk afhankelijk van het eiwitaanbod en het eiwitkatabolisme en wordt ook voor een deel gereabsorbeerd in de proximale tubuli.⁴⁵

De creatinineconcentratie kan gemeten worden door de Jaffé-methode en door een enzymatische methode. Bij de Jaffé-methode zal creatinine in alkalisch milieu reageren met picraat en wordt er een roodachtig creatinine-picraat complex gevormd. Deze reactie is echter niet specifiek voor creatinine omdat er ook reactie is met niet-creatinine chromogenen.^{45,46} Zowel de Jaffé-methode als enzymatische assays worden frequent gebruikt. Bij de Jaffé-methode zouden lage creatinineconcentraties eerder overschat worden terwijl hoge concentraties creatinine juist onderschat worden. De enzymatische methode heeft daarom de voorkeur en wordt door steeds meer laboratoria gebruikt.⁴⁷ Doordat er veel variatie is in de referentie-intervallen voor serum creatinine tussen verschillende laboratoria kunnen de resultaten verkeerd geïnterpreteerd worden. Het is van belang om de creatinineconcentratie altijd te laten bepalen in hetzelfde laboratorium met een goede kwaliteitscontrole.⁷

Door CNZ in verschillende stadia te verdelen kan op basis van deze stadia een geschikte behandeling worden ingesteld en kan de monitoring worden geoptimaliseerd. De International Renal Interest Society (IRIS) heeft op basis van de serum creatinineconcentratie een classificatie met 4 stadia opgesteld (zie tabel 2). Het IRIS-classificatie systeem kan alleen toegepast worden bij katten waar de CNZ stabiel is. Voor een juiste interpretatie worden er 2 of meer serum creatininewaarden bepaald over verschillende weken door bloedafname bij een goed gehydrateerde en nuchtere kat. De serum creatininebepaling moet gecombineerd worden met andere onderzoeken om te kunnen vaststellen of de azotemie een renale oorzaak heeft.⁴⁸

Tabel 2: IRIS-classificatie van chronische nierinsufficiëntie bij de kat (International Renal Society)

Stadium	Serum creatinineconcentratie µmol/L mg/dL	Omschrijving
I	<140 <1,6	Niet-azotemische nierziekte
II	140-250 1,6-2,8	Milde renale azotemie
III	251-440 2,9-5,0	Matige renale azotemie
IV	>440 >5,0	Uitgesproken renale azotemie

Naast de classificatie op basis van de serum creatinine ratio wordt geadviseerd om patiënten op basis van de mate van proteïnurie en de systemische bloeddruk in te delen in een subclassificatie. Zowel proteïnurie als systemische hypertensie zouden namelijk kunnen bijdragen aan de progressie van CNZ.⁴⁸

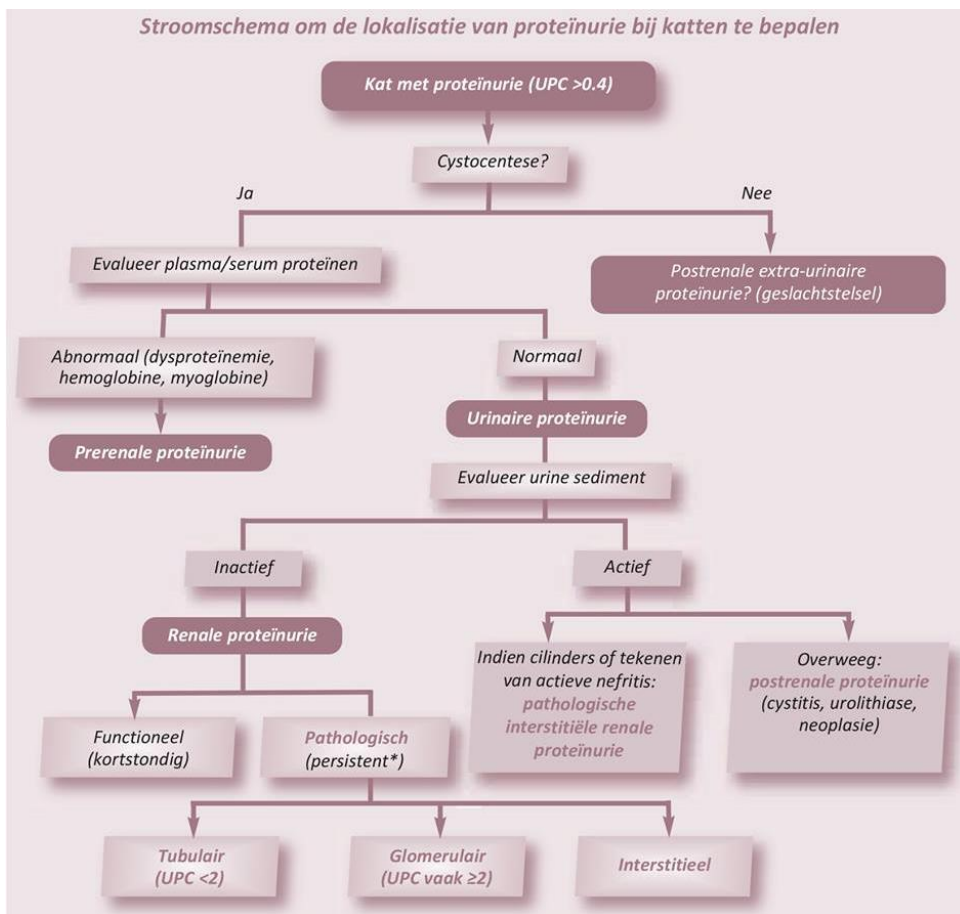
6.1.3 Urine soortelijk gewicht (USG)

Het USG wordt gedefinieerd als het gewicht van een oplossing in vergelijking met hetzelfde volume van gedestilleerd water en wordt bepaald door de hoeveelheid opgeloste deeltjes en het moleculair gewicht daarvan.⁴⁵ Het USG wordt gemeten door de brekingsindex van urine met een refractometer te bepalen.⁴⁹ In 1956 is aangetoond dat urine van de kat een hoger USG heeft dan urine van de hond of de mens.⁵⁰ Bij gebruik van refractometers met een humane USG schaal zou het USG bij de kat daardoor overschat kunnen worden. Om dit te vermijden kan er gebruik gemaakt worden van refractometers met een aparte USG-schaal voor de kat. Ook is er

een formule beschikbaar waarmee de waarde van een humane USG schaal omgezet kan worden in een waarde specifiek voor de kat.⁴⁹ Bij een studie was het USG bij katten met CNZ significant lager dan bij gezonde katten ($USG \leq 1.035$).³⁷ Omdat het lage USG aanwezig was bij katten met CNZ zonder symptomen, uremische katten en katten in het eindstadium van CNZ wordt er verondersteld dat de vermindering van het urineconcentratievermogen van de nieren al in een vroeg stadium van de ziekte ontstaat. De meeste katten met CNZ hebben isosthenurische urine waarbij het USG tussen de 1.007 en 1.015 ligt. In deze studie bleef 7,7% van de azotemische katten echter wel in staat om de urine te concentreren. Bij progressie van CNZ zal het USG verder dalen. Zo was het gemiddelde USG bij azotemische katten zonder symptomen 1.025, bij uremische katten 1.018 en bij katten met eindstadium CNZ 1.014.³⁷

6.1.4 Proteïnurie

Alhoewel proteïnurie bij katten met CNZ mild is, is het belangrijk om proteïnurie te kwantificeren en te monitoren aangezien proteïnurie een belangrijke indicator van progressie van CNZ is. Daarnaast is het van belang om proteïnurie te behandelen indien de $UPC \geq 0.4$ is omdat proteïnurie CNZ kan verergeren.⁴¹⁻⁴³ Proteïnurie kan prerenaal, renaal of postrenaal van oorsprong zijn. Enkel de aanwezigheid van persistente renale proteïnurie wijst op de aanwezigheid van CNZ. Er wordt aangeraden om proteïnurie stapsgewijs te benaderen om prerenale, postrenale urinaire en postrenale extra-urinaire proteïnurie uit te sluiten (figuur 5).^{7,42}



Figuur 5: Stroomschema om de oorsprong van proteïnurie te bepalen. * Proteïnurie is persistent aanwezig wanneer bij herhaald testen minimaal 2 keer proteïnurie wordt gedetecteerd met minstens 2 weken ertussen. (uit Paepe D en Daminet S, 2013)

Er zijn verschillende methoden beschikbaar om eiwitten in de urine te detecteren zoals semikwantitatieve testen, de urine proteïne-creatinine ratio (UPC) en het meten van de urine albumineconcentratie. Zowel de urine dipstick test als de sulfosalicylzuur (SSA) test zijn semikwantitatieve testen. Deze testen zouden bij gezonde katten negatief moeten zijn.^{42,44} De dipstick test is makkelijk en snel uitvoerbaar en wordt vaak gebruikt als eerstelijns screening voor proteïnurie.⁵¹ De dipstick test heeft echter een lage specificiteit.⁴² Een positieve dipstick test kan bevestigd worden door een SSA test, die een lagere detectielimiet heeft dan de dipstick test. Wanneer uit beide testen blijkt dat er proteïnurie is wordt de UPC bepaald.⁴² De UPC geeft de index van het totale urinaire eiwitverlies in de afgelopen 24 uur.⁴⁵ Om CNZ te classificeren op basis van proteïnurie en om de proteïnurie te monitoren in verband met een eventuele behandeling wordt gebruik gemaakt van UPC-waarden.⁴² Microalbuminurie is de aanwezigheid van een kleine hoeveelheid albumine (1-30 mg/dl) in de urine. Microalbuminurie wordt niet gedetecteerd met de dipsticktest of UPC bepaling. Persistente microalbuminurie kan wijzen op CNZ maar komt ook voor bij gezonde katten en katten met niet-renale ziekten waardoor routine bepaling van microalbuminurie niet wordt aanbevolen.^{7,52}

6.2 AANVULLENDE DIAGNOSTISCHE TESTEN

6.2.1 Bloed en urine onderzoek

Omdat het verlies van nefronen naast invloed op de nierfunctie ook gevolgen heeft voor andere orgaansystemen is het belangrijk om verschillende bloed- en urineparameters te monitoren zodat complicaties vroeg herkend en behandeld kunnen worden.⁷

6.2.1.1 Anemie door CNZ

Bij katten met CNZ komt een normochrome, normocytare niet-regeneratieve anemie frequent voor. Omdat chronische anemie geassocieerd wordt met een achteruitgang van de levenskwaliteit is het belangrijk om de aanwezigheid van anemie op tijd te detecteren door de hematocriet, het hemoglobine gehalte en het aantal RBC te bepalen bij bloedonderzoek.^{7,33} Een lage hematocriet en een lage hemoglobineconcentratie worden geassocieerd met een snellere achteruitgang van de nierfunctie.⁵³

6.2.1.2 Renale secundaire hyperparathyroïdie

Een veel voorkomende complicatie van CNZ is RHPTH. Er is een associatie aangetoond tussen een gestegen fosfaatconcentratie in plasma en progressie van CNZ.⁵³ Meting van de hoeveelheid PTH geeft de functie van de bijnierklier het beste weer, maar testen voor PTH zijn relatief duur en worden niet overal uitgevoerd. De bepaling van de fosfaatconcentratie kan gebruikt worden als screeningstest voor hyperparathyroïdie, maar deze test is niet erg sensitief.^{7,24,54} Door fosforretentie stijgen zowel PTH als FGF-23 en de concentraties hiervan stijgen bij meer gevorderde stadia van CNZ. FGF-23 zou een merker of mediator van RHPTH kunnen zijn en er is meer onderzoek nodig naar de waarde van FGF-23 bij vroege diagnose van RHPTH.^{7,54}

6.2.1.3 Ionen

Omdat hyperfosfatemie frequent voorkomt worden de fosfaat en de calciumconcentratie bepaald bij bloedonderzoek. Bij katten met CNZ kan de calciumconcentratie verhoogd, normaal of verlaagd zijn. Voornamelijk de bepaling van geïoniseerd calcium is belangrijk, omdat deze daalt wanneer CNZ verergert. Het totale calcium is geen goede indicator voor de geïoniseerde calciumconcentratie.^{7,24}

Hypokaliëmie wordt vooral gezien bij katten met IRIS stadium 2-3. Bij stadium 4 kan er hyperkaliëmie ontstaat door verminderde kaliumexcretie.^{7,40} Monitoring van de kaliumconcentratie is geïndiceerd bij alle katten met CNZ ongeacht het IRIS-stadium.⁷

Voornamelijk bij katten met ernstige azotemie kan metabole acidose ontstaan.⁴⁰ Hierbij is er een lage pH en bicarbonaatconcentratie, een gestegen anion gap en een normale of lage chloorconcentratie. Bepaling van de zuur-base balans gebeurt door bloedgas analyse waarbij veneus bloed verzameld wordt in speciale heparine gecoate spuitjes.⁷

6.2.1.4 Bacteriële urineweginfecties

De prevalentie van bacteriële urineweginfecties bij katten met CNZ is 22%.⁵⁵ Er is een associatie aangetoond tussen glucosurie en urineweginfecties bij katten met CNZ.⁵⁵ Bij deze katten was de glucoseconcentratie in het bloed echter lager dan de renale glucose drempelwaarde hetgeen er op duidt dat hyperglycemie niet de oorzaak is van glucosurie. Tubulaire schade in de nier zou wel een oorzaak van glucosurie kunnen zijn. Glucose is een goed substraat voor bacteriële groei en kan daardoor de oorzaak zijn van het verhoogde risico op urineweginfecties bij de aanwezigheid van glucosurie. Omdat er niet altijd symptomen van een urineweginfectie zijn wordt aangeraden om bij de diagnose en monitoring van CNZ een urinecultuur uit te voeren.^{7,55}

6.2.2 Bloeddruk meting

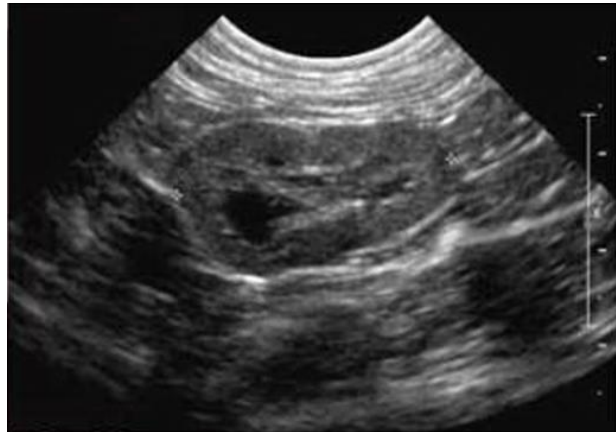
Bij katten met CNZ is de prevalentie van systemische hypertensie 20-65% en de meest voorkomende onderliggende oorzaak van hypertensie bij katten is een slechte nierfunctie.^{7,30} Vanwege de relatie tussen CNZ en hypertensie bij katten zou de bloeddruk gemeten moeten worden bij alle katten met CNZ en zou de nierfunctie getest moeten worden bij alle katten met systemische hypertensie.^{31,56} Bij rustige katten is de doppler ultrasone techniek gemakkelijk in gebruik en het meest accuraat voor niet-invasieve meting van de systolische bloeddruk. Bij minder handelbare katten gaat de voorkeur uit naar de minder accurate oscillometrische bloeddrukmeting.⁵⁶ Ongecontroleerde hypertensie kan leiden tot schade aan nieren, hart, zenuwstelsel en ogen. Bij de IRIS-classificatie is een bloeddrukmeting nodig om het risico op eind-orgaan schade in te schatten. Het risico op orgaanletsels in de verschillende stadia wordt op basis van de systolische bloeddruk ingedeeld als minimaal (<150 mmHg), laag (150-159 mmHg), matig (160-179 mmHg) en hoog (≥180 mmHg). Er moet nagegaan worden of de bloeddruk blijvend verhoogd is door meerdere metingen uit te voeren.⁴⁸

6.2.3 Medische beeldvorming

Bij CNZ wordt een groot deel van de beschadigde nefronen vervangen door collageen bindweefsel waardoor de nieren kleiner of juist groter kunnen worden en een onregelmatig oppervlak krijgen. Bij klinisch onderzoek werden bij 25% van de katten met CNZ uni- of bilateraal grotere nieren gevoeld en bij 15% werden kleinere nieren gepalpeerd.⁶ Met abdominale radiografie kan de grootte van de nieren en urolithiase in beeld worden gebracht. Urolithen zouden beter gedetecteerd en gelokaliseerd worden met contrast radiografie.⁷ De interne nierstructuur kan echter beter gevisualiseerd worden door abdominale echografie.⁵⁷

Echografische bevindingen bij katten met CNZ zijn kleine en onregelmatig afgelijnde nieren, een hyperechogene niercortex en/of niermerg, een minder duidelijke corticomedullaire scheiding, niermineralisaties en de interne nierarchitectuur is slecht zichtbaar (figuur 6).^{7,57} Er is echter geen verband tussen deze echografische bevindingen en het stadium van CNZ. In

sommige gevallen kan door medische beeldvorming de onderliggende oorzaak van CNZ achterhaald worden. Zo kunnen polycystic kidney disease, nefrocalcinose, urinewegobstructie, neoplasie en tekenen van FIP of pyelonefritis gezien worden.⁷ Bij gezonde katten worden er echter ook nierabnormaliteiten gevonden bij echografie. De klinische relevantie van renale echografische afwijkingen zou dan ook verder onderzocht moeten worden.⁷



Figuur 6: Echografie beeld van de linker nier van een kat met IRIS stadium 3 CNZ. De nier is verkleind en onregelmatig afgelijnd, de cortex is hyperechogeen en de corticomedullaire scheiding is minder duidelijk. (Uit Paepe D. and Daminet S, 2013)

6.2.4 Glomerulaire filtratie snelheid (GFS)

De functionele renale massa wordt weergegeven door de GFS. Bepaling van de GFS wordt dan ook gezien als de gouden standaard voor bepaling van de nierfunctie.⁷ De GFS kan geschat worden door de plasma klaring van een intraveneus toegediende merker te bepalen. Merkers die hiervoor gebruikt worden zijn substanties die niet gebonden zijn aan plasmaproteïnen en enkel uitgescheiden worden door glomerulaire filtratie zonder gereabsorbeerd of gesecreteerd te worden door de tubuli zoals inuline, iohexol of creatinine.^{45,58}

De methoden die beschikbaar zijn voor het meten van inuline clearance zijn technisch moeilijk en niet overal beschikbaar. Door de exogene creatinine clearance methode wordt de creatinineconcentratie in het plasma zodanig verhoogd dat niet-creatinine chromogenen niet meer van betekenis zijn, zoals wel het geval is bij methoden om serum creatinine te bepalen. Bepaling van de plasmaklaring van exogene creatinine is accuraat maar creatinine is niet commercieel beschikbaar.^{7,58} Iohexol is een niet-ionisch geïodeerd contrastmiddel dat als merker gebruikt kan worden om de GFS te bepalen met een beperkt aantal plasma stalen.

Iohexol kan gemeten worden door verschillende technieken en geïodeerde componenten zijn stabiel in plasma, maar ook iohexol assays zijn niet commercieel beschikbaar. Radio-isotopen zoals ⁵¹Cr-ethyleendiaminetetra-acetic acid (EDTA) en ^{99m}Tc-diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) kunnen ook gebruikt worden als merker voor plasma klaring. Voordeel van het gebruik van radio-isotopen is dat renale scintigrafie gebruikt kan worden om de GFS van elke nier afzonderlijk te bepalen. Er is echter gespecialiseerde apparatuur nodig en er is risico op blootstelling aan ioniserende stralen.^{7,45,58}

Hoewel bepaling van de GFS vroege diagnose van CNZ mogelijk maakt, wordt de GFS in de praktijk niet vaak bepaald. Er zijn meerdere plasma stalen nodig waardoor deze technieken arbeidsintensief zijn, veel tijd kosten en pijnlijk en stressvol zijn voor katten. Er zijn technieken beschreven waarbij minder bloedstalen nodig zijn maar deze zijn nog niet geoptimaliseerd.⁷

6.2.5 Renale biopsie

De onderliggende oorzaak van CNZ wordt meestal niet achterhaald door histologie. Primaire oorzaken die wel door renale biopsie opgespoord kunnen worden zijn renaal lymfoma, FIP en amyloïdose. Renale biopsie is enkel geïndiceerd wanneer de kans groot is dat de morfologische veranderingen invloed hebben op de prognose en behandeling van de patiënt, zoals bij glomerulonefritis, renaal lymfoma en amyloïdose. Meestal zal er op histologie echter tubulo-interstitiële nefritis, glomerulosclerose, tubulaire necrose of polycystic kidney disease gezien worden waarbij het management niet zal veranderen. Bij de meerderheid van de katten is renale biopsie bijgevolg niet zinvol.^{1,6,7} Biopsie wordt aanbevolen bij katten met persistente uitgesproken proteïnurie zonder ernstige azotemie en waarbij geen onderliggende oorzaak voor de proteïnurie gevonden werd.⁷ Een accurate diagnose van glomerulaire ziekten vereist niet alleen lichtmicroscopie maar ook elektronen- en immunofluorescentie microscopie.⁵⁹

7. BEHANDELING EN OPVOLGING

Bij de behandeling van CNZ wordt getracht om de klinische en pathofysiologische gevolgen van een gedaalde nierfunctie te minimaliseren. Met ondersteunende en symptomatische therapie wordt geprobeerd om afwijkingen in de vocht-, elektrolyt- zuurbasis- en hormoonbalans te corrigeren. Door deze therapie zullen de nierletsels die verantwoordelijk zijn voor CNZ echter niet verdwijnen of verminderen. Om de progressie van nierletsels te stoppen is moet de primaire oorzaak van CNZ opgespoord en behandeld worden. Dit is bijvoorbeeld mogelijk indien obstructieve urolithiasen of bacteriële urineweginfecties verantwoordelijk zijn voor CNZ. De doelstellingen van een conservatieve medische behandeling zijn: (1) verminderen van de symptomen van uremie, (2) minimaliseren van afwijkingen veroorzaakt door overmatig verlies van elektrolyten, vitaminen en mineralen (3) een gepaste voeding voorzien en (4) de progressie van CNZ beperken. Het is belangrijk om een geïndividualiseerde therapie toe te passen die aansluit bij de behoeften van de patiënt gebaseerd op klinische en laboratorium bevindingen. Monitoring van de patiënt en aanpassing van de therapie bij veranderingen zijn essentieel bij het management aangezien CNZ een progressieve en dynamische ziekte is.^{1, 60}

7.1 NIERDIEET

Een speciaal nierdieet is al decennia de belangrijkste pijler in de behandeling van CNZ. Vergeleken met andere diervoeding is het gehalte eiwitten, fosfor en natrium in een nierdieet verlaagd. Daarnaast bevat een nierdieet een verhoogd gehalte kalium, omega-3 vetzuren, antioxidanten, B-vitaminen en fermenteerbare vezels. Ook heeft een nierdieet een hogere energiedensiteit en een hogere buffercapaciteit.^{1,60} Een nierdieet is geïndiceerd bij katten met CNZ stadium 2, 3 en 4 om uremie te minimaliseren en vroegtijdige sterfte te voorkomen.⁶⁰

7.1.1 Eiwit

Afvalproducten van het proteïne katabolisme zouden bijdragen aan de symptomen bij uremie. Diëtair eiwitrestrictie kan deze symptomen dan ook verminderen bij katten met CNZ stadium 3 en 4.¹ In een studie bij ratten is aangetoond dat een verlaagd diëtair eiwitgehalte glomerulaire hyperfiltratie en hypertensie verminderd waardoor de nierfunctie minder snel achteruitgaat.⁶¹ De rol van diëtair eiwitrestrictie bij het vertragen van de evolutie van CNZ bij katten is minder duidelijk. In een studie bij katten waarbij er chirurgisch een deel van de nier werd verwijderd is geen verband aangetoond tussen een dieet laag in eiwit en reductie van progressie van CNZ.⁶² Het is dus niet bewezen dat eiwitrestrictie ook zinvol is bij katten zonder symptomen. Wanneer de eiwitrestrictie echter niet extreem is zijn er geen nadelige gevolgen en is het makkelijker om een nierdieet te starten voor de klinische symptomen van uremie zich hebben ontwikkeld.¹

7.1.2 Fosfor

Een laag fosforgehalte in het dieet dient om fosforretentie, hyperfosfatemie, renale secundaire hyperparathyroïdie en progressie van CNZ te beperken.¹ In een studie waarbij gebruik werd gemaakt van katten met geïnduceerde CNZ werd een hoge diëtair fosforopname gedurende 11 maanden geassocieerd met renale mineralisatie, fibrose en infiltratie van mononucleaire cellen.⁶³ Bij een lage diëtair fosforopname was er geen verband met deze histologische afwijkingen.⁶³ Fosforrestrictie in het dieet lijkt nierschade dus te beperken. Ook is er een verband aangetoond tussen een gestegen serum fosforconcentratie en een gedaalde overlevingstijd.⁶⁴ Omdat proteïnen een belangrijke bron van fosfaat zijn bevat een nierdieet doorgaans zowel een laag eiwit- als fosforgehalte.¹ Er wordt aanbevolen om bij katten met CNZ de serum fosforconcentratie onder de 4,5 mg/dl (stadium 2), 5,0 mg/dl (stadium 3) en 6,0 mg/dl (stadium 4) te houden.^{60,65} Het effect van diëtair eiwit/fosforrestrictie op de fosfor- en PTH concentratie in het plasma is in een studie onderzocht bij katten met CNZ.⁶⁶ Restrictie van eiwit en fosfor in het dieet was effectief om de concentratie van fosfor en PTH te doen dalen. Dieettherapie alleen was effectief om euparathyroïdie te bereiken bij 8 van de 15 katten. Slechts bij 2 van de 15 katten waren ook intestinale fosforbinders nodig om de fosforconcentratie te normaliseren.⁶⁶ Fosforrestrictie in het dieet wordt aanbevolen bij katten met CNZ stadium 2,3 en 4.¹

7.1.3 Natrium

Een laag natriumgehalte in het dieet bij patiënten met CNZ wordt aanbevolen. Overmatige opname van natrium zou systemische hypertensie bevorderen waardoor er meer risico is op schade aan hart, nieren, ogen en het zenuwstelsel. De associatie tussen natriumopname en systemische hypertensie is echter voornamelijk afkomstig uit studies bij de mens. Er is geen bewijs dat natriumrestrictie bij katten met CNZ systemische hypertensie zou verminderen. Ook zijn de risico's van een laag natriumgehalte in het dieet onvoldoende onderzocht. Het is mogelijk dat natriumrestrictie zorgt voor een volumedaling van het extracellulair vocht waardoor prerenale azotemie bevorderd zou kunnen worden. Ook zou het dieet minder smakelijk kunnen zijn wat nadelig is bij katten met anorexie. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een advies voor of tegen natriumrestrictie in het dieet op te baseren.⁶⁷

7.1.4 Kalium

Hypokaliëmie komt regelmatig voor bij katten met CNZ en kan verantwoordelijk zijn voor neuromusculaire problemen. Een nierdieet bevat daarom meestal extra kalium. In sommige gevallen is dit echter niet voldoende om een normale kaliumconcentratie te bekomen en moet supplementatie van kaliumgluconaat overwogen worden.⁶⁷ Herhaaldelijke monitoring van de serum kaliumconcentratie om de juiste dosis te bepalen en te handhaven is dan aangewezen.

7.1.5 Omega-3-vetzuren en antioxidanten

Omega-3-vetzuren gaan in competitie met arachidonzuur voor de productie van eicosanoiden die een rol zouden spelen bij glomerulaire hypertensie.⁶⁸ In studies bij honden met nierinsufficiëntie is aangetoond dat diëtaire supplementatie van omega-3-vetzuren zorgt voor daling van de glomerulaire druk en vermindering van renale interstitiële fibrose en inflammatie. Omega-3-vetzuren werken dus nierbeschermend en vertragen de progressie van CNZ.⁶⁹⁻⁷⁰ Omega-6-vetzuren kunnen daarentegen juist glomerulaire hypertensie veroorzaken en bijgevolg progressie van CNZ in de hand werken.⁶⁹ Er zijn nog geen studies gedaan naar het effect van omega-3-vetzuren bij katten met CNZ. Bij een retrospectieve studie naar het effect van verschillende nierdiëten was de overlevingstijd wel het langst bij katten met het hoogste gehalte omega-3-vetzuren in het dieet.⁷¹ Toevoeging van antioxidanten zou nierschade door oxidatieve stress moeten verminderen. In een studie bij ratten werd glomerulosclerose en tubulointerstitiële schade verminderd door supplementatie van vitamine E.⁷² Bij katten met CNZ zou de supplementatie van vitamine E, vitamine C en beta-caroteen DNA schade door oxidatieve stress verminderen.⁷³

7.1.6 Vitaminen

Het gehalte wateroplosbare vitamines zou bij CNZ gedaald kunnen zijn door polyurie. Vitamine B deficiëntie zou kunnen bijdragen aan een verminderde eetlust.² In een studie bij honden met nierinsufficiëntie werden echter hogere gehalten wateroplosbare vitamines aangetoond dan bij gezonde honden, mogelijk door een verminderde renale klaring.⁷⁴ Desondanks zijn de meeste nierdiëten voor honden en katten gesupplementeerd met vitamine B.

7.1.7 Fermenteerbare vezels

Fermenteerbare vezels zijn een energiebron voor bacteriën in het colon. Deze urease producerende bacteriën gebruiken ureum uit het bloed voor groei en vormen dit om tot ammoniak dat uitgescheiden wordt via de faeces. Door supplementatie van fermenteerbare vezels zal de bacteriële celmassa in het colon toenemen waardoor fecale stikstofexcretie stijgt en er een lagere ureumconcentratie is in het bloed. Hierdoor is er minder eiwitrestrictie in het dieet nodig waardoor malnutritie vermeden kan worden zonder toename van azotemie. Ureum wordt echter niet beschouwd als belangrijk uremisch toxine. Mogelijk zijn de belangrijkste uremische toxines te groot om getransfereerd te kunnen worden naar het colon voor de omvorming tot ammoniak en worden deze toxines dus niet gereduceerd. Er is verder onderzoek nodig naar toevoeging van fermenteerbare vezels in het dieet bij katten met CNZ.⁷⁵

7.1.8 Energiedensiteit

Er moet voldoende energie voorzien worden om endogeen eiwitkatabolisme te voorkomen waardoor malnutritie en toename van azotemie kan ontstaan. De energiebehoefte van katten met CNZ is hetzelfde als bij gezonde katten (50-60 kcal/kg/dag). Deze energiebehoefte varieert individueel en moet aangepast worden naargelang het lichaamsgewicht en de conditiescore. De energie bij katten met CNZ wordt voornamelijk gehaald uit niet-eiwit bronnen zoals vet en koolhydraten, omdat de afbraak van eiwit azotemie kan verergeren. Een nierdieet bevat meestal een hoog vetgehalte omdat vetten 2 keer zoveel energie leveren per gram dan koolhydraten. Hierdoor is er een hoge energiedensiteit waardoor er een kleinere hoeveelheid voedsel nodig is om in de energiebehoefte te voorzien. Dit is bevorderlijk bij katten met CNZ aangezien er vaak een verminderde eetlust is. Ook minimaliseert een kleiner volume uitzetting van de maag waardoor er minder risico is op misselijkheid en braken.⁷⁵

7.1.9 Buffercapaciteit

Metabole acidose komt regelmatig voor bij katten met CNZ. Verzurende diëten worden dan ook het beste vermeden.⁷⁶ Een nierdieet is neutraliserend en bevat meestal kaliumcitraat als alkaliserend agens dat tegelijkertijd ook fungeert als kaliumbron. Daarnaast draagt eiwitrestrictie in een nierdieet bij tot het verminderen van metabole acidose.^{76,77} Door metabolisatie van voornamelijk zwavelhoudende eiwitten worden organische zuren geproduceerd waardoor eiwitrestrictie zorgt voor minder productie van deze organische zuren. Dierlijke eiwitten bevatten meer zwavelhoudende eiwitten dan plantaardige eiwitten en gedeeltelijke omschakeling naar een vegetarische eiwitbron zou metabole acidose verminderen.⁷⁷

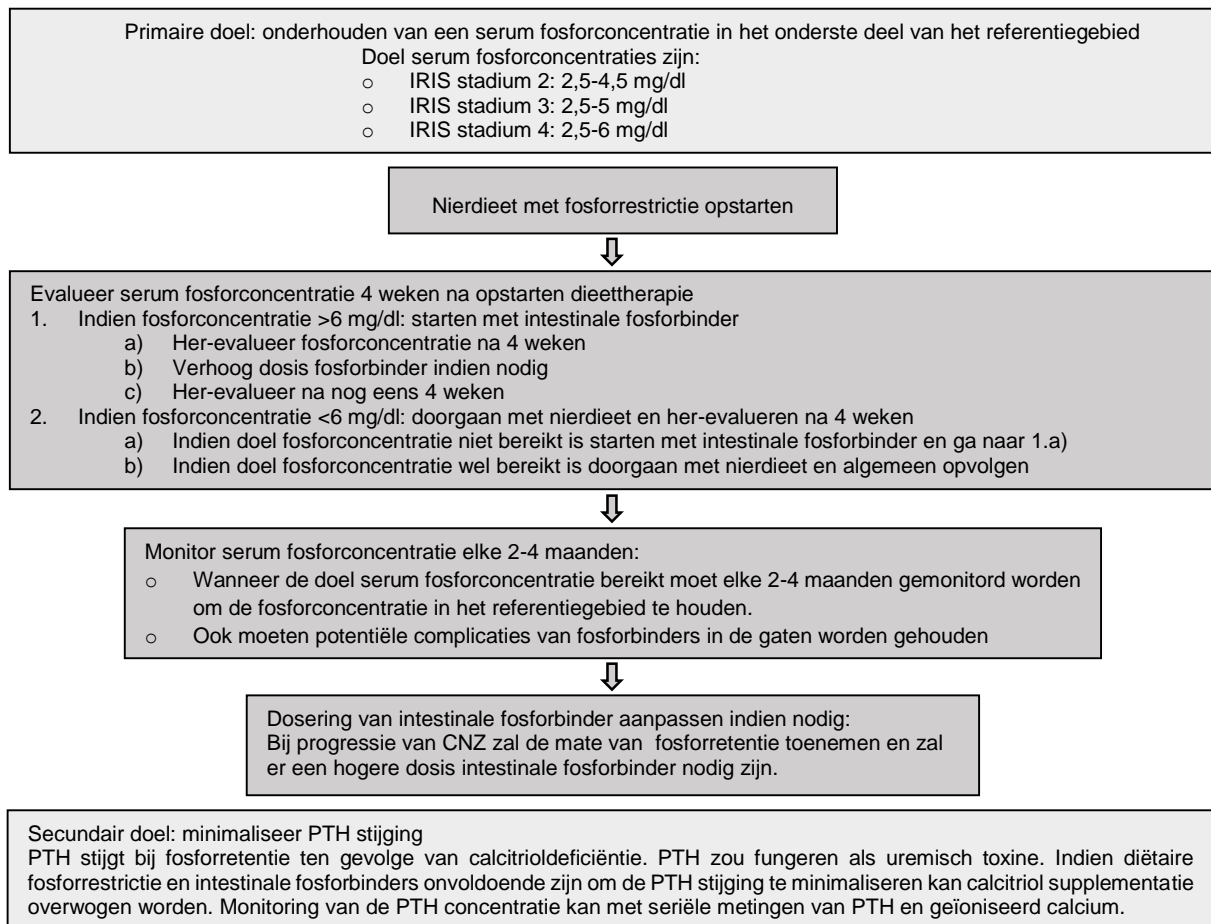
7.1.10 Voedingsstrategie

Malnutritie bij katten met CNZ is meestal het gevolg van onvoldoende voedselopname. Tekenen van malnutritie zijn gewichtsverlies, daling van de albumineconcentratie in serum of het totaal eiwitgehalte in plasma, anemie en een verminderde spiermassa. Wanneer malnutritie vermoed wordt moeten eerst metabole en andere oorzaken van een verminderde eetlust gecorrigeerd

worden.⁶⁰ Daarnaast moet ook een therapie ingesteld worden voor gastro-intestinale problemen ten gevolge van uremie. Bij uremische gastritis bestaat deze therapie uit het toedienen van een H2-antagonist (cimetidine, ranitidine, famotidine) om de zuurproductie te remmen, eventueel gecombineerd met een maagmucosa beschermer zoals sucralfaat.⁷⁸ Anti-emetica zoals maropitant en metoclopramide kunnen gebruikt worden in het geval van braken. Om de voedselopname te bevorderen kan gebruik worden gemaakt van voeding met een sterke geur. Ook kan het helpen om de voeding op te warmen, nat te maken of regelmatig kleine hoeveelheden te geven. Overschakeling op een nierdieet gebeurt het beste gradueel in een vertrouwde omgeving omdat katten tijdens hospitalisatie voedselaversie kunnen ontwikkelen. Een nierdieet is ideaal maar eten is nog belangrijker. Dus indien de kat het nierdieet weigert kan andere smakelijke voeding gegeven worden. Eventueel kunnen eetlustopwekkende farmaca zoals benzodiazepines of serotonine-antagonisten toegediend worden. Soms is geassisteerde voeding via een maagsonde noodzakelijk om toch voldoende energieopname te verzekeren.⁷⁵

7.2 BEHANDELING RENALE SECUNDAIRE HYPERPARATHYROIDIE

Hyperfosfatemie is een betrouwbare indicator voor renale secundaire hyperparathyroidie bij katten met CNZ.^{24,66} Aangezien fosforretentie verantwoordelijk kan zijn voor progressie van CNZ is het belangrijk om de serum fosforconcentratie onder controle te krijgen. In figuur 7 worden aanbevelingen voor de behandeling en monitoring van hyperfosfatemie bij katten met CNZ weergegeven.⁶⁵



Figuur 7: Aanbevelingen voor de behandeling en monitoring van hyperfosfatemie bij katten met CNZ (naar Barber PJ, Rawlings JM, Markwell PJ, 2009)

7.2.1 Intestinale fosforbinders

Indien een nierdieet onvoldoende is om de juiste fosforconcentratie te onderhouden kunnen intestinale fosforbinders nuttig zijn om fosforretentie en hyperparathyroïdie te reduceren. Fosforbinders worden oraal gegeven om de opname van fosfor in de darm te verminderen en de fecale excretie van onoplosbare fosfaatzouten toeneemt.⁶⁵ Er zijn echter weinig studies gedaan naar de effectiviteit van het toevoegen van een intestinale fosforbinder aan diëtair fosforrestrictie bij katten met CNZ.^{60,65} Mogelijk is het gebruik van fosforbinders voornamelijk zinvol om de serum fosforconcentratie te verlagen bij katten met uremie en hyperfosfatemie.⁶⁰ Het effect van Lanthanum carbonaat octahydraat (Renalzin®) is bestudeerd bij azotemische katten met CNZ met een normale serum fosforconcentratie.⁷⁹ Toevoeging van dit agens aan een onderhoudsdiët met een hoog fosforgehalte bij katten met geïnduceerde CNZ zorgt voor lagere verteerbaarheid van fosfor en hogere fosforexcretie.⁷⁹ Er zijn geen studies gedaan naar het effect van fosforbinders bij het vertragen van progressie bij natuurlijk voorkomende CNZ. Wellicht zijn zowel Renalzin® als andere fosforbinders zoals Epakitine/Ipakitine (chitosan calciumcarbonaat) meer zinvol bij een normaal onderhoudsdiët dan bij een speciaal nierdieet.⁶⁵ Intestinale fosforbinders moeten gedurende de rest van het leven van de kat bij elke maaltijd gegeven om effectief te zijn. Daarnaast verdragen niet alle katten intestinale fosforbinders even goed waardoor er minder voedselopname is.⁶⁰

7.2.2 Calcitriol

Calcitriol speelt samen met PTH een rol in het calciummetabolisme. Bij katten met CNZ is de productie van calcitriol verlaagd waardoor de bijnieren gestimuleerd worden om parathyroïdhormoon te produceren. Calcitrioldeficiëntie is daardoor een van de factoren die RHPTH kan bevorderen. PTH zou fungeren als uremisch toxine en supplementatie van calcitriol zou de negatieve effecten van overmatige PTH productie verminderen.⁶⁰ Katten met CNZ die behandeld werden met calcitriol zouden actiever en meer alert zijn, een betere eetlust hebben en langer leven.²⁹ Deze bevindingen werden gebaseerd op de resultaten van een enquête gehouden onder dierenartsen die calcitriol gebruikten in hun praktijk.²⁹ Een studie naar het effect van calcitriol op de PTH concentratie bij zowel gezonde katten als katten met CNZ toonde aan dat na 14 dagen calcitrioltherapie er geen significant verschil was in de PTH concentratie, ongeacht of de calcitriol dagelijks of intermitterend werd toegediend.⁸⁰ Er werden in deze studie geen negatieve effecten van calcitriol therapie gezien.⁸⁰ Calcitriol bleek in een andere studie bij katten met CNZ niet effectief te zijn om de eetlust, activiteit of levenskwaliteit te verbeteren.⁸¹ Een gerandomiseerde studie naar het effect van therapie met een lage dosis calcitriol bij honden toonde echter wel een vermindering van de mortaliteit vergeleken met een placebo.¹ Er is onvoldoende bewijs om calcitrioltherapie bij katten met CNZ wel of niet te adviseren.⁶⁰

7.3 BEHANDELING DEHYDRATATIE

Katten met CNZ hebben vaak een hogere vochtbehoefte doordat er meestal polyurie aanwezig is. Wanneer het vochtverlies groter is dan de vochtopname kan dehydratatie ontstaan. De wateropname kan verhoogd worden door natvoer te geven in plaats van brokken of door water toe te voegen aan het voedsel. Ook moet er altijd vers drinkwater beschikbaar zijn. Indien de vochtopname ondanks deze maatregelen onvoldoende blijft kan subcutane vochttherapie nodig zijn. De meeste katten tolereren dit goed en de eigenaar kan dit thuis doen. Bij uremische katten die gehospitaliseerd moeten worden is vaak intraveneuze vochttherapie nodig.⁸² Langdurige subcutane toediening van gebalanceerde elektrolytoplossingen bij katten met CNZ voorkomt dehydratatie en zal de renale bloedvloed en GFS verhogen, urine excretie verhogen en de klinische symptomen van dehydratatie en uremie verminderen.^{1,60,82} Subcutane vochttoediening is voorbehouden voor katten met IRIS-stadium 3-4 die gevoelig zijn voor dehydratatie.⁶⁰ Hoewel empirisch bewijs suggereert dat sommige katten baat hebben bij langdurige subcutane vochttherapie zijn er geen gecontroleerde klinische studies gedaan naar het effect van deze therapie op de overlevingstijd en levenskwaliteit van katten met CNZ.⁶⁰

7.4 BEHANDELING SYSTEMISCHE EN GLOMERULAIRE HYPERTENSIE

Systemische hypertensie kan zorgen voor eind-organen schade en zou ook verantwoordelijk zijn voor progressie van CNZ.^{1,60,82} Behandeling van hypertensie is geïndiceerd bij katten met symptomen van bloeddruk gerelateerde eind-organen schade zoals retinopathie of acute neurologische symptomen.^{48,60} Ook wanneer de systolische bloeddruk continu hoger is dan 160 mmHg en/of de diastolische bloeddruk continu boven de 100 mmHg is zou therapie gestart moeten worden.⁴⁸

De calciumkanaal-blokker amlodipine beslyaat is de eerste keuze behandeling van systemische hypertensie bij katten met CNZ.^{60,82} Therapie met amlodipine zorgt voor een bloeddrukverlaging en resulteert in een significante vermindering van proteïnurie waardoor er een langere overlevingstijd is.⁸³ Een studie bij katten met geïnduceerde CNZ toonde aan dat amlodipine ook de prevalentie van oogletsels ten gevolge van hypertensie vermindert.⁸⁴ Angiotensine convertering enzyme (ACE) inhibitoren en β -blokkers zouden niet geschikt zijn als monotherapie voor de lange termijn management van systemische hypertensie bij katten.^{85,86} Wanneer de bloeddrukcontrole met enkel amlodipine onvoldoende is zou gelijktijdige behandeling met de ACE-inhibitor benazepril en amlodipine kunnen helpen om de bloeddruk te verlagen.⁸⁷ Therapie met ACE-inhibitoren zou wel zorgen voor behoud van de glomerulaire structuur en functie bij patiënten met CNZ door het verlagen van de glomerulaire druk en het verhogen van de GFS.^{88,89} In gecontroleerde klinische studies bij katten met spontane CNZ reduceerde benazepril proteïnurie maar de overlevingstijd werd niet significant verlengd.^{90,91} Gerandomiseerde klinische studies zijn nodig om te bepalen welke katten baat hebben bij therapie met ACE-inhibitoren.⁶⁰ Regelmatige monitoring van de bloeddruk is belangrijk bij katten met CNZ en indien nodig moet de dosis van de antihypertensieve therapie aangepast worden. Recent is er een angiotensine receptor blokker voor katten op de markt gebracht met de actieve stof telmisartan (semintra®).⁹² Telmisartan zorgt voor een verlaging van de systemische en glomerulaire druk waardoor proteïnurie vermindert.⁹²

7.5 BEHANDELING ANEMIE

Om anemie te corrigeren bij katten met CNZ kan humaan recombinant erythropoëtine (rHuEPO) toegediend worden. Een studie toonde aan dat er met deze therapie een stijging is van het aantal reticulocyten, de hemoglobineconcentratie en de hematocriet bij katten.⁹³ Ook zou er een verbetering zijn van de eetlust en levenskwaliteit.⁹³ Soms kan de aanmaak van antilichamen tegen rHuEPO de effectiviteit van de therapie echter in de weg staan. De beste kandidaten voor deze therapie zijn symptomatische katten met een hematocriet < 20%.⁹⁴ Voor deze therapie gestart wordt moet de aanwezigheid van gastro-intestinale bloedingen uitgesloten worden. Hoewel het gebruik van darbepoëtine- α (lang werkende vorm van rHuEPO) niet met klinische studies onderzocht is bij katten met CNZ zou darbepoëtine- α dezelfde werkzaamheid bezitten als rHuEPO met minder toedieningen waardoor het neutraliserende antilichamen minder voorkomen.⁹⁵ Placebo-gecontroleerde studies zijn nodig om de veiligheid en efficaciteit van darbepoëtine te bevestigen.⁶⁰ Ook is therapie met een recombinant felien erythropoëtine bestudeerd bij katten met anemie door CNZ.⁹⁶ Deze therapie gaf een gestegen hematocriet, reticulocytose en een verbetering van de levenskwaliteit. Er waren echter ook enkele katten die na een initiële respons op de therapie refractaire anemie ontwikkelden.⁹⁶ Recombinant feliene erythropoëtine is echter niet commercieel beschikbaar.⁶⁰

7.6 BEHANDELING METABOLE ACIDOSE

Indien metabole acidose niet voldoende gecorrigeerd kan worden met een nierdieet kunnen er alkaliserende agentia zoals natriumbicarbonaat of kaliumcitraat toegediend worden. Kaliumcitraat zou een betere keuze zijn omdat dit tegelijkertijd ook een eventueel aanwezige hypokaliëmie kan corrigeren.⁸² Het bewijs dat alkaliserende agentia de progressie van CNZ vertragen en klinische symptomen van uremische acidose verminderen is echter zwak.⁶⁰ Ook is er geen voordeel boven een nierdieet bekend.⁶⁰ De serum bicarbonaatconcentratie moet 7-14 dagen na het starten van de therapie bepaald worden en indien nodig moet de dosis van het alkaliserend agens aangepast worden.⁸²

7.7 BEHANDELING HYPOKALIEMIE

Bij veel katten met CNZ verbeterde de nierfunctie na supplementatie met kalium om een normale kaliumconcentratie in het bloed te bereiken. Dit wijst erop dat hypokaliëmie geassocieerd is met een reversibele functionele daling van de GFS. Een studie toonde aan dat een verzurend dieet met een laag kaliumgehalte bij gezonde katten zorgt voor hypokaliëmie, metabole acidose en een daling van de nierfunctie.⁹⁷ Het effect van kaliumsupplementatie is onderzocht maar er is nog niet bewezen dat deze therapie een gunstig effect heeft.⁹⁸ Desondanks wordt kaliumsupplementatie wel aanbevolen bij katten met CNZ en hypokaliëmie om de progressie van CNZ te vertragen.⁶⁰ De meeste nierdiëten zijn gesupplementeerd met extra kalium. Het nut van kaliumsupplementatie bovenop de hoeveelheid kalium aanwezig in een nierdieet moet nog verder onderzocht worden.⁶⁰ Monitoring van de kaliumconcentratie in het bloed moet regelmatig gebeuren bij katten met CNZ.

7.8 MONITORING

De patiënt moet 2-4 weken na de start van de behandeling of na het wijzigen van de dosering worden geëvalueerd zodat tijdig ingegrepen kan worden. Nadat de initiële respons op de behandeling is vastgesteld moeten katten met IRIS-stadium I elke 6-12 maanden geëvalueerd worden. Monitoring bij katten met IRIS-stadium II moet elke 3-6 maanden gebeuren terwijl dit bij katten met IRIS-stadium III om de 2-4 maanden moet gebeuren afhankelijk van de stabiliteit van de nierfunctie. Daarnaast hangt de frequentie van evaluatie af van welke complicaties aanwezig zijn en welke therapie wordt toegepast. Katten die behandeld worden met EPO of calcitriol moeten levenslang frequent gecontroleerd worden.¹

Bij het controlebezoek moet er in de anamnese gevraagd worden naar de eetlust, het opvolgen van het dieet en medicamenteuze behandeling en naar de evolutie van de klinische symptomen na het instellen van de therapie. Een algemeen klinisch onderzoek en opvolging van het lichaamsgewicht zijn ook belangrijk. Daarnaast wordt er een hematologisch en biochemisch bloedonderzoek uitgevoerd om de hematocriet, de concentratie van mineralen (zoals kalium, fosfor en natrium) en de graad van azotemie te bepalen.⁷⁵ In geval van metabole acidose moet de serum bicarbonaatconcentratie bepaald worden. De eiwit/creatinine ratio kan bepaald worden op urineonderzoek om de aanwezigheid van proteïnurie te detecteren. Bij het vermoeden van een urineweginfectie kan er een urinecultuur worden gedaan. Bloeddrukmeting is ook belangrijk bij de opvolging van katten met CNZ.

8. PROGNOSE

Een groot aantal factoren heeft invloed op de prognose van CNZ waaronder de kwaliteit van behandeling en inzet van de eigenaar. Om de prognose in te schatten moet rekening worden gehouden met volgende factoren: 1) aard van de primaire nierziekte 2) ernst en duur van de klinische symptomen en complicaties van uremie 3) mogelijkheid om de nierfunctie te verbeteren 4) graad van intrinsieke nierfunctiedaling 5) snelheid van progressie van renale dysfunctie met of zonder behandeling en 6) leeftijd. Pre- en postrenale complicaties en actieve nierziekten zoals pyelonefritis kunnen reversibel zijn en moeten behandeld worden voordat een lange termijn prognose gemaakt kan worden.¹

Het IRIS-classificatie systeem kan helpen bij het bepalen van de prognose. Een studie toonde aan dat de mediane overlevingstijd 771 dagen was bij 211 katten met CNZ die een serum creatinineconcentratie >2,3 mg/dL hadden.⁶⁴ Katten met IRIS-stadium 2 hadden een mediane overlevingstijd van 1151 dagen terwijl sommige katten nog 8,5 jaar overleefden. De mediane overleving bij katten met IRIS-stadium 3 was 679 dagen waarbij sommige katten 5,75 jaar overleefden. Katten met IRIS-stadium 4 hadden een mediane overlevingstijd van 35 dagen.⁶⁴ Naast het verband tussen de serum creatinineconcentratie en overlevingstijd is er ook een associatie aangetoond tussen proteïnurie en overlevingstijd.^{41,53} Een verhoogde fosfaatconcentratie en een lagere hematocriet zijn eveneens geassocieerd met een lagere overlevingstijd en zijn risicofactoren omdat ze gecorreleerd zijn met de plasma creatinineconcentratie.⁵³ Hypertensie is geen primaire factor die invloed heeft op de overleving bij katten met CNZ, maar mogelijk kan antihypertensieve therapie de invloed van hypertensie maskeren. Hypertensie was echter wel positief gecorreleerd met de mate van proteïnurie.⁴¹

BESPREKING

In deze literatuurstudie werd een overzicht gegeven van de prevalentie, etiologie en pathogenese van chronische nierziekte bij de kat. Daarnaast werd ingegaan op de symptomen, diagnose, behandeling en prognose. Chronische nierziekte bij de kat is uitgebreid onderzocht en er is dan ook veel bekend over het ontstaansmechanisme en de klinische gevolgen. Meer onderzoek naar het verband tussen systemische hypertensie en CNZ zou duidelijkheid kunnen geven over deze gecompliceerde relatie. Systemische hypertensie en CNZ komen vaak gelijktijdig voor maar het is moeilijk om uit te maken of systemische hypertensie nierschade veroorzaakt of dat systemische hypertensie ontstaat door een gedaalde nierfunctie.³⁰ Ook zijn er zijn 2 hypothesen over proteïnurie bij CNZ die nog verder onderzocht moeten worden. Milde proteïnurie zou kunnen zorgen voor schade aan resterende functionerende nefronen waardoor progressie van CNZ ontstaat. Het zou echter ook zo kunnen zijn dat een milde proteïnurie eerder een merker is van snelle progressie van CNZ dan de oorzaak van deze progressie.⁴³

Voornamelijk op het gebied van vroege diagnose van CNZ is nog winst te behalen. Meer dan $\frac{2}{3}$ van de nefronen moet verloren zijn gegaan voor de nieren hun urine concentrerend vermogen verliezen en pas bij een verlies van meer dan 75% van de nefronen ontstaat azotemie.²³ Daardoor zal de serum creatinine concentratie en het urine soortelijk gewicht bij katten met beginnende CNZ vaak binnen de normale referentiewaarde vallen waardoor CNZ niet gedetecteerd wordt.⁷ Praktische en accurate methoden om CNZ vroeg te diagnosticeren bij katten zijn nodig.⁷ De overlevingstijd is namelijk geassocieerd met de mate van azotemie en proteïnurie en katten waarbij CNZ in een vroeg stadium gedetecteerd wordt kunnen tijdig behandeld worden waardoor ze langer overleven.^{41,64} Routine gezondheidsscreening bij oudere katten is daarom belangrijk. Daarnaast zouden dierenartsen een goede voorlichting aan katteneigenaren moeten geven over het herkennen van de eerste symptomen van CNZ. Ook het bijhouden van de voedingsgeschiedenis, het lichaamsgewicht en de conditie score zou moeten helpen bij het vroeg detecteren van CNZ.⁷ Hoewel bepaling van de GFS vroege diagnose van CNZ mogelijk maakt, wordt de GFS in de praktijk niet vaak bepaald. Er zijn meerdere plasma stalen nodig waardoor deze technieken arbeidsintensief zijn, veel tijd kosten en pijnlijk en stressvol zijn voor katten. Er zijn technieken beschreven waarbij minder bloedstalen nodig zijn maar deze moeten nog geoptimaliseerd worden.⁷

Ook is onderzoek nodig naar het nut van FGF-23 bij vroege diagnose van RHPTH. Door fosforretentie stijgen zowel PTH als FGF-23 en de concentraties hiervan stijgen bij meer gevorderde stadia van CNZ. FGF-23 zou een merker of mediator van RHPTH kunnen zijn.^{7,54}

Bij zowel katten met CNZ als bij gezonde katten worden nierabnormaliteiten gevonden bij echografie. De klinische relevantie van renale echografische afwijkingen zou verder onderzocht moeten worden.⁷

Ook wat betreft de behandeling van CNZ zijn er nog veel onzekerheden. Zo is de ideale samenstelling van een nierdieet nog niet exact bekend en moet er meer onderzoek gedaan worden naar therapie met fosforbinders, calcitriol, subcutane vochttoediening ACE-inhibitoren, angiotensine receptor blokkers, darbepoëtine, alkaliserende agentia en kaliumsupplementatie.

Eiwitrestrictie in het dieet kan de symptomen van uremie verminderen bij katten met CNZ stadium 3 en 4.¹ De rol van diëtaire eiwitrestrictie bij het vertragen van de evolutie van CNZ bij katten is daarentegen minder duidelijk. In een studie bij katten waarbij er chirurgisch een deel van de nier werd verwijderd is geen verband aangetoond tussen een dieet laag in eiwit en reductie van progressie van CNZ.⁶² Het is dus niet bewezen dat eiwitrestrictie ook zinvol is bij katten zonder symptomen. Het effect van eiwitrestrictie op de progressie van CNZ zou verder onderzocht moeten worden bij katten met natuurlijk voorkomende CNZ omdat dit niet noodzakelijk overeenkomt met geïnduceerde nierinsufficiëntie.

Een laag natriumgehalte in het dieet bij patiënten met CNZ wordt aanbevolen. De associatie tussen natriumopname en systemische hypertensie is echter voornamelijk afkomstig uit studies bij de mens. Er is geen bewijs dat natriumrestrictie bij katten met CNZ systemische hypertensie zou verminderen. Ook zijn de risico's van een laag natriumgehalte in het dieet onvoldoende onderzocht. Het is mogelijk dat natriumrestrictie prerenale azotemie en anorexie zou bevorderen. Er zijn vooralsnog onvoldoende gegevens beschikbaar om een advies voor of tegen natriumrestrictie in het dieet op te baseren.⁶⁷

In studies bij honden met nierinsufficiëntie is aangetoond dat supplementatie van omega-3-vetzuren in het dieet zorgt voor daling van de glomerulaire druk en vermindering van renale interstitiële fibrose en inflammatie waardoor de progressie van CNZ vertraagd wordt.⁶⁹⁻⁷⁰ Omega-6-vetzuren zouden juist zorgen voor progressie van CNZ.⁶⁹ Er zijn echter nog geen studies gedaan naar het effect van omega-3-vetzuren bij katten met CNZ. Ook de ideale ratio omega-3 / omega-6-vetzuren is nog niet bekend.

Het gehalte wateroplosbare vitamines zou bij CNZ gedaald kunnen zijn door polyurie. In een studie bij honden met nierinsufficiëntie werden echter juist hogere gehalten wateroplosbare vitamines aangetoond dan bij gezonde honden, mogelijk door verminderde renale klaring.⁷⁴ Hoewel de meeste nierdiëten voor gesupplementeerd zijn met vitamine B is hier nog geen duidelijke indicatie voor.

Toevoeging van fermenteerbare vezels zou zorgen voor een lagere ureumconcentratie in het bloed waardoor er minder eiwitrestrictie nodig is en malnutritie vermeden kan worden zonder toename van azotemie. Ureum wordt echter niet beschouwd als belangrijk uremisch toxine. Mogelijk zijn de belangrijkste uremische toxines te groot om getransfereerd te kunnen worden naar het colon voor de omvorming tot ammoniak en worden deze toxines dus niet gereduceerd.⁷⁵ Er is verder onderzoek nodig naar toevoeging van fermenteerbare vezels in het dieet bij katten met CNZ.

De effectiviteit van het toevoegen van een intestinale fosforbinder aan diëtaire fosforrestrictie bij katten met CNZ is nog niet bewezen.^{60,65} Wellicht is het gebruik van fosforbinders meer zinvol bij een normaal onderhoudsdiëet dan bij een speciaal nierdieet.⁶⁵ Ook zijn er nog geen studies gedaan naar het effect van fosforbinders bij het vertragen van progressie bij natuurlijk voorkomende CNZ.⁶⁵

Er zijn verschillende studies gedaan naar het effect van calcitriol op de PTH concentratie en symptomen van uremie.^{29,80,81} Er is echter geen eenduidig bewijs dat calcitriol een invloed heeft op de PTH concentratie of levenskwaliteit van katten met CNZ. Er is dan ook onvoldoende bewijs om calcitrioltherapie bij katten met CNZ wel of niet te adviseren en verder onderzoek is gewenst.

Hoewel empirisch bewijs suggereert dat sommige katten baat hebben bij langdurige subcutane vochttherapie zijn er geen gecontroleerde klinische studies gedaan naar het effect van deze therapie op de overlevingstijd en levenskwaliteit van katten met CNZ.⁶⁰ Meer onderzoek naar de doeltreffendheid van subcutane vochttherapie is gewenst.

Angiotensine convertende enzyme (ACE) inhibitoren zouden niet geschikt zijn als monotherapie bij katten met systemische hypertensie^{85,86} maar zouden wel zorgen voor behoud van de glomerulaire structuur en functie bij katten met CNZ door het verlagen van de glomerulaire druk en het verhogen van de GFS.^{88,89} Gerandomiseerde klinische studies zijn nodig om te bepalen welke katten baat hebben bij therapie met ACE-inhibitoren.⁶⁰ Sinds kort is er een angiotensine receptor blokker voor katten op de markt gebracht met de actieve stof telmisartan.⁹² Telmisartan zorgt voor een verlaging van de systemische en glomerulaire druk waardoor proteïnurie vermindert.⁹² Er zou echter nog meer onderzoek naar dit product gedaan moeten worden.

Het gebruik van darbepoëtine- α bij de behandeling van anemie is niet met klinische studies onderzocht bij katten met CNZ. Darbepoëtine- α zou dezelfde werkzaamheid bezitten als rHuEPO met minder toedieningen waardoor neutraliserende antilichamen minder voorkomen.⁹⁵ Placebo-gecontroleerde studies zijn nodig om de veiligheid en doeltreffendheid van darbepoëtine te bevestigen.⁶⁰

Indien metabole acidose niet voldoende gecorrigeerd kan worden met een nierdieet kunnen er alkaliserende agentia toegediend worden.⁸² Het bewijs dat alkaliserende agentia de progressie van CNZ vertragen en klinische symptomen van uremische acidose verminderen is echter zwak en er is geen voordeel boven een nierdieet bekend.⁶⁰ Verder onderzoek is geïndiceerd. Ook het nut van kaliumsupplementatie bovenop de hoeveelheid kalium aanwezig in een nierdieet bij de behandeling van hypokaliëmie moet nog verder onderzocht worden.⁶⁰

Hoewel er uitgebreide informatie over chronische nierziekte bij de kat te vinden is in wetenschappelijke literatuur, zou er met name op het gebied van vroege diagnose en de behandeling van deze progressieve ziekte nog meer onderzoek moeten gebeuren. Hierdoor zou het mogelijk zijn om chronische nierziekte in een vroeg stadium te detecteren zodat tijdig gestart kan worden met een individueel aangepaste therapie waardoor katten langer overleven met een goede levenskwaliteit.

REFERENTIELIJST

1. Polzin DJ. (2010). Chronic kidney disease. In: Ettinger SJ. and Feldman EC. (Editors) Textbook of veterinary internal medicine. 7th edition, Elsevier Saunders, St Louis, Missouri, p. 1990-2021.
2. Bartges JW. (2012). Chronic kidney disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 42, 669-692.
3. Polzin DJ. (2011) Chronic kidney disease in small animals. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 41, 15-30.
4. Green JP. (2014). Risk factors associated with the development of chronic kidney disease in cats evaluated at primary care veterinary hospitals. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 244, No 3.
5. DiBartola S, Rutgers H, Zack P, Tarr MJ.(1987). Clinicopathologic findings associated with chronic renal disease in cats: 74 cases(1973-1984). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 190,1196-1202.
6. Lulich JP, Osborne CA, O'Brien TD, Polzin DJ. (1992). Feline renal failure: questions, answers, questions. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian* 14,127-52.
7. Pape D, Daminet S. (2013). Feline CKD: Diagnosis, staging and screening – what is recommended?. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15, 15-27.
8. White JD, Norris JM, Baral RM and Malik R. (2006). Naturally-occurring chronic renal disease in Australian cats; a prospective study of 184 cases. *Australian Veterinary Journal* 84, 188-194.
9. Reynolds BS, Lefebvre HP. (2013). Feline CKD: Pathophysiology and risk factors – what do we know?. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 15, 3-14.
10. Poli A, Tozon N, Guidi G and Pistello M. (2012). Renal alterations in feline immunodeficiency virus (FIV)-infected cats: a natural model of lentivirus-induced renal disease changes. *Viruses* 4, 1372-1389.
11. Van Hoek I and Daminet S. (2009). Interactions between thyroid and kidney function in pathological conditions of these organ systems: A review. *General and Comparative Endocrinology* 160, 205-215.
12. Milner RJ, Channell CD, Levy JK., Schaer M. (2006). Survival times for cats with hyperthyroidism treated with iodine 131, methimazole, or both: 167 cases (1996-2003). *Journal of the American Veterinary Medical Association* 228, 559-563.
13. Bucknell DG. (2000). Feline hyperthyroidism: spectrum of clinical presentations and response to carbimazole therapy. *Australian Veterinary Journal* 78, 462-465.
14. Adams WH, Daniel GB, Legendre, AM, Gompf RE, Grove CA. (1997). Changes in renal function in cats following treatment of hyperthyroidism using 131I. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 38, 231-238.
15. Bailliff NL, Westropp JL, Nelson RW, Sykes JE, Owens SD and Kass PH. (2008). Evaluation of urine specific gravity and urine sediment as risk factors for urinary tract infections in cats. *Veterinary Clinical Pathology* 37, 317-322.
16. Ross SJ, Osborne CA. (2007). A case-control study of the effects of nephrolithiasis in cats with chronic kidney disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 12, 1854-1859.
17. Jacobson HR. (1991). Chronic Renal failure: pathophysiology. *The Lancet* 338, 419-423.
18. Finco DR, Brown SA, Brow CA, Crowell WA, Cooper TA, Barsanti JA. (1999). Progression of chronic renal disease in the dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 516-528.
19. Arata S, Ohmi A, Mizukoshi F, Baba K, Ohno K, Setoguchi A, Tsujimoto H. (2005). Urinary transforming growth factor- β 1 in feline chronic renal failure. *Journal of Veterinary Medical Science* 67, 1253-1255.
20. Sawashima K, Mizuno S, Mizuno-Horikawa Y, Shimada A, Kudo T, Kurosawa T. (2000). Expression of α -smooth muscle actin and fibronectin in tubulointerstitial lesions of cats with chronic renal failure. *American Journal of Veterinary Research* 61, 1080-1086.

21. Brown SA. (2008). Oxidative stress and chronic kidney disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 38, 157–166.
22. Schrier RW, Maoumi A, Elhassan E. (2010). Aldosterone: role in edematous disorders, hypertension, chronic renal failure, and metabolic syndrome. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 5, 1132-1140.
23. Squires RA. (2007). Uraemia. In: Elliott J. and Grauer GF. (Editors) *BSAVA Manual of Canine and Feline Nephrology and Urology*, 2nd edition, BSAVA, Gloucester, p. 54-68.
24. Barber P, Elliott J. (1998). Feline chronic renal failure: calcium homeostasis in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice* 39,108-116.
25. Seiler S, Heine GH and Fliser D. (2009). Clinical relevance of FGF-23 in chronic kidney disease. *Kidney International*. 76, 34-S42.
26. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Colterone G, Jüppner H, Wolf M. (2005). Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology* 16, 2205-2215.
27. Pusoonthornthum R, Pusoonthornthum P, Krishnamra N. (2010), Calcium-phosphorus homeostasis and changes in parathyroid hormone secretion in cats with various stages of spontaneous chronic renal failure. *Comparative Clinical Pathology* 19, 287–293.
28. Chew D, Nagode L. (1992). Calcitriol in treatment of chronic renal failure. In: Bonagura JD and Twedt DC. *Current Veterinary Therapy XIV*, 14th edition, Elsevier Saunders, Philadelphia, p. 857-860.
29. Nagode L, Chew D, Podell M. (1996). Benefits of calcitriol therapy and serum phosphorus control in dogs and cats with chronic renal failure: both are essential to prevent or suppress toxic hyperparathyroidism. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 26, 1293-1330.
30. Jepson RE. (2011). Feline systemic hypertension: classification and pathogenesis. *Journal of Feline Medicine & Surgery* 13, 25–34.
31. Chetboul V, Lefebvre HP, Pinhas C, Clerc B, Boussouf M, Pouchelon JL. (2003). Spontaneous feline hypertension: clinical and echocardiographic abnormalities, and survival rate. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 89–95.
32. Campese VM, Mitra N, Sandee D. (2006). Hypertension in renal parenchymal disease: Why is it so resistant to treatment?. *Kidney international* 69, 967 -973.
33. Chalhoub S, Langston C, Eatroff A. (2011). Anemia of renal disease: What it is, what to do and what's new. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13, 629–640.
34. Wolf G, Sheldon C, Han D, Ziyadeh FN. (2002). Leptin and renal disease. *American journal of kidney diseases* 39, 1-11.
35. Anderstam B, Mamoun AH, Södersten P, Bergström J. (1996). Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *American Society of Nephrology* 7, 2453-2460.
36. McLeland SM, Lunn KF, Duncan CG, Refsal KR, Quimby JM. (2014). Relationship among serum creatinine, serum gastrin, calciumphosphorus product, and uremic gastropathy in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 28, 827–837.
37. Elliot J, Barber P. (1998). Feline chronic renal failure: clinical findings in 80 cases diagnosed between 1992 and 1995. *Journal of Small Animal Practice* 39,78-85.
38. Postorino M, Catalano C, Martorano C, Cutrupia S, Marinoa C, Cozzupoli P, Scudo P. (2003). Salivary and lacrimal secretion is reduced in patients with ESRD. *American journal of kidney diseases* 42, 722-728.
39. Elliott J, Syme HM, Markwell PJ. (2003). Acid-base balance of cats with chronic renal failure: effect of deterioration in renal function. *Journal of Small Animal Practice* 44, 261–268.

40. Elliott J, Syme HM, Reubens E, Markwell PJ. (2003). Assessment of acid-base status of cats with naturally occurring chronic renal failure. *Journal of Small Animal Practice* 44, 65–70.
41. Syme HM, Markwell PJ, Pfeiffer D, Elliott J. (2006). Survival of cats with naturally occurring chronic renal failure is related to severity of proteinuria. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 528–535.
42. Lees GE, Brown SA, Elliott J, Grauer GF, Vaden SL. (2005). Assessment and management of proteinuria in dogs and cats: 2004 ACVIM Forum Consensus Statement (Small Animal). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 19, 377–385.
43. Elliott J. (2006). Editorial: Proteinuria in chronic kidney disease in cats - prognostic marker or therapeutic target?. *Journal of veterinary internal medicine* 20, 1052–1053.
44. Lees GE. (2004). Early diagnosis of renal disease and renal failure. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 34, 867-885.
45. DiBartola SP. (2010). Clinical approach and laboratory evaluation of renal disease . In: Ettinger SJ and Feldman EC. *Textbook of veterinary internal medicine*. 7th edition, Elsevier Saunders, St Louis, Missouri, p. 1955-1969.
46. Jacobs RM, Lumsden JH, Taylor JA, Grift E. (1991). Effects of interferents on the kinetic jaffe reaction and an enzymatic colorimetric test for serum creatinine concentration determination in cats, cows, dogs and horses. *Canadian Journal of Veterinary Research* 55, 150-154.
47. Le Garreres A, Laroute V, De La Farge F, Boudet KG, Lefebvre HP. (2007). Disposition of plasma creatinine in non-azotemic and moderately azotemic cats. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9, 89-96.
48. International Renal Society (2010). IRIS Staging System. Internetreferentie: <http://www.iris-kidney.com/> (geconsulteerd op 21 januari 2015).
49. George JW. (2001). The usefulness and limitations of hand-held refractometers in veterinary laboratory medicine: an historical and technical review. *Veterinary Clinical Pathology* 30, 201-210.
50. Rubini ME, Wolf AV. (1956). Refractometric determination of total solids and water of serum and urine. *Journal of Biological Chemistry* 225, 869-876.
51. Lyon SD, Sanderson MW, Vaden SL, Lappin MR, Jensen WA, Grauer GF. (2010). Comparison of urine dipstick, sulfosalicylic acid, urine protein-to-creatinine ratio, and species-specific ELISA methods for detection of albumin in urine samples of dogs and cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 236, 874-879.
52. Langston C. (2004). Microalbuminuria in cats. *Journal of American Animal Hospital Association* 40, 251-254.
53. King JN, Tasker S, Gunn-Moore DA, Strehlau G. (2007). Prognostic factors in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 906–916.
54. Finch NC, Syme HM, Elliott J. (2012). Parathyroid hormone concentration in geriatric cats with various degrees of renal function. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 241, 1326-1335.
55. Mayer-Roenne B, Goldstein RE, Erb HN. (2007). Urinary tract infections in cats with hyperthyroidism, diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 9, 124-132.
56. Stepien RL. (2011). Feline systemic hypertension: diagnosis and management. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 13, 35-43.
57. Debruyne K, Haers H, Combes A, Paepe D, Peremans K, Vanderperren K, Saunders J. (2012). Ultrasonography of the feline kidney. Technique, anatomy and changes associated with disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 14, 794-803.
58. Von Henty-Wilson VE, Pressler BM. (2011). An overview of glomerular filtration rate testing in dogs and cats. *The Veterinary Journal* 188, 156-165.
59. Vaden SL. (2005). Renal biopsy of dogs and cats. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 20, 11-22.
60. Roudebush P, Polzin DJ, Ross SJ, Towell TL, Adams LG, Forrester SD. (2009). Therapies for feline chronic kidney disease – What is the evidence?. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 195-210.

61. Hostetter T, Olson J, Rennke H, Venkatachalam MA, Brenner BM. (2001). Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *American Society of Nephrology* 12,1315-1325.
62. Finco DR, Brown SA, Brown CA, Crowell WA, Sunvold G, Cooper TL. (1998). Protein and calorie effects on progression of induced chronic renal failure in cats. *American Journal of Veterinary Research* 59, 575–582.
63. Ross LA, Finco DR, Crowell WA. (1982). Effect of dietary phosphorus restriction on the kidneys of cats with reduced renal mass. *American Journal of Veterinary Research* 43, 1023–1026.
64. Boyd LM, Langston C, Thompson K, Zivin K, Imanishi M. (2008). Survival in cats with naturally occurring chronic kidney disease (2000-2002). *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22,1111-1117.
65. Kidder A, Chew D. (2009). Treatment options for hyperphosphatemia in feline CKD – What’s out there?. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 11, 913-924.
66. Barber PJ, Rawlings JM, Markwell PJ, Elliott J (1999) Effect of dietary phosphate restriction on renal secondary hyperparathyroidism in the cat. *Journal of Small Animal Practice* 40, 62–70.
67. Polzin DJ, Osborne CA, Ross S, Jacob F. (2000). Dietary management of feline chronic renal failure: where are we now? In what direction are we headed?. *Journal of Feline Medicine and Surgery* 2, 75–82.
68. Bauer JE, Markwell PJ, Rawlings JM, Senior DE (1999). Effects of dietary fat and polyunsaturated fatty acids in dogs with naturally developing chronic renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 215,1588–91.
69. Brown S, Brown C, Crowell W, Barsanti JA, Allen T, Cowell C, Finco DR. (1998). Beneficial effects of chronic administration of dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs with renal insufficiency. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 131, 447-455.
70. Brown S, Brown C, Crowell W, Barsanti JA, Allen T, Cowell C, Finco DR. (2000). Effects of dietary polyunsaturated fatty acid supplementation in early renal insufficiency in dogs. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 135, 275-286.
71. Plantinga EA, Everts H, Kastelein AMC, Beynen AC. (2005). Retrospective study of the survival of cats with acquired chronic renal insufficiency offered different commercial diets. *Veterinary Record* 157,185-187.
72. Hahn S, Krieg RJ, Hisano S, Chan W, Kuemmerle NB, Saborio P, Chan JCM. (1999). Vitamin E suppresses oxidative stress and glomerulosclerosis in rat remnant kidney. *Pediatric Nephrology* 13,195–198.
73. Yu S, Paetau-Robinson I. (2006). Dietary supplements of vitamins E and C and betacarotene reduce oxidative stress in cats with renal insufficiency. *Veterinary Research Communications* 30, 403–13.
74. Galler A, Tran JL, Krammer-Lukas S, Höller U, Thalhammer JG, Zentek J, Willmann M (2012). Blood vitamin levels in dogs with chronic kidney disease. *Veterinary Journal* 192, 226–31.
75. Elliott DA. (2006). Nutritional management of chronic renal disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice* 36, 1377–1384.
76. Brown SA, Finco DR, Bartges JW, Brown CA, Barsanti JA. (1998). Interventional nutrition for renal disease. *Clinical Techniques in Small Animal Practice* 13, 217-223.
77. Burkholder WJ. (2000). Dietary considerations for dogs and cats with renal disease. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 216,1730-1734.
78. Schulman RL, Krawiec DR. (2000). Gastrointestinal complications of uremia. In: Bonagura JD (Editor) *Current veterinary therapy XIII*, Elsevier Saunders, Philadelphia, p. 864-865.
79. Schmidt DH, Spiecker-Hauser U, Murphy M. (2008). Efficacy and safety of Lantharenol® on phosphorus metabolism in cats with chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22, 798.
80. Hostutler RA, DiBartola SP, Chew DJ, Nagode LA, Schenck PA, Rajala-Schultz PJ, Drost WT. (2006). Comparison of the effects of daily and intermittent-dose calcitriol on serum parathyroid hormone and ionized calcium concentrations in normal cats and cats with chronic renal failure. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 1307–1313.

81. Polzin DJ, Ross S, Osborne CA. (2002). In: Bonagura JD. (Editor) Current veterinary therapy XIV, Elsevier Saunders, Philadelphia, p. 892-895.
82. Plotnick A. (2007). Feline chronic renal failure: long-term medical management. *Compendium on Continuing Education for the Practicing* 29, 342-350.
83. Jepson RE, Elliott J, Brodbelt D, Syme HM. (2007). Effect of control of systemic blood pressure on survival in cats with systemic hypertension. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 21, 402-409.
84. Mathur S, Syme HM, Brown CA, Elliott J, Moore PA, Newell MA, Munday JS, Cartier LM, Sheldon SE, Brown SA. (2002). Effects of the calcium channel antagonist amlodipine in cats with surgically induced hypertensive renal insufficiency. *American Journal of Veterinary Research* 63, 833-839.
85. Jensen J, Henik RA, Brownfield M, Armstrong J. (1997). Plasma renin activity and angiotensin I and aldosterone concentrations in cats with hypertension associated with chronic renal disease. *American Journal of Veterinary Research* 58, 535-540.
86. Steele JL, Henik RA, Stepien RL. (2002). Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma aldosterone concentration, plasma renin activity, and blood pressure in spontaneously hypertensive cats with chronic renal disease. *Veterinary Therapeutics* 3, 157-166.
87. Elliott J, Fletcher MG, Souttar K, Cariese S, Syme HM. (2004). Effect of concomitant amlodipine and benazepril therapy in the management of feline hypertension. *Journal Veterinary Internal Medicine* 18, 788.
88. Brown SA, Brown CA, Jacobs G, Stiles J, Jendi RS, Wilson S. (2001). Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor benazepril in cats with induced renal insufficiency. *American Journal of Veterinary Research* 62, 375-383.
89. King JN, Strehlau G, Wernsing J, Brown SA. (2002). Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of benazepril in cats. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 25, 371-378.
90. King JN, Gunn-Moore DA, Tasker S, Gleadhill A, Stehla G, BENRIC Study Group. (2006). Tolerability and efficacy of benazepril in cats with chronic kidney disease. *Journal Veterinary Internal Medicine* 20, 1054-64.
91. Muzutani H, Koyama H, Watanabe T, Kitagawa H, Nakano M, Kajiwara K, King JN (2006). Evaluation of the clinical efficacy of benazepril in the treatment of chronic renal insufficiency in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 20, 1074-1079.
92. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (2012). CVMP assessment report for Semintra. European Medicines Agency. Internetreferentie: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/veterinary/002436/WC500139277.pdf (geconsulteerd op 25 april 2015)
93. Cowgill LD, James KM, Levy JK, Browne JK, Miller A, Lobingier RT, Egrie JC. (1998). Use of recombinant human erythropoietin for management of anemia in dogs and cats with renal failure. *Journal of the American Veterinary Medical Association* 212, 521-28.
94. Cowgill LD. (2004). Anemia of chronic kidney disease. In: Tilley LP, Smith FWK. (Editors) Blackwell's 5-minute veterinary consult: canine and feline, 4th edition, Ames: Blackwell Publishing, p. 80-81.
95. Vanrenterghem Y, Bárány P, Mann JFE, Kerr PG, Wilson J, Baker (NF), Gray SJ. (2002). Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney International* 62, 2167-2175.
96. Randolph JF, Scarlett JM, DVM, Stokol T, Saunders KM, MacLeod JN. (2004). Expression, bioactivity, and clinical assessment of recombinant feline erythropoietin. *American J Veterinary Research*. 10, 1355-1366.
97. Dow SW, Fettman MJ, Smith KR, Hamar DW, Nagode LA, Refsal KR, Wilke WL. (1990). Effects of dietary acidification and potassium depletion on acid-base balance, mineral metabolism and renal function in adult cats. *The Journal of Nutrition* 120, 569-578.
98. Elliott J, Syme HM. (2003). Response of cats with chronic renal failure to potassium supplementation. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 17, 418.