Evaluatie van de nierfunctie bij ouderen via de iohexol dry blood spot methode

WILMSEN Jens, KU Leuven

Promotor: Prof. Dr. DEGRYSE Jean-Marie

MaNaMa-thesis Huisartsgeneeskunde

INHOUDSOPGAVE

ABSTRACT..... 2
INLEIDING..... 4
METHODE..... 5
I. Literatuuronderzoek..... 5
A. Onderzoeksvragen..... 5
B. Methode..... 5
II. Patiëntenselectie..... 6
III. Observationeel onderzoek..... 6
IV. Iohexol dry blood spot methode..... 6
V. Vragenlijst..... 8
RESULTATEN..... 8
I. Literatuuronderzoek..... 8
A. Zoekopdracht 1..... 8
B. Zoekopdracht 2..... 12
II. Observationeel onderzoek..... 13
III. Iohexol dry blood spot methode..... 14
IV. Vragenlijst..... 16
DISCUSSIE..... 17
CONCLUSIE..... 19
REFERENTIES..... 20
APPENDICES..... 21
I. Informed consent..... 21
II. Protocol..... 23
III. Vragenlijst..... 24
IV. Aanvraagformulier goedkeuring door ethische comité..... 25
V. Goedkeuring door ethische comité..... 26

ABSTRACT

Context: De productie van endogene markers van de nierfunctie, zoals creatinine, is anders bij ouderen. Toch gebeuren er steevast gestandaardiseerde metingen van deze markers om een schatting van de nierfunctie te maken. De MDRD- en CKD-EPI formule worden op dit moment het meest gebruikt maar zijn niet gevalideerd voor de oudere populatie. Het is van groot belang om chronische nierinsufficiëntie in deze doelgroep zo vroeg mogelijk te detecteren. Bestaande gouden standaarden om de exacte glomerulaire filtratiesnelheid te meten (inuline, Cr-EDTA) zijn duur en erg tijdrovend. Er is nood aan een eenvoudigere referentietest om de exacte nierfunctie te berekenen. Iohexol kan hierin een belangrijke rol spelen.

Onderzoeksvraag: Wijkt de exacte nierfunctie, gemeten via iohexol, significant af van de geschatte metingen via een op creatinine gebaseerde formule, met name bij oudere patiënten? Is de iohexol dry blood spot methode in de praktijk haalbaar en bovendien betrouwbaar om de exacte nierfunctie te bepalen?

Methode: In de eigen artsenpraktijk werden 65-plussers gerekruteerd voor een cross-sectioneel, observationeel onderzoek. Belangrijke parameters (bloeddruk, gewicht, lengte, handknijpkracht), bloed- en urinestalen werden verzameld. Deelnemers kregen een intraveneuze injectie met 5 cc iohexol, waarna nieuwe bloedstalen via vingerprik werden opgevangen op filterpapier. Dit gebeurde op vooraf bepaalde tijdsintervallen (na 20, 40, 60, 240 en 300 minuten). De blood spots werden geanalyseerd door middel van kolom chromatografie (HPLC). Uit de bifasische vervalcurve van iohexol werd de exacte nierfunctie (iGFR) berekend met behulp van de Bröchner-Mortensen formule. Geschatte en gemeten nierfuncties werden voor elke patiënt met elkaar vergeleken. Na afloop nam ik bij elke

deelnemer een vragenlijst af om het ongemak en de moeilijkheidsgraad van de methode te peilen.

Resultaten: Een initiële studiepopulatie van 26 patiënten werd bekomen, waarvan 15 werden onderzocht. Ongeveer de helft van de deelnemers (8) had een leeftijd tussen 80 en 89 jaar. De gemiddelde iGFR was 62 mL/min x 1.73 m² met een standaarddeviatie van 23 mL/min x 1.73 m². De iGFR werd door de MDRD én de CKD-EPI formule globaal onderschat met 3, respectievelijk 8 mL/min x 1.73 m². Een kappa-coëfficiënt van 0.08 werd bekomen bij vergelijking van de iohexol dry blood spot methode met de CKD-EPI formule op vlak van indeling in stadia van nierinsufficiëntie. Veertien patiënten stelden dat het onderzoek weinig tot geen ongemak met zich mee bracht en voerden een deel van de vingerprikken zelf uit.

Conclusie: Er is een belangrijk verschil tussen de geschatte GFR (op basis van het serumcreatinine) en de gemeten GFR (iGFR). In de wetenschappelijke literatuur werd er tot op heden te weinig nadruk gelegd op de impact hiervan bij ouderen. Verder onderzoek met speciale aandacht voor deze populatie is nodig. De iohexol dry blood spot methode is makkelijk uit te voeren en brengt relatief weinig ongemakken met zich mee. Zij kan beschouwd worden als een waardig alternatief voor het 'standaard' protocol. Een groot nadeel is de tijdsduur. Er is nood aan grootschalige studies om het aantal metingen te reduceren zodat het protocol verder vereenvoudigd én gevalideerd kan worden.

INLEIDING

Chronische nierinsufficiëntie (CNI) vormt een belangrijk probleem voor onze huidige gezondheidszorg. Voornamelijk bij de oudere populatie komt het vaak voor met een prevalentie van 31%, respectievelijk 44% bij mannen en vrouwen (1). De kostprijs voor de maatschappij is navenant. In 2015 werd 6% van het totaalbedrag dat via derdebetalersregeling werd uitgekeerd, besteed om de kosten van nierdialyse te dekken (2).

De glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) wordt al bijna zestig jaar gebruikt als parameter voor de nierfunctie. De exacte GFR is zeer moeilijk te meten. De gouden standaard (meting van klaring van bijvoorbeeld inuline of Cr-EDTA) is duur en erg tijdrovend. Daarom worden formules gebruikt om de GFR te benaderen. Op dit moment is de MDRD-formule het best gevalideerd en internationaal aanvaard. Op basis van leeftijd, geslacht, ras en een gestandaardiseerde meting van serumcreatinine wordt er een schatting van de nierfunctie gemaakt (3)(4). Sinds vorig jaar gebruiken de meeste labo's de CKD-EPI formule omdat deze voor GFR >60 meer betrouwbaar zou zijn (5).

Naarmate men ouder wordt, neemt de GFR af en gaat spiermassa verloren (sarcopenie) (6). De productie van endogene markers van de nierfunctie, zoals creatinine, is dus anders bij ouderen. Formules die de nierfunctie schatten, zijn niet gevalideerd voor deze populatie (7). Patiënten met CNI hebben een hoger risico op cardiovasculaire comorbiditeit en een hogere mortaliteit. Veel geneesmiddelen vergen een dosisaanpassing of zijn gecontra-indiceerd. Het is dus van groot belang CNI zo vroeg mogelijk te detecteren. De nood aan een eenvoudigere referentietest om de exacte GFR te berekenen, stijgt.

Iohexol is een getrijodeerd, wateroplosbaar röntgencontrastmiddel dat quasi geen nevenwerkingen heeft (8). Na intraveneuze toediening en glomerulaire filtratie wordt het

bijna 100% geëxcreteerd via de urine. Er vindt geen tubulaire reabsorptie plaats, waardoor iohexol als een uitstekende marker van de GFR kan worden beschouwd (9).

In dit onderzoek test ik een vereenvoudigd protocol om de exacte GFR bij ouderen te berekenen na intraveneuze injectie van iohexol (iGFR). Deze resultaten gebruik ik om een vergelijking te maken met de geschatte GFR (eGFR) op basis van de MDRD- én CKD-EPI formule. Ik ga na in hoeverre het protocol haalbaar en/of belastend is voor de patiënt.

METHODE

I. Literatuuronderzoek

A. Onderzoeksvragen

1. Wijkt de exacte nierfunctie, gemeten via iohexol, significant af van de geschatte metingen via een op creatinine gebaseerd formule, met name bij oudere patiënten?
2. Is de iohexol dry blood spot methode in de praktijk een haalbare, betrouwbare methode om de exacte nierfunctie te bepalen?

B. Methode

Om me verder te verdiepen in het thema deed ik een literatuuronderzoek in de Medline databank. Ik voerde twee zoekopdrachten uit. Gebruikte zoektermen bij de eerste zoekopdracht waren “iohexol” en “clearance” . Enkel artikels waarvan de volledige tekst vrij beschikbaar was én die waren gepubliceerd na 01/01/2000 werden weerhouden. Alle titels en abstracts werden gescreend. Enkel artikels die een vergelijking maakten tussen de nierfunctie, gemeten met behulp van iohexol, en een op creatinine gebaseerde schatting werden geïncludeerd. Twee artikels werden aangeleverd door de promotor (1,14) . Bij de tweede

zoekopdracht gebruikte ik de termen “iohexol” en “filter paper”. Ook hier werden enkel artikels waarvan de volledige tekst vrij beschikbaar was weerhouden.

II. Patiëntenselectie

Tijdens de raadpleging en huisbezoeken werden patiënten gevraagd deel te nemen aan de studie. Zij moesten voldoen aan volgende inclusiecriteria: ouder dan 65 jaar, niet palliatief, niet dementerend. Patiënten met gekende contrastallergieën werden geëxcludeerd . De studie werd uitgevoerd in regio Mol. De patiënten werden gerekruteerd en geëxamineerd door één onderzoeker (huisarts-in-opleiding). Dit alles gebeurde na goedkeuring door de Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)"en na ‘informed consent’ van de patiënt (zie appendix).

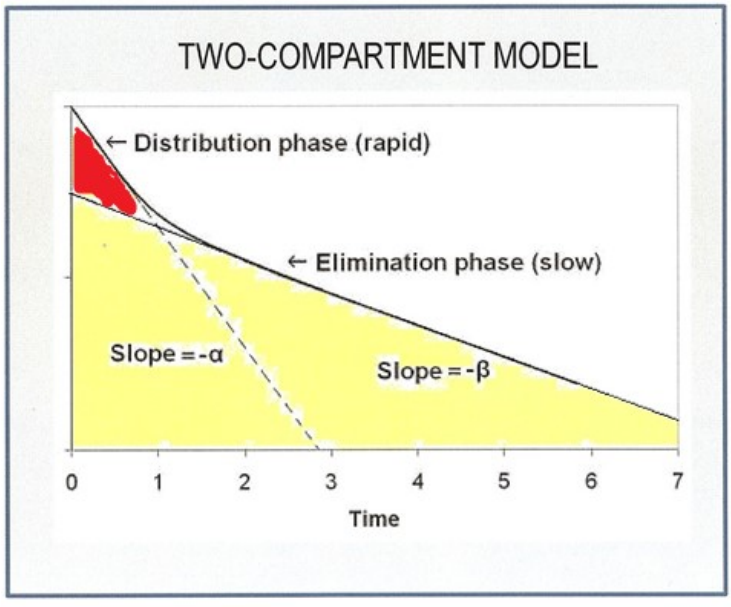
III. Observationeel onderzoek

Voor elke patiënt noteerde ik leeftijd en geslacht. Lichaamsgewicht, lengte, BMI en armspanwijdte werden bepaald. De bloeddruk werd gemeten bij een patiënt in rust met een elektronische bloeddrukmeter (type toestel: OMRON M6). Dit gebeurde tweemaal aan de linker en rechter bovenarm in zittende positie. Ik hanteerde een tussenpauze van twee minuten. Bij iedere patiënt werd de handknijpkracht geregistreerd door middel van een Hydraulic Jamar hand-held dynamometer. De patiënt zat op een stoel met de elleboog van de dominante arm in 90° flexie en de dynamometer in de dominante hand. Vervolgens werd gevraagd om driemaal zo hard als mogelijk te knijpen. De hoogste waarde werd weerhouden.

IV. Iohexol dry blood spot methode

Bij alle deelnemers deed ik een baseline veneuze bloedname (serumtube, EDTA tube). Hemoglobine, serumcreatinine en eGFR (MDRD, CKD-EPI) werden bepaald in een regionaal laboratorium. Ik liet de serumtubes invriezen bij -80°C voor eventuele latere analyses. Iedere

patiënt werd gevraagd een urinestaal af te leveren om de albumine/creatinine ratio te berekenen. Hierna kreeg de deelnemer een intraveneuze injectie met 5 mL iohexol (Omnipaque 300). Bloedstalen werden via vingerprik afgenomen en opgevangen op een filterpapier na 20, 40, 60, 240 en 300 minuten. De tijdstippen werden geregistreerd. Ik begeleidde, indien nodig, de patiënt bij de eerste drie vingerprikken, de laatste twee voerde de patiënt zelf uit. De blood spots werden in een gespecialiseerd labo geanalyseerd door middel van kolom chromatografie (HPLC). Uit de bifasische vervalcurve van iohexol werd de iGFR berekend door de totale hoeveelheid toegediende contraststof te delen door de area under the curve (AUC) (figuur 1). Voor de trage (eliminatie) fase was er een correctie nodig. Hiervoor werd de Bröchner-Mortensen formule gebruikt. Patiënten werden volgens hun geschatte én berekende nierfunctie ingedeeld in stadia van nierinsufficiëntie. Deze indeling werd vervolgens per formule met elkaar vergeleken door berekening van de kappa-coëfficiënt.



Figuur 1 Berekening van de iGFR uit de bifasische iohexol vervalcurve. Deze curve bestaat uit een snelle (distributie) en een trage (eliminatie) fase. De klaring van iohexol wordt berekend door de toegediende hoeveelheid iohexol te delen door de AUC. In een 2-compartiment model is in het gebied van de trage eliminatiecurve (rode zone) een correctie door middel van de Bröchner-Mortensen formule nodig om de glomerulaire filtratiesnelheid niet te overschatten (onderschatten van de AUC = overschatten van de GFR)

V. Vragenlijst

Na elk onderzoek werd bij elke deelnemer een vragenlijst afgenomen. Deze bestond uit drie vragen. De eerste vraag peilde naar het ongemak dat de patiënt mogelijks had ervaren. De tweede ging na of de vingerprikken al dan niet volledig zelfstandig door de deelnemer werden gedaan. De derde vraag ging de moeilijkheidsgraad van de procedure voor de patiënt na (zie appendix).

RESULTATEN

I.Literatuuronderzoek

A. Zoekopdracht 1

De zoektocht in de Medline databank leverde initieel 56 artikels op. Er werden geen systematische reviews, noch meta-analyses gevonden. Na screening werden vijf artikels geïncludeerd.

In een clinical trial uit 2015 werd de plasma-klaring van iohexol vergeleken met een op creatinine gebaseerde meting (o.a. MDRD en CKD-EPI) om de schommelingen in nierfunctie op te volgen bij patiënten met chronisch hartfalen. In de studie werden 43 patiënten geïncludeerd, met een gemiddelde leeftijd van 73 jaar. Deelnemers met een eGFR < 30 mL/min x 1.73m² werden uitgesloten. Na intraveneuze injectie met 5 mL iohexol werden stalen door middel van veneuze bloedname afgenomen drie en vier uur na toediening. Bij opvolging werd opgemerkt dat bij 26% van de patiënten de iGFR met meer dan 15 mL/min x 1.73 m² afnam. De geschatte GFR nam slechts bij 3 tot 6% van de patiënten met meer dan 15 mL/min x 1.73 m² af. Figuur 2 geeft de performantie van de op creatinine gebaseerde formules bij baseline en bij follow-up weer (10).

Performance of equations on baseline and follow-up*

	Baseline (N = 43)					Follow-up (N = 31)				
	Mean GFR (mL/[min ×1.73 m^2])	MPE (%)	Mean absolute difference (mL/[min ×1.73 m^2])	Pearson r^2 ‡	P30 (%)	Mean GFR (mL/[min ×1.73 m^2])	MPE (%)	Mean absolute difference (mL/[min ×1.73 m^2])	Pearson r^2 §	P30 (%)
CL iohexol	53.1					44.4				
MDRD4	57.9	11.6	4.83	0.712	88.4	56.2	33.6	11.8	0.759	51.6
MDRD6	61.2†	11.7†	7.67†	0.699	78.6	59.8‡	41.3‡	15.1‡	0.740	43.3
CG	57.9	12.0	4.79	0.537	72.1	57.5	35.7	13.1	0.781	48.4
CGLBM	36.4	- 30.5	- 16.7	0.726	44.2	36.2	- 15.9	- 8.23	0.832	74.2
CKD-EPI	49.3	- 4.86	- 3.75	0.540	81.4	49.2	16.7	4.80	0.658	74.2

*GFR – glomerular filtration rate; MPE – mean percentage error; MDRD4 – four-variable Modification of Diet in Renal Disease equation; MDRD6 – six-variable Modification of Diet in Renal Disease equation; CG – Cockcroft-Gault equation; CGLBM –Cockcroft-Gault equation adjusted for lean body mass; CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. P30 – percentage of estimated GFR within 30% of measured GFR.

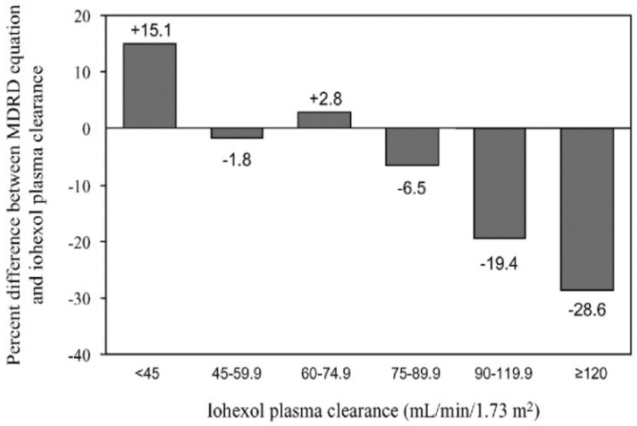
†N = 42.

‡N = 30.

§$P < 0.001$ for all equations.

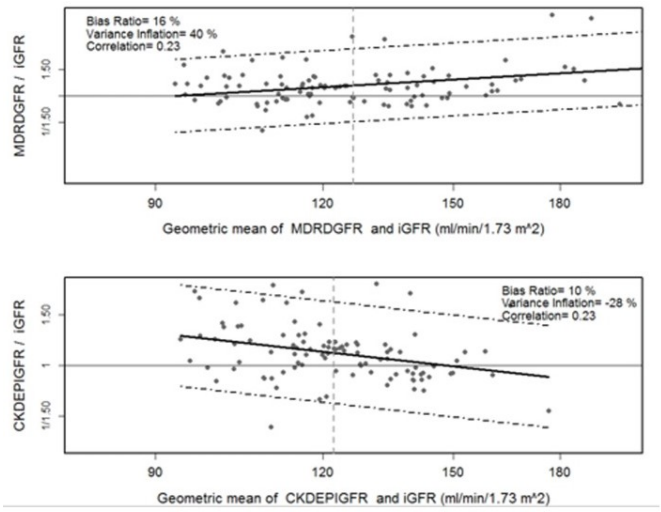
Figuur 2 Performantie van de MDRD- en CKD-EPI formule bij follow-up van patiënten met chronisch hartfalen (n=43) (10)

Omdat vroegtijdige opsporing van nierinsufficiëntie erg belangrijk is bij patiënten met diabetes mellitus deden Pucci et al in 2007 onderzoek naar de meest sensitieve indicator van de nierfunctie. Hierbij vergeleken ze onder andere de MDRD-formule met de iohexol klaring. Voor het onderzoek werden 288 diabetische patiënten gerecruteerd, met een gemiddelde leeftijd van 60 jaar voor type II patiënten. Ook hier werden de patiënten geïnjecteerd met 5 mL iohexol en werden bloedstalen verzameld na 5, 15, 60, 90, 180, 240 en 300 minuten door middel van een veneuze bloedname. Alweer werd een significant verschil gevonden tussen de MDRD-formule en de iohexol plasma klaring (11). Figuur 3 geeft dit verschil weer.



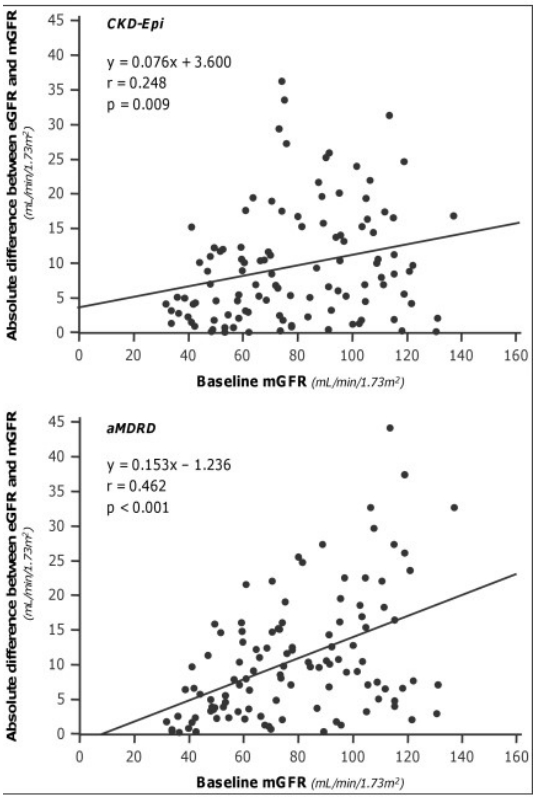
Figuur 3 Verschil tussen MDRD-formule en iohexol plasma klaring bij patiënten met diabetes mellitus (n=288) (11)

Wyatt et al deden in 2013 een studie bij 99 HIV-positieve personen in Kenya. Om nefrotoxiciteit door antiretrovirale behandeling vroegtijdig op te sporen vergeleken ze de geschatte nierfunctie (MDRD, CKD-EPI) met de 'directe' GFR (iGFR), gemeten via de iohexol dry blood spot (DBS) methode. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 35 jaar. Patiënten met gekende nierinsufficiëntie werden geëxcludeerd (12). Figuur 4 toont twee Bland Altman plots die de overeenkomst tussen geschatte en gemeten GFR weergeven. Waarden >1 en <1 duiden op overschatting, respectievelijk onderschatting van de exacte glomerulaire filtratiesnelheid.



Figuur 4 Verhouding tussen geschatte GFR en iGFR bij HIV-positieve patiënten (n=99) (12). MDRD- (A) en CKD-EPI-formule (B)

Om bij patiënten met Autosomaal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) het effect van therapie op de nierfunctie te onderzoeken, maakten Ruggenenti et al in 2012 eenzelfde vergelijking. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 38 jaar. Figuur 5 geeft het absolute verschil tussen de gemeten en geschatte GFR weer voor zowel de CKD-EPI- als MDRD-formule (13).



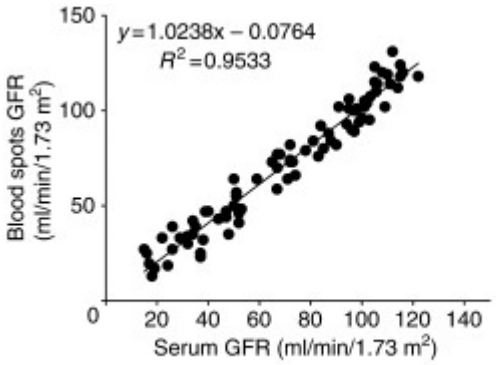
Figuur 5 Absolute verschil tussen iGFR en eGFR bij patiënten met ADPKD (n=111) (13)

Van Pottelbergh et al stelden in 2013 dat formules die de glomerulaire filtratiesnelheid meten niet gevalideerd zijn bij ouderen. Zij recruteerden 40 patiënten ouder dan 65 jaar en gaven hen een injectie met 2,5 mL iohexol. Na 20, 40, 60, 120, 180, 240, 300 en 300 minuten werd plasma afgenomen via een katheter. De klaring van iohexol werd vergeleken met de eGFR, bepaald bij een baseline veneuze bloedname. Zij kwamen tot de conclusie dat de MDRD- en CKD-EPI-formule de exacte GFR met 7,8, respectievelijk 3.6 mL/min x 1.73 m² overschatten (14).

B. Zoekopdracht 2

Deze zoekopdracht leverde vier artikels op. Eén publicatie gaf slechts een verwijzing naar een ander artikel, waarvan enkel het abstract beschikbaar was. Uiteindelijk werden drie artikels en één abstract weerhouden. Eén artikel werd ook bij zoekopdracht 1 geïncludeerd (12).

Niculescu et al hadden als doel een alternatieve aanpak te ontwikkelen om de berekening van de iGFR toegankelijker te maken. In 2005 maten zij de nierfunctie bij 41 verschillende patiënten. Na intraveneuze toediening van iohexol namen zij na 120, 180 en 240 minuten serum af om een referentie GFR te berekenen. Op diezelfde intervallen werden blood spots verzameld op filterpapier. Bloedstalen en blood spots werden tegelijkertijd geanalyseerd met als doel een vergelijking te maken. Zij stelden dat er een goede correlatie is tussen de twee technieken (15). Figuur 6 geeft de nauwkeurigheid van de blood spot GFR ten opzichte van de serum GFR weer.



Figuur 6 Correlatie tussen DBS GFR en serum GFR (n=41) (15)

Om patiënten die een beenmergtransplantatie zouden ondergaan adequaat op te volgen, zochten Hingorani et al naar een optimale methode om de nierfunctie in te schatten. Hierbij werden onder andere iohexol metingen in serum vergeleken met bloedstalen die verzameld werden op filterpapier. Een totaal van 50 volwassenen en vier kinderen namen deel aan de studie. De onderzoekers kwamen tot de conclusie dat de dry blood spot GFR goed

overeenkwam met de serum GFR, met een lichte overschatting bij langdurige opvolging (16). Figuur 7 toont het gemiddelde verschil tussen de DBS iGFR en de serum iGFR.

Measure	Baseline				Day 100			
	Mean (± SD; ml/min per 1.73 m^2)	Mean Difference ± SD (95% CI) between eGFR and iGFR	eGFR within (%)		Mean (± SD; ml/min per 1.73 m^2)	Mean Difference ± SD (95% CI) between eGFR and iGFR	eGFR within (%)	
			30% of GFR	10% of GFR			30% of GFR	10% of GFR
iGFR	99.9 (±24.6)				86.1 (±28.9)			
CKD-EPI	84.1 (±21.4)	−15.6±19.7 (−21.4 to −9.8)	79	34	77.4 (±24.1)	−8.0±20.0 (−15.1 to −0.9)	82	33
Inker CKD-EPI Cr-CysC	91.9 (±23.2)	−7.9±17.5 (−13.1 to −2.7)	89	33	76.4 (±27.1)	−8.2±19.2 (−15.1 to −1.3)	84	16
Inker CKD-EPI CysC	98.7 (±28.0)	−1.1±23.2 (−7.9 to 5.8)	76	37	77.6 (±31.6)	−7.1±23.1 (−15.4 to 1.2)	72	28
Cockroft–Gault[a]	115.2 (±40.1)	15.4±35.2 (5.1 to 25.8)	57	21	98.1 (±36.8)	12.9±30.1 (2.4 to 23.4)	79	32
MDRD	79.2 (±20.8)	−20.6±20.9 (−26.7 to −14.4)	70	23	72.7 (±22.9)	−12.7±20.3 (−19.9 to −5.5)	76	30
iGFR DBS	100.0 (±26.4)	0.0±15.2 (−4.5 to 4.5)	98	46	92.0 (±35.7)	5.9±13.9 (0.8 to 10.9)	97	34

Figuur 7 Gemiddelde verschil tussen DBS iGFR en iGFR bij follow-up van patiënten die een beenmergtransplantatie ondergingen (n=54) (16)

In hun studie naar het risico op nieraandoeningen bij patiënten met diabetes mellitus type I besloten Maahs et al dat de iohexol klaring, gemeten door middel van DBS, een betere predictor van de nierfunctie is dan metingen op basis van serumcreatinine. Zij opperen dat de dry blood spot techniek handiger in gebruik is dan de serum iohexol methode en de screening naar chronische nierinsufficiëntie in de praktijk zou kunnen vergemakkelijken (17).

II. Observationeel onderzoek

Op basis van de inclusiecriteria bekwam ik een initiële studiepopulatie van 26 patiënten. Daarvan namen uiteindelijk 15 patiënten deel aan de studie. De voornaamste reden voor weigering was ongerustheid over de injectie met iohexol. Van de patiënten die deelnamen, waren er negen (60%) van het vrouwelijk geslacht. Iets meer dan de helft van de patiënten (53.3%) behoorde tot de leeftijdscategorie tussen 80 en 89 jaar. Tabel 1 toont de

demografische kenmerken van de onderzochte populatie. Ongeveer de helft van de deelnemers (53.3%) had licht tot matig overgewicht (BMI tussen 25.01 en 30). Een gemiddelde systolische bloeddruk tussen 120 en 140 mmHg werd gezien bij 73.3% van de onderzochte ouderen. Op basis van de eGFR, bepaald aan de hand van de CKD-EPI formule, kon 40% van de deelnemers ingedeeld worden in stadium IIIB van chronisch nierfalen (eGFR tussen 30 en 44 mL/min x 1.73 m²). Bij de meerderheid van de onderzochte patiënten (60%) werd een microalbuminurie van minder dan of gelijk aan 30 mg/g creatinine vastgesteld. Tabel 2 geeft de baseline karakteristieken van alle deelnemers weer.

Tabel 1 Demografische data van deelnemers aan de studie (n = 15)

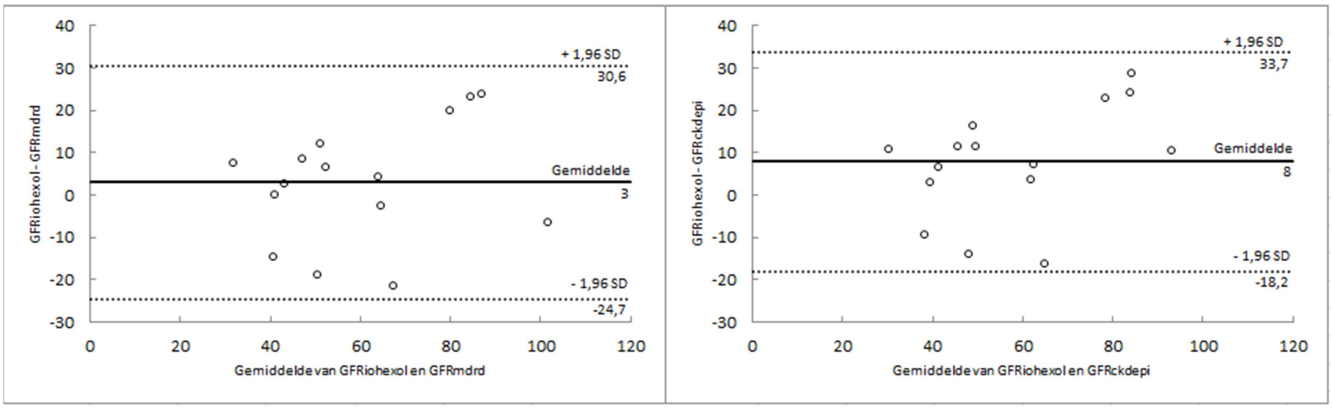
		n (%)
Mannen		6 (40,0)
Vrouwen		9 (60,0)
Leeftijd		
	<70	0 (0,0)
	70-79	6 (40,0)
	80-89	8 (53,3)
	≥90	1 (6,7)

III. Iohexol dry blood spot methode

Omwille van verschillen in diameter kon niet elke blood spot geanalyseerd worden. Uiteindelijk werden slechts twee meetpunten gebruikt om de exacte GFR te berekenen. De gemiddelde iGFR was 62 mL/min x 1.73 m² met een standaarddeviatie van 23 mL/min x 1.73 m². De MDRD- en CKD-EPI-formule gaven gemiddeld een onderschatting van de iGFR met 3, respectievelijk 8 mL/min x 1.73 m². Figuur 8 toont de geschatte nierfunctie van iedere patiënt samen met de iGFR in een Blant Altman plot. Vergelijking van de stadia van nierinsufficiëntie, na indeling van de deelnemers volgens de exacte én geschatte nierfunctie, resulteerde in een kappa-coëfficiënt van 0.25 (MDRD-formule) en 0.08 (CKD-EPI-formule).

Tabel 2 Baseline karakteristieken van de deelnemers aan de studie (n = 15)

		n (%)			n (%)
BMI			*Serumcreatinine*		
	< 20	0 (0,0)	*(mg/dL)*	≤1,00	5 (33,3)
	20-25	3 (20,0)		1,01-1,50	8 (53,3)
	25,01-30	8 (53,3)		>1,50	2 (13,3)
	>30	4 (26,7)			
			eGFR MDRD		
Gem Syst BD (mmHg)			*(mL/min x 1,73 m²)*	>90	1 (6,7)
	<120	2 (13,3)		60-90	7 (46,7)
	120-140	11 (73,3)		45-59	3 (20,0)
	141-160	2 (13,3)		30-44	3 (20,0)
	>160	0 (0,0)		15-29	1 (6,7)
				<15	0 (0,0)
Gem Diast BD (mmHg)					
	<70	11 (73,3)	*eGFR CKD-EPI*		
	70-90	4 (26,7)	*(mL/min x 1,73 m²)*	>90	0 (0,0)
	>90	0 (0,0)		60-90	6 (40,0)
				45-59	2 (13,3)
Handknijpkracht (kg)				30-44	6 (40,0)
man	≤25,2	1 (6,7)		15-29	1 (6,7)
	25,3-33,4	3 (20,0)		<15	0 (0,0)
	≥33,5	2 (13,3)			
vrouw	≤15,3	3 (20,0)	*Microalbuminurie*		
	>15,3	6 (40,0)	*(mg/g creat)*	<30	9 (60,0)
				30-300	5 (33,3)
Hemoglobine (g/dL)				>300	1 (6,7)
	<10,0	1 (6,7)			
	10,1-12,0	3 (20,0)			
	>12,0	11 (73,3)			

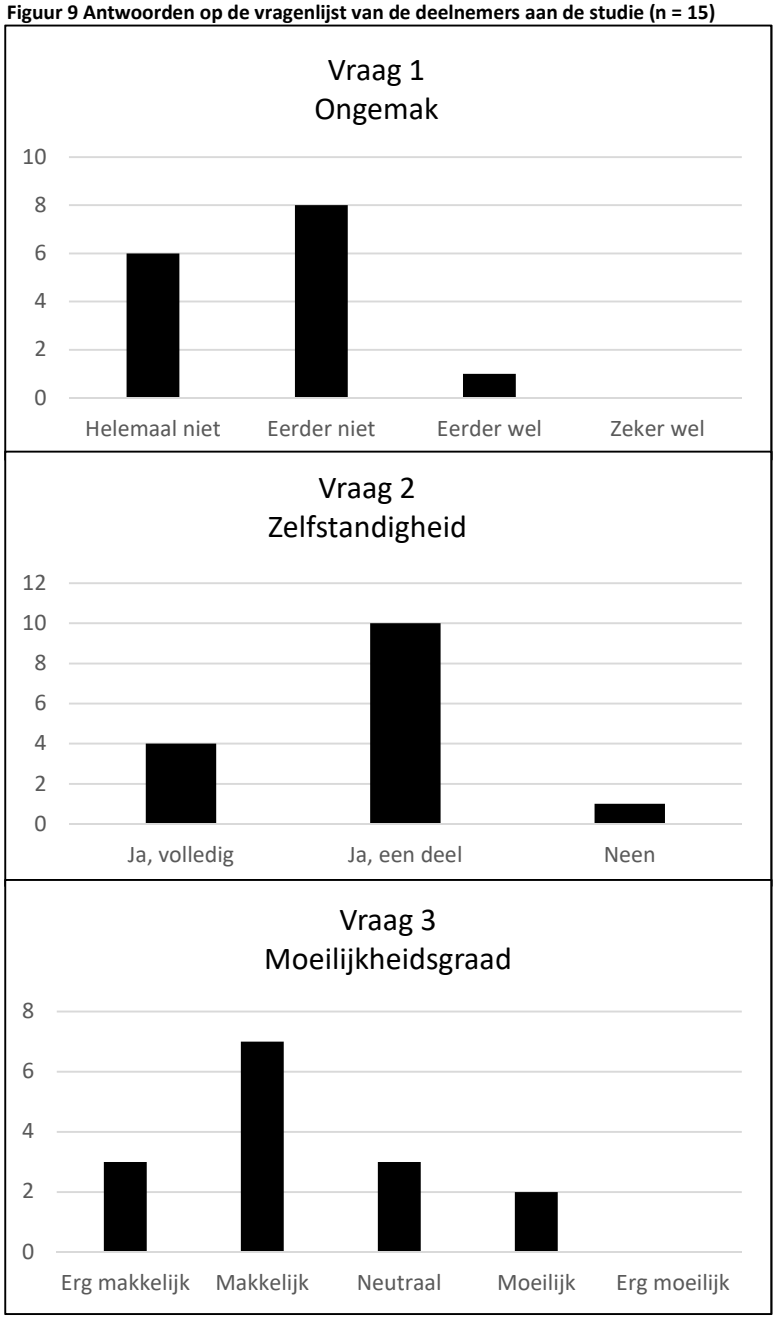


Figuur 8 Gemeten GFR (ml/min x 1,73 m²) en eGFR (ml/min x 1,73 m²) uiteengezet in Blant Altman plots (n=15). MDRD (A) en CKD-EPI (B)

IV.Vragenlijst

Bij de vraag die peilt naar ongemak, ervaren bij het uitvoeren van de dry blood spot methode, antwoordden acht van de patiënten (53.3%) ‘eerder niet’. Het grootste deel van de deelnemers (66.7%) voerde een deel van de vingerprikken zelf uit. De werkwijze werd door bijna de helft van de onderzochte populatie (46.37%) als makkelijk bestempeld. Figuur 9 toont de antwoorden op de vragenlijst van alle deelnemers.

Figuur 9 Antwoorden op de vragenlijst van de deelnemers aan de studie (n = 15)



Vraag 1: Heeft deze methode u ongemak bezorgd?
Vraag 2: Heeft u de vingerprikken zelf gedaan?
Vraag 3: Hoe zou u de moeilijkheidsgraad van deze methode omschrijven?

DISCUSSIE

Om de nierfunctie bij ouderen te berekenen is er nood aan een meer betrouwbare methode dan de veelvuldig gebruikte schattingen op basis van het serumcreatinine. Iohexol is makkelijk in het gebruik (kleine hoeveelheid, makkelijk verkrijgbaar, niet duur) en geeft quasi geen nevenwerkingen. Uit literatuuronderzoek blijkt dat er een significant verschil is tussen de geschatte GFR (via de MDRD- en CKD-EPI-formule) en de gemeten GFR (via de iohexol klaring). De resultaten van de DBS methode bevestigen dit. Bij een lagere GFR zien we een overschatting van de exacte nierfunctie door de MDRD- én CKD-EPI-formule. Hoe beter de nierfunctie, hoe meer de eGFR de berekende nierfunctie zal gaan onderschatten. Een ander belangrijk punt is dat de iohexol DBS methode beschouwd kan worden als een waardig alternatief voor het 'standaard' protocol. Ze is makkelijk uit te voeren, eventueel zelfs zelfstandig door de patiënt, en brengt weinig ongemakken met zich mee. Dit blijkt ook uit de afgenomen vragenlijsten.

Het onderzoek gevoerd door Van Pottelbergh et al sluit het dichtste aan bij dit onderzoek. Zij zochten naar een nieuwe gouden standaard om de nierfunctie bij ouderen te meten en gebruikten hiervoor iohexol. Significante verschillen tussen de geschatte en gemeten nierfunctie werden ook hier vastgesteld (14). Het protocol dat zij ontwierpen, implementeerde ik in deze studie. Zij maakten echter geen gebruik van de dry blood spot methode en kwamen tot een andere conclusie: globale overschatting van de iGFR door de MDRD- en CKD-EPI-formule. Bovendien toonden hun resultaten eerder onderschatting bij lagere en overschatting bij hogere nierfuncties (14).

Uit de wetenschappelijke literatuur blijkt dat er reeds veel onderzoek is gedaan naar het gebruik van iohexol als gouden standaard methode om de GFR te meten. Tot op heden werd er in dergelijke studies echter weinig focus gelegd op ouderen, een doelgroep waarbij het van groot belang is om chronische nierinsufficiëntie tijdig te detecteren gezien de vaak aanzienlijke comorbiditeit. Verder onderzoek met speciale aandacht voor deze populatie is nodig.

Een groot nadeel van de iohexol dry blood spot methode is de tijdsduur: het protocol is tijdrovend, zowel voor de patiënt als voor de onderzoeker. Er is nood aan studies om het protocol verder te vereenvoudigen zodat bijvoorbeeld twee of drie bepalingen genoeg zouden zijn om de exacte nierfunctie te bepalen.

Een sterk punt van deze studie is dat er gezocht wordt naar een nieuwe gouden standaard voor het berekenen van de nierfunctie bij ouderen. Er waren weinig exclusiecriteria. Er werd een vergelijking gemaakt tussen de indeling in stadia van nierinsufficiëntie volgens de verschillende formules. Dit leert ons dat er wel degelijk een belangrijk verschil kan zijn naargelang de gehanteerde methode en kan een argument zijn om in de toekomst de exacte nierfunctie bij ouderen te gaan berekenen aan de hand van de iohexol DBS methode. Een kritische kijk op de studie leert ons dat de steekproef te klein is om deze methode te kunnen valideren of verder ontwikkelen. Niet alle blood spots hadden voldoende diameter, waardoor niet alle meetpunten bruikbaar waren. Omwille van problemen met de HPLC konden voor de deadline enkel voorlopige resultaten worden aangeleverd. Wellicht zullen de definitieve resultaten slechts in zeer beperkte mate hiervan afwijken.

CONCLUSIE

Bij ouderen verschilt de nierfunctie aanzienlijk naargelang de methode die gebruikt wordt om de GFR te berekenen. Met name de MDRD- en CKD-EPI-formule lijken niet te voldoen. Er is nood aan een nieuwe, gevalideerde manier om bij deze populatie te screenen naar nierinsufficiëntie. De iohexol dry blood spot methode kan hierin een belangrijke rol spelen. Ze is veilig en kan, mits reductie van het aantal metingen, in praktijk makkelijk uitgevoerd worden. Meer grootschalige studies bij ouderen zijn nodig om het protocol verder te vereenvoudigen en te valideren.

REFERENTIES

(1)Van Pottelbergh G, Bartholomeeusen S, Buntinx F, Degryse JM. The prevalence of chronic kidney disease in a Flemish primary care morbidity register. Age and Ageing 2012;41:231-3.
(2)http://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/Tableau_6_N_2015_web.pdf
(3)Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck G. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. J Am Soc Nephrol 2000;11:155A.
(4)Lamb EJ, Tomson CR, Roderick PJ. Estimating kidney function in adults using formulae. Ann Clin Biochem 2005;42:321-45.
(5)Levey AS, Stevens L a, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604–612.
(6)Danziger RS, Tobin JD, Becker LC, Lakatta EE, Fleg JL. The age-associated decline in glomerular filtration in healthy normotensive volunteers. Lack of relationship to cardiovascular performance. J Am Geriatr Soc 1990;38:1127-23.
(7)Van Pottelbergh G, Van Heden L, Degryse J. Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review. Age Ageing 2010;39:542-8.
(8)Schrott KM, Behrends B, Clauss W, Kaufmann J, Lehnert J. Iohexol in excretory urography. Results of drug monitoring. Fortschr Med 1986;104:153-6.
(9)Olsson B, Aulie A, Sveen K, Andrew E. Human pharmacokinetics of iohexol. A new nonionic contrast medium. Invest Radiol 1983;18:177-82.
(10)Cvan Trobec K, Kerec Kos M, von Haehling S, et al. Iohexol clearance is superior to creatinine-based renal function estimating equations in detecting short-term renal function decline in chronic heart failure. Croatian Medical Journal 2015;56(6):531-541.
(11)Pucci L, Triscornia S, Lucchesi D, Fotino C, Pellegrini G, Pardini E, Miccoli R et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients. Clin Chem 2007;53:480-488.
(12)Wyatt CM, Schwartz GJ, Owino Ong'or W, et al. Estimating Kidney Function in HIV-Infected Adults in Kenya: Comparison to a Direct Measure of Glomerular Filtration Rate by Iohexol Clearance. Bochud M, ed. PLoS ONE 2013;8(8):e69601.
(13)Ruggenenti P, Gaspari F, Cannata A, et al. Measuring and Estimating GFR and Treatment Effect in ADPKD Patients: Results and Implications of a Longitudinal Cohort Study. Dussaule J-C, ed. PLoS ONE 2012;7(2):e32533.
(14)Van Pottelbergh G, Wallemacq P, Demoulin N, Hoste L, Boland B, Pottel H, Jadoul M, Degryse JM. Measuring renal function in older patiënts. P Belg Roy Acad Med 2013;1:78-88.
(15)Niculescu-Duvaz I, D'Mello L, Maan Z, Barron JL, Newman DJ, Dockrell MEC, Kwan JTC. Development of an outpatient finger-prick glomerular filtration rate procedure suitable for epidemiologich studies. Kidney Int. 2016;69:1272-1275.
(16)Hingorani S, Pao E, Schoch G, Gooley T, Schwartz GJ. Estimating GFR in Adult Patients with Hematopoietic Cell Transplant: Comparison of Estimating Equations with an Iohexol Reference Standard. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2015;10(4):601-610.
(17)Maahs DM, Bushman L, Kerr B, Ellis SL, Pyle L, McFann K, et al. A practical method to measure GFR in people with type 1 diabetes. J Diabetes Complications 2014;28(5):667–73.

APPENDICES

I. Informed consent

Evaluatie van de nierfunctie door middel van de Iohexol-vingerprikmethode

Onderzoeker:

Dr. Wilmsen Jens — jens.wilmsen@student.kuleuven.be
Promotor: Jean-Marie Degryse — jan.degryse@med.kuleuven.be
Kapucijnenvoer 33 blok j bus 7001 te B-3000 Leuven

Wetenschappelijke achtergrond:
Chronische nierinsufficiëntie heeft een hoge prevalentie, voornamelijk in de oudere populatie. De huidige referentietesten om de nierfunctie te testen zijn ofwel praktisch onhaalbaar, ofwel niet precies genoeg. Bepaling van de nierfunctie door middel van injectie van een kleine hoeveelheid Iohexol-contraststof biedt een goed alternatief. Deze contraststof heeft quasi geen nevenwerkingen en wordt door de nieren volledig verwijderd uit het lichaam.

Doel van de studie:
Deze studie tracht mee te werken aan de ontwikkeling van een nieuwe, eenvoudige methode om de exacte nierfunctie te berekenen.

Implicaties voor de deelnemer:

- Biometrie: gewicht, lengte, armspanwijdte
- Bloeddrukmeting
- Meting handknijpkracht
- Eenmalig veneuze bloedname
- Injectie van kleine hoeveelheid Iohexol-contraststof
- Reeks van opeenvolgende capillaire (=vingerprik) bloednames op een vloeipapiertje.
- Bepaling van albuminurie of proteïnurie op urinestaal.

Deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke ethische commissie.

Deelname aan deze studie is volledig vrijwillig. Men heeft als patiënt het recht om deelname aan deze studie te weigeren. Deelname kan op elk ogenblik stopgezet worden, zonder opgave van reden. De beslissing om al dan niet (verder) deel te nemen zal geen enkele invloed hebben op de kwaliteit van de zorgen, noch op de relatie met de behandelende arts(en). Deelname kan ook door de onderzoeker worden stopgezet. Een toestemming van de deelnemer is hiervoor niet noodzakelijk.

Er zijn geen risico's of bijwerkingen verbonden aan deze studie en deelname aan de studie brengt geen kosten met zich mee.
Zoals alle medische gegevens worden ook de gegevens die in het kader van deze studie verzameld worden, uiterst vertrouwelijk behandeld. Hierbij worden het medisch geheim, de internationale richtlijn en de Belgische wetgeving nageleefd. Indien de deelnemer deelname aan de studie wenst stop te zetten, zullen geen verdere nieuwe gegevens meer worden verzameld. De tot dan toe verzamelde gegevens zullen wel voor de analyse gebruikt worden.

Informed Consent

Hierbij bevestig ik, ……..
(naam patiënt), dat

- Ik de nodige tijd heb gehad om het document 'Informed Consent – Evaluatie van de nierfunctie door middel van de Iohexol-vingerprikmethode' grondig door te lezen.
- Mijn vragen beantwoord zijn.
- Dat ik akkoord ga met deelname aan de studie.

Datum

Naam & handtekening patiënt

Naam & handtekening onderzoeker

II. Protocol

'Evaluatie van de nierfunctie door middel van de Iohexol-methode'

- Patiëntnummer:
- Informed consent
- Biometrie:
  - Leeftijd:
  - Geslacht: M V
  - Gewicht (kg):
  - Lengte (cm):
  - Armspanwijdte (cm):
- Bloeddruk (tweemaal elektronisch gemeten ter hoogte van beide armen bij zittende patiënt, twee minuten tussenpauze)
  - Links: mmHg
  - Rechts: mmHg
  - Links (2'): mmHg
  - Rechts (2'): mmHg
- Handknijpkracht (kg) (3 metingen, ter hoogte van dominante hand):
  - Meting 1: kg
  - Meting 2: kg
  - Meting 3: kg

- Baseline veneuze bloedname (serumtube, EDTA-tube)
  - Bepaling van Hb, eGFR, serumcreatinine
  - Serum laten invriezen in labo voor eventuele latere analyses
- Urine
  - Bepaling van albumine/creatinine ratio

- Intraveneuze toediening van 5 mL Omnipaque 300
- Capillaire bloedname door middel van vingerprik en overbrengen op filterpapier na:
  - 20 minuten
  - 40 minuten
  - 60 minuten
  - 240 minuten
  - 300 minuten

III. Vragenlijst

Vragenlijst na deelname aan studie 'Evaluatie van de nierfunctie door middel van de Iohexol-methode'

Patiëntnummer: ……

Vraag 1: Heeft deze methode u ongemak bezorgd?

Helemaal niet	Eerder niet	Eerder wel	Zeker wel

Vraag 2: Heeft u de vingerprikken zelf gedaan?

Ja, volledig	Ja, een deel	Neen

Vraag 3: Indien zelf gedaan, hoe zou u de moeilijkheidsgraad van deze methode omschrijven?

Erg makkelijk	Makkelijk	Neutraal	Moeilijk	Erg moeilijk

IV. Aanvraagformulier goedkeuring door ethische comité

Gunstig advies van OBC

2016-04-12 15:43:25

Bekijk status geschiedenis

Student(en):	Jens Wilmsen
Promotor:	Jean-Marie Degryse (jan.degryse@med.kuleuven.be - u0005966 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)
Faculteit:	Geneeskunde
Opleiding:	Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)
Het onderzoek is:	monocentrisch
De opdrachtgever is:	academisch (universiteit,...)
Het onderzoek is:	Het onderzoek is onderdeel van een groter project waarvoor reeds goedkeuring van de Ethische commissie werd bekomen.
CTC s-nummer:	S00514
	Het onderzoek is een aanvulling of bevat nieuwe elementen.
Aanvulling of nieuwe elemen...	Mijn project kadert in de Belgische Iohexol studie. Het protocol werd goedgekeurd door de ethische commissie van de faculteit geneeskunde van de UCL onder het uniek registratienummer: B40320108823. Met behulp van de hierin ontwikkelde dry blood spot methode zal ik de risicopatiënten in mijn eigen praktijk screenen en hun nierfunctie toetsen aan de huidige richtlijnen omtrent follow-up en behandeling van chronische nierinsuffiëntie.

BIJKOMENDE GEGEVENS:

Achtergrond:	Het gebruik van referentietesten om de exacte glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) te meten, zoals bepaling van de inuline klaring, is in de praktijk erg omslachtig. Vaak wordt het serumcreatinine bepaald om de GFR te schatten. Deze schattingen zijn niet gevalideerd bij de oudere populatie. Aangezien chronische nierinsufficiëntie in deze populatie een hoge prevalentie heeft, stijgt de nood aan een referentietest om de exacte GFR te berekenen. Iohexol kan hierin een oplossing bieden. Het is een contraststof quasi geen nevenwerkingen heeft en na intraveneuze toediening en glomerulaire filtratie voor bijna 100% geëxcreteerd wordt via de urine. De afwezigheid van tubulaire reabsorptie van deze stof, maakt van Iohexol een uitstekende marker voor de GFR.
Vraagstelling:	In dit project: - Wil ik meewerken aan de ontwikkeling van een vereenvoudigd protocol om de exacte glomerulaire filtratiesnelheid te berekenen door middel van de Iohexol-methode. Hierbij vergelijken we de exacte GFR met de geschatte GFR (eGFR). - Wil ik de Iohexol dry blood spot methode (vingerprikmethode) in de praktijk waar ik werk als huisarts-in-opleiding uittesten. Ik zal risicopatiënten screenen naar chronische nierinsufficiëntie door bij hen zowel de geschatte GFR als de exacte GFR te bepalen. De resultaten die hieruit voorkomen wil ik spiegelen aan de huidige Domus Medica richtlijn omtrent follow-up en behandeling van CNI.
Methodologie:	Cross-sectioneel zal - binnen mijn praktijk- willekeurig patiënten van alle leeftijdscategorieën recruteren op basis van hun risico op het ontwikkelen van chronische nierinsufficiëntie. *Inclusiecriteria:* - Voorgeschiedenis van chronische nierinsufficiëntie (eGFR < 60 mL/min/1.73 m² gedurende minstens 90 dagen) - Arteriële hypertensie (actueel of in voorgeschiedenis) en/of gebruik van antihypertensiva. - Diabetes mellitus (type 1 en 2). - Voorgeschiedenis van ischemisch hartlijden en/of hartdecompensatie en/of perifeer vaatlijden en/of cerebraal vaatlijden. - Familiale voorgeschiedenis van nierinsufficiëntie stadium 5 of familiale nierziekten. Exlusiecriteria: - Patiënten in palliatieve toestand. - Ernstig dementerende patiënten (MMSE<15/30) - Acuut-zieke patiënten. - Patiënten met contrastallergie.

Ik streef naar een 20-tal proefpersonen, bij wie ik de Iohexol vingerprikmethode ga uitvoeren. Dit protocol omhelst:

- Baseline veneuze bloedname
- Intraveneuze injectie van kleine hoeveelheid Iohexol
- Reeks opeenvolgende capillaire bloednames op een vloeipapiertje

Bij alle gerecruteerd patiënten verzamel ik - na informed consent- volgende gegevens (cfr bijgevoegd document 'Patiëntinformatie'):

- Geslacht, leeftijd, lengte, gewicht, BMI, rookstatus.
- Wordt jaarlijks de nierfunctie (eGFR, serumcreatinine, microalbuminurie/proteïnurie) gescreend?
- Laatste drie nierfuncties (eGFR, serumcreatinine).
- Laatste drie bloeddrukken. Is het streefdoel (systolisch 120-139 mmHg, diastolisch 60-89 mmHg) bereikt?
- Is er een echografie van de nieren gebeurd (als patiënt met CNI)?
- Is er gescreend naar metabole complicaties: Hb? Ca, P, HCO3, PTH, 25-OH-D?
- Zit patiënt in het zorgtraject 'Nierinsufficiëntie'?
- Krijgt patiënt ACE-inhibitor? Sartaan? Ander hypertensivum?
- Krijgt patiënt medicatie die gecontraïndiceerd is: spironolactone, NSAID, digoxine (zonder dosisaanpassing)?

Bij alle gerecruteerd patiënten meet ik (cfr bijgevoegd document 'Patiëntinformatie'):

- Bloeddruk (patiënt in rust, tweemaal met twee minuten pauze tussenin, electronische bloeddrukmeter OMRON M6).
- eGFR (baseline veneuze bloedname).
- exacte GFR (met de Iohexol vingerprikmethode).
- Microalbuminurie (albumine/creatinine ratio in urine) bij diabetici.
- Proteïnurie (proteïne/creatinine ratio in urine) bij niet-diabetici.

Referenties:

1. Domus Medica Richtlijn 'Chronische Nierinsufficiëntie'.
2. Van Pottelbergh G, et al. Measuring the glomerular filtration rate in different age groups using iohexol, the protocol from the Belgian iohexol study. Clin Biochem (2012), http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.10.017
3. Van Pottelbergh G, et al. Measuring renal function in older patiënts. P Belg Roy Acad Med (2013); 1, 78-87.

Informed consent / vragenlij... 97650_1455121006_7437_Informed_Consent_Patient_pdf.pdf
24472_1455121057_5988_Patientinformatie_pdf.pdf

V. Goedkeuring door ethische comité



Martine Goossens <martine.goossens@med.kuleuven.be>
di 12/04/2016 15:43

Aan: Jean-Marie Degryse;

CC: Jens Wilmsen;

English version below

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Evaluatie van de nierfunctie door middel van de Iohexol dry blood spot methode. Toetsing aan de huidige richtlijnen omtrent follow-up en behandeling van chronische nierinsufficiëntie: een praktijkverbeterend project." onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Evaluatie van de nierfunctie door middel van de Iohexol dry blood spot methode. Toetsing aan de huidige richtlijnen omtrent follow-up en behandeling van chronische nierinsufficiëntie: een praktijkverbeterend project." and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)