Rationeel gebruik van RAAS-blokkers in de huisartsenpraktijk bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie

Een praktijk verbeterend project, steunend op de huisartsenrichtlijn chronische nierinsufficiëntie

Jente Blokken, KU Leuven
Lisa Vandeputte, KU Leuven

Promotor: Dr. Gijs Van Pottelbergh, ACHG, KU Leuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar 2018-2019

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Rationeel gebruik van RAAS-blokkers in de huisartsenpraktijk bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Een praktijk verbeterend project, steunend op de huisartsenrichtlijn chronische nierinsufficiëntie

HAIO: dr. Jente Blokken
Promotor: dr. Gijs van Pottelbergh, MD, PhD. ACHG KU Leuven
PO: dr. Hilde Bollen, MD, Huisarts
Academiejaar 2018-1019

Inleiding: Bij de behandeling van de patiënt met chronische nierinsufficiëntie worden Renine-Angiotensine-Aldosterone-Systeemblokkers voor verschillende indicaties gebruikt. Er is echter weinig kennis over de veiligheid en het effect bij ernstige chronische nierinsufficiëntie. In dit praktijk verbeterend project werd gekeken of de huisartsen de RAAS-blokkers correct doseren en hoe de praktijkvoering geoptimaliseerd kan worden.

Methoden: In samenwerking met het lokaal laboratorium werden gegevens verkregen van alle patiënten waarbij de afgelopen 3 jaar een verminderde eGFR of verhoogde proteïnurie werd vastgesteld. In de dossiers van de patiënten met chronische nierinsufficiëntie werd de dosage van de RAAS-blokkers en de rationale ervan bestudeerd. Er werd in elk dossier een individueel advies opgesteld met betrekking tot de dosage van de RAAS-blokkade en ten slotte werden na een evaluatie per praktijk specifieke adviezen opgesteld voor optimale praktijkvoering.

Resultaten: 112 voldeden aan alle in- en exclusiecriteria en daarvan nemen 54 patiënten een RAAS-blokker: 29 een ACE-Inhibitor en 25 een Sartaan. Onder de ACE-inhibitoren hebben 15 een normale dosage en 14 een overdosage. 12 daarvan namen Perindopril en 2 Ramipril. Onder de Sartanen hebben 22 patiënten een normale dosage en 3 een overdosage. Deze 3 betreffen telkens Olmesartan. Controle van bloeddruk, eGFR en kalium gebeurde niet of niet systematisch na elke dosiswijziging en de rationale tot dosiswijziging werd niet systematisch in het dossier genoteerd.

Discussie: uit resultaten blijkt dat de klinische context in de praktijk tot op heden doorweegt en indicaties voor opvolging van biochemische parameters, zoals gestuurd door praktijkrichtlijnen, weinig gekend lijken. Meerdere factoren zijn hiervoor mogelijk verantwoordelijk, waaronder consultreden, verantwoordelijkheid, organisatie en communicatie.

Conclusie: dosage van RAAS-blokkers vormt een pijler voor het cardiorenaal dilemma. Voor optimale praktijkvoering zouden daarom huisartsen, nefrologen en cardiologen nauwkeurig moeten communiceren over de dosis en de rationale hiertoe. Meer op-elkaar-afgestelde e-diensten zouden dit in de toekomst kunnen vergemakkelijken. Regelmatige en correcte opvolging door de huisarts vraagt zowel het initiatief van de huisarts als participatie door de patiënt.

Inhoudstafel

Abstract 3
Inhoudstafel 4
Inleiding bij deze thesis 5
Achtergrondinformatie 5
Definitie van chronische nierinsufficiëntie 5
Epidemiologie 7
Behandeling 8
Het zorgtraject 9
Wie verwijzen naar de nefroloog? 9
Methoden 10
Resultaten 11
Richtlijnen tot gebruik van RAAS-blokkers 11
De praktijk 17
Discussie 19
Definitie CNI en het zorgtraject 19
Richtlijnen over het gebruik van RAAS-blokkers 19
De praktijk 21
Referenties 26
Bijlagen 27
Bijlage 1: Lijst van gebruikte afkortingen 27
Bijlage 2: Goedgekeurd protocol 28
Bijlage 3: Gunstig advies Ethisch Comité 43

Inleiding bij deze thesis

Renine-Angiotensine-Aldosterone-Systeemblokkers, verder RAAS-blokkers genoemd, zijn een hoeksteen in de behandeling van chronische nierinsufficiëntie omwille van hun renoprotectief effect. Dit renoprotectief effect is ondertussen voldoende bewezen en behandeling met RAAS-blokkade bij patiënten met proteïnurie, diabetes en albuminurie of diabetes en hypertensie is opgenomen in alle richtlijnen over chronische nierinsufficiëntie.[1]

Er is echter minder kennis over de veiligheid en het effect bij ernstige chronische nierinsufficiëntie. Hoe ernstiger de nierinsufficiëntie, hoe groter de activatie van het RAA-systeem is om de nierfunctie te onderhouden. Bij een grotere activatie van het RAA-systeem werken RAAS-blokkers meer cardioprotectief en meer beschermend tegen proteïnurie, maar bij een grotere activatie van het RAA-systeem zal RAAS-blokkade ook leiden tot een grotere achteruitgang van de eGFR. Hierin schuilt enerzijds het grote belang van de behandeling met RAAS-blokkers bij patiënten met nierinsufficiëntie, maar anderzijds ook het belang van het op tijd verminderen van de dosis of het stoppen van de RAAS-blokkade om de eGFR zo optimaal mogelijk te houden.[2]

De correcte dosering van de RAAS-blokkers behoort tot het takenpakket van de huisarts omdat de huisarts een hoofdrol speelt in de begeleiding van patiënten met chronische nierinsufficiëntie, zowel binnen als buiten het zorgtraject. Met ons onderzoek willen we kijken of de RAAS-blokkers in de dagelijkse praktijk goed gedoseerd zijn.

Achtergrondinformatie

Definitie van chronische nierinsufficiëntie

Chronische nierinsufficiëntie kan zich op twee manieren manifesteren. Bij de grote meerderheid is de nierfunctie verminderd en is de eGFR gedurende minstens drie maanden lager dan 60 ml/min. Anderzijds kan chronische nierinsufficiëntie zich ook uiten als nierschade zonder dat er een verminderde nierfunctie is. Daarom is het ook belangrijk om een gecorrigeerde proteïnurie (of bij diabetici een gecorrigeerde albuminurie) te bepalen. De termen ‘gecorrigeerde proteïnurie’ en ‘gecorrigeerde albuminurie’ werden overgenomen uit de richtlijn chronische nierinsufficiëntie van Domus Medica. Het betekent dat er rekening gehouden wordt met de hoeveelheid creatinine in de urine. Het gaat dus eigenlijk om de urinaire proteïne-creatinine-ratio en de urinaire albumine-creatinine-ratio. Classificatie van de chronische nierinsufficiëntie gebeurt via de KDIGO-richtlijn. De indeling gebeurt op basis van de oorzaak van de chronische nierinsufficiëntie, de eGFR en de albuminurie: zie ook tabel 1 en 2, overgenomen uit de multidisciplinaire richtlijn Chronisch Nierlijden. Op basis van de classificatie kan het risico op het ontwikkelen van terminaal nierfalen ingeschat worden: zie ook tabel 3, ook overgenomen uit de multidisciplinaire richtlijn Chronisch Nierlijden.[1,3]

Tabel 1: Bepaling van het stadium aan de hand van de K/DOQI-classificatie[3]

Stadium	eGFR (ml/min/1,73m²)	Beschrijving
1	≥90	Normale of gestegen eGFR, maar met tekenen van nierschade (o.a. proteïnurie of aanwezigheid van structurele nierschade)
2	60-89	Lichte daling van de eGFR en tekenen van nierschade
3A	45-59	Matige daling van de eGFR met of zonder tekenen van nierschade
3B	30-44	
4	15-29	Ernstige daling van de eGFR met of zonder tekenen van nierschade
5	≤15	Terminaal nierfalen

Tabel 2: De drie categorieën van albuminurie bij CNI volgens de KDIGO-richtlijn[3,4]

Albuminuriecategorieën in CNI				
		Albumine-creatinineratio (ACR)		
Categorie	24-uurs albuminurie (mg/24u)	mg/mmol	mg/g	Betekenis
A1	<30	<3	<30	Normaal tot mild verhoogd
A2	30-300	3-30	30-300	Matig verhoogd*
A3	>300	>30	>300	Ernstig verhoogd**

* Relatief ten opzichte van jongvolwassenen

** Met inbegrip van het nefrotisch syndroom (albumine-excretie meestal >2200 mg/24 uur/ACR >2 220 mg/g; >220 mg/mmol)

Tabel 3: Risico op terminaal nierfalen in functie van de eGFR en albuminuriecategorieën (naar KDIGO, 2012)[3,4]

Risico op terminaal nierfalen in functie van de eGFR en albuminuriecategorieën (naar KDIGO, 2012)				Persisterende albuminuriecategorieën Beschrijving en afbakening		
				A1	A2	A3
				Normaal tot mild verhoogd	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
				<30mg/g <3mg/mmol	30-300 mg/g 3-30mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
eGFR-categorieën (ml/min./1.73m²) Beschrijving en afbakening	1	Normaal tot hoog	≥90			
	2	Mild verlaagd	60-89			
	3a	Mild tot matig verlaagd	45-59			
	3b	Matig tot ernstig verlaagd	30-44			
	4	Ernstig verlaagd	15-29			
	5	Terminaal nierfalen	≤15			

Groen: laag risico (zonder andere merkers van nierinsufficiëntie)
Geel: matig verhoogd risico
Oranje: hoog risico
Rood: zeer hoog risico

Epidemiologie

G. Van Pottelbergh et al. onderzochten de prevalentie van chronische nierinsufficiëntie in Vlaanderen via de Intego-databank. In de leeftijdsgroep van 50-59 jaar had anno 2012 95% van de mannen en 91% van de vrouwen een eGFR van meer dan 60 ml/ min. Voor de leeftijdsgroep van 70 tot 79 jaar was dit respectievelijk 76 en 67%. Voor patiënten van 90 jaar en ouder was dit nog 46 en 33%. De toename met de leeftijd wordt vooral veroorzaakt door een toename van de groep patiënten met stadium 3 chronische nierinsufficiëntie. Zelfs bij de groep patiënten van 80 jaar en ouder blijft het aandeel patiënten met stadium 4 en 5 chronische nierinsufficiëntie beperkt tot 5-7%. Chronische nierinsufficiëntie komt dus meer voor met toenemende leeftijd, maar tot de leeftijd van 90 jaar heeft ongeveer de helft van de mensen nog een eGFR van meer dan 60 ml/min. Het is dus zeker niet zo dat de nierfunctie terugloopt bij alle ouderen.

Veel patiënten hebben dus chronische nierinsufficiëntie maar slechts een klein deel heeft ernstige chronische nierinsufficiëntie en zeker niet alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie ontwikkelen terminaal nierfalen met nood aan nierfunctie vervangende therapie. Er moet nog bijkomend onderzoek gebeuren voor men weet hoe deze kleine subgroep vroegtijdig gedetecteerd kan worden.[5]

Behandeling

De aandoening is per definitie niet te genezen maar behandeling is wel belangrijk om de progressie te vertragen, om metabole complicaties (renale anemie, osteodystrofie, ionenstoornissen etc.) te vermijden en om het cardiovasculair risico te verlagen. Slechts een minderheid van de patiënten met chronische nierinsufficiëntie ontwikkelt terminaal nierfalen met nood aan nierfunctie vervangende therapie of niertransplantatie, maar deze relatief kleine groep vertegenwoordigt een grote maatschappelijke kost. Nog belangrijker is de verminderde levenskwaliteit ten gevolge van de complicaties, hospitalisaties en afhankelijkheid van dialyse.[1]

Patiënten met chronische nierinsufficiëntie nemen RAAS-blokkers om verschillende redenen. De volgende punten zijn indicaties voor het opstarten van een RAAS-blokker[1]:

* Hypertensie en diabetes mellitus
* Hypertensie en een gecorrigeerde proteïnurie van meer dan 270 mg/g
* Diabetes mellitus en een gecorrigeerde albuminurie van meer dan 20 mg/g voor mannen of 30 mg/g voor vrouwen, ongeacht de bloeddruk
* Patiënten met een gecorrigeerde proteïnurie van meer dan 900 mg/g, ongeacht de bloeddruk of de aanwezigheid van diabetes mellitus.

Bij de genoemde indicaties is een ACE-inhibitor de RAAS-blokker die de voorkeur geniet omwille van zijn glomerulaire protectie (cfr. infra). Er wordt pas overgeschakeld naar een sartaan bij intolerantie. Een goede oppuntstelling van de bloeddruk en andere cardiovasculaire risicofactoren is bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie van prognostisch belang.[6]

RAAS-blokkers hebben een belangrijke wisselwerking met de nieren. Ze kunnen de nierfunctie beïnvloeden en omgekeerd. Dankzij het blokkeren van de vorming van angiotensine-II uit angiotensine I, oefenen ze onder meer hun effect uit ter hoogte van de efferente arteriole van de glomerulus, waar ze vasoconstrictie tegengaan en zo de intra-glomerulaire druk verlagen. Intra-glomerulaire drukstijging en secundaire schade aan de glomerulaire filter is één van de pathofysiologische mechanismen van chronische nierinsufficiëntie en proteïnurie.[7]

Een deel van de patiënten met chronische nierinsufficiëntie neemt een RAAS-blokker dus primair als antihypertensivum en een ander deel omwille van zijn nefroprotectief effect. Verder zijn er ook patiënten die RAAS-blokkers nemen als therapie bij hartfalen of na een acuut coronair syndroom.

Het zorgtraject

Het zorgtraject is een behandelingsovereenkomst tussen de huisarts, de nefroloog en de patiënt en moet ondertekend worden door deze drie partijen. In het contract verklaren ze dat ze zullen samenwerken om de chronische nierinsufficiëntie zo goed mogelijk te beheren door een individueel zorgplan op te stellen voor de patiënt. De patiënt moet een GMD hebben bij de huisarts die het contract ondertekent. De patiënt moet minstens twee keer per jaar op raadpleging gaan bij de huisarts en minstens één keer per jaar bij de nefroloog.

Inclusiecriteria voor het zorgtraject zijn:

* eGFR van minder dan 45 ml/min, die bevestigd werd op een tweede bloedafname na minstens drie maanden, en/of
* Proteïnurie van > 1000mg/24u, die een tweede keer bevestigd werd na ten minste drie maanden.

Exclusiecriteria zijn:

* Jonger zijn dan 18 jaar
* In dialyse zijn of een niertransplantatie ondergaan hebben
* Niet in staat zijn tot ambulante follow-up

Eens de patiënt geïncludeerd is in het zorgtraject, krijgt hij of zij een volledige terugbetaling van de raadplegingen bij de huisarts en de nefroloog. Daarnaast krijgt hij of zij ook een gedeeltelijke terugbetaling voor dieetadvies en een volledige terugbetaling van een bloeddrukmeter (met een plafond van 60 euro). De huisarts is dus de spilfiguur, aangezien hij degene is die de patiënten verwijst voor een raadpleging bij de specialist, waarna de patiënt al dan niet geïncludeerd wordt in het zorgtraject. Hij moet dus ook inschatten welke patiënten het grootste risico lopen op het ontwikkelen van terminaal nierfalen om deze patiënten op tijd te verwijzen.[8]

Voor meer informatie verwijzen we naar www.zorgtraject.be.

Wie verwijzen naar de nefroloog?

De huisartsenrichtlijn van Domus Medica over chronische nierinsufficiëntie stelt voor om de volgende groepen te verwijzen naar de nefroloog voor inclusie in het zorgtraject[1]:

* eGFR < 30ml/min: altijd
* eGFR tussen 30 en 45ml/min en een gecorrigeerde albuminurie van meer dan 200 mg/g voor mannen of 300 mg/g voor vrouwen en/of een proteïnurie van meer dan 1000 mg/24u of een gecorrigeerde proteïnurie van meer dan 1000 mg/g

Dit zijn hoog-risicopatiënten wat betreft de evolutie naar terminaal nierfalen.

De volgende groepen zijn patiënten met een intermediair risico en moeten volgens dezelfde richtlijn verwezen worden naar de nefroloog voor een diagnostische oppuntstelling[1]:

* Patiënten jonger dan 75 met een eGFR tussen 30 en 45 ml/min en een gecorrigeerde albuminurie van 20-200 mg/g voor mannen of van 30-300 mg/g voor vrouwen.
* Patiënten met een eGFR tussen 30 en 45 ml/min bij wie de eGFR in de laatste vijf jaar zakte met meer dan 10 ml/min of in de laatste twee jaar met meer dan 5 ml/min.
* Patiënten met een eGFR van meer dan 45 ml/min en een gecorrigeerde albuminurie van meer dan 200 mg/g voor mannen of 300 mg/g voor vrouwen of een gecorrigeerde proteïnurie van > 1000 mg/g.

Verder moeten de volgende patiënten volgens dezelfde richtlijn ook verwezen worden naar de nefroloog[1]:

* Patiënten bij wie er een klinisch of biochemisch vermoeden is van een stenose in de a. renalis (therapieresistente hypertensie, umbilicaal geruis, suggestieve ionenstoornissen etc.)
* Patiënten met complicaties van nierfalen (anemie, hyperkaliëmie, vitamine D-tekort of een stoornis in de calcium- en fosfaathuishouding)

De NICE-guidelines raden ook aan om patiënten met chronische nierinsufficiëntie te verwijzen bij[1,9]:

* slecht gecontroleerde hypertensie ondanks het gebruik van minstens vier antihypertensiva in therapeutische dosissen
*het vermoeden van een zeldzame genetische oorzaak

Methoden

Het onderzoek vond plaats in twee huisartsenpraktijken, waar elk van de onderzoekers werkt als huisarts-in-opleiding. Beide onderzoekers, Jente Blokken en Lisa Vandeputte, startten het praktijk verbeterend project met een korte literatuurstudie over de achtergrond van chronische nierinsufficiëntie. Verschillende internationale richtlijnen werden bestudeerd:

- De Domus Medica-richtlijn ‘Chronische nierinsufficiëntie’ uit 2012[1]
- De Domus Medica-richtlijn ‘Multidisciplinaire richtlijn chronisch nierlijden’ uit 2017[4]
- De NHG-Standaard ‘Chronische Nierschade’ uit 2018*[10]
- De NICE-richtlijn ‘Chronic kidney disease in adults: assessment and management’ uit 2014[9]
- De SIGN-richtlijn ‘Diagnosis and management of chronic kidney disease’ uit 2008[11]
- De KDIGO ‘Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease’ uit 2012[5]
- De Ann Arbor guideline ‘Management of Chronic kidney disease’ uit 2014[12]
- De VA/DoD ‘Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in primary care’ uit 2014[13]
- De ‘Clinical practice guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min/1.73 m2)’ uit 2016[14]

**Omwille van de publicatie van deze richtlijn tijdens de onderzoeksperiode, werd deze later mee geïntegreerd in het project.*

De nadruk lag vooral op de richtlijn van Domus Medica[1]. Ons project in het achterhoofd houdend, werd er vooral aandacht besteed aan de optimale dosering van RAAS-blokkers bij chronische nierinsufficiëntie. Het resultaat werd een flowchart, die de indicaties voor het starten van RAAS-blokkade bij chronische nierinsufficiëntie doorloopt en een lijst van alle RAAS-blokkers, waarbij per product de dosage voor elke indicatie en elke eGFR opgesomd werd. We verwijzen hiervoor naar figuur 1 en tabel 4 bij paragraaf resultaten.

Per praktijk werden de patiënten als volgt geselecteerd: het lokaal labo (labo LKO-LMC Sint Truiden) genereerde voor de afgelopen drie jaar een lijst van alle patiënten met een eGFR van minder dan 60 ml/min, een gecorrigeerde albuminurie van meer dan 20 mg/g voor mannen of 30 mg/g voor vrouwen of een gecorrigeerde proteïnurie van meer dan 270 mg/g. Aan de hand van in- en exclusiecriteria werd de studiepopulatie samengesteld vanuit deze lijsten. De inclusiecriteria zijn chronische nierinsufficiëntie (eGFR <60 ml/min gedurende minstens 3 maanden, of stadium IIIA of hoger) en een leeftijd hoger dan 18 jaar. We beperkten ons tot de patiënten met een eGFR van minder dan 60ml/min omdat dit de waarde is waarbij er per definitie gesproken wordt van chronische nierinsufficiëntie en omdat vanaf deze waarde dosisaanpassing mogelijk klinisch relevant wordt (cfr. infra). Exclusiecriteria zijn acute nierinsufficiëntie, overlijden, erfelijke of familiale nierziekten, cystische nierziekten, congenitale nierziekten, unieke nieren, donornieren, transplantnieren, dialyse en primaire indicaties voor RAAS-blokkade als hartfalen of behandeling na een acuut coronair syndroom.

Voor het onderzoek werd een schriftelijk informed consent verkregen van de geïncludeerde patiënten. De flowchart werd toegepast op het dossier van elke geïncludeerde patiënt en het resultaat was een individueel advies op basis van de aanwezigheid van arteriële hypertensie, diabetes mellitus, klinische en biochemische follow-up. Het advies geeft aan of er bij de patiënt een RAAS-blokker opgestart, opgedreven, behouden of afgebouwd moet worden. De collega-huisartsen van de onderzoekers kregen drie maanden de kans om dit advies toe te passen. Nadien werden de dossiers opnieuw geëvalueerd en werd samen met de artsen besproken waar er zich mogelijke aandachtspunten of valkuilen bevinden. Ten slotte werd er per praktijk samengevat hoe de toepassing van de richtlijn chronische nierinsufficiëntie praktischer en correcter zou kunnen gebeuren.

Resultaten

<u>Richtlijnen tot gebruik van RAAS-blokkers</u>

Bij het gebruik van RAAS-blokkade bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie zijn er twee grote aspecten waar rekening mee gehouden moet worden: wat doen RAAS-blokkers met de nieren en wat doen de nieren met RAAS-blokkers? Als de toegediende dosis RAAS-blokker binnen de toxische range in het bloed komt, kan dit leiden tot onder andere hypotensie, hyperkaliëmie en een acute achteruitgang van de nierfunctie. In theorie kan dit bij opstart of opdrijven van de dosis. Omgekeerd

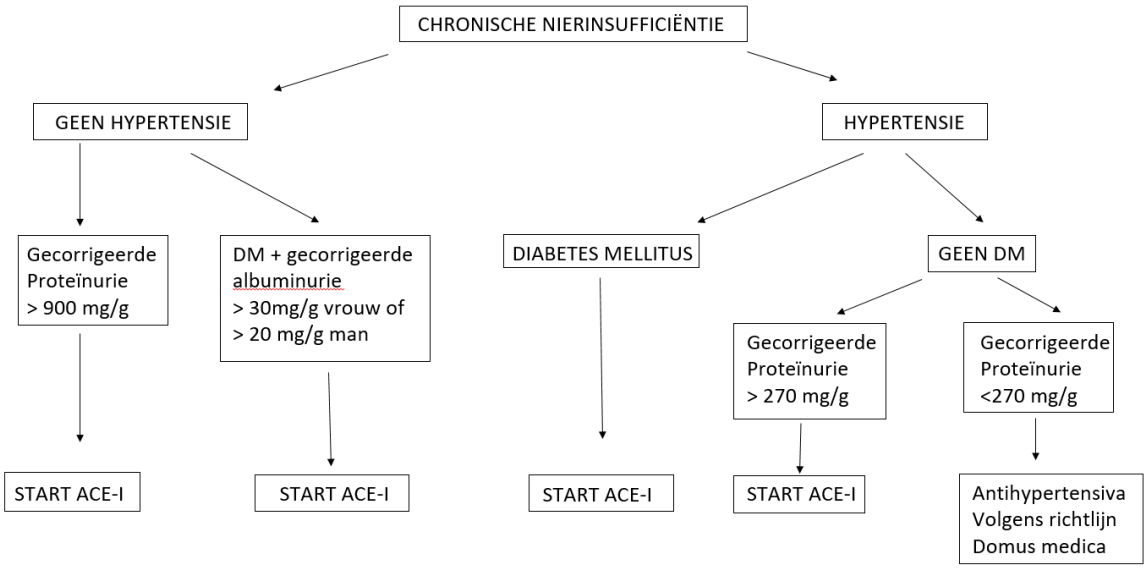
leidt een verminderde nierfunctie tot een hogere concentratie in het bloed van renaal-geklaarde RAAS-blokkers, wat de toxische dosis verlaagt.[15]

Daarom is het belangrijk dat de nierfunctie, serum kalium en bloeddruk gecontroleerd worden voor de opstart of het opdrijven van de RAAS-blokkers en dat deze parameters opnieuw gecontroleerd worden één tot vier weken na de opstart of het opdrijven van de dosis[1,9].

* Als de eGFR daalt met 25% of het serum creatinine stijgt met 30% ten opzichte van de uitgangswaarde, dan moet de RAAS-blokker gestopt worden of moet er teruggekeerd worden naar de lagere dosis.
* Als het serumkalium voor opstart 5 mmol/l bedraagt of als het serumkalium na opstart of opdrijven boven 6 mmol/l stijgt, dan moet de RAAS-blokker tijdelijk gestopt worden en moeten andere oorzaken van hyperkaliëmie (acute nierinsufficiëntie, nierarteriestenose, medicamenteuze oorzaken (kalium-sparende diuretica, bèta-blokkers, NSAID's, sulfamide antibiotica, ...), pseudo-hyperkaliëmie) uitgesloten of gecorrigeerd worden.[1]

Zowel de nationale als internationale richtlijnen geven hierover hetzelfde advies. Het grote verschil in de richtlijnen onderling is de aanwezigheid van een concreet en in de praktijk bruikbaar advies wat betreft de dosage van de RAAS-blokkers bij een aanhoudende eGFR-daling, zoals we die zien bij chronische nierinsufficiëntie. Het BCFI beperkt zich tot de opstart, maximale dosage of wat te doen in geval van acute situaties zoals hypovolemie. De bijsluiters die via het BCFI te vinden zijn, formuleren wel een concrete maximumdosis volgens de eGFR. De Ann-Arborrichtlijn stelt vergelijkbare dosissen voor in een tabel, rechtstreeks in de richtlijn en doet dit ook voor andere medicatieklassen. Zoals hierboven beschreven stellen Domus Medica, de NHG-standaard, de NICE-richtlijn en de VA/DoD-richtlijn een relatieve dosisreductie voor bij een 25% eGFR-daling of 30% creatininestijging na opstart of opdrijven van de RAAS-blokker. De Schotse SIGN-richtlijn uit 2008 legt de grens voor de eGFR-daling op 20%. De KDIGO-richtlijn legt de nadruk op de fysiologie en verklaart aan de hand van de gedeeltelijke of volledige hepatische metabolisatie waarom fosinopril en de meeste sartanen slechts laat of nooit in dosis gereduceerd moeten worden. Ze formuleren daarbij het advies om over te schakelen naar fosinopril (Fosinil) of een sartaan (met uitzondering van olmesartan) in acute of chronische eGFR-waarden waarbij de dosage van de RAAS-blokkers moeilijker te regelen is.[1,4,9,10,11,13]

Figuur 1: Flowchart die de indicaties voor het starten van RAAS-blokkade bij chronische nierinsufficiëntie doorloopt.



DM: Diabetes Mellitus

Tabel 4: Aanbevolen dosis RAAS-blokker en aangewezen dosisreductie bij nierinsufficiëntie, gebaseerd op de bijsluiters, gevonden via het BCFI.

Stofnaam Specialiteiten	**Gebruikelijke/ aanbevolen dagdosis***	**Aanbevolen dagdosis en dosisreductie bij nierinsufficiëntie**
ACE-inhibitoren		
Captopril Captopril	Hypertensie: 25-100 mg Diabetes**: 50-75 mg in drie dosissen	20-49 ml/min: 50 mg <20 ml/min: stop
Cilazapril Co-Inhibace Inhibace	Hypertensie: 1-5 mg	10-40 ml/min: startdosis 0,5 mg, max 2,5 mg <10 ml/min: stop

Enalapril Co-Enalapril Renitec Zanicombo	Hypertensie: 5-40 mg	30-80 ml/min: startdosis 5 mg, max 10 mg 10-30 ml/min: startdosis 2,5 mg <10 ml/min: 2,5 mg op dialysedagen
Fosinopril Fosinil	Hypertensie: 20 mg	Ernstige nierinsufficiëntie: 10 mg startdosis Domus Medica: tot eGFR van 10 ml/min geen dosisaanpassing nodig
Lisinopril Co-Lisinopril Zestril Zestoretic	Hypertensie: 10-80 mg Diabetes**: 10-20 mg	30-80 ml/min: startdosis 5-10 mg 10-30 ml/min: startdosis 2,5-5 mg <10 ml/min, incl dialysepatiënten: 2,5 mg, dosis en frequentie afhankelijk van de bloeddruk
Perindopril Bipressil Coperindo Coveram Coversyl Coversyl plus Lipertance Peramteva Preterax Triplixam	Hypertensie: 5-10 mg	30-60 ml/min: 2,5 mg 15-30 ml/min: 2,5 mg om de dag <15 ml/min en hemodialyse: 2,5 mg op dialysedagen
Quinapril Accupril Accuretic	Hypertensie: 10-80 mg	30-60 ml/min: startdosis 5 mg 10-30 ml/min: startdosis 2,5 mg <10 ml/min: stop
Ramipril Co-Ramipril Coramlo Ramipril HCT Tazko Trinomia Tritace Tritazide	Hypertensie: 2,5-10 mg Diabetes**, Proteïnurie***: 1,25-5 mg (dosis verdubbelen per 2 weken)	30-60 ml/min: tot 5 mg 10-30 ml/min: startdosis 1,25 mg, tot 5 mg, toe te dienen aantal uren na dialyse

Zofenopril Zopranol Zopranol plus	Hypertensie: 15-60 mg	<45 ml/min: ½ van de dosis Dialyse: ¼ van de dosis
Sartanen		
Candesartan Atacand Candesartan HCT Candesartan plus Co-Candesartan	Hypertensie: 8-32 mg	Startdosis 4 mg <15 ml/min: beperkte ervaring
Eprosartan Teveten Teveten Plus	Hypertensie: 600 mg	<60 ml/min: max 600 mg
Irbesartan Aprovel Co-Aprovel Irbesartan HCT	Hypertensie, diabetes**: 150-300 mg	Geen dosisaanpassing nodig Dialyse startdosis 75 mg
Losartan Co-Losartan Cozaar Loortan Loortan plus Losartan plus	Hypertensie, diabetes**: 50-100 mg	Geen dosisaanpassing nodig

Olmesartan Belsar Belsar plus Co-Olmesartan Forzaten Forzaten HCT Olmesartan/Amlodipine Olmesartan plus HCT Olmetec Olmetec plus Sevikar Sevikar HCT	<u>Hypertensie:</u> 10-40 mg	20-60 ml/min: max 20 mg <20 ml/min: stop
Telmisartan Kinzalmono Kinzalkomb Micardis Micardis plus Telmisartan HCT Telmisartan plus HCT Twynsta	<u>Hypertensie:</u> 40-80 mg <u>Diabetes en eindorgaan-schade:</u> 80 mg	Geen dosisaanpassing nodig Ernstige nierinsufficiëntie: beperkte ervaring, starten met 20 mg
Valsartan Bespres Co-bespres Co-diovane Co-valsartan Diovane Exforge Exforge HCT	<u>Hypertensie:</u> 80-320 mg	Geen dosisaanpassing nodig tot <10 ml/min
Entresto	*26-51-103 mg*	

** Opgegeven dosages zijn therapeutisch ideale dosissen. Bij elke patiënt moet gestart worden met de laagst beschikbare dosis per product en deze dient geleidelijk opgedreven te worden naargelang de kliniek. De deelbaarheid van tabletten (specialiteitafhankelijk) kan lagere startdosissen mogelijk maken.*

*** In de aanwezigheid van micro-albuminurie*

**** Meer dan 3g per dag*

De praktijk

De volgende beschrijving betreft een huisartsenpraktijk in Alken. De praktijk bestaat momenteel uit 3 vrouwelijke huisartsen van 46, 51 en 56 jaar en een huisarts-in-opleiding.

Over een totaal van naar schatting 3000 globaal medische dossiers werd een bestand met 212 patiënten geselecteerd met als criterium minstens éénmaal een eGFR lager dan 60ml/min in de periode 08-2015 tot en met 07-2018 (3 jaar). Daaruit werden 55 patiënten met acute nierinsufficiëntie, 3 transplanten, 2 dialysepatiënten en 2 patiënten met cystische nierziekte geëxcludeerd. Daarnaast waren er 38 patiënten waar er onvoldoende follow-up was of waar dossieropvolging abrupt stopte door overlijden of veranderen van huisarts. Bij deze patiënten horen echter patiënten die mogelijk na de selectieperiode nog de diagnose chronische nierinsufficiëntie kunnen krijgen als dit blijkt uit een controle bloedname. Er resteren 112 mensen waar de afgelopen 3 jaar (of langer) chronische nierinsufficiëntie wordt gedefinieerd.

Van deze 112 nemen 54 patiënten een RAAS-blokker: 29 een ACE-Inhibitor en 25 een Sartaan. Onder de ACE-inhibitoren hebben 15 een normale dosage en 14 een overdosage. 12 daarvan namen Perindopril en 2 Ramipril. Onder de Sartanen hebben 22 patiënten een normale dosage en 3 een overdosage. Deze 3 betreffen telkens Olmesartan. Op basis van deze gegevens werd per dossier een individueel advies geformuleerd voor controle van bloeddruk, proteïnurie of verwijzing en werd geadviseerd de dosis te behouden, de mogelijkheid tot opdrijven of waar actief afbouwen aangewezen was.

Onderstaande tabel geeft een samenvatting en illustratie van de resultaten.

Totaal*	212
Exclusie	100
Acute nierinsufficiëntie	55
Non-actief/onvoldoende follow-up/palliatief	38
Transplant	3
Dialyse	2
ADPKD	2
Inclusie - Chronische nierinsufficiëntie**	112
Geen RAAS-Blokker	58
Actief in opvolging	57
Palliatief, andere zorgsetting	1

Wel RAAS-blokker	54	
ACE-inhibitor	29	
	Normale/maximum dosage	Overdosage
Lisinopril	3	0
Perindopril	4	12
Ramipril	8	2
Andere	0	0
Sartaan	25	
Candesartan	5	0
Eprosartan	0	0
Irbesartan	3	0
Losartan	3	0
Olmesartan	4	1
Telmisartan	6	0
Valsartan	3	0

** Aantal patiënten met minstens één keer eGFR <60ml/min door de huisarts vastgesteld over 3 jaar*

*** Aantal patiënten met een eGFR <60ml/min gedurende minstens 3 maanden en die voldoen aan de inclusiecriteria en niet aan de exclusiecriteria binnen deze studie*

Aan de hand van deze cijfers werden lijsten opgesteld met patiënten met een normale dosage, overdosage of waar indicatiestelling (bloeddrukmeting, proteïnuriebepaling etc.) diende te gebeuren. Deze gaf dan voor de artsen in de praktijk een overzicht bij welke patiënten zij extra aandachtig moesten zijn voor nierfunctievermindering of wie mogelijk gecontacteerd diende te worden voor dosisaanpassing.

Wat betreft proteïnurie, gebeurde deze bepaling in de huisartsenpraktijk bij 21 van de 112 patiënten met chronische nierinsufficiëntie in de betreffende periode van drie jaar. Het ging over een totaal van 36 bepalingen van proteïnurie, met 20 bepalingen in het kader van nierinsufficiëntie of algemene preventie en 16 bepalingen naar aanleiding van een urologische of abdominale klacht. Het aantal bepalingen in het ziekenhuis of op vraag van een specialist bleek uit dossiernazicht niet altijd duidelijk.

Discussie

Definitie CNI en het zorgtraject

Tijdens de analyse van de dossiers viel op dat er veel patiënten zijn die maar één keer een eGFR onder 60 ml/min hadden, waarna de eGFR dan weer steeg tot boven 60 ml/min. Bij een deel van de patiënten ging het dan om een acute of tijdelijk gedaalde nierinsufficiëntie, bv in kader van ziekte. Bij andere patiënten ging het om een eGFR die lichtjes schommelt rond die grens van 60 ml/min, waarbij de eGFR na drie maanden toch weer boven 60 ml/min kwam. Dit zijn vaak patiënten waarbij de eGFR in de toekomst verder zal zakken tot onder 60 ml/min en toch kunnen we bij deze patiënten strikt genomen niet spreken van chronische nierinsufficiëntie.

Hetzelfde geldt voor de inclusiecriteria van het zorgtraject: ook hier kan de eGFR-waarde van een patiënt schommelen rond die grens van 45 ml/min. Niet alle patiënten met chronische nierinsufficiëntie komen in aanmerking voor opname in het zorgtraject (bv eGFR minder dan 45ml/min, maar niet in staat tot ambulante follow-up). Ook niet alle patiënten die in aanmerking komen voor het zorgtraject zijn erin opgenomen. Dit is mogelijks een gemiste kans in de zorg voor de patiënt omdat er bij verwijzing naar de nefroloog een grondige diagnostische oppuntstelling gebeurt en er in het zorgtraject een goede follow-up verzekerd is, wat de prognose ten goede komt.

De huisarts heeft een belangrijke verantwoordelijkheid in de opvolging en tijdige verwijzing naar een specialist voor inclusie in het zorgtraject. De patiënt voelt de achteruitgang in de nierfunctie niet en een controle van de nierfunctie zal dus meestal niet de reden zijn waarom de patiënt op consultatie komt. Toch is controle van de nierfunctie samen met bewaking van de medicatie een belangrijke taak van de huisarts, net omdat er veel contactmomenten zijn met de patiënt. Andere artsen (specialisten) zien de patiënt niet zo regelmatig als de huisarts en hebben vaak geen inzicht in het volledige dossier van de patiënt. Net daarom is het zo belangrijk dat de huisarts hier aandacht voor heeft, ook als er een tijdgebrek zou zijn. De arts kan immers gemakkelijk een extra consult plannen voor nazicht van de medicatie.

Richtlijnen over het gebruik van RAAS-blokkers

Vermoedelijk is de optimale dosering van RAAS-blokkers bij een afnemende eGFR niet altijd even goed gekend is bij de huisarts. Dit is naar onze mening ook geen vereiste om een goede rol te kunnen vervullen bij chronische nierinsufficiëntie. De huisarts moet de reflex hebben om bij een afnemende eGFR de dosis RAAS-blokkade na te kijken. Als er twijfel zou zijn over de correcte dosis, kan die altijd opgezocht worden op de website van het BCFI of kan de patiënt verwezen worden naar de nefroloog voor een oppuntstelling van de medicatie.

Als RAAS-blokkers opgestart worden omwille van hun nefroprotectieve functie, betekent dit dat dosisaanpassing meestal al vanaf de opstart nodig is omdat er dan vaak al een verminderde eGFR is. Zoals voordien besproken maakt chronische nierinsufficiëntie de therapeutisch-toxische marge kleiner voor zijn eigen indicatie. Dit verschilt bovendien per werkzame stof. Wat vooral opvalt, is dat Perindopril, één van de meest gebruikte RAAS-blokkers, een zeer nauwe marge heeft. Als de eGFR

zakt tot onder 60 ml/min, moet de dosis al beperkt worden tot 2,5 mg per dag, wat de laagst beschikbare dosis in tabletvorm is. Toch heeft Perindopril het meest aantal specialiteiten op de markt.

De algemene aanbeveling om sartanen enkel op te starten als er een intolerantie is voor ACE-inhibitoren is opvallend. Dit heeft te maken met de verhouding in kostprijs, veiligheid en klinische ervaring. Toch is er, met uitzondering van olmesartan, voor de sartanen geen dosisaanpassing nodig tot een eGFR van 30 ml/min of lager. De vraag kan gesteld worden of het dan niet eenvoudiger is om een sartaan te starten, waarvan geweten is dat het zonder dosisaanpassing mag gegeven worden tot een lagere eGFR. Een andere vraag die kan gesteld worden, is of de bijsluiters van de ACE-inhibitoren niet aangepast kunnen worden. Vanuit hun werkingsmechanisme is er geen reden om deze grote verschillen in dosisreductie volgens eGFR te verwachten.

De richtlijnen geven gelijkaardige adviezen over de dosisaanpassing, die nodig is in acute situaties zoals hypotensie of hypovolemie, of bij achteruitgang van de nierfunctie of hyperkaliëmie na de opstart of het opdrijven van de RAAS-blokkade. Met uitzondering van de geneesmiddelenbijsluiter zelf en de Ann-Arbor richtlijn geven de richtlijnen geen concrete voorstellen tot het aanpassen van de dosis in functie van de traag afnemende eGFR. Op de website van het BCFI zelf wordt geadviseerd om bij nierinsufficiëntie met een lage dosis RAAS-blokkade te starten en om de dosis traag te verhogen en er wordt ook gewaarschuwd dat de nierfunctie kan achteruitgaan ten gevolge van de opstart van deze medicatie. Dit is echter geen concreet gegeven en dit zou tot misvattingen kunnen leiden met over- of onderdosage of het niet voorschrijven van RAAS-blokkers, terwijl er wel een indicatie voor is. De arts moet de bijsluiter van het medicament openen om concrete informatie te vinden en dit vraagt een extra inspanning. Idealiter zou de correcte dosis per eGFR en per werkzame stof op het BCFI vermeld moeten worden. Een andere mogelijkheid is dat er een pop-up zou verschijnen in het EMD als je een te hoge dosis voorschrijft in verhouding tot de eGFR. Het gevaar hierbij is dat de pop-up ongelezen weg geklikt wordt wegens tijdgebrek of door een zekere moeheid ten opzichte van deze pop-ups.

De vermelde richtlijnen stellen dus een dosisaanpassing voor op basis van een daling van de eGFR of een stijging van het kalium. De dosisaanpassing is wordt hier dus volledig in functie van de nierfunctie verondersteld. Er zijn echter meer indicaties voor het starten van RAAS-blokkade dan enkel en alleen het renoprotectief effect. Ze worden meestal primair gebruikt als antihypertensivum en ook omwille van hun cardioprotectief effect bij hartfalen of na een acuut coronair syndroom. Een dosisvermindering van de RAAS-blokker omwille van de achteruitgaande nierfunctie kan de cardiale winst terugschroeven. Theoretisch gezien kan de te verwachten toename in eGFR en dus de winst in nierfunctie kleiner zijn dan de winst die je haalt uit het cardioprotectief effect. Er bestaat nierfunctie-vervangende therapie, hartfunctie-vervangende therapie is veel minder evident. De vraag is of de huisarts voldoende bagage heeft om in dit cardiorenaal dilemma keuzes te maken.

De praktijk

Dossiers en cijfers

Het aantal dossiers is geen nauwkeurig aantal, vermits niet elk GMD correct vernieuwd werd, er tevens patiënten over de jaren heen overlijden of veranderen van huisarts en deze dossiers niet systematisch verwijderd worden. Bovendien zijn er patiënten die slechts éénmalig beroep doen op de praktijk en dus ook een nieuw dossier krijgen. Deze gevallen krijgen echter geen globaal medisch dossier maar worden meegerekend in het aantal dossiers, dat hoger ligt dan 3000.

55 patiënten werden geëxcludeerd omwille van acute nierinsufficiëntie, hoewel de klinische verklaring van deze daling niet altijd duidelijk bleek uit het dossier vermits dit niet systematisch genoteerd werd. Bovendien werden deze acute dalingen regelmatig geregistreerd na een algemene controle in plaats van een klacht. Deze 55 patiënten omvatten geen patiënten die mogelijk onder chronische nierinsufficiëntie vallen vermits zij later, al dan niet ter controle binnen de context, nog een controle kregen waaruit de nierinsufficiëntie terug hersteld was. Dit ging dan om vorige of latere bloednames in de huisartsenpraktijk of in het ziekenhuis. Voor de overige 38 geëxcludeerde patiënten met een eenmalige daling van de eGFR werd voor de diagnose chronische nierinsufficiëntie niet steevast aandacht besteed. Er werd met andere woorden niet altijd een controle bloedname uitgevoerd om dit te bevestigen of uit te sluiten, waardoor mogelijk mensen met CNI uit de selectie vielen. Dit kan een vals idee geven met betrekking tot de verhoudingen in RAAS-blokkers en normale dan wel overdosage. In ieder geval kan van deze selectie gebruik gemaakt worden om een alert in te stellen dit alsnog te controleren in de toekomst om de diagnose chronische nierinsufficiëntie niet te missen.

Indicatie

Wat betreft de indicatiestelling, zijn er voor RAAS-blokkers verschillende partijen in de zorg die deze kunnen voorschrijven. De huisartsen in onze praktijk zien hypertensie als primaire indicatie tot het voorschrijven van een ACE-inhibitor en tot op heden werden diabetes, proteïnurie of chronische nierinsufficiëntie of een combinatie van deze factoren (nog) niet aanzien als indicatie op zich. Over het algemeen wordt een ACE-inhibitor in de praktijk gestart wanneer er sprake is van verhoogde bloeddruk thuis (na 24u ambulante meting of het bijhouden van een dagboek) of wanneer er naast hypertensie nog andere belangrijke cardiovasculaire risicofactoren aanwezig zijn. Er is geen eenduidigheid over een voorkeur van antihypertensivum, maar de artsen hebben momenteel de neiging te starten met een bèta-blokker of een laag-gedoseerd combinatiepreparaat dat een ACE-inhibitor bevat. Dit is een product van de opleiding van vroeger en de jarenlange ervaring. Ook blijkt uit gesprekken met desbetreffende patiënten dat er naast hypertensie niet altijd een primaire indicatie was voor de bèta-blokker, zoals na een acuut coronair syndroom, angor pectoris of een ritmestoornis. Er is minder neiging tot voorschrijven van een calciumkanaal-blokker omwille van de perifere oedemen als neveneffect. Het gaat hier dus over artsen die meer dan 20 jaar in het vak staan en ten opzichte van bèta-blokkers zijn RAAS-blokkers dus relatief ‘nieuw’ en dit vloeit dan vooral voort uit de opleiding van toen. Naar hun zeggen moest er tevens een goedkeuring aan de adviserend arts gevraagd worden en werd deze pas verleend na falen van dubbele antihypertensieve therapie (bèta-blokker, diureticum, calciumkanaalblokker of centraal werkend). De ACE-inhibitoren stonden in hun kinderschoenen en werden als potentieel sterk nefrotoxisch aanzien.

Opstart en follow-up

Tijdens de dossieranalyse werd dus niet altijd duidelijk door wie en waarom het product voor het eerst voorgeschreven werd en daarom gebeurde dit mogelijk in een stadium met een eGFR > 60ml/min. Of de opstart of dosage van de RAAS-blokker daarom bijdroeg aan een mogelijk verdere daling van de creatinineklaring wordt evenmin duidelijk uit het dossier. Er waren echter wel 2 patiënten waarbij een nieuw ontstane klacht zoals malaise of presyncope werd toegeschreven aan een recente verandering in RAAS-blokker. Daarbij werd er tijdens een bloedname wel degelijk een daling van 25% in de eGFR zichtbaar en werd de medicatie aangepast. De biochemische parameter als reden voor deze wijziging werd niet expliciet in het dossier vermeld, maar wel de klacht van de patiënt. De focus in huisartsgeneeskunde ligt sterk bij de klacht of consultreden van de patiënt. Mogelijk is de huisarts daarom minder geneigd om aandacht te besteden aan biochemische parameters wanneer de patiënt hiervoor niet komt. Toch behoort dit tot één van de taken en tijdens specifieke consultaties, zeker met betrekking tot (het zorgtraject) chronische nierinsufficiëntie. Hier ligt de focus immers meer op regelmatige follow-up van kwantitatieve parameters naast de wereld van de patiënt.

De regelmaat en inhoud van opvolging bestond in de praktijk voornamelijk uit een algemene bloedname en bloeddrukcontrole. Na een dosiswijziging van medicatie werd niet steeds een controle bloedafname na 4 weken verricht maar werd vooral afgewacht tot de volgende controle. Natuurlijk vraagt regelmatige opvolging naast voldoende initiatief van de huisarts evenveel participatie en inzicht door de patiënt en is er onduidelijkheid of de huisarts de patiënt eerder aanraadde binnen 4 weken terug te komen dan wel meteen een controleraadpleging vastlegde. Zelfs in het laatste geval bestaat er nog steeds de mogelijkheid dat de patiënt deze annuleert, er geen vervolg meer wordt gepland en de patiënt althans tijdelijk niet opgevolgd wordt. Hetzelfde geldt overigens voor de diagnose of uitsluiting van chronische nierinsufficiëntie op zich.

Dosage en afbouw

In de tabel valt op dat bij de ACE-inhibitoren Perindopril in onze praktijk het meest voorgeschreven wordt en het vaakst overgedoseerd is. De dosisreductie is ten opzichte van andere ACE-inhibitoren bij Perindopril het strengst, waardoor men logischerwijs daarbij de meeste overdoseringen krijgt. Hetzelfde geldt voor Ramipril, doch in minder mate. Tijdens overleg blijkt dat de artsen hier niet van op de hoogte zijn. Naar zeggen komt dit omdat een eGFR van rond de 60ml/min als ‘verminderd maar nog niet ernstig’ wordt geïnterpreteerd en er dus ook minder aandacht aan wordt besteed ten opzichte van vb. patiënten die in het zorgtraject zitten. Bovendien was voor de artsen Perindopril de eerste gebruikelijke ACE-inhibitor waardoor zij voorschrijven van Perindopril als eerste keuze verklaren. Ten slotte werd vroeger opgelegd een ACE-inhibitor en vooral Perindopril zelfs proberen maximaal te doseren in geval van diabetes voor optimale bescherming.
De sartanen worden eerder gelijkmatig voorgeschreven. Onder de sartanen is Olmesartan het vaakst overgedoseerd, vermoedelijk omwille van dezelfde reden dat deze sneller in dosis gereduceerd dient te worden vanaf een eGFR < 60ml/min.

De artsen in de praktijk geven aan in geval van gevorderde nierinsufficiëntie te vertrouwen op het beleid van de nefroloog. Tijdens dossieranalyse blijkt dat ook specialisten soms de dosis niet reduceren. Na overleg blijkt de hoofdreden hier juist het feit dat de toxiciteit van RAAS-blokkers in de

praktijk namelijk objectiveerbaar is door het meten van nierfunctie en ionogram. Zolang de nierfunctie niet verder achteruitgaat en het serum kalium niet omhoog bij opdrijven van RAAS-blokkers, zou men in de praktijk de optimale dosis kunnen beschouwen als de dosis waarmee het optimale therapeutische effect wordt bereikt, te meten als een correcte bloeddruk. Of men in het omgekeerde geval een recuperatie van de nierfunctie mag verwachten bij dosisreductie van de RAAS-blokker tot de dosis vermeld in de bijsluiter, is in principe niet éénduidig en dient per individuele patiënt afgewogen te worden. Op deze manier zijn de richtlijnen richtinggevend voor de praktijk.

Proteïnurie

Zoals besproken werd in de resultaten, heeft bepaling van proteïnurie een brede betekenis binnen het kader van nierinsufficiëntie, zowel in diagnose, opvolging en behandeling. In de huisartsenpraktijk wordt proteïnurie in het kader van chronische nierinsufficiëntie nagenoeg nooit systematisch bepaald, behalve sporadische bepaling van micro-albumine bij diabetespatiënten. Het aantal patiënten met chronische nierinsufficiëntie, waarbij er in de afgelopen drie jaar minstens één bepaling gebeurde, bedroeg ongeveer slechts 20%. Dit is een laag percentage, onafhankelijk of de patiënt een RAAS-blokker neemt of niet. Eén van de mogelijke verklaringen is dat de huisartsen deze taak doorschuiven naar de specialist. Zeker patiënten in het zorgtraject komen jaarlijks bij de nefroloog, waar deze bepaling meer systematisch gebeurt. Het grote nadeel is dan dat de laboratoriumwaarden parallel met elkaar lopen in verschillende databanken en dus het gecodeerd opvragen van resultaten op deze manier leidt tot mislopen van resultaten. Dit zou in de toekomst vereenvoudigd kunnen worden wanneer de elektronische diensten en resultaten nog meer met elkaar afgestemd zouden zijn.
Een andere verklaring is mogelijk het afwezig zijn van de parameter eiwit/creatinine ratio op het aanvraagformulier, tenminste tot einde 2018. Nadien werd deze parameter wel toegevoegd over het verloop van de studie. Een 24u-urinemeting is erg omslachtig en dit wordt in de richtlijnen ook niet als eerste keuze aanbevolen voor het opsporen van proteïnurie. Het kan wel nuttig zijn om de hoeveelheid te objectiveren wanneer proteïnurie blijkt uit een staal ochtendurine.
Proteïnuriebepaling zou toch minstens jaarlijks dienen te gebeuren zodra chronische nierinsufficiëntie, hypertensie of diabetes mellitus wordt vastgesteld. Ook hier staat de organisatorische rol van de huisarts centraal en dit dient ingebouwd te worden in de jaarlijkse routine van controle. Volgens de definitie betreft chronische nierinsufficiëntie stadium I een geïsoleerde aanwezigheid van proteïnurie. Bij dossieranalyse op basis van proteïnurie kwam geïsoleerde proteïnurie (in afwezigheid van nierinsufficiëntie) echter nooit voor, met uitzondering van enkele patiënten met ‘minimal changes nefropathy’. Voor bovenstaande aspecten zou een bijscholing of symposium binnen een lokaal of regionaal netwerk zinvol kunnen zijn. In ieder geval werd dit besproken met de praktijk in verband met staal name, regelmaat van bepaling en dat dit nu rechtstreeks aan de hand van eiwit/creatinine-ratio op het aanvraagformulier mogelijk is. Bovendien werd het verschil uitgelegd tussen albumine/creatinine-ratio en eiwit/creatinine-ratio bij patiënten respectievelijk met en zonder diabetes.

Ziekenhuis

Vermits de praktijk in het geografische midden van Hasselt en Sint-Truiden ligt, gebeurt acute presentatie voor eender welke pathologie of chronische specialistische opvolging in beide grote ziekenhuizen. Specialistische verslagen komen zowel via papieren als elektronische weg en laboratoriumwaarden worden al dan niet rechtstreeks geïntegreerd in het dossier van de patiënt. Het grootste nadeel is dat deze gegevens (nog) niet gesynchroniseerd worden met het locoregionaal labo waar de huisartsenpraktijk mee samenwerkt. Zo bestaat er het risico dat de huisarts resultaten misloopt tenzij hier actief aandacht aan besteed wordt tijdens de administratie. Het vraagt dan ook een extra inspanning om op zoek te gaan naar deze resultaten terwijl de patiënt voor opvolging voor de arts zit. Hopelijk maken de e-diensten dit in de toekomst wel mogelijk. Dit zou tevens onafhankelijk moeten zijn van het programma waar de arts mee werkt.
De arts mag zich bovendien niet laten leiden om minder aandacht te besteden aan de nierfunctie en de relevante medicatie-aanpassing wanneer de patiënt in opvolging is bij de nefroloog. Omwille van deze opvolging gebeurt het zelfs dat opvolging bij de huisarts niet (meer) systematisch gebeurt en zo zijn er voorbeelden van patiënten die daardoor buiten het zorgtraject terecht kwamen. Ten slotte gebeurt een bloedname in het ziekenhuis soms buiten de context van chronische opvolging en kunnen de resultaten niet altijd hierbinnen geïnterpreteerd worden.

Conclusie - take home

Dit praktijk verbeterend onderzoek legt de nadruk op de biochemische parameters rond de richtlijn chronische nierinsufficiëntie, wat mogelijk buiten de expertise en het tijdsbestek van de huisarts valt. Desalniettemin moeten enkele concrete adviezen in het achterhoofd van de huisarts gehouden worden.

In elke acute klinische situatie waarbij de eGFR kan dalen of het serumkalium kan oplopen moeten RAAS-blokkers tijdelijk gereduceerd in dosis of gestopt worden. Bij elke opstart of opdrijven van de dosis moeten de eGFR en het serum creatinine gecontroleerd worden na 2-4 weken en is dosisreductie noodzakelijk bij respectievelijk een daling van 25% of een stijging van 30%. Bij hyperkaliëmie moeten andere oorzaken uitgesloten of gecorrigeerd te worden alvorens de RAAS-blokker volledig te stoppen.

In geval van chronische nierinsufficiëntie, waarbij de eGFR-verondersteld wordt niet meer toe te nemen, moet de dosis afgestemd worden op de eGFR-waarde binnen de klinische context van de patiënt. Voor elke RAAS-blokker verschilt de maximale dosis per eGFR-waarde. In bepaalde gevallen primeert echter de bloeddruk. Het kan bij lagere eGFR-waardes zinvol zijn om over te schakelen naar een RAAS-blokker die minder afhankelijk is van de nierfunctie voor zijn klaring, zoals fosinopril of een sartaan (met uitzondering van olmesartan). Een eGFR van minder dan 60 ml/min vormt de grens voor de definitie van chronische nierinsufficiëntie en vraagt voor veel RAAS-blokkers al een aangepaste dosage.

Als hier de nadruk gelegd wordt op een correcte dosage, dan is dit in de eerste plaats om verdere nierfunctievermindering of hyperkaliëmie door medicamenteuze oorzaken te vermijden. Als arts behandel je altijd het geheel van de patiënt en niet enkel zijn nierfunctie: co-morbiditeit kan ook een rol spelen in de beslissing van de dosage van de RAAS-blokker en in sommige gevallen dient er alsnog een hogere-dan-aanbevolen dosis gegeven te worden.

Aanbevelingen voor de praktijk:

- Wees bedacht bij daling < 60ml/min en *controleer dit na 3 maanden* om de diagnose CNI definitief te bevestigen/uit te sluiten. Bepaal daarbij minstens éénmalig proteïnurie/albuminurie op een ochtendstaal urine.
- Bepaal minstens jaarlijks proteïnurie met eiwit/creatinine ratio bij niet-diabetespatiënten en albuminurie met albumine/creatinine ratio bij diabetespatiënten.
- Zorg voor *regelmatige* opvolging en behoud nierpatiënten in hun zorgtraject. Regelmatige opvolging bestaat uit een 4-maandelijkse algemene controle bloedname en controle van bloeddruk. Stem deze opvolging af met deze bij de nefroloog en ga actief op zoek naar het meest recente resultaat van nierfunctie en urineonderzoek.
- Wees tijdig bedacht op overdosage van ACE-inhibitoren of sartanen aan de hand van bloeddruk, nierfunctie en serum kalium na opstart of opdrijven of in toestanden waar deze kunnen verergeren. Wees bijzonder voorzichtig met Perindopril, Ramipril en Olmesartan (zie tabel in bijlage 1 voor merknamen en generieken en aanbevolen dosage). Hoewel hier geen strikte consensus over bestaat, kan het zinvol zijn om bij mensen met (een verhoogd risico op) chronische nierinsufficiëntie een alternatief voor te schrijven met een grotere therapeutisch-toxische marge.
- Zorg voor professionele en multidisciplinaire communicatie tussen huisarts, nefroloog, cardioloog etc. indien de keuze voor een bepaalde dosis van een RAAS-blokker een belangrijk dilemma inhoudt.

Referenties

1. Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, Goossens M, Maes S, Van Heden L et al. Chronische nierinsufficiëntie. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. Domus Medica;2012 okt.

2. Ahmed A, Jorna T, Bhandari S. Shoud We STOP Agiotensin Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers in Advanced Kidney Disease. Nephron 2016,133:147-158.

3. Goderis G, Van Pottelbergh G, Claes K et al. Multidisciplinaire richtlijn Chronisch Nierlijden (CNI), Aanvulling op de richtlijn 'Chronische nierinsufficiëntie' van Domus Medica 2012. EBMPracticeNet Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn;2016.

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney inter., Suppl. 2012,2:337-414.

5. Van Pottelbergh G, Bartholomeeusen S, Buntinx F, Degryse J. The prevalence of chronic kidney disease in a Flemish primary care morbidity register. Age and ageing 2012,41(2):231-233.

6. De Cort P, Christiaens T, Philips H, Goossens M, Van Roye P. Hypertensie. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Domus Medica;2009.

7. Brown N, Vaughan D. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors. Circulation 1998,97:1411-1420.

8. INAMI-RIZIV. Zorgtraject chronische nierinsufficiëntie. 2009. Beschikbaar via: https://www.zorgtraject.be/NL/Professioneel/default.aspx. Geraadpleegd 12 februari 2019.

9. National Institute for Care and Health Excellence (NICE). Chronic kidney disease in adults: assessment and management. NICE;2014.

10. NHG-werkgroep Chronische nierschade. NHG-Standaard Chronische nierschade. NHG 2018.

11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of chronic kidney disease, a national clinical guideline. SIGN;2008.

12. Reilly Lukela J, Van Harrison R, Jimbo M, Mahallati A, Saran R, Sy AZ. Management of Chronic Kidney Disease. USA:University of Michigan;2014.

13. The management of chronic kidney disease working group. Management of chronic kidney disease in primary care. USA:Department of Veterans Affairs, Department of Defense;2014.

14. Farrington K, Covic A, Aucella F, Clyne N, de Vos L, Findlay D et al. Clinical practice guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR< 45 ml/min/1,73m²). Nephrology Dialysis Transplantation 2016,31:ii1-ii66.

15. Parish, R.C. & Miller, L.J. Adverse effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. An update. Drug-Safety, January 1992, Volume 7, Issue 1, pp 14–31.

Bijlagen

Bijlage 1: Lijst van gebruikte afkortingen

ACE: Angiotensine-Converting Enzyme

ACE-I: Angiotensine-Converting Enzyme Inhibitor

BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie

CNI: Chronische NierInsufficiëntie

DM: Diabetes Mellitus

eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, geschatte glomerulaire filtratiesnelheid.

EMD: Elektronisch Medisch Dossier

GMD: Globaal Medisch Dossier

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap

NICE: National Institute for health and Care Excellence

NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug

RAA(S): Renine-Angiotensine-Aldosterone (Systeem)

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network

VA/DoD: Veterans Affairs, Department of Defense

Bijlage 2: Goedgekeurd protocol

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

MASTERPAPER PROTOCOL: PROSPECTIVE STUDY

1. Applicants

Protocol - full title	Oppuntstelling van RAAS-blokkade bij de patiënt met gevorderde chronische nierinsufficiëntie
Version 1: Date submission	Date: 11/06/2018
Version 2: Date resubmission	Date:22/06/2018
Version 3: Date third submission	/
Principal Investigator – Promoter	Name: Prof. Dr. Gijs Van Pottelbergh
	Telephone: 0474/ 54 81 99
	E-mail: gijs.vanpottelbergh@kuleuven.be
Co-Investigator – Co-Promoter	Name:/
	Telephone:/
	Email:/
Sub-investigator – Student(s)	Name: Dr. Jente Blokken
	Student number: r0463313
	Telephone: 0487/454882
	Email: blokken.jente@gmail.com
	Name: Dr. Lisa Vandeputte
	Student number: r0259747
	Telephone: 0479/373997
	Email: lisavandeputte@hotmail.com

2. Background and rationale

RAAS-blokkers (ACE-inhibitoren en Angiotensine II-ReceptorBlokkers) vormen een hoeksteen in de behandeling van chronische nierinsufficiëntie omwille van hun renoprotectief effect. Dit renoprotectief effect is ondertussen afdoende bewezen en behandeling met RAAS-blokkade bij patiënten met hypertensie of gecorrigeerde albuminurie of proteïnurie is opgenomen in alle richtlijnen over chronische nierinsufficiëntie.[1]

Er is echter minder kennis over de veiligheid en het effect bij ernstige chronische nierinsufficiëntie. Hoe erger de nierinsufficiëntie, hoe groter de activatie van het RAA-systeem is om de nierfunctie intact te houden. Bij een grotere activatie van het RAA-systeem werken RAAS-blokkers meer cardioprotectief en meer beschermend tegen proteïnurie, maar bij een grotere activatie van het RAA-systeem zal RAAS-blokkade ook leiden tot een grotere achteruitgang van de eGFR. Hierin schuilt enerzijds het grote belang van de behandeling met RAAS-blokkers bij patiënten met nierinsufficiëntie, maar anderzijds ook het belang van het op tijd verminderen van de dosis of het stoppen van de RAAS-blokkade ten einde de eGFR zo optimaal mogelijk te houden.

Met ons onderzoek willen we kijken of de RAAS-blokkers in de praktijk optimaal gedoseerd zijn: is de medicatie op dit moment er over- of ondergedoseerd? De correcte dosering van de RAAS-blokkers behoort tot het takenpakket van de huisarts omdat de huisarts een hoofdrol speelt in de begeleiding van patiënten met chronische nierinsufficiëntie binnen het zorgtraject.

3. Study objectives

Doel van het onderzoek: praktijk verbeterend project waarbij de dosering van RAAS-blokkers zo optimaal mogelijk en bij voorkeur door de huisarts gebeurt.
Doelpopulatie: patiënten met chronische nierinsufficiëntie: eGFR < 60ml/min gedurende minstens 3 maanden.
Type onderzoek: prospectief, observationeel.

Product:

* Epidemiologische analyse van chronische nierinsufficiëntie en correct gebruik van RAAS-blokkers.

* Praktijkgerichte feedback en advies dat gebaseerd is op de richtlijn chronische nierinsufficiëntie.

4. Research Method

1. Theoretische oppuntstelling van de richtlijn chronische nierinsufficiëntie en daarbij ontwikkelen van een bruikbare flowchart, zowel te gebruiken bij het praktijkgericht advies als tijdens de analyse van de dossiergegevens.

2. Dataverzameling in de eigen praktijk en binnen het kader van het beheer van het globaal medisch dossier aan de hand van laboratoriumwaarden: afbakening van de populatie 'chronische nierinsufficiëntie' gebeurt aan de hand van de richtlijn. De populatie zal duidelijker omschreven worden als '*patiënten at risk voor foutieve dosering van RAAS*-blokkers'. Omdat er in twee verschillende huisartsenpraktijken gewerkt zal worden, met elke onderzoeker/HAIO in zijn eigen praktijk, zullen er daardoor steekproeven ontstaan.

3. Dossieranalyse binnen de 2 steekproeven: na het ondertekenen van een informed consent gebeurt een

analyse van de consultatieverslagen en dus van het voorschrijf- en opvolggedrag van de artsen.

4. Statistieken in verband met dosage van RAAS-blokkers, de rationale ervan en waarom de dosage mogelijk afwijkt van de richtlijn zullen bijgehouden worden.

5. Op basis van deze gegevens formuleren wij een advies in het patiëntendossier tot het aanpassen of continueren van de huidige dosis. Dit advies zal dus specifiek gericht zijn aan de behandelende artsen van de patiënten die behoren tot de steekproef.

6. Na 5 maanden zal het dossier worden geherevalueerd en na afloop opnieuw worden onderzocht of er daadwerkelijk een dosisaanpassing gebeurde en de reden waarom.

7. Resultaten van beide steekproeven zullen na afloop tevens vergeleken worden.

8. De patienten zelf zullen niet rechtstreeks gecontacteerd worden voor dit praktijk verbeterend project, de interventie richt zich enkel naar de huisartsen dmv een advies.

5. Selection and withdrawal of participants

5.1 Inclusion and exclusion criteria

Patiënten zullen geïncludeerd worden aan de hand van hun karakteristieken en voorgeschiedenis zoals deze blijken in hun dossier. Daarbij zijn de voornaamste in- en exclusiecriteria:

Inclusie:

* Alle patiënten die bij aanvang van de studie gekend zijn met chronische nierinsufficiëntie, zoals deze wordt gedefinieerd in de richtlijn: een eGFR <60ml/min gedurende meer dan 3 maanden.

* Gebruik van RAAS-blokkers: ACE-inhibitoren, Angiotensine-II-receptorblokkers (Sartanen)

Exclusie:

* Acute nierinsufficiëntie of eGFR <60ml/min gedurende minder dan 3 maanden

* Unieke nier of donornier

* Zwangerschap

* Congenitale of erfelijke nefropathie

* Gebruik van spironolactone als ‘RAAS-blokker’

De actieve deelnemers vormen de collega-artsen in beide huisartsenpraktijken. De geselecteerde patiënten zullen de interventie niet ondergaan, tenzij hun behandelend arts deze interventie, die louter gebaseerd is op de huidige richtlijn, zelf doorvoert.

5.2 Expected duration

De totale studietijd van observatie zal vermoedelijk 7 maanden zijn, te starten op 01/08/2018.

* Dossieranalyse en het formuleren van een patiëntgericht advies: 4 weken.

* Tijd voor veranderingen in dosage en follow-up van consultaties, medische onderzoeken en verslagen: 5 maanden. In deze 5 maanden wordt volgens de richtlijn chronische nierinsufficiëntie én het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie verwacht dat de patiënt minstens 2x een consultatie volgt bij de huisarts en/of de specialist in het kader van de opvolging van zijn nierinsufficiëntie. Er zullen geen extra consultaties georganiseerd worden dan in het kader van de toepassing van de richtlijn.

* Herevaluatie van dossiers: 4 weken.

De schriftelijke uitwerking van de resultaten valt buiten de duur van de studieperiode. De duur van de studie ligt vast en gebeurt niet per patiënt maar per praktijk.

5.3 Recruitment

Dr. Jente Blokken en Dr. Lisa Vandeputte zijn verantwoordelijk voor de dataverzameling en het afbakenen van de doelpopulatie. Op basis daarvan ontwikkelen zij elk in eigen praktijk hun eigen steekproef.

De collega-artsen in beide praktijken zullen aangesproken worden en hun toestemming tot observatie van praktijkvoering zal schriftelijk gevraagd worden via een informed consent. Voor de betreffende patiënten zal er niets veranderen behalve algemene praktijk- en consultvoering conform de medische richtlijnen. Informatie- en dataverzameling kadert volledig binnen het beheer van het globaal medisch dossier, doch zal hierbij uitdrukkelijk schriftelijke toestemming gevraagd worden aan de patiënt via informed consent. Dit gebeurt dus in ieder geval in het voordeel van de zorg voor de patiënt zelf.

6. Analysis

Het aantal patiënten zal tijdens de studie zelf bepaald worden, vermits dit bepaald wordt door hun karakteristieken en voorgeschiedenis. Dit zijn objectieve gegevens zoals laboratoriumwaarden, medicatielijst, comorbiditeit,…

Mogelijk bias:

* Selectiebias: de patiënten die tot de steekproef horen, weerspiegelen onvoldoende de volledige populatie van patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Mogelijk zal de steekproef niet groot genoeg zijn om conclusies over de volledige populatie te trekken.

* Er kan bias ontstaan doordat de medische gegevens onvoldoende bijgehouden werden in het patiëntendossier, zowel voor als tijdens het onderzoek.
Bv: Het is mogelijk dat de huisarts een aanpassing van de dosis doorvoerde, maar dit niet noteerde in het dossier.

* De artsen registreren net extra informatie in het patiëntendossier ten opzichte van de reguliere praktijkvoering. Met andere woorden: omdat de artsen weten dat ze geobserveerd worden.

* Seizoen waarin studie zal plaatsvinden:
vanuit epidemiologisch standpunt is er meer morbiditeit in wintermaanden en zijn er dus automatisch meer artsenconsulten: Meer consultaties bieden meer mogelijkheden voor de arts om te zien dat de dosering niet meer adequaat is en om de dosis aldus aan te passen.

7. Data handling and management

7.1 Data storage and management

Alle data zullen tijdens het project met vertrouwelijkheid behandeld worden. In functie van onze onderzoeksvraag zal *enkel de relevante informatie uit het globaal medisch dossier van de patiënt* gehaald worden. Deze informatie omvat alle gegevens uit het dossier die invloed hebben op de beslissing om al dan niet RAAS-blokkade voor te schrijven: geslacht, leeftijd, voorgeschiedenis (diabetes, hartfalen), laboratoriumgegevens (eGFR, creatinine, kalium, proteïnurie), medicatielijst en bloeddruk. Deze dossiers worden exclusief geopend in functie van de masterproef en met enkel de masterproef als doel. De data die uit het globaal medisch dossier gehaald worden, zullen op een gestructureerde wijze in een Excel-document verzameld worden. De studenten zullen dit computerbestand bewaren op een persoonlijke computer die beveiligd is met een paswoord. De naam van alle geïncludeerde patiënten zal vervangen worden door een unieke code en deze code zal bewaard worden in een apart Excel-bestand, dat enkel in het bezit is van de promotor en de studenten. Dit bestand zal niet op dezelfde locatie bewaard worden als de databestanden. Deze code bevat noch de naam, noch de initialen, noch elementen die zouden kunnen leiden tot identificatie (bv geboortedatum of geboorteplaats). Daarbij zal ook geen gebruik gemaakt worden van het EAD-nummer. Na afloop van het project zullen de bestanden aan de promotor worden bezorgd die verder zal instaan voor een veilige bewaring ervan. Conform het beleid van de KU Leuven zullen deze bestanden voor minstens vijf jaar bewaard worden.

7.2 Declaration of Confidentiality and Careful Management of Information and Personal Data

In the framework of his / her Master's thesis, the student(s) will have access to all kinds of data, information, results and documents, including personal data which is not exclusively limited to patient data (the "Information"). In order to ensure the confidentiality of this Information and the privacy of those involved, within the framework of his / her Master's thesis the student(s) should always deal with the Information with the greatest care and discretion.

Data collected in the framework of a Master's thesis, in particular research related to patients and including the collection and analysis of personal data, requires the utmost of care and discretion. Therefore, at all times the student must observe complete confidentiality with respect to the Information he / she has collected during the course of his / her Master's thesis.

In performing this research, the student(s) commit(s) him/herself to the following confidentiality obligations:

- *He / she accepts, during and after the completion of the Master's thesis, the obligation to strictly observe the confidentiality of the Information he / she has collected and the activities to which he / she has participated, and regarding the patients, healthy volunteers and the staff members with*

whom he / she comes into contact;

- *He / she will only process and collect data that is relevant and necessary for his / her Master's thesis;*
- *He / she will not share information with persons not directly involved within the framework of his / her research;*
- *He / she will take all necessary steps to protect the confidentiality of Information and the privacy of those involved;*
- *He / she will handle with care and responsibility the Information and the access granted to him/her to information systems and digital media.*

All investigators shall treat all information and data relating to the study as confidential and shall not disclose such information to third parties or use such information for any purpose other than the performance of the study. The collection, processing and disclosure of personal data, such as participants' health and medical information, is subject to compliance with applicable personal data protection legislation.

8. Assessment of RISKS and Safety

9. Approval

Hereby we confirm that data collection is performed with approval of the head of the respective unit(s) or department(s) where data collecting is taking place.

10. Publication Policy

Publications will be coordinated by the Principal Investigator. Authorship to publications will be determined in accordance with the requirements published by the International Committee of Medical Journal Editors and in accordance with the requirements of the respective journal.

11. Direct access to source data and documents

The investigator(s) and the institution(s) will permit study-related monitoring, audits, ethical review and regulatory inspections (where appropriate) by providing direct access to source data.

12. References

1. Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, Goossens M, Maes S, Van Heden L, et al. Chronische nierinsufficiëntie: Richtlijn voor goede medische praktijkvoering. Domus Medica. 2012 okt.

13. Annexes

Appendix 1: Informed consent voor huisartsen

Oppuntstelling van Renine-Angiotensine-Aldosterone-Systeemblokkade bij de patiënt met gevorderde chronische nierinsufficiëntie

Een prospectief observationele studie in de huisartsenpraktijk

Informed consent voor huisartsen

Dr. Jente Blokken

Dr. Lisa Vandeputte

MaNaMa-thesis huisartsgeneeskunde

Promotor: Prof. Dr. Gijs Van Pottelbergh

Contact

Prof. Dr. Gijs Van Pottelbergh, onderzoekspromotor

Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde

Kapucijnenvoer 33 blok j - bus 7001

3000 Leuven

Dr. Jente Blokken, huisarts-in-opleiding, onderzoeker

1-74396-10-006

Huisartsen Alkerstraat 28

Alkerstraat 28, 3570 Alken

011/316271

Dr. Lisa Vandeputte, huisarts-in-opleiding, onderzoeker

1-37720-20-006

Huisartsen Vromman-Montaigne

Hoflandstraat 12, 8850 Ardooie

051/744985

Achtergrond

Renine-Angiotensine-Aldosterone-Systeemblokkers, verder RAAS-blokkers genoemd, vormen een hoeksteen in de behandeling van chronische nierinsufficiëntie (eGFR<60ml/min gedurende minstens 3 maanden) omwille van hun renoprotectief effect. Dit renoprotectief effect is ondertussen afdoende bewezen en behandeling met RAAS-blokkade bij patiënten met hypertensie of gecorrigeerde albuminurie of proteïnurie is opgenomen in alle richtlijnen over chronische nierinsufficiëntie.[1]

Er is echter minder kennis over de veiligheid en het effect bij ernstige chronische nierinsufficiëntie. Hoe erger de nierinsufficiëntie, hoe groter de activatie van het RAA-systeem is om de nierfunctie

intact te houden. Bij een grotere activatie van het RAA-systeem werken RAAS-blokkers meer cardioprotectief en meer beschermend tegen proteïnurie, maar bij een grotere activatie van het RAA-systeem zal RAAS-blokkade ook leiden tot een grotere achteruitgang van de eGFR. Hierin schuilt enerzijds het grote belang van de behandeling met RAAS-blokkers bij patiënten met nierinsufficiëntie, maar anderzijds ook het belang van het op tijd verminderen van de dosis of het stoppen van de RAAS-blokkade ten einde de eGFR zo optimaal mogelijk te houden.

Met ons onderzoek willen we kijken of de RAAS-blokkers in de praktijk optimaal gedoseerd zijn: is de medicatie op dit moment er over- of ondergedoseerd? De correcte dosering van de RAAS-blokkers behoort tot het takenpakket van de huisarts omdat de huisarts een hoofdrol speelt in de begeleiding van patiënten met chronische nierinsufficiëntie binnen het zorgtraject.

Opzet

Prospectief, observationeel onderzoek

1. Het onderzoek zal plaatsvinden in twee huisartsenpraktijken, waar elk van de onderzoekers werkzaam is als huisarts-in-opleiding. Aan de hand van audit-informatie, verkregen via samenwerking met het lokaal laboratorium of via het medisch dossier zelf, worden patiënten geselecteerd op basis van laboratoriumwaarden en inclusiecriteria.

2. Voor de desbetreffende patiënten zullen consultaties, medische en technische onderzoeken, laboratoriumwaarden etc. geanalyseerd worden aan de hand van het medisch dossier van de huisartsenpraktijk en relevante specialistische verslagen.

3. Volgens de richtlijn chronische nierinsufficiëntie zal vervolgens een schriftelijk advies gegeven worden aan de hand van het medisch dossier in verband met correcte dosage van RAAS-blokkers.

4. Dosage van RAAS-blokkers en het al dan niet veranderen ervan in het kader van relevante gebeurtenissen, zoals beschreven in de richtlijn chronische nierinsufficiëntie, zullen opgevolgd worden. Of deze verandering in dosage al dan niet aangewezen is, zal aan de start van de studie door de onderzoekers schriftelijk geadviseerd worden in het medisch dossier.

5. Deze follow-upperiode zal 5 maanden bedragen voor elke huisartsenpraktijk met een vastgelegde start- en einddatum, respectievelijk 01/09/2018 en 31/01/2019.

6. De rationale en de beslissing van de behandelend huisarts zal aan het einde van de studieperiode genoteerd worden. Het is echter niet de bedoeling om een artsspecifieke correctie door te voeren in zijn of haar praktijkvoeren noch extra consultaties te organiseren ten einde dit praktijkvoeren te corrigeren.

Aan het einde van de studie zal een epidemiologische analyse over RAAS-blokkers en praktijkgerichte feedback gegeven worden.

Implicaties en voordelen

De studie beoogt een toename in kwaliteit van zorg, praktijkvoeren en de arts-patiëntrelatie te

bereiken.

Risico's

1. Aan het onderzoek zijn geen specifieke relevante bijkomende gezondheidsrisico's verbonden. Er wordt immers geacht te werken volgens de huidige praktijkrichtlijnen.

2. In het kader van het onderzoek zal er geen bijkomende medicatie worden opgestart noch experimenteel met medicatie worden omgegaan. Aanpassing van andere klassen van medicatie valt buiten het bestek van het onderzoek.

3. Er zullen geen extra consultaties georganiseerd worden noch is het de bedoeling de werkdruk van de huisarts te verhogen. De studie is louter observationeel aan de hand van consultaties die kaderen binnen de standaardzorg of op initiatief van de patiënt.

Financiering

De geobserveerde consultaties worden geacht te kaderen binnen de standaardzorg of op initiatief van de patiënt. Artsen worden niet aangezet extra consultaties te organiseren noch dat ten gevolge van het onderzoek de kosten voor de ziekteverzekering of de patiënt zouden verhogen.

Toestemming en deelname

1. Zoals alle medische gegevens worden ook de gegevens die in het kader van de studie verzameld worden uiterst vertrouwelijk behandeld. Hierbij worden het medisch geheim, de internationale richtlijnen (ICH-GCP) en de Belgische wetgeving nageleefd (onder meer de wettelijke vereisten zoals bepaald in de Belgische Wet van 8 december 1992 inzake bescherming van de persoonlijke levenssfeer en de Belgische Wet van 22 augustus 2002 inzake rechten van de patiënt).

2. Patiëntengegevens zoals naam, voornaam, initialen, geboortedatum, rijksregisternummer, identiteitsnummer, adres of telefoonnummer(s) zijn niet relevant voor de studie en zullen daarom niet gebruikt noch doorgegeven worden voor en door derden.

3. Het in (2) vernoemde geldt tevens voor de behandelend arts van de patiënt.

4. De collega-artsen van beide onderzoekers worden uitgebreid geïnformeerd en worden beschouwd hun toestemming te verlenen na handtekenen van dit formulier.

5. Indien de huisarts 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 analyse gebruikt worden.

Na schriftelijke ondertekening verleent de huisarts toestemming aan de onderzoekers vertrouwelijk om te gaan met consultatiegegevens en medische gegevens over zijn/haar te behandelen patiënten.

Naam huisarts:

RIZIV-nr:

Handtekening, inclusief schriftelijke vermelding ‘gelezen en goedgekeurd’:

Appendix 2: Informed consent voor patiënten

Oppuntstelling van Renine-Angiotensine-Aldosterone-Systeemblokkade bij de patiënt met gevorderde chronische nierinsufficiëntie

Een prospectief observationele studie in de huisartsenpraktijk

Informed consent voor patiënten

Jente Blokken

Lisa Vandeputte

MaNaMa-thesis huisartsgeneeskunde

Promotor: Prof. Dr. Gijs Van Pottelbergh

Contact

Prof. Dr. Gijs Van Pottelbergh, onderzoekspromotor

Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde

Kapucijnenvoer 33 blok j - bus 7001

3000 Leuven

Dr. Jente Blokken, huisarts-in-opleiding, onderzoeker

1-74396-10-006

Huisartsen Alkerstraat 28

3570 Alken

011/316271

Dr. Lisa Vandeputte, huisarts-in-opleiding, onderzoeker

1-37720-20-006

Huisartsen Vromman-Montaigne

Hoflandstraat 12, 8850 Ardooie

051/744985

Achtergrond en informatie voor patiënten

In het kader van hun masterthesis, zullen Dr. Jente Blokken en Dr. Lisa Vandeputte, huisartsen-in-opleiding, verder onderzoek verrichten naar gebruik van bloeddrukverlagende medicatie bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Er is immers wetenschappelijk aangetoond dat bepaalde klassen van medicatie, ook ACE-inhibitoren en Sartanen genoemd, onder een bepaalde nierwaarde nefast kunnen zijn voor de nierfunctie. Daarom zouden zij minder geschikt en bovendien mogelijk

schadelijk kunnen zijn. Huisartsen hebben een belangrijke rol om vanaf een bepaalde nierwaarde de dosis van deze medicatie aan te passen of te schrappen. Zij komen immers frequent in contact met de patiënt, en mogelijk vaker dan de nierspecialist, in het bijzonder bij het zorgtraject 'Chronische nierinsufficiëntie'. Dosisaanpassing kan onder andere van toepassing zijn in geval van uitdroging (vb. diarree), na beeldvormende onderzoeken met contrast of bij een toevallige bevinding in het bloed. Het is daarom belangrijk voor huisartsen dit tijdig en correct te erkennen.

Om dit verder te onderzoeken, zullen over een bepaalde periode dossiergegevens van patiënten met een verminderde nierfunctie bijgehouden worden. Dit betreft consultaties, laboratoriumwaarden en welke medicatie over deze periode voorgeschreven wordt.

De bedoeling is uiteindelijk patiëntspecifiek advies te kunnen geven aan de behandelend arts over de juiste dosis van de medicatie om op deze manier de kwaliteit van de zorg te verbeteren.

Opzet

1. Het onderzoek zal plaatsvinden in twee huisartsenpraktijken, welk elk van de onderzoekers werkzaam zijn als huisarts-in-opleiding. Aan de hand van informatie, verkregen via samenwerking met het lokaal laboratorium of via het medisch dossier zelf, worden patiënten geselecteerd op basis van laboratoriumwaarden en inclusiecriteria.
2. Consultaties, medische en technische onderzoeken, laboratoriumwaarden etc. zullen geobserveerd worden aan de hand van het medisch dossier van de huisartsenpraktijk en relevante specialistische verslagen.
3. Dit zal gebeuren over een periode van 6 maanden voor elke huisartsenpraktijk.
4. Dosage van medicatie zal opgevolgd worden. Of deze verandering in dosage al dan niet aangewezen is, zal geadviseerd worden in het medisch dossier.

Implicaties en voordelen

De studie beoogt een toename in kwaliteit van zorg, praktijkvoeren en de arts-patiëntrelatie te bereiken.

Risico's

1. Aan het onderzoek zijn geen specifieke relevante bijkomende gezondheidsrisico's verbonden. Er wordt immers geacht te werken volgens de huidige praktijkrichtlijnen.
2. In het kader van het onderzoek zal er geen bijkomende medicatie worden opgestart noch experimenteel met medicatie worden omgegaan. Aanpassing van andere klassen van medicatie valt buiten het bestek van het onderzoek.
3. Er zullen geen extra consultaties georganiseerd worden noch is het de bedoeling de werkdruk van de huisarts te verhogen. De studie is louter observationeel aan de hand van consultaties die

kaderen binnen de standaardzorg of op initiatief van de patiënt.

Financiering

De geobserveerde consultaties worden geacht te kaderen binnen de standaardzorg of op initiatief van de patiënt. Artsen worden niet aangezet extra consultaties te organiseren noch dat ten gevolge van het onderzoek de kosten voor de ziekteverzekering of de patiënt zouden verhogen.

Toestemming en deelname

1. Zoals alle medische gegevens worden ook de gegevens die in het kader van de studie verzameld worden uiterst vertrouwelijk behandeld. Hierbij worden het medisch geheim, de internationale richtlijnen (ICH-GCP) en de Belgische wetgeving nageleefd (onder meer de wettelijke vereisten zoals bepaald in de Belgische Wet van 8 december 1992 inzake bescherming van de persoonlijke levenssfeer en de Belgische Wet van 22 augustus 2002 inzake rechten van de patiënt).

2. Patiëntengegevens zoals naam, voornaam, initialen, geboortedatum, rijksregisternummer, identiteitsnummer, adres of telefoonnummer(s) zijn niet relevant voor de studie en zullen daarom niet gebruikt noch doorgegeven worden voor en door derden.

3. Indien de patiënt 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 analyse gebruikt worden.

De verzameling van gegevens kadert binnen het beheer van het globaal medisch dossier. Via dit formulier wordt bovendien door de patiënt schriftelijk toestemming verleend om de onderzoekers vertrouwelijk met hun medische gegevens om te laten gaan.

Naam patiënt:

Geboortedatum patiënt:

Betreffende medicatie (ACE-inhibitor of Sartaan):

Handtekening, inclusief schriftelijke vermelding ‘gelezen en goedgekeurd’:

Bijlage 3: Gunstig advies Ethisch Comité

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

English version below.

Ons kenmerk: MP006102
Uw kenmerk: Masterproef studie: Oppuntstelling RAAS-blokkade bij de patiënt met gevorderde chronische nierinsufficiëntie
Leuven, 02-07-2018

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Gijs Van Pottelbergh
Geachte Lisa Vandeputte, Jente Blokken

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven verleent hierbij een gunstig advies aan de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie. De studie werd goedgekeurd op 02-07-2018

De Commissie keurt de aanvraag goed. Aangezien het de patiënten zijn die een goedkeuring moeten geven voor het verwerken voor onderzoeksdoeleinden van hun gegevens, is het aan de patiënten om een toestemmingsformulier te ondertekenen. Een ge&

Aangezien het om een Masterproefproject binnen de Groep Biomedische Wetenschappen van de KU Leuven gaat, werd de aanvraag tot de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven ingediend via de Onderwijs-Begeleidings-Commissie.

De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy. De Ethische Commissie Onderzoek UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiënt-gegevens bij contact met levende personen, patiënten en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten.

Dit gunstig advies betreft de indiening van 22-06-2018 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en). Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval tijdig een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde.

De Commissie bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.

De Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Met vriendelijke groet,
Prof. dr. Minne Casteels
Voorzitter
Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven
Prof. dr. Pascal Borry
Voorzitter
Onderwijs-BegeleidingsCommissie voor Medische Ethiek KU Leuvenv

Aandachtspunten (indien van toepassing)
De Ethische Commissie UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiëntgegevens bij contact met de patiënt en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten. Het EC verwijst naar de richtlijnen van ICH/GCP hierover op de website, en benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt voor studies die vallen onder de Wet op Medische Experimenten. Het EC verwijst tevens naar de Belgische wetgeving (Wet van 8/12/1992 ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer en Wet van 22/8/2002 betreffende de rechten van de patiënt), en de Algemene Verordening Gegevensbescherming (van toepassing op 25 mei 2018).

Bij gebruik van elektronisch medische gegevens is een formeel akkoord van de dienstraad vereist. De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.

Onderzoek op embryo's in vitro valt onder de wet van 11 mei 2003. Voor dergelijk onderzoek is er naast een positief advies van het EC Onderzoek UZ/KU Leuven ook een goedkeuring van de Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in vitro noodzakelijk vooraleer dit onderzoeksproject kan doorgaan.

Vooraleer u dierexperimenten mag opstarten is een goedkeuring vereist van de Ethische Commissie Dierproeven (ECD). U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie voor het onderdeel met dierproeven en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen.

Onderzoek op humane kadavers vereist een goedkeuring van het Ethisch Comité voor Zorg en Begeleiding. U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen

Dit gunstig advies van de Commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor dus zelf verantwoordelijk. Bovendien dient u, als betrokken hoofdonderzoeker, erover te waken dat de resultaten van dit onderzoek, correct worden weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz.

U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door u waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zowel aan de opdrachtgever (desgevallend de producent) als aan het EC Onderzoek UZ/KU Leuven moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

Our reference: MP006102
Your reference: Master's thesis study: Oppuntstelling RAAS-blokkade bij de patiënt met gevorderde chronische nierinsufficiëntie
Leuven, 02-07-2018

DEFINITIVE FAVOURABLE ADVICE

Dear Gijs Van Pottelbergh
Dear Lisa Vandeputte, Jente Blokken

The Research Ethics Committee UZ/KU Leuven hereby grants favourable advice to the proposed study, as it was described in the protocol. The Commission is of the opinion that from an ethical standpoint there are no objections to the proposed study. The study was approved on 02-07-2018

De Commissie keurt de aanvraag goed. Aangezien het de patiënten zijn die een goedkeuring moeten geven voor het verwerken voor onderzoeksdoeleinden van hun gegevens, is het aan de patiënten om een toestemmingsformulier te ondertekenen. Een ge&

Given that the study takes the form of a Master's thesis within the Group Biomedical Science, the application to the Research Ethics Committee UZ/KU Leuven was submitted to the Educational-Support Committee. The Committee has no objection to the project on the basis of confidential treatment of the data and compliance with the Belgian legislation concerning privacy. The Research Ethics Committee UZ/KU Leuven wishes for the head researcher / promoter of the study to be aware of their responsibilities with regard to the privacy of personal / patient details, when in contact with living persons, patients, and / or contained within electronic medical records, including the correct implementation by employees and students.

This favorable advice concerns the submission of 22-06-2018 and is given for the duration of the Master's thesis of the student(s) concerned. Any amendment to the protocol will invalidate this

favorable advice. In that case, you must submit an amendment for advice to the committee that previously approved your file.

The Committee confirms that they work in accordance with the ICH-GCP principles (International Conference on Harmonisation Guidelines on Good Clinical Practice), with the most recent verison of the Helsinki Declaration, and with applicable laws and regulations.

The Committee confirms that in case of a conflict of interest, the members concerned have not participated in decision regarding the study.

Kind regards,

Prof. dr. Minne Casteels
President / Chairperson
Research Ethics Committee UZ/KU Leuven

Prof. dr. Pascal Borry
President / Chairperson
Education-Support Committee for Medical Ethics KU Leuven

Points of Interests (if applicable)
The Research Ethics Committee UZ/KU Leuven wishes for the head researcher / promoter of the study to be aware of their responsiblities with regard to the privacy of personal / patient details, when in contact with living persons, patients, and / or contained within electronic medical records, including the correct implementation by employees and students. The Ethics Committee refers to the guidelines of the ICH/GCP here on the website, and emphasises that GCP-training is expected from every head-researcher for studies that come under the Law on Medical Experimentation. The Ethics Committee refers at the same time to the Belgian legislation (Law from 8/12/1992 for the protection of personal privacy and Law from 22/8/2002 regarding the rights of the patient), and the General Data Protection Regulation (which comes into effect on May 25th 2018).

For use of electronic medical data, a formal agreement from the clinical board is required. The study promotor is responsible for the conformity of foreign language documents with the Dutch language version.

In vitro research on embryos comes under the Law of 11 May 2003. For such research, besides positive approval from the Ethics Committee, approval by the Federal Committee for Medical and Scientific Research on Embryos In Vitro is also necessary before a project can commence.

Before you may commence animal experimentation, approval is required from the Animal Ethics Committee. You must register with this committee for the animal testing component and follow their

advice. Please note that you may start the investigation only after you have obtained a definitive favorable opinion from this committee.

Research on human cadavers requires approval of the Care and Support Ethics Committee. You must therefore register with this committee and follow their advice. Please note that you may start the investigation only after you have obtained a definitive favorable opinion from this committee.

This favorable opinion from the Commission does not mean that it takes responsibility for the planned study. You remain responsible for this yourself. In addition, as the principal investigator, you must ensure that the results of this research are correctly displayed in publications, reports for the government, etc.

You are reminded that any serious complication you observe must be reported immediately to both the study promotor (if applicable, the producer) and the Ethics Committee, even if the causal link with the study is unclear.