



Nierpatiënten Vereniging Nederland

**NVN Themadag Specifieke Diagnoses
Nieuwegein
30 september 2017**

Gitelman en Bartter syndroom

Tom Nijenhuis
Internist-Nefroloog
Radboudumc, Nijmegen

Niertube.nl
secretariaat.nier@radboudumc.nl

Radboudumc

Overzicht

- **Wie ben ik?**
- **Wat is Gitelman / Bartter syndroom?**
 - Nieren en nierbuisjes
 - Klachten, symptomen, complicaties, prognose
- **Hoe stellen we de diagnose?**
- **Wat is de behandeling?**
 - Kalium, magnesium
- **Voeding**
- **Kinderwens**
 - Overerving, zwangere Gitelman / Bartter patiënte
- **Narcose en operatie**
- **Initiatieven/wensen**

Q&A na ieder onderwerp

Wie ben ik?

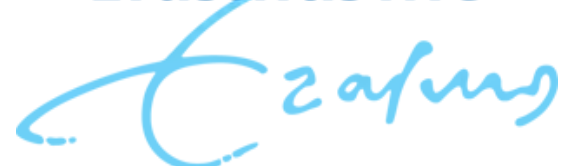
- Internist-nefroloog Radboudumc
- Gepromoveerd op transportprocessen in de nier
- Subspecialisme: zeldzame nierziekten, ziekten van de nierbuisjes
- Principal Clinician binnen Radboudumc



Landelijk referentiecentrum

Radboudumc

Erasmus MC



www.niertube.nl

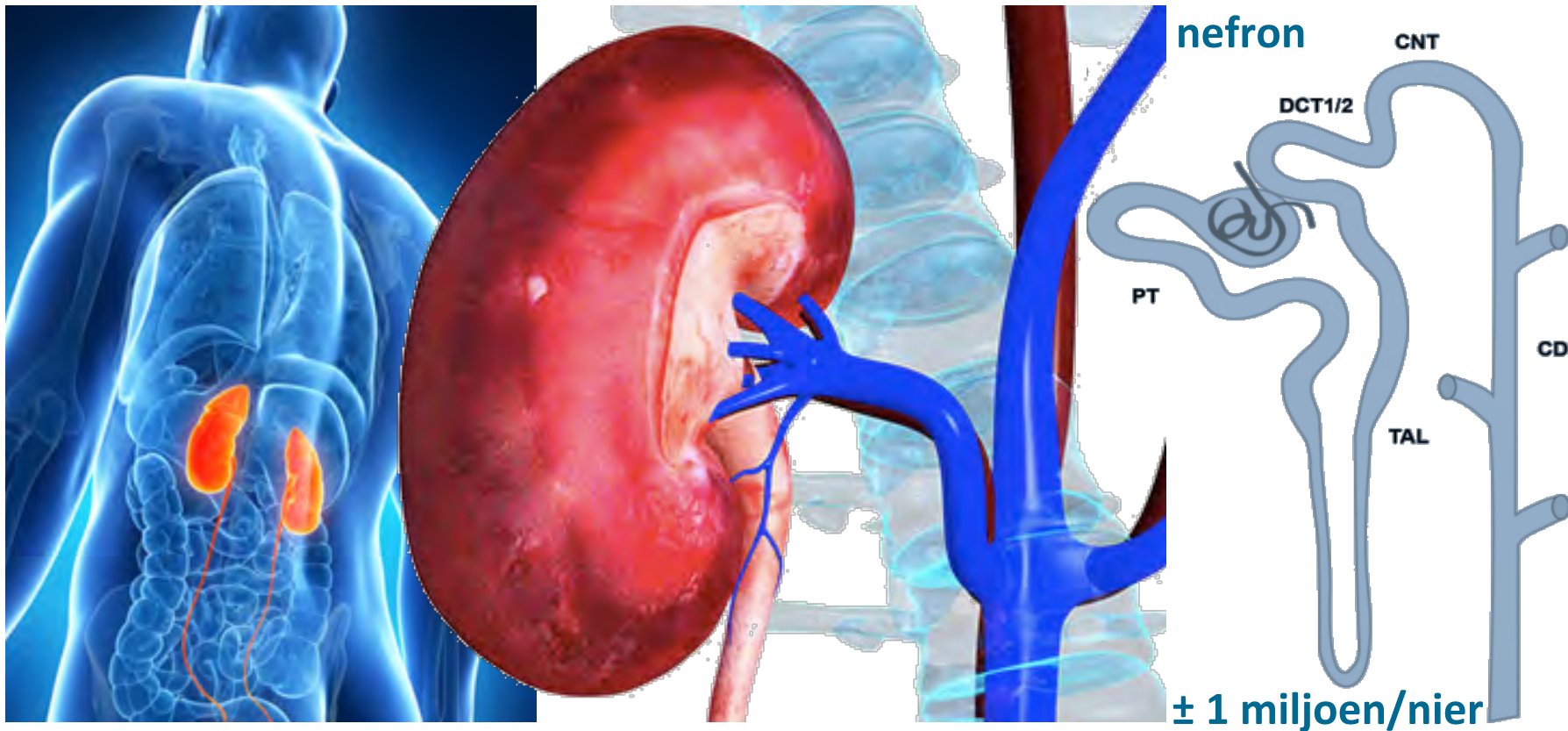
Wat is Gitelman / Bartter syndroom?

- Ziekten van de nier*buisjes* = tubuli
- Primair zoutverlies = salt-losing
- Secundair kaliumverlies => laag kalium = hypokalemia
- Secundair magnesiumverlies => laag magnesium = hypomagnesemia
- Secundair zuurverlies = alkalosis
- Genetisch / erfelijk = hereditary

**Hereditary, hypokalemic, (hypomagnesemic),
alkalotic, salt-losing tubulopathies**

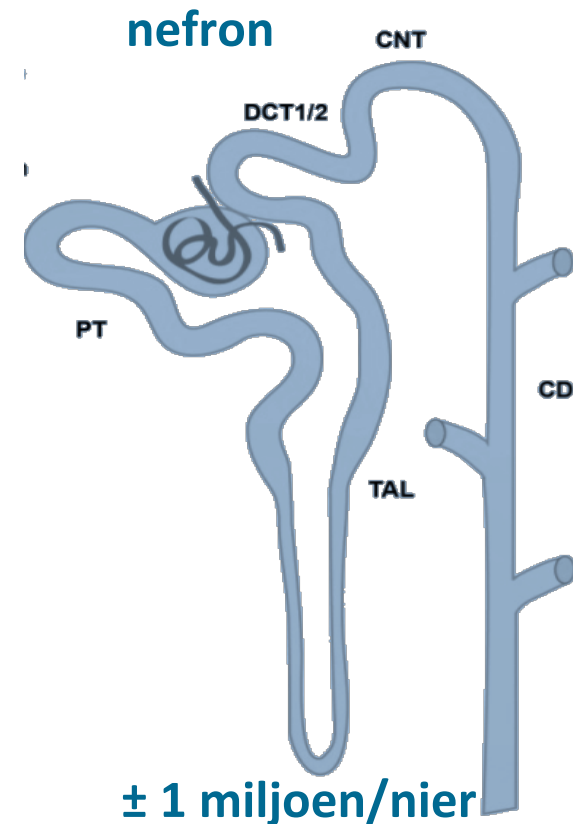
**Hereditaire, hypokalemische, (hypomagnesemische),
alkalotische, zoutverliezende renaal tubulaire stoornissen**

Nieren en nierbuisjes



Nieren en nierbuisjes

- Functie(s) van de nieren:
 - Verwijderen van afvalstoffen
 - Juiste balans zouten in lichaam
(natrium, kalium, magnesium, calcium)
 - Juiste balans zuren in lichaam
 - Aanmaak hormonen
(epo, vitamine D)



Nieren en nierbuisjes

- Afval verwijderen (restafval in Nijmegen)

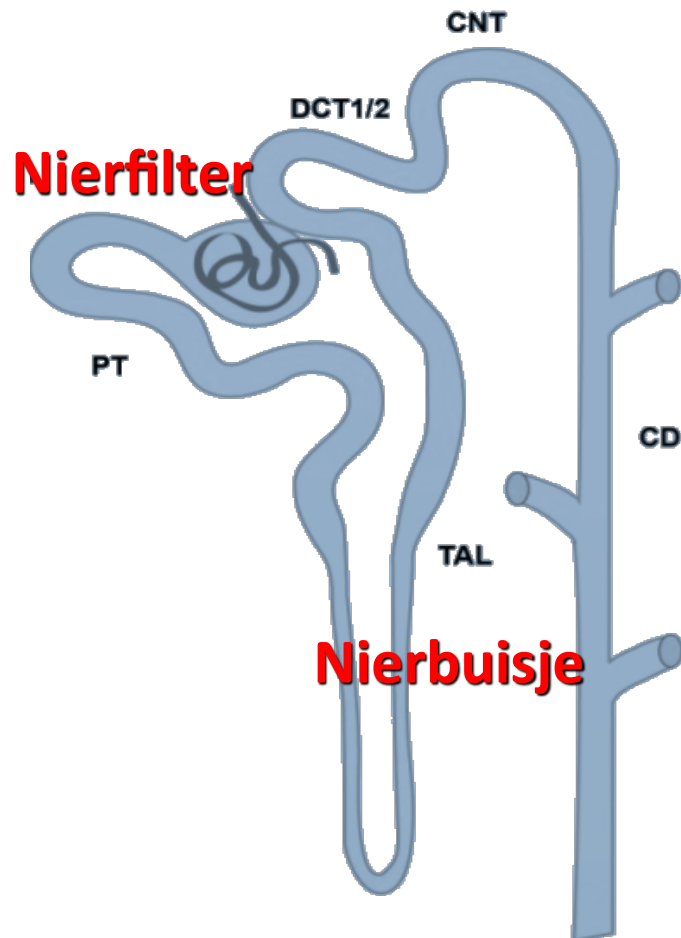


Nieren en nierbuisjes

- Eerst via nierfilter alle afval wat door deur past buiten zetten....
- Daarna halen nierbuisjes alles terug wat je nog nodig hebt



Nieren en nierbuisjes



180 liter water
per dag



1.5 kg zout
per dag

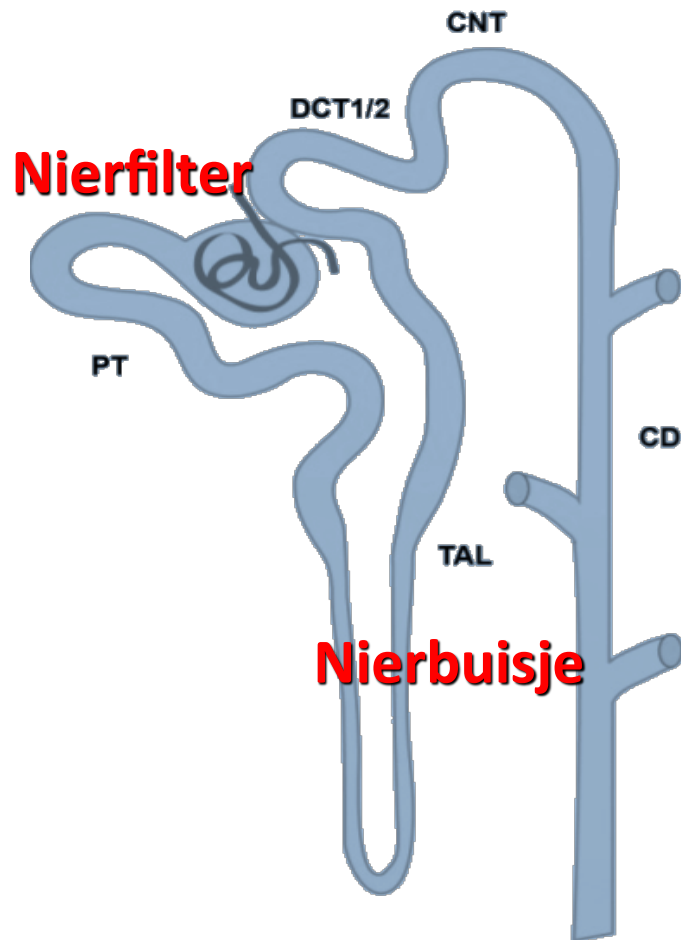


Kalium ~ 48 bananen
per dag



Magnesium ~ 2 kg
amandelen per dag

Nieren en nierbuisjes



- Transporters en kanalen passen uitscheiding aan op behoefte en inname

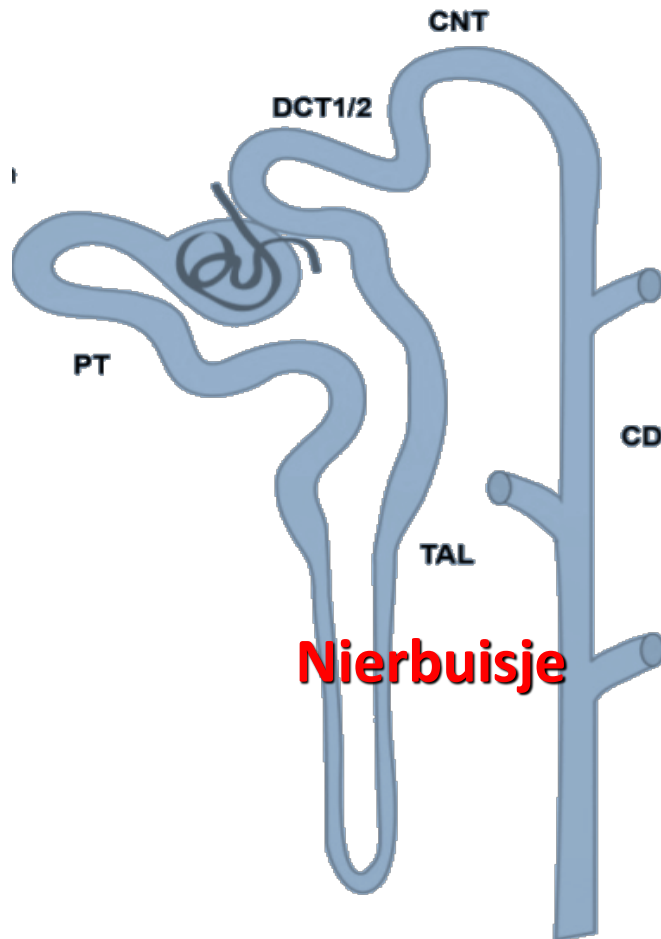


**1.5 kg zout
per dag**



**6-9 gram zout
per dag**

Wat is Gitelman en Bartter syndroom?

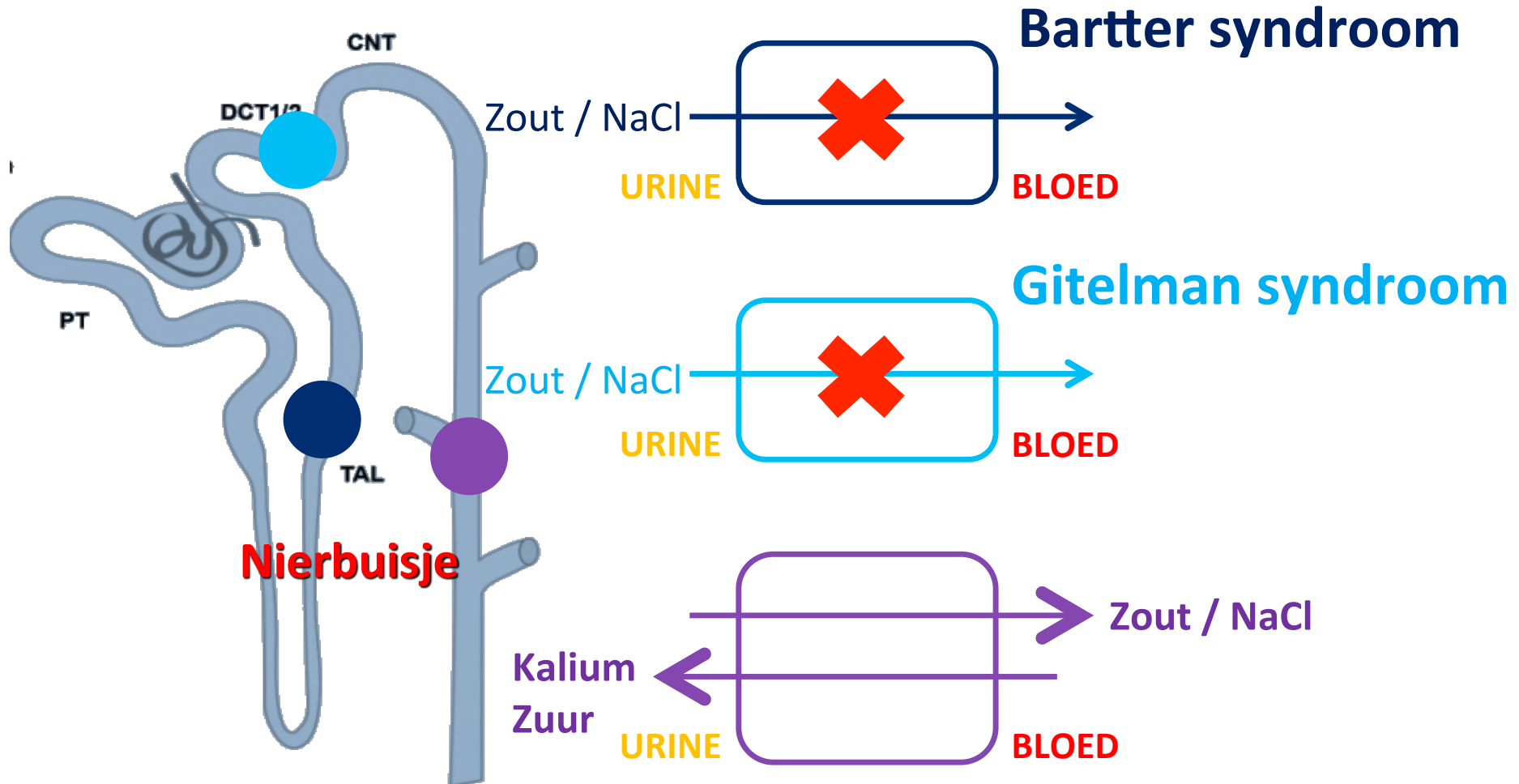


- Gestoorde zout(her)opname in nierbuisjes
slechts gedeelte van de zoutopname defect

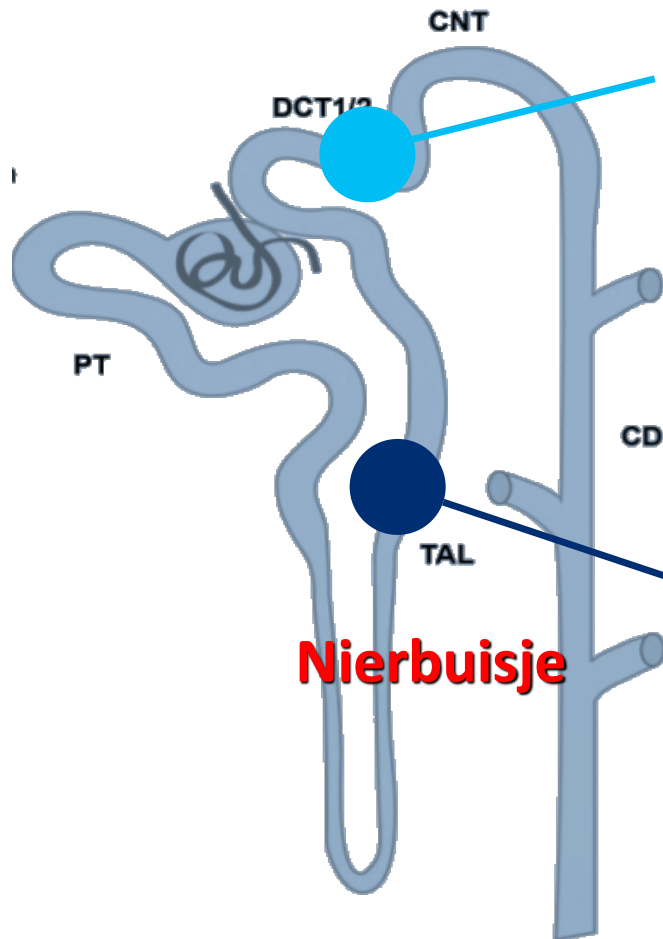


- Andere zouttransporters/kanalen in nierbuisje gaan harder werken
- Secundair probleem met heropname van o.a. kalium, magnesium, zuren, water

Wat is Gitelman en Bartter syndroom?



Wat is Gitelman en Bartter syndroom?



• Gitelman syndroom



SLC12A3
CLCNKB

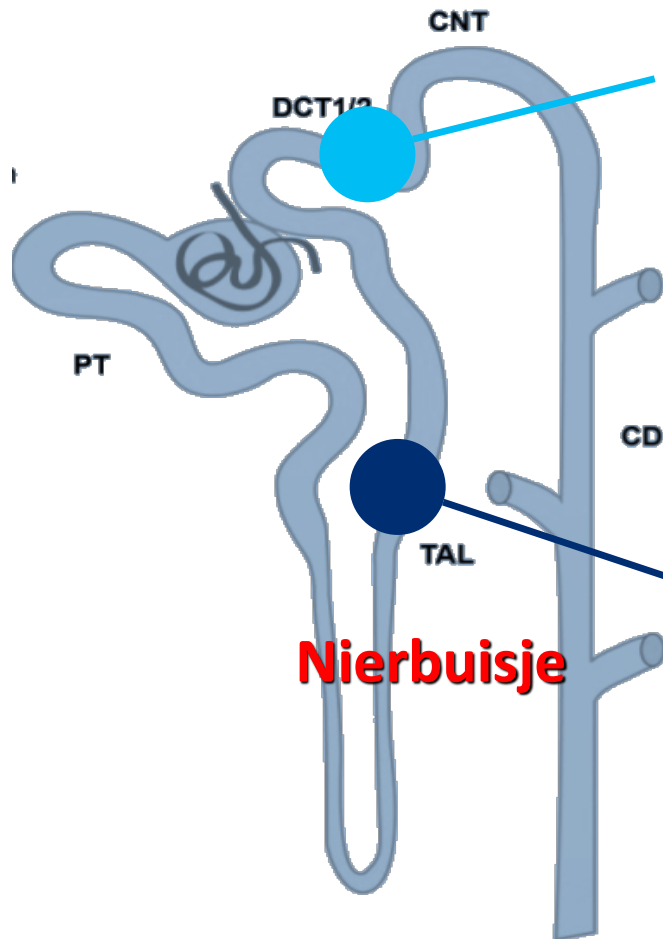


• Bartter syndroom

- Bartter type 1
- Bartter type 2
- Bartter type 3
- Bartter type 4

SLC12A1
ROMK
CLCNKB
BSND

Wat is Gitelman en Bartter syndroom?



• Gitelman syndroom



• Bartter syndroom

- Bartter type 1
- Bartter type 2
- Bartter type 3
- Bartter type 4

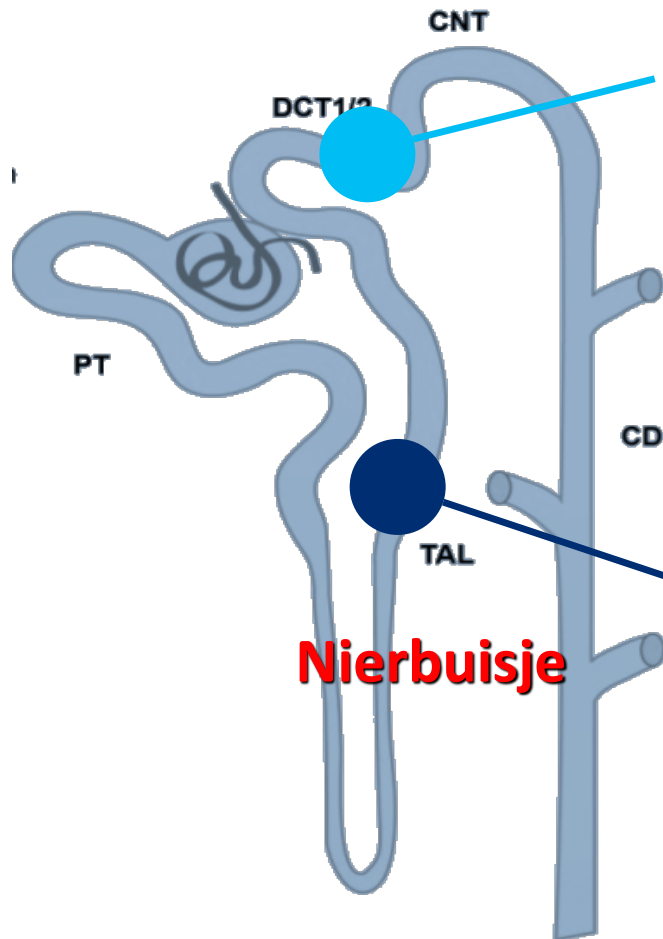
Hydrochoor-
thiazide
Chloorthalidon
Cisplatin

Gentamicine
Amikacine

Furosemide
Bumetanide



Wat is Gitelman en Bartter syndroom?



• Gitelman syndroom

- Zoutverlies
- Kaliumverlies
- Magnesiumverlies (meestal)
- Calcium vasthouden
- Zuurverlies = alkalose

• Bartter syndroom

- Zoutverlies
- Kaliumverlies
- Magnesiumverlies (soms)
- Calciumverlies (calciumafzetting nier)
- Zuurverlies = alkalose

Wat is Gitelman en Bartter syndroom?

Veelvoorkomende klachten en symptomen:

- Moeheid, spierversmoeidheid, spierzwakte
- Krampen, doof gevoel, tintelingen, spierschokjes/trillingen
- Concentratiestoornissen, verwarring
- 'Zouthonger'

Wat is Gitelman en Bartter syndroom?

- 'Zouthonger'



Wat is Gitelman en Bartter syndroom?

Veelvoorkomende klachten en symptomen:

- Moeheid, spierversmoeidheid, spierzwakte
- Krampen, doof gevoel, tintelingen, spierschokjes/trillingen
- Concentratiestoornissen, verwarring
- 'Zouthonger'
- Toegenomen dorst, meer plassen, duizeligheid
- Obstipatie
- Gewrichtsklachten (met name bij laag magnesium)
- Doofheid (Bartter type 4)
- Bartter type 1,2,4 meestal op kinderleeftijd (in zwangerschap), Gitelman en Bartter type 3 meestal latere leeftijd (variabel)

Wat is Gitelman en Bartter syndroom?

Mogelijke complicaties:

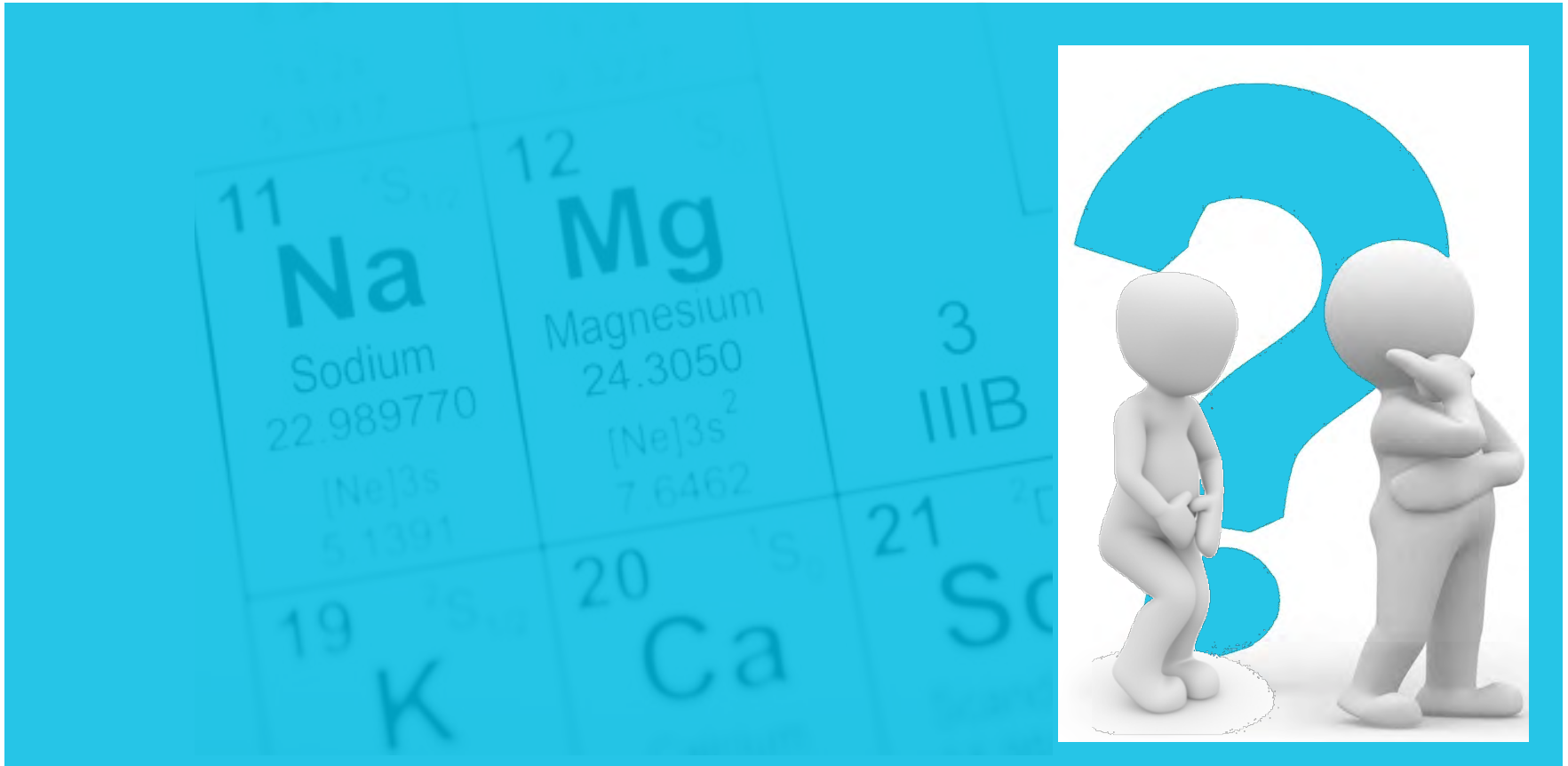
- Uitdroging
- Groeivertraging
- Hartritmestoornissen (hartstilstand - acute hartdood)
- Epileptische aanvallen
- Gewrichtsverkalking (bij laag magnesium)
- Chronische nierschade; alleen bij calciumafzetting nieren (Bartter type 1 en 2) of jarenlang extreem laag kalium

Wat is Gitelman en Bartter syndroom?

Prognose/toekomstperspectief:

- Chronische aandoening
- Levenslang
- Klachten wisselend in ernst gedurende het leven
- Geen dialyse/transplantatie nodig bij Gitelman syndroom, mogelijk wel bij Bartter type 1 en 2

Wat is Gitelman en Bartter syndroom?



Radboudumc

Hoe stellen we de diagnose?

Symptomen en labafwijkingen:

- Bartter type 1,2,4 vaak op kinderleeftijd duidelijk te veel vruchtwater, braken, niet willen eten/drinken, groeivertraging
- Gitelman en Bartter type 3 vaak moeilijker te herkennen
- Laag kalium in bloed (< 3.5 ; meestal < 3.0 mmol/l)
- Laag magnesium in bloed (< 0.70 mmol/l)
- Metabole alkalose (te weinig zuren in bloed; hoog bicarbonaat)
- Normale of lage bloeddruk (door zoutverlies)

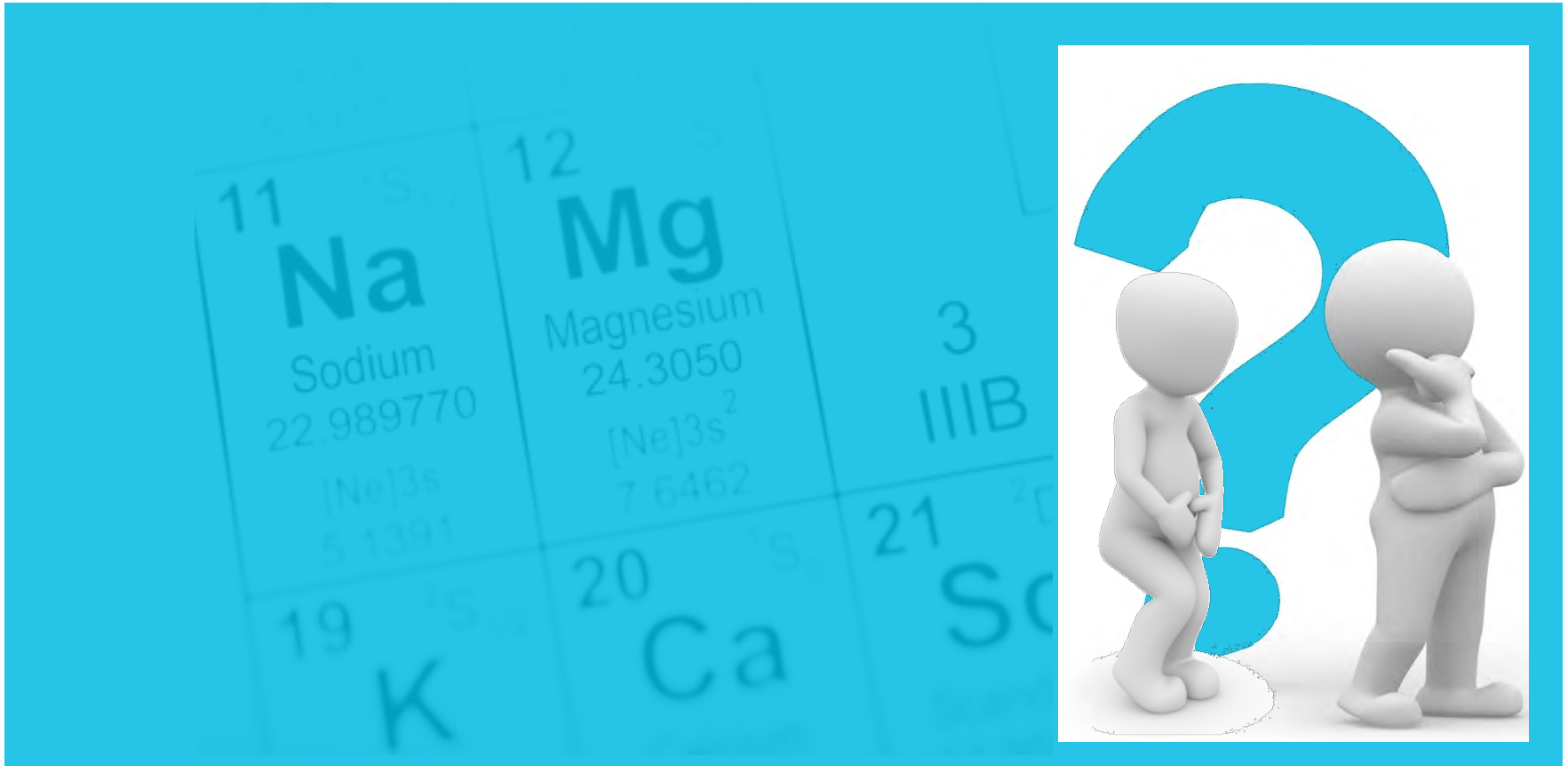
Hoe stellen we de diagnose?

Testen:

- Hydrochloorthiazide test (afwijkend bij Gitelman syndroom)
- Genetisch onderzoek (ter bevestiging en familie counseling)



Hoe stellen we de diagnose?



Radboudumc

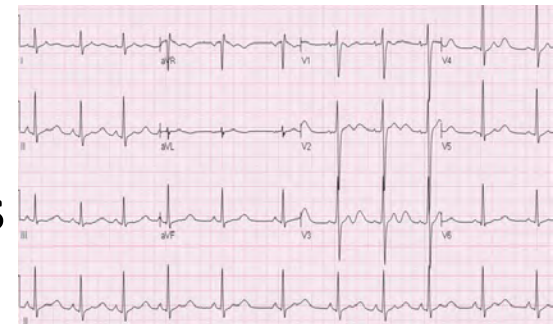
Wat is de behandeling?

Waarom behandelen?

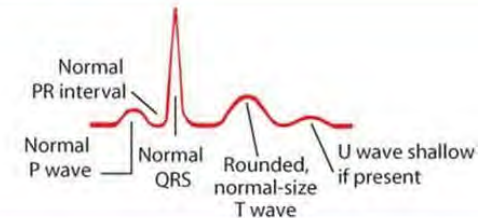
- Verminderen klachten en symptomen
- Voorkomen acute complicaties
- Voorkomen lange termijn complicaties
- Corrigeren afwijkende bloedwaarden

Onderliggende oorzaak (mutatie) kan niet verholpen worden

=> Gevolgen behandelen



Normokalemia



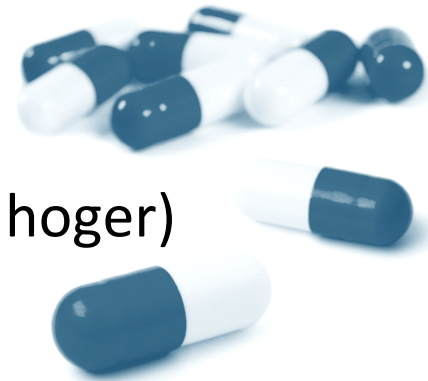
Hypokalemia



Wat is de behandeling?

Kaliumtekort herstellen (kalium > 3.0 mmol/l, liefst hoger)

- **Kaliuminname verhogen**
 - Via dieet (alleen onvoldoende)
 - SlowK tabletten, Kaliumchloride drank
bijwerking: maagklachten, vieze smaak
eigen bijdrage slowK



Wat is de behandeling?



Kaliumtekort herstellen (kalium > 3.0 mmol/l, liefst hoger)

- **Kaliuminname verhogen**
- **Kaliumuitscheiding verminderen** (met medicatie)
 - NSAIDs (indomethacine, celecoxib, etc)
bijwerking: maagontsteking, maagzweer, maagbloeding, nierschade!
 - Kaliumsparende plasmiddelen (amiloride, triamteren, spironolacton, eplerenon)
bijwerking: (nog) lage(re) bloeddruk, borstgroei
 - ACE remmers (lisinopril, enalapril, etc) en ARBs (losartan, irbesartan, etc)
bijwerking: (nog) lage(re) bloeddruk, nierschade

Wat is de behandeling?

Kaliumtekort herstellen (kalium > 3.0 mmol/l, liefst hoger)

- Kaliuminname verhogen
- Kaliumuitscheiding verminderen (met medicatie)

Magnesiumtekort herstellen (magnesium > 0.60 mmol/l ??)



Wat is de behandeling?

Kaliumtekort herstellen (kalium > 3.0 mmol/l, liefst hoger)

- Kaliuminname verhogen
- Kaliumuitscheiding verminderen (met medicatie)

Magnesiumtekort herstellen (magnesium > 0.60 mmol/l ??)

- Magnesiuminname verhogen
 - Via dieet (alleen onvoldoende)
 - Magnesiumdrank, tabletten, capsules
bijwerking: darmklachten, diarree
niet standaard vergoed
- Magnesiumuitscheiding verminderen
 - Amiloride ??



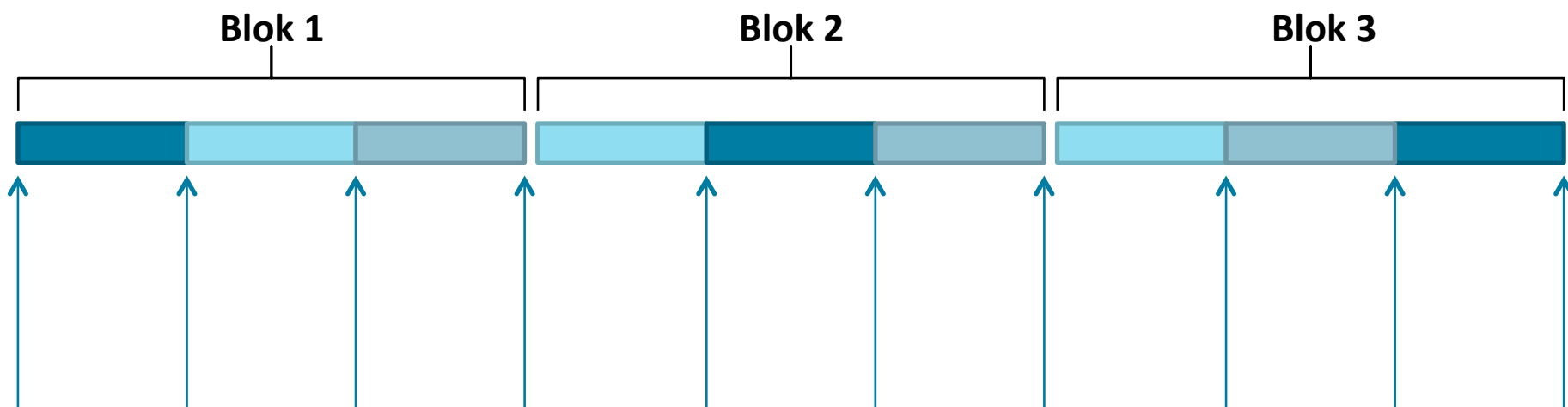
Innovatieve behandelingsstrategie: N=1 trial systematiek

Wat werkt het best bij deze individuele patiënt?

Magnesium A

Magnesium B

Magnesium C



- Vragenlijsten: patiënt-specifiek (PROMS) en generiek (SF36 QoL)
- Bloedonderzoek: o.a. serum magnesium

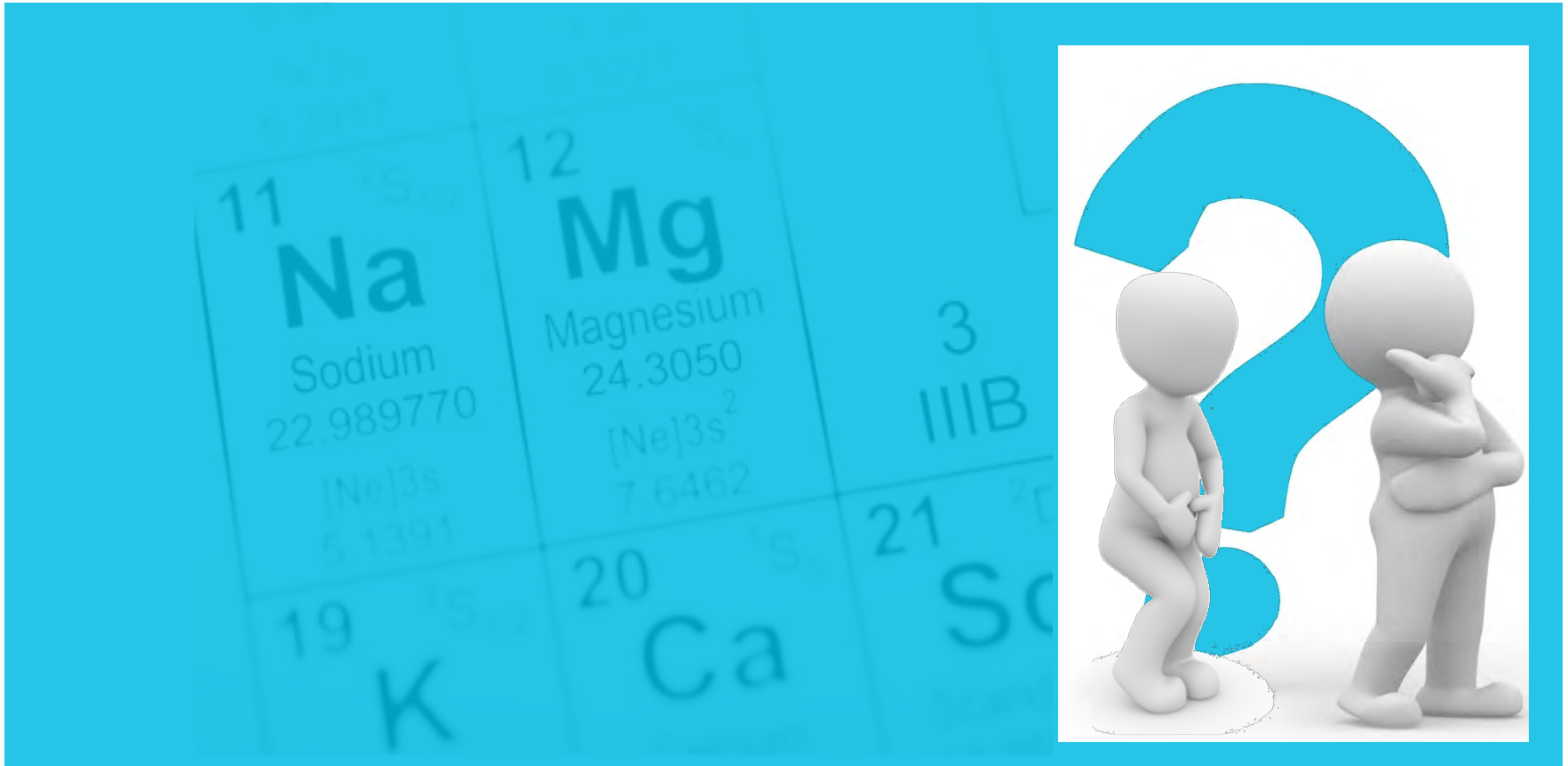
Tijd

Patiënt

N=1 trial

	Magnesium A	Magnesium B	Magnesium C
Patiënt-specifieke vragenlijst (0-10; 10 meeste klachten)			
Hevigheid spierpijn	9	5	7
Mate van vermoeidheid	9	7	8
Klachten Gitelman	9	6	7
Bijwerkingen	8	5	7
SF36 QoL vragenlijst (0-100%; 100 minste klachten)			
Fysiek functioneren	30	65	55
Sociaal functioneren	25	48	48
Pijn	12	67	22
Serum Mg (0.70-1.10)	0.60	0.60	0.69

Wat is de behandeling?



Radboudumc

Voeding?

Zout:

(Keuken)zout = Ongezonder....



**Par op
voor burgerzout!**

6 gram zout per dag is de maximale
aanbevolen hoeveelheid

Voeding?

Zout:

(Keuken)zout = Natriumchloride = NaCl



NaCl



KCl

Voeding?

Kalium:

- **Fruit:** Banaan, aardbei, sinaasappel, tomaat, vijgen; **vruchtensappen** (jus d'orange, tomatensap etc)
- **Groenten:** Sperziebonen, soya bonen, rode bonen, linzen, spinazie, champignons, artisjok
- **Aardappelen:** gebakken, chips
- **Noten:** Pinda, hazelnoot
- **Chocolade**
- **Koffie**
- **Melk**



Voeding?

Magnesium:

- **Groenten:** Artisjok, rode bonen, spinazie, linzen, spruiten groene groenten
- **Noten:** amandelen, pinda, cashew, hazelnoot, hazelnootpasta, pindakaas; gezouten noten
- **(Ontbijt)granen:** brood, pasta, ontbijtgranen/cornflakes
- **Fruit:** vijgen, gedroogde abrikoos, dadels
- **Chocolade** (puur)
- **Koffie**
- **Melk**



Voeding?

Kalium én Magnesium:

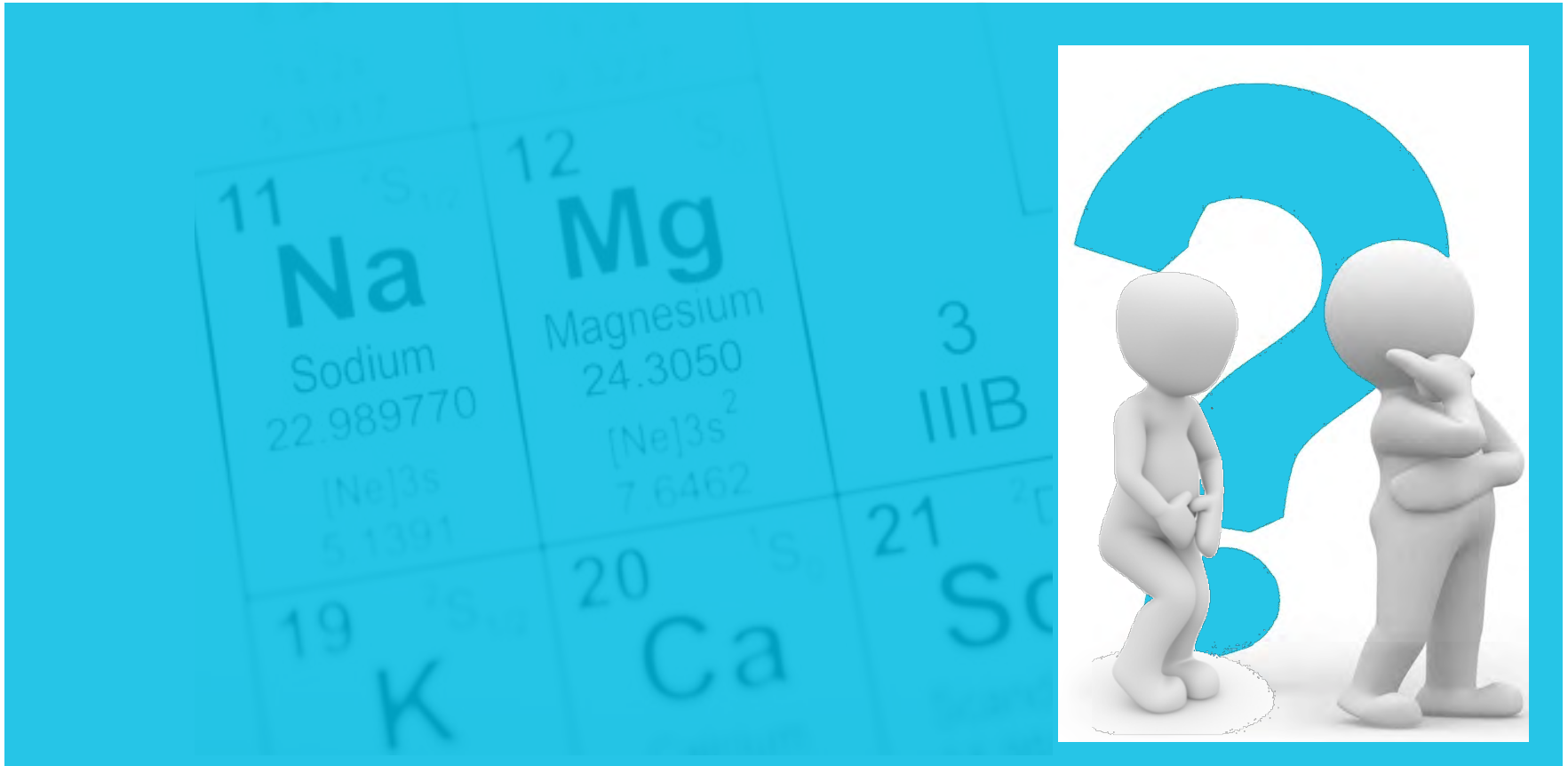


Voeding?

Wat niet:

- **Glycyrrhizine** (zoethoutwortelextract) geeft risico op hypokaliëmie
Drop en dropwater, kruidentheesoorten als zoethoutthee en sterrenmix, likeuren als pastis en sambuca, alles met specifieke dropsmaak
- **Grote hoeveelheden frisdrank en alcohol**
- **Laxantia** (diarree; geeft kalium en magnesiumverlies)

Voeding?



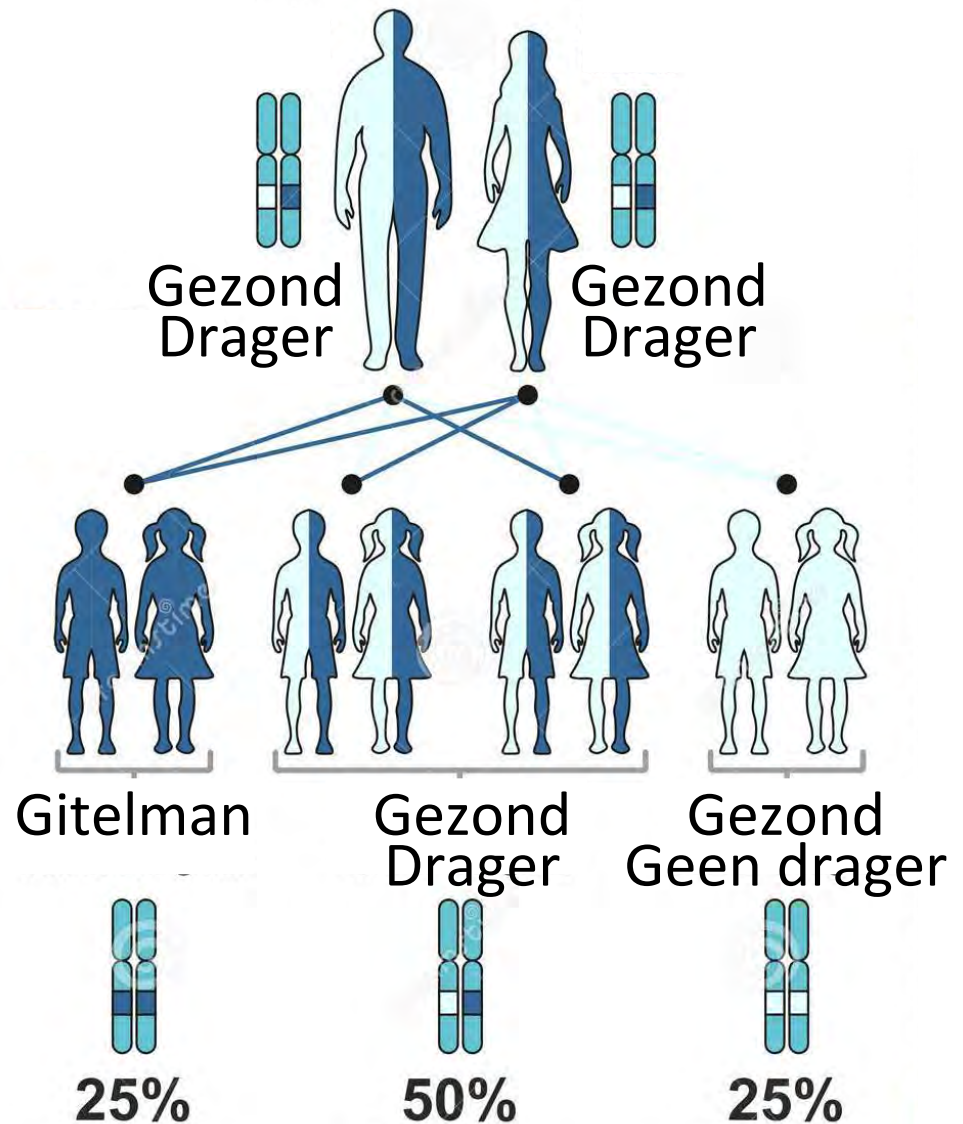
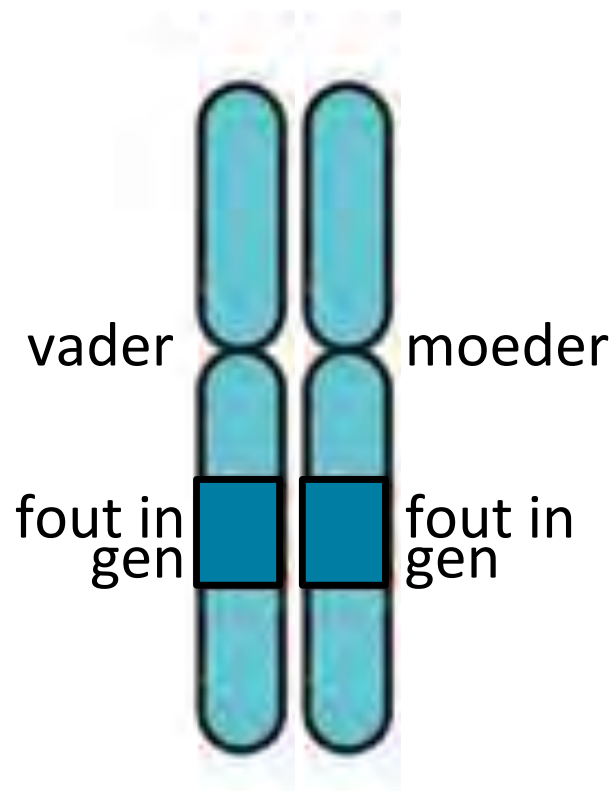
Radboudumc

Kinderwens

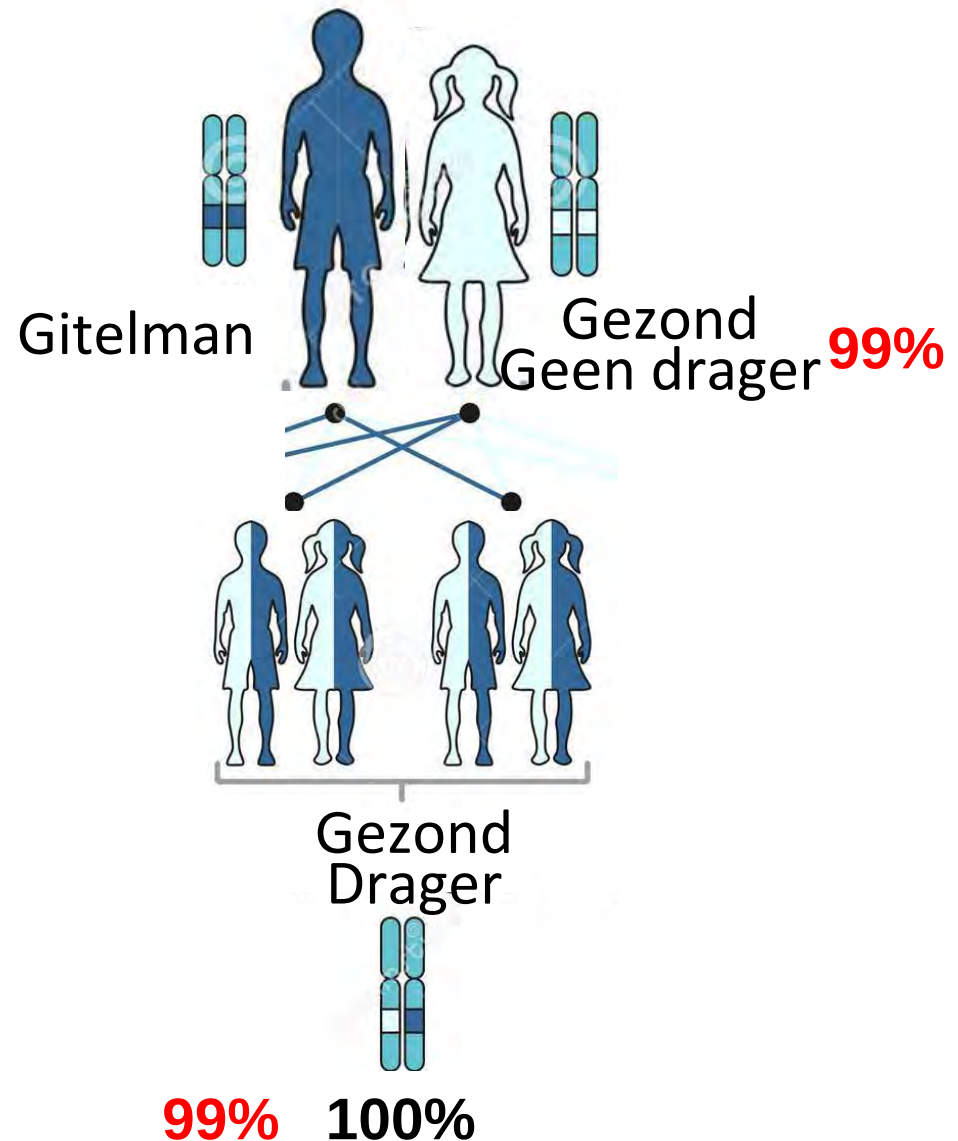
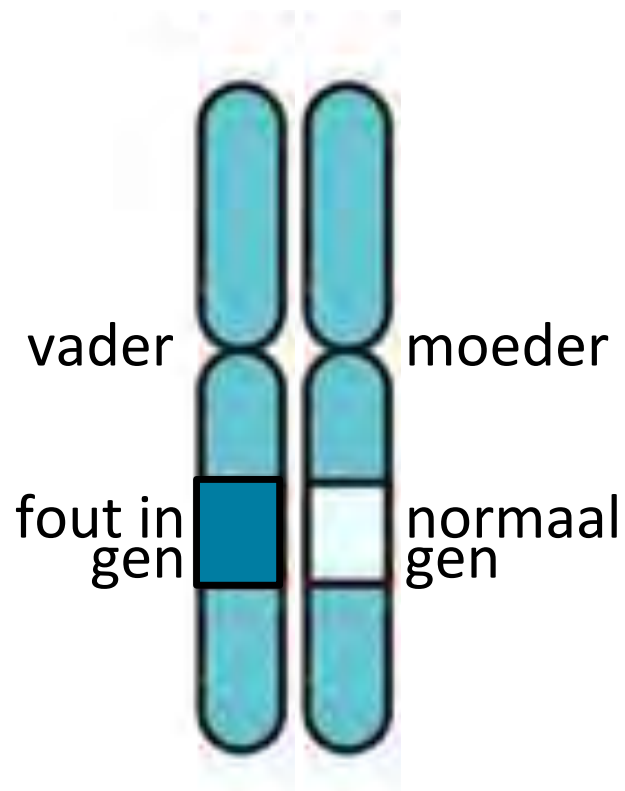
- Erfelijkheid
- Zwangerschap en Gitelman/Bartter



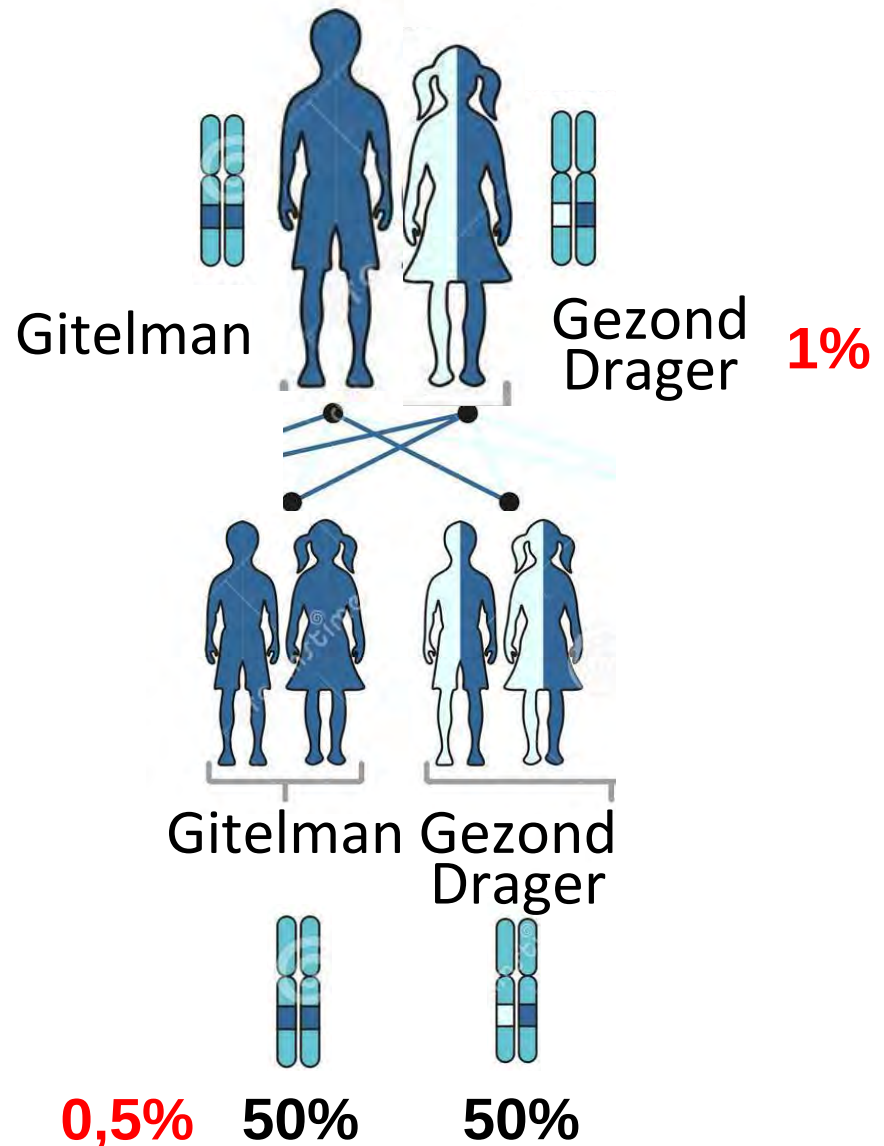
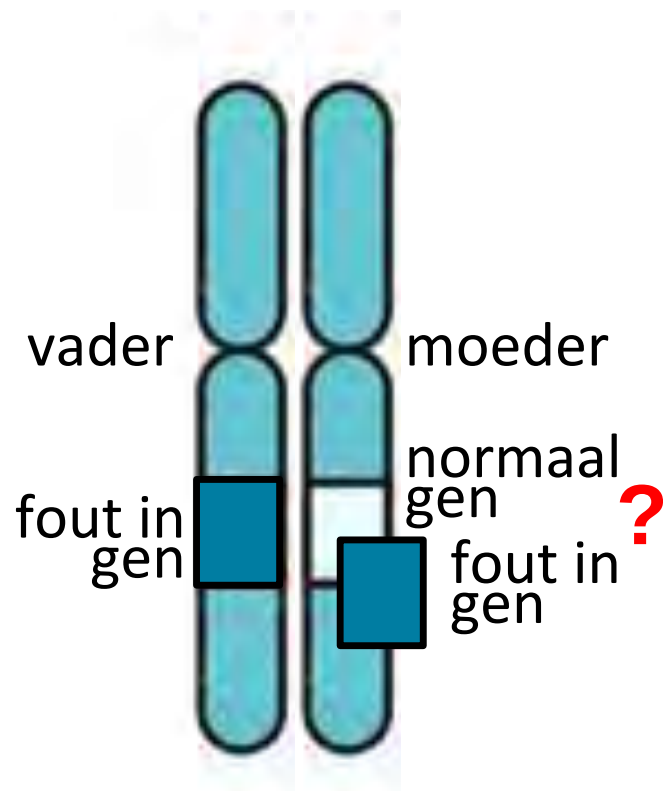
Erfelijkheid



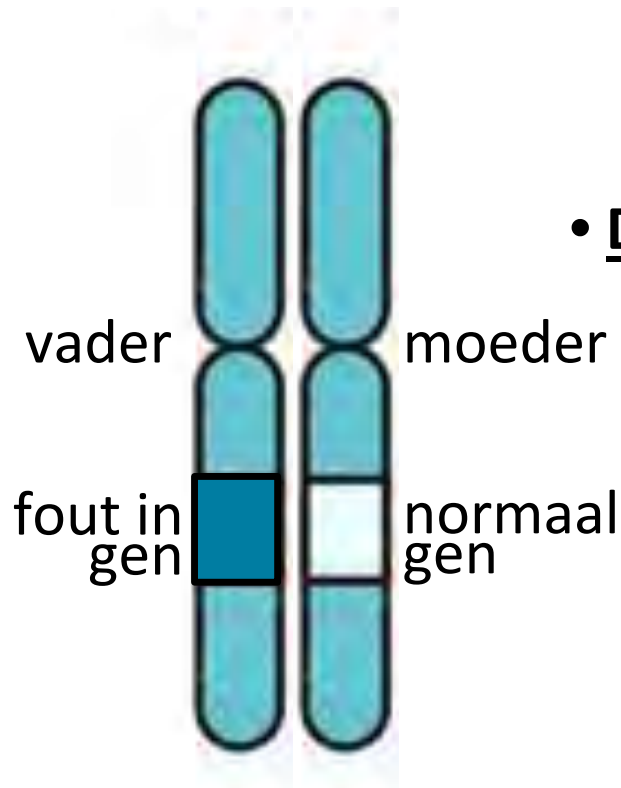
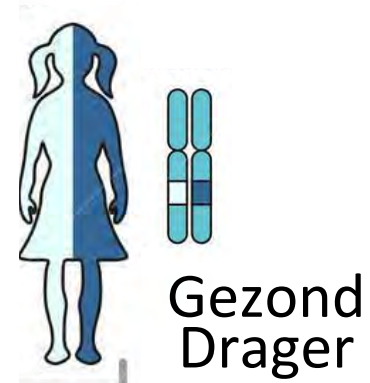
Erfelijkheid



Erfelijkheid



Erfelijkheid



- **Dragers “Gitelman”:**

- Gemiddeld iets lagere bloeddruk
- Minder snel hoge bloeddruk (60% lagere kans)
- Soms toch beeld van Gitelman syndroom
 - > er is waarschijnlijk een 2^e fout die we (nog) niet kunnen vinden

Kinderwens

- **Erfelijkheid:**

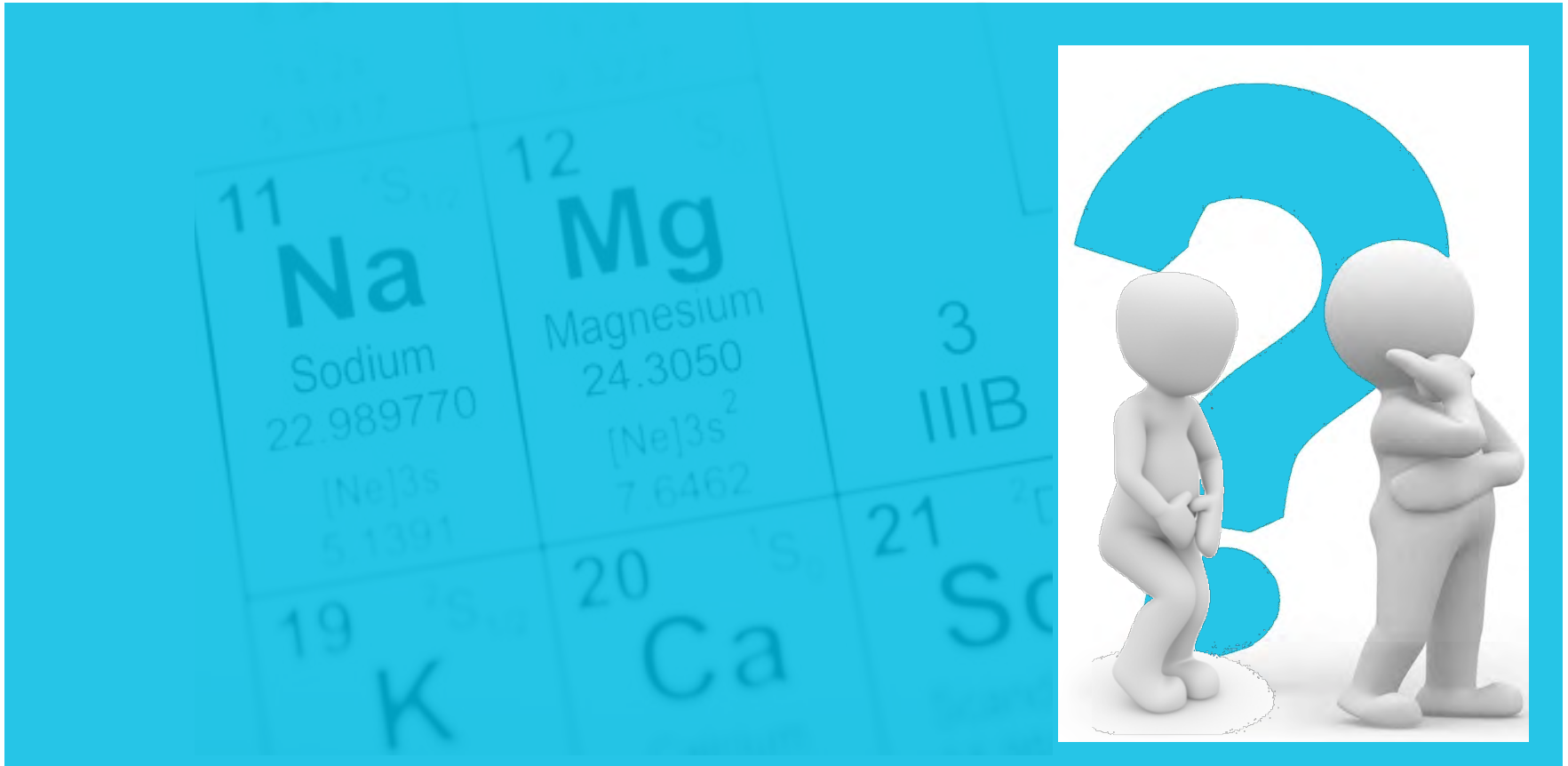
Als één van de ouders ziekte heeft, kans $\pm 0,5\%$ dat kind ziekte ook zal hebben

Behalve als u vandaag uw partner treft....

- **Preconceptueel onderzoek:** kijken of partner drager is



Kinderwens: *Erfelijkheid*



Radboudumc

Kinderwens

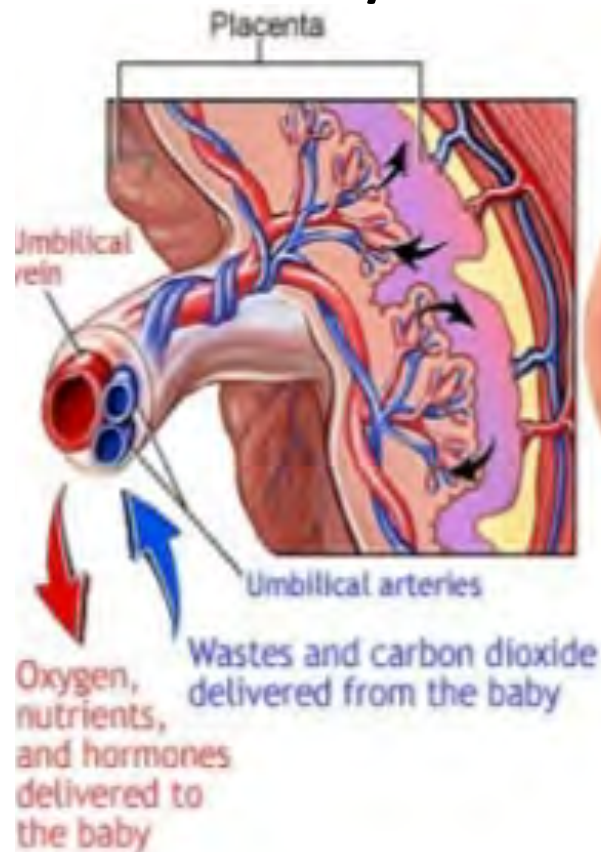
- **Zwangerschap bij patiënte met Gitelman/Bartter:**
 - Geen effect op vruchtbaarheid bekend
 - Meestal gaat zwangerschap goed
- In zwangerschap gaat kalium (en magnesium) behoefte bij moeder omhoog
=> meestal meer medicijnen nodig
- ! Sommige medicijnen kunnen niet worden doorgebruikt in zwangerschap !



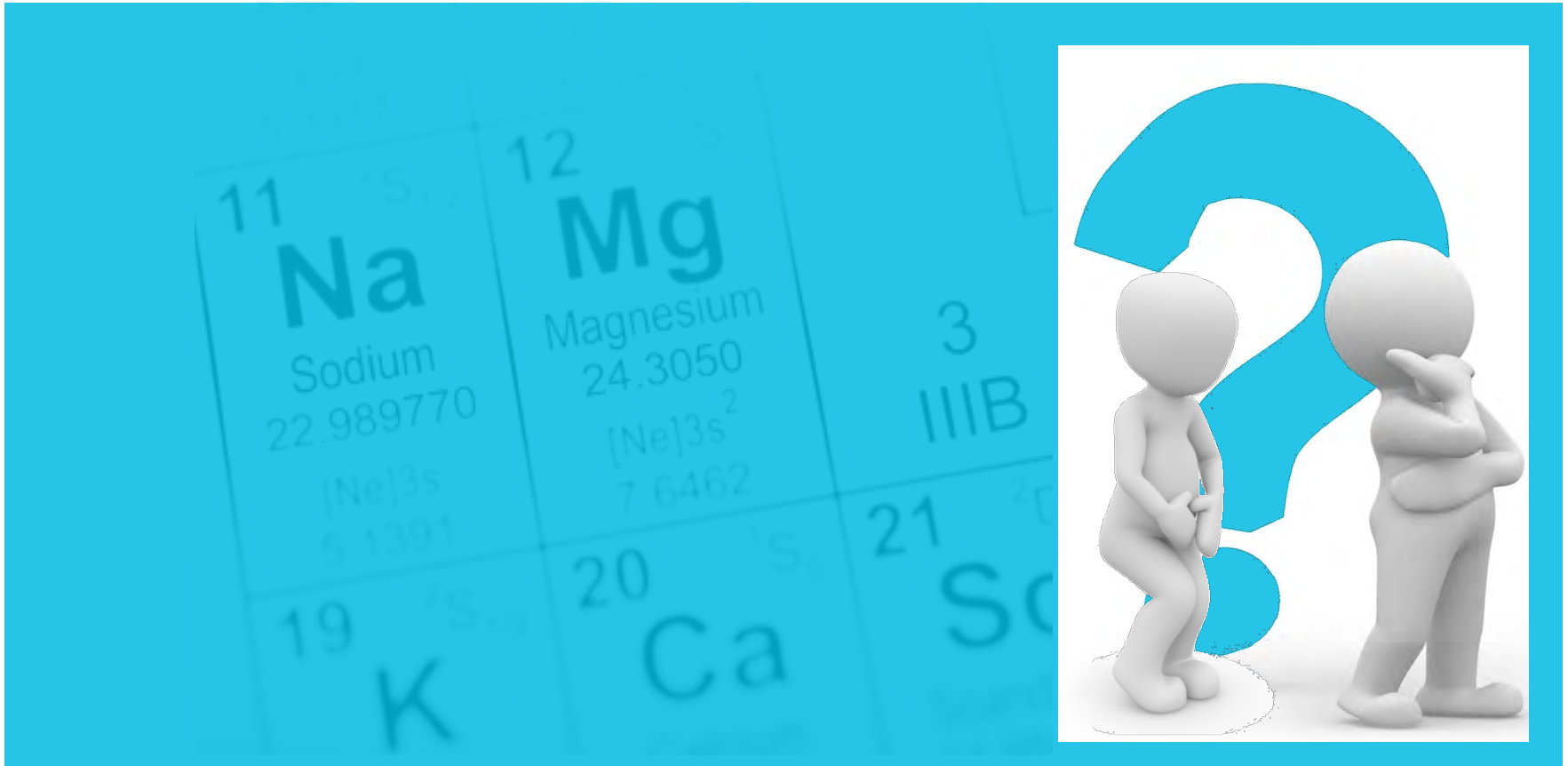
Kinderwens

- **Zwangerschap bij patiënte met Gitelman/Bartter:**

- placenta onttrekt oa kalium en magnesium
- pas bij ernstig tekort bij moeder, effect op kind
- wat is veilige range ?
 $K > 2,5$ en $Mg > 0,5$??
- rondom bevalling strengere controle



Kinderwens: *Zwangerschap*



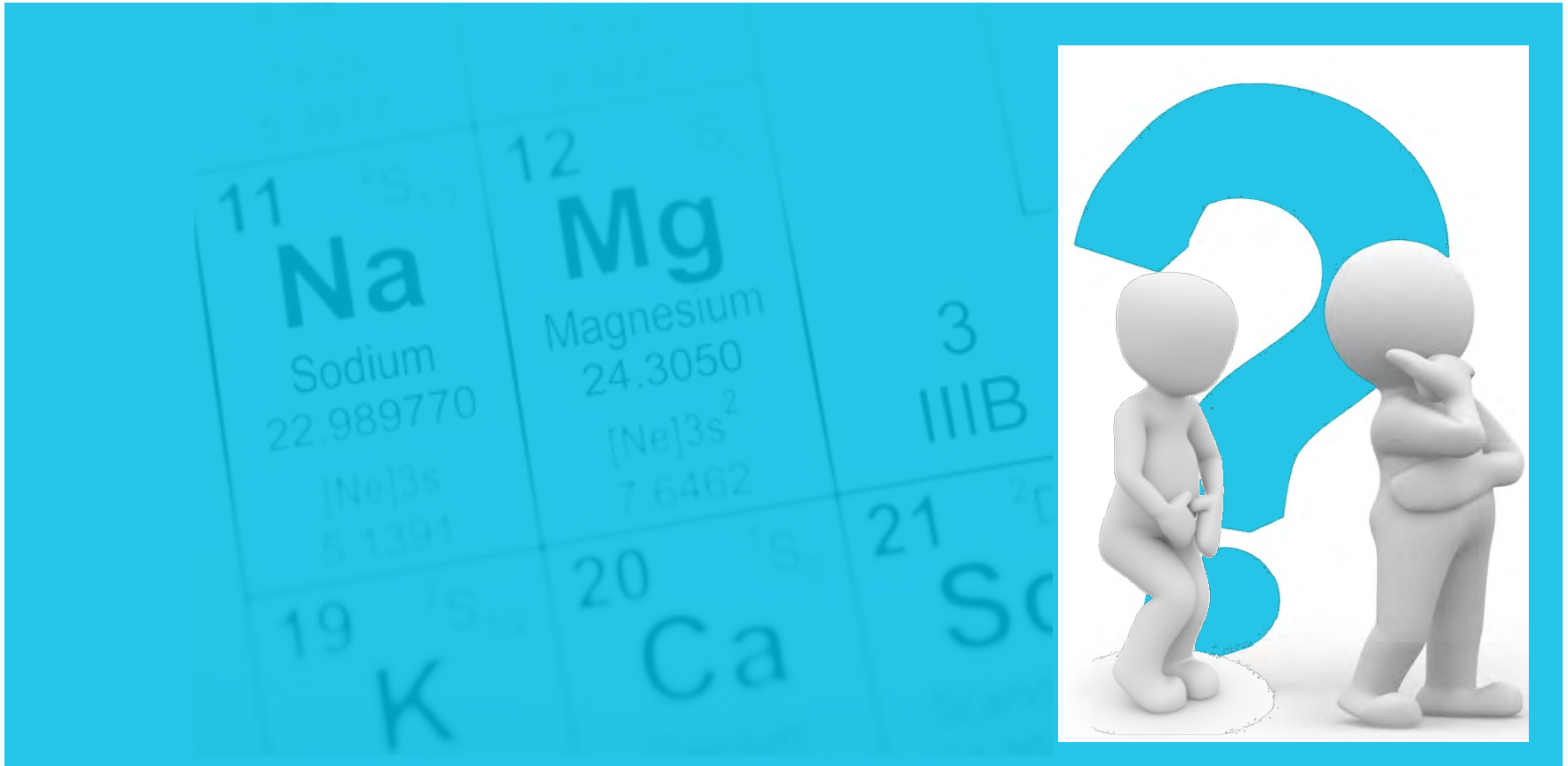
Radboudumc

Narcose en Operatie

- **Geen onderzoek naar gedaan**
- **Veronderstelde risico's/complicaties:**
 - Hartritmestoornissen
 - Tekort kalium/magnesium kan spierverslapping verlengen
- **Geen definitief bewijs welke kalium- en magnesiumwaarden “veilig” zijn**
- **Logische aanpak** (gebaseerd op Engelse richtlijn):
 - ECG maken voor de ingreep
 - kalium en magnesium prikken voor én na de ingreep
 - $K > 3.0$ en $Mg > 0.5$
 - $K > 3.3$ als $Mg < 0.5$
 - Advies door eigen nefroloog



Narcose en Operatie



Radboudumc

Initiatieven

- Kennisgroep NVN
- Vergoeding slowK, magnesium
- Alarmkaartje met beknopte ziekte-informatie
- Niertube.nl

Informatie voor patiënten

Informatie voor medici

Patiënt community



- European Rare Kidney Disease Network (ERKNet)

ERKNet

The European Rare Kidney Disease Reference Network





Nierpatiënten Vereniging Nederland

**NVN Themadag Specifieke Diagnoses
Nieuwegein
30 september 2017**

Gitelman en Bartter syndroom

Tom Nijenhuis
Internist-Nefroloog
Radboudumc, Nijmegen

Niertube.nl
secretariaat.nier@radboudumc.nl

Radboudumc