

doelmatig gebruik van personele en materiële middelen is het noodzakelijk het laboratoriumonderzoek van de prenatale diagnostiek te centraliseren. In ons land zijn de academische centra in Groningen, Amsterdam en Rotterdam aangewezen voor deze taak en het verheugt ons dat ook collega Kloosterman e.a. een dergelijke centralisatie steunen.

De vraag is echter in hoeverre ook centralisatie van de vroege amniocentese noodzakelijk is en Kloosterman e.a. pleiten voor regionalisatie hiervan, omdat dit een betere mogelijkheid zou bieden de huisartsen, vroedvrouwen en specialisten in een bepaalde regio te motiveren, waardoor hun inziens het opkomstpercentage voor prenatale diagnostiek zou kunnen stijgen.

Alhoewel wij niet ontkennen dat deskundigen in het algemeen meer gemotiveerd zijn bepaalde onderzoeken onder de aandacht van hun patiënten te brengen indien zij de desbetreffende onderzoeken zelf kunnen uitvoeren, menen wij dat er op dit ogenblik geen goede argumenten zijn welke de conclusie van de vraagstellers rechtvaardigen. De gegevens vermeld in ons artikel over het opkomstpercentage en de opkomstpercentages in kleinere, niet door Kloosterman e.a. genoemde steden, tonen aan dat er verschillende regio's zijn waar wel faciliteiten voor de vroege vruchtwaterpunctie zijn terwijl het opkomstpercentage voor prenatale diagnostiek toch gering is en omgekeerd. Wij menen, en dat wordt gestaafd door een binnenkort te publiceren onderzoek onder 38-jarige zwangeren in Rotterdam, dat de belangrijkste oorzaken dat zwangeren met een verhoogd genetisch risico geen vruchtwateronderzoek ondergaan, zijn: onvoldoende kennis van de mogelijkheden bij de zwangeren en bij artsen en vroedvrouwen, geruststelling door degene die bij de prenatale zorg betrokken is, overschatting van de risico's van de ingreep, en religieuze of ethische bezwaren tegen een eventuele afbreking van de zwangerschap. Het ontbreken van lokale faciliteiten voor de vruchtwaterpunctie speelt geen rol.

Het hoge opkomstpercentage dat in Arnhem wordt bereikt (60%) schrijven wij toe aan goede voorlichting en duidelijke motivatie van de desbetreffende vrouwenarts en aan goed samenspel tussen hem en de andere artsen en vroedvrouwen die bij de prenatale zorg in deze regio zijn betrokken. Wegens de bijzondere situatie dat in het academisch centrum te Nijmegen prenatale diagnostiek met als eventuele consequentie afbreking van de zwangerschap op religieuze/ethische gronden wordt afgewezen, zullen bovendien zwangeren met een verhoogd risico uit deze stad naar Arnhem worden verwezen voor een vruchtwaterpunctie.

Uit dit voorbeeld van een hoog opkomstpercentage kunnen naar onze mening geen algemene conclusies worden getrokken voor het beleid ten aanzien van vroege amniocentese. Kloosterman e.a. pleiten voor regionalisatie, die echter in ons land reeds (meer dan) verwezenlijkt is. In het afgelopen jaar werden in ten minste 10 centra vruchtwaterpuncties verricht, namelijk in de academische centra te Rotterdam (meer dan 1000), aan de G.U. en V.U. te Amsterdam en in Groningen (honderden), in Leiden, Utrecht en Maastricht (tientallen tot meer dan honderd) en ook in Arnhem en incidenteel in Den Haag, Zwolle en een enkele andere plaats. Ondanks deze, naar onze mening te grote spreiding was het landelijk opkomstpercentage slechts 21.

Spreiding en faciliteiten voor vroege amniocentese over te veel ziekenhuizen heeft het nadeel van te geringe ervaring en communicatieproblemen met het laboratorium waar de vruchtwatercellen worden geanalyseerd. Uit de ervaring van de collegae Jahoda en Sachs in Rotterdam blijkt dat

zelfs op een totaal van ruim 6000 prenatale diagnosen het risico op abortus als gevolg van de vruchtwaterpunctie nog verder afnam en de kans op een snelle en betrouwbare uitslag nog toenam gedurende de laatste 1000 onderzoekingen. Tenslotte hebben noch onze collega's in Amsterdam, noch wijzelf ooit klachten van echtparen gehoord dat ze zo'n lange reis moesten maken om prenataal onderzoek te kunnen ondergaan. In ons kleine land behoeft men hoogstens 2 uur te reizen, en dat heeft iedereen er voor over als het gaat om zo'n belangrijke zaak als het voorkómen van de geboorte van een gehandicapt kind.

Wij hopen dat in de toekomst dit opkomstpercentage zal verbeteren door een betere opleiding in de klinische genetica van artsen en vroedvrouwen, meer kennis en bewustwording van eventuele risico's bij aanstaande ouders en een grotere bereidheid tot verwijzing naar centra voor prenatale diagnostiek.

Rotterdam, januari 1983

H. GALJAARD

### *Dyskinesia tarda*

Roos komt in zijn overzicht over tardieve dyskinesie tot o.i. aanvechtbare adviezen voor de keuze van medicatie.<sup>1</sup> Zijn voorkeur voor thioridazine (Melleril) is weinig onderbouwd. Als motivatie wordt aangevoerd dat thioridazine weinig neurologische bijwerkingen veroorzaakt. Hij verwijst daarbij naar één onderzoek uit 1961, een welhaast archaisch tijdperk wat betreft onze kennis over neuroleptica. Indien goed gecontroleerd dubbelblind onderzoek als uitgangspunt wordt genomen, komt men tot de conclusie dat thioridazine als antipsychoticum gebruikt, in dezelfde mate extrapiramidale reacties veroorzaakt als krachtig werkzame neuroleptica.<sup>2-7</sup> Bovendien stelt Roos in zijn artikel dat geen onderzoeken bekend zijn die een lagere frequentie van dyskinesia tarda bij thioridazine aantonen. Dat is een belangrijke opmerking maar in strijd met de rest van zijn betoog. Men zou daaruit toch moeten concluderen, tot voorzichtigheid in het aanrijzen van thioridazine.

Roos geeft terecht aan dat de combinatie van neuroleptica met anticholinergica de kans op tardieve dyskinesie verhoogt. Het feit dat clozapine en thioridazine tot de neuroleptica behoren met een sterke anticholinerge werking wordt over het hoofd gezien en is in strijd met zijn voorkeur voor deze middelen.

Kortgeleden is beschreven dat DT veroorzaakt zou kunnen worden door chronisch te hoog doseren met het neurolepticum.<sup>8</sup> Neuroleptica dient men zo laag mogelijk te doseren maar natuurlijk met een adequaat antipsychotisch effect. Voor de ene patiënt kan dit met hetzelfde middel een zeer lage dosis betekenen, voor de andere een zeer hoge. Het optreden van extrapiramidale verschijnselen is bijna altijd een teken van overdosering en men zou dan niet onmiddellijk naar anti-parkinsonmiddelen moeten grijpen, maar de dosis van het neurolepticum verlagen.<sup>2, 8-12</sup>

Roos schrijft dat het onderzoek nu gericht dient te worden op specifieke dopaminereceptorblokkerende stoffen. Welnu, dergelijke stoffen zijn in de kliniek in gebruik als neurolepticum (haloperidol, pimozide, fluspirileen, penfluridol en sinds kort broomperidol), sommige al meer dan twintig jaar. De nieuwste literatuur wijst duidelijk in de richting van het bestaan van slechts één dopaminereceptor, waaraan alle farmacologische, fysiologische en klinische effecten van neuroleptica gekoppeld zijn: de DA-2-receptor.<sup>13-15</sup>

De door Roos aangehaalde clozapine, is een in Nederland

uit de handel teruggetrokken preparaat. Clozapine als voorkeurantipsychoticum wijzen wij sterk van de hand. Er is niet één neurolepticum dat in zo'n korte tijd zo'n waslijst van negatieve effecten heeft weten te verzamelen als clozapine.

Wat wel eens uit het oog wordt verloren, is dat neuroleptica een onvervangbare plaats hebben verworven bij de behandeling van psychische stoornissen. De kern van ons betoog legt de nadruk op de noodzaak tot het zorgvuldig en zinvol omgaan met alle neuroleptica.

#### LITERATUUR

- 1 Roos RAC. Dyskinesia tarda. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126:2153-7.
- 2 Ayd FJ. Haloperidol: twenty years clinical experience. *J Clin Psychiatry* 1978; 39:807-14.
- 3 Cowley IM, Glen RS. Double-blind study of thioridazine and haloperidol in geriatric patients with a psychosis associated with organic brain syndrome. *J Clin Psychiatry* 1979; 40:411-9.
- 4 Gonier T, Schiele BC, Vestre ND. A comparison of haloperidol and thioridazine HCl in chronic treatment-resistant schizophrenics. *Behavioral Neuropsychiatry* 1970; 2:47-54.
- 5 Rosen HJ. Double-blind comparison of haloperidol and thioridazine in geriatric outpatients. *J Clin Psychiatry* 1979; 40:17-20.
- 6 Vaisanen K, Viukari M, Rimon R, Raisanen P. Haloperidol, thioridazine and placebo in mentally subnormal patients-serum levels and clinical effects. *Acta Psychiatr Scand* 1981; 63:262-71.
- 7 Crowley TJ, Hydingen-MacDonald M. Motility, parkinsonism, and prolactin with thiothixene and thioridazine. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:668-75.
- 8 Niemegeers CJE, Leysen JE. The pharmacological and biochemical basis of neuroleptic treatment in schizophrenia. *Pharm Weekbl (Sci)* 1982; 4:71-8.
- 9 American Psychiatric Association. Tardive dyskinesia. Task Force Report nr. 18, 1980.
- 10 Hoes MAJM, Sangster B. Antiparkinsonmiddelen bij de behandeling met neuroleptica. *Geneesmiddelenbulletin* 1981; 15:59-62.
- 11 Klett CJ, Caffey E. Evaluating the long-term need for antiparkinson drugs by chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26:374-9.
- 12 Orlov P, Kasparian G, DiMascio A, et al. Withdrawal of antiparkinson drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 25:410-2.
- 13 Leysen JE. Review on neuroleptic receptors: specificity and multiplicity of in vitro binding related to pharmacological activity. In: Usdin E, Dahl S, Gram L, Lingsaerde O, eds. *Clinical pharmacology in psychiatry: neuroleptic and antidepressant research*. Hampshire: The Macmillan Press, 1981: 35-62.
- 14 Seeman P. Brain dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 1980; 32:229-313.
- 15 Snyder SH. Dopamine receptors, neuroleptics, and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1981; 138:460-4.

Amsterdam,  
Goirle, januari 1983

J.A. SWINKELS  
P.S. VAN WIELINK

Een onderzoek uit een „archaisch” tijdperk<sup>1</sup> betekent niet dat het op klinische gronden achterhaald is; de geringe theoretische kennis van neuroleptica 20 jaar geleden kan geen argument tegen een onderzoek naar neurologische bijwerkingen zijn. Er zijn uiteraard meer onderzoeken, waaruit blijkt dat thioridazine minder neurologische bijwerkingen geeft dan andere neuroleptica.<sup>2-8</sup> Ook het veel genoemde rapport van de American Psychiatric Association geeft aan, dat sommige effectieve antipsychotica (thioridazine, clozapine en sulpiride) relatief minder acute extrapyramidale effecten geven.<sup>3</sup> In één van de geciteerde studies<sup>8</sup> komen de auteurs tot een meer genuanceerde conclusie dan Swinkels en Van Wielink weergeven. Zij zeggen dat, hoewel geen statistische significanties bereikt konden worden, er een trend bestond dat de patiënten die haloperidol gebruikten meer neurologische bijwerkingen toonden en vaker anticholinergica moesten gebruiken, dan de met thioridazine behandelde. Uit dit onderzoek volgt dus niet dat extrapyramidale reacties in dezelfde mate door beide stoffen veroorzaakt worden. Alle onderzoek hier uitvoerig bespreken zou te ver voeren.

Als aanvulling op mijn opmerking dat er geen onderzoeken bekend zijn, die een lagere frequentie van dyskinesia tarda aangeven bij thioridazinegebruik, kan ik overigens nog vermelden dat er wel een negatieve correlatie tussen de intensiteit van tardieve dyskinesie en thioridazinegebruik gemeld is.<sup>9-12</sup>

Swinkels en Van Wielink ontraden het gebruik van neuroleptica met anticholinerge werking (thioridazine en clozapine). Het verschil in anticholinerge werking van een aantal neuroleptica blijkt niet in klinische symptomen tot uiting te komen.<sup>13</sup> Daarnaast is er nog een aanzienlijk verschil in anticholinerge werking van neuroleptica en anticholinergica. T.o.v. haloperidol is dit voor thioridazine en trihexyfenidyl respectievelijk een factor 320 en 80.000.<sup>3</sup> De combinatie van anticholinergica met neuroleptica zou de kans op tardieve dyskinesie verhogen en wordt daarom ontraden.<sup>4</sup> In een overzicht uit 1982<sup>14</sup> werd echter geen relatie gevonden tussen het voorkomen van dyskinesia tarda en anamnestic gebruik van anti-parkinsonmiddelen, wat als argument tegen de hypothese van Klawans zou kunnen gelden.

Swinkels en Van Wielink herleiden alle farmacologische, fysiologische en klinische effecten van neuroleptica tot één dopamine-receptor, terwijl zij tevens zeggen dat extrapyramidale verschijnselen bijna altijd een teken zijn van overdosering en dat men ter behandeling daarvan de dosis moet verlagen. Deze bewering leidt tot tegenstrijdigheid: in uiterste consequentie zouden alle psychotici choreatische bewegingen moeten hebben en zouden ook alle choreapatiënten psychotisch moeten zijn. De praktijk logenstraft dit. Bovendien is het gelijktijdig vóórkomen van dyskinesieën en parkinsonisme niet met één receptorsysteem te verklaren.<sup>16</sup> Ook wordt hierbij voorbijgegaan aan de uitgebreide literatuur over het verschil in effect van neuroleptica op het nigrostriatale en het mesolimbische dopaminergesysteem.<sup>17 18</sup>

De argumentatie om clozapine van de hand te wijzen is uiterst summier. De reden waarom dit middel in sommige landen, waaronder Nederland, is teruggetrokken, is de daardoor veroorzaakte agranulocytose,<sup>20</sup> wat zeker door mij vermeld had kunnen worden. Recente onderzoeken tonen echter aan, dat deze bijwerking niet vaker voorkomt dan bij andere neuroleptica.<sup>21</sup> Tevens moet men oppassen voor een bekende cirkelredenering: sommige psychosen reageren op D<sub>2</sub>-receptor blokkerende stoffen en daarom berusten die psychosen alleen maar op een ontregeling van het D<sub>2</sub>-receptorsysteem.

Tenslotte doet het mij genoegen dat ook de brieveschrijvers de noodzaak bevestigen om zorgvuldig om te gaan met neuroleptica.

#### LITERATUUR

- 1 Cole JO, Clyde DJ. Extrapyramidal side effects and clinical response to the phenothiazines. *Rev Can Biol* 1961; 20:565-74.
- 2 Baldessarini RJ. Drugs and treatment of psychiatric disorders. In: Goodman-Gilman A, Gilman LS, Gilman A, eds. *The pharmacological basis of therapeutics VI*. New York: Macmillan, 1980: 407.
- 3 American Psychiatric Association. Tardive dyskinesia. Task Force Report nr. 18, 1980.
- 4 Klawans HL, Goetz CG, Perlik S. Tardive dyskinesia: review and update. *Am J Psychiatry* 1980; 137:900-8.
- 5 Vaisanen K, Rimon R, Raisanen P, et al. A controlled double-blind study of haloperidol versus thioridazine in the treatment of restless mentally subnormal patients. *Acta Psychiatr Belg* 1979; 79:673-85.
- 6 Polizas P, Engelhardt DM. Dyskinetic and neurological complications in children treated with psychotropic medication. *Am Col Neuropsychiatr* 1980; 193:9.
- 7 Branchey MH, Lee JH, Amin R, Limpson GM. High-low-potency neuroleptics in elderly psychiatric patients. *JAMA* 1978; 239:1860-2.

- <sup>8</sup> Gonier T, Schiele BC, Vestre ND. A comparison of haloperidol and thioridazine HCl in chronic treatment-resistant schizophrenics. *Behav Neuropsychiatr* 1970; 2:47-54.
- <sup>9</sup> Smith RC, Strizich M, Klass D. Drug history and tardive dyskinesia. *Am J Psychiatry* 1978; 135:1402-3.
- <sup>10</sup> Gerlach J. Tardive dyskinesia. Copenhagen, 1979. Thesis.
- <sup>11</sup> Blowers AJ. Epidemiology of tardive dyskinesia in the elderly. *Neuropharmacology* 1981; 20:1339-40.
- <sup>12</sup> Mukherjee S, Rosen AM, Cardenas C, et al. Tardive dyskinesia in psychiatric out-patients. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:466-9.
- <sup>13</sup> Lasky JJ, Klett CJ, Caffey Jr EM, Bennet JL. Drug treatment of schizophrenic patients. A comparative evaluation of chlorpromazine, chlorpromazine, fluphenazine, reserpine, thioridazine and trifluromazine. *Dis Nerv Syst* 1962; 23:698-706.
- <sup>14</sup> Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:473-81.
- <sup>15</sup> Jeste DV, Wyatt RJ. Therapeutic strategies against tardive dyskinesia. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:803-16.
- <sup>16</sup> Roos RAC. Dyskinesia tarda. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126:2153-7.
- <sup>17</sup> Borison RL, Fields JZ, Diamond BI. Site-specific blockade of dopamine receptors by neuroleptic agents in human brain. *Neuropharmacology* 1981; 20:1321-2.
- <sup>18</sup> Snyder SH. Neurotransmitters and CNS disease. *Schizophrenia*. *Lancet* 1982; ii:970-4.
- <sup>19</sup> Seeger TF, Thal L, Garduez EL. Behavioral and biochemical aspects of neuroleptic induced dopaminergic supersensitivity studies with chronic clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology (Berlin)* 1982; 76:182-7.
- <sup>20</sup> Indánpään-Heikkilä J, Alhava E, Olkinuora M, Paheja JP. Agranulocytosis during treatment with clozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 11:193-8.
- <sup>21</sup> Kirkegaard A, Hammershøj E, Østergaard P. Evaluation of side effects due to clozapine in long term treatment of psychosis. *Arzneimittelforsch* 1982; 32:465-8.

Leiden, januari 1983

R.A.C. Roos

### *Van chronische naar terminale nierinsufficiëntie: een onvermijdelijke sequentie?*

Het caput selectum van Donker<sup>1</sup> vat de fascinerende discussie die gaande is over de beïnvloedbare progressie van chronische nierinsufficiëntie, op een heldere en overzichtelijke manier samen. Maar het is op dit moment voorbarig om op grond van de beschikbare gegevens aanbevelingen te doen voor behandeling met een eiwitbeperkt dieet van patiënten in een vroeg stadium van nierinsufficiëntie. Het concept van vroege eiwit- en fosfaatbeperking is ontleend aan dierexperimentele gegevens en een nog zeer klein aantal klinische waarnemingen. Giordano ontken dat ook zelf het bestaan van „solid evidence” dat een eiwitbeperkt dieet de snelheid van nefrondestructie doet afnemen.<sup>2</sup> Hetzelfde geldt voor de groep van Maschio, die in een onderzoek (dat overigens niet voor de onderhavige vraagstelling prospectief werd opgezet) bij 25 patiënten tot bemoedigende conclusies komt.<sup>3</sup>

Eiwitbeperking tot 0,6 gram per kilogram lichaamsgewicht per dag bij iedere volwassene met een endogene creatinineklaring van minder dan 50 ml per minuut betekent voor een groot aantal mensen een zeer ingrijpende maatregel. De kwaliteit van het bestaan wordt erdoor gedurende jaren in een primaire levensbehoefte aangetast. Naar mijn mening mag van gezaghebbende zijde – en zo mag collega Donker toch worden betiteld – een in algemene termen gestelde therapeutische aanbeveling met dergelijke consequenties pas gegeven worden, wanneer deze op een stevige wetenschappelijke basis berust. En dat is hier (nog) niet het geval. Bovendien zal een dergelijk advies genuanceerd moeten zijn. Zo zal hierin bijvoorbeeld de noodzaak van correctie voor eiwitverlies (proteinurie) bij de vaststelling van de optimale hoeveelheid eiwit in het dieet tot uiting moeten komen.

### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Donker AJM. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127:20-6.
- <sup>2</sup> Giordano C. *Kidney Int* 1982; 22:401.
- <sup>3</sup> Maschio G, et al. *Kidney Int* 1982; 22:371.

Enschede, januari 1983

J.G.M. JORDANS

Hoewel ik in het caput selectum duidelijk heb vermeld dat prospectieve, aselecte onderzoeken naar de invloed van eiwitbeperking op de progressie van chronische nierinsufficiëntie bij de mens nog niet voorhanden zijn, ben ik van mening dat een aanbeveling mag worden gedaan voor vroegtijdige behandeling van chronische nierinsufficiëntie met een eiwitbeperkt dieet.

Bij de rat beïnvloedt eiwitbeperking onomstotelijk de progressie van een bestaande nierinsufficiëntie, om het even of deze een gevolg is van glomerulonephritis of van bijvoorbeeld 5/6 nefrectomie. Het tot nu toe verrichte onderzoek bij de mens wijst in een zelfde richting. Zelfs werd onlangs, op de 15e jaarlijkse bijeenkomst van de „American Society of Nephrology”, door Goldszén e.a. en Delano e.a. bij na-onderzoek van nierdonors, zoals bij de rat, een langzaam progressief syndroom van hypertensie, proteinurie en een afnemende GFR gesignaleerd! Bosch e.a. lieten daar bovendien zien, dat gezonde individuen tijdens een lage dagelijkse eiwitopneming een significant lagere GFR vertonen. (Deze voordrachten worden binnenkort gepubliceerd in *Kidney International*.) Tenslotte staan wij, medici, ondanks uitgebreide kennis over nieraandoeningen zoals glomerulonephritis, verder machteloos wanneer bij de patiënt met chronische nierinsufficiëntie de nierfunctie maar gestaag verslechtert.<sup>1</sup>

Vanzelfsprekend ben ik het met de schrijver van het recente „Editorial” in „*The Lancet*”,<sup>2</sup> en met collega Jordans eens, dat een steviger wetenschappelijke basis voor het, onder andere door mij, gegeven advies voor de patiënt met chronische nierinsufficiëntie wenselijk is. Prospectieve, aselecte onderzoeken geschieden thans dan ook in Italië, in Zweden, in Engeland en in Groningen. Anderzijds blijkt uit het onderzoek van Maschio e.a.,<sup>3</sup> dat een dagelijkse eiwitopneming van 0,6 gram per kg lichaamsgewicht de gemiddelde daling in de tijd van de reciproke serumcreatinine-concentratiewaarde met een factor 10 doet afnemen! Maschio en medewerkers schrijven dat „further studies along these lines are indicated before the conclusion can be reached that dietary management is a counteraction to the progression of chronic renal disease”, maar ook „that a moderate dietary restriction of protein (= 0,6 g/kg!) and phosphorus is an acceptable and effective regimen for delaying progression of functional deterioration in early renal failure”.

Of een vroegtijdige eiwitbeperking een aantasting is van een primaire levensbehoefte, is mijns inziens een interessant punt van discussie. De WHO geeft voor ontwikkelingslanden op, dat 0,6 gram eiwit per kg lichaamsgewicht voor gezonde volwassenen voldoende is.<sup>4</sup> Uitgegaan werd van de behoefte plus 2 maal de standaarddeviatie. Deze schatting aan eiwitbehoefte gaat alleen op, als aan de energiebehoefte is voldaan. Ook voor bedoeld eiwitbeperkt dieetvoorschrift geldt, dat een diëtiste, na voedingsanamnese en berekeningen van alle nutriënten, het voorschrift omzet in een *individueel* voedingsadvies. De „haalbaarheid” van het advies dient regelmatig met haar te worden besproken. Eventueel kan, na vergelijking met voorhanden zijnde referenties, substitutie van tekorten plaatsvinden.

Hoeveel voedingseiwit minimaal per dag noodzakelijk is bij een patiënt met chronische nierinsufficiëntie en een