# Bepaling van proteïnurie op ochtendurine bij mensen met chronische nierinsufficiëntie: nut, kosten en implicaties voor behandeling.

Dr. Ann Lissens, KuLeuven

Promotor: Prof. Dr. Birgitte Schoenmakers, KuLeuven, ACHG

Co-promotoren: Dr. Inge Barbier, huisarts, praktijkopleider, Blanden

Dr. Gijs Van Pottelbergh, KuLeuven, ACHG

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde, opleidingsjaren 2011-2013

**Dankwoord**

Het opzetten van een praktijkproject is een hele opgave waarvan je aan de start van je opleiding tot huisarts geen idee hebt hoe dit in zijn werk zal gaan en waar je zal uitkomen. Het is een hele uitdaging om een boeiend onderwerp te vinden, en dit project tot een goed einde te brengen, en dit terwijl je 'leert' huisarts te zijn. Het was voor mij in ieder geval een heel boeiend project, waarvan ik hoop dat ik het tot een goed einde heb gebracht.

Hiervoor heb ik kunnen rekenen op de adviezen en hulp van een aantal personen die zich mee ingezet hebben om iets moois te maken van mijn eindwerk.

In de eerste plaats wil ik mijn praktijkopleider Inge Barbier bedanken, omdat ik de kans heb gekregen 2 jaar opleiding te volgen in zulk een boeiende en gevarieerde praktijk. Bedankt voor de hulp met het bedenken van een praktijkrelevant thema, het helpen bij het schrijven van dit werk en het motiveren om er iets moois van te maken. Verder ook bedankt om de patiënten te motiveren tot deelname. Hiervoor ook dank aan mijn collega Marijke Vanderstappen.

Daarnaast ook veel dank aan Prof. Birgitte Schoenmakers, mijn stagewerkpromoter, voor de begeleiding en statistische verwerking van mijn resultaten. Uw kordate aanpak heb ik enorm geapprecieerd. Ook bedankt aan dokter Gijs Van Pottelberg voor de hulp op inhoudelijk vlak en het aflijnen van het onderwerp.

Daarnaast wil ik ook het MCH labo te Leuven bedanken, in het bijzonder klinisch bioloog Jozef Vunckx. Dankzij het labo heb ik deze studie zonder kosten voor de patiënt kunnen uitvoeren.

Bedankt ook aan de patiënten die zich akkoord hebben gesteld om deel te nemen aan de studie.

Tot slot ook een woord van dank aan de mensen in mijn persoonlijke omgeving die mij gesteund hebben, niet alleen met het schrijven van mijn eindwerk, maar ook tijdens mijn ganse opleiding.

Ann Lissens.

**Abstract**

**Achtergrond:** Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie ( CNI) bepaalt de aanwezigheid van proteïnurie het risico op hart-en vaatziekten, mortaliteit en verdere nierschade. In de literatuur wordt aanbevolen om de albumine/creatinine ratio( ACR) te bepalen op een nuchter urinestaal ter detectie van proteïnurie. In deze studie wordt nagegaan welke subgroep uit een patiëntenpopulatie met CNI eiwitverlies vertoont met de albumine/creatinine ratio. Dit is de groep patiënten die strengere therapie en follow-up nodig hebben om verdere progressie van nierschade tegen te gaan. Via dit veldonderzoek wordt gekeken naar de meerwaarde van de aanbevolen test, en wordt de vergelijking gemaakt met de klassieke dipstick methode.
**Materialen en methoden:** Via een literatuuronderzoek werd nagegaan wat de waarde is van de aanbevolen albumine/creatinine test in de diagnostiek en opvolging van patiënten met CNI.
Voor het veldonderzoek werden alle meerderjarige patiënten met een globaal medisch dossier in de praktijk geselecteerd die zich presenteerden met een glomerulaire filtratie( GFR) van 60 of minder. 35 personen werden geïncludeerd in de studie. De urinestalen werden onderzocht met een urinestickonderzoek en geanalyseerd met een ACR. De uitkomstmaten werden als volgt geformuleerd: ACR bij patiënten met gekende CNI volgens GFR en vergelijking met de dipstickmethode, klasse van CNI, de nota hiervan in het dossier en de patiëntkarakteristieken. De resultaten van de studie werden statistisch bewerkt met een logistische regressie analyse.
**Resultaten:** De leeftijd van de onderzochte populatie varieert van 47 tot 92 jaar met een gemiddelde van 74 jaar. 28 personen hebben arteriële hypertensie ( 80%), 27 hebben hypercholesterolemie (77%). 4 patiënten hebben klasse 2 CNI (11%), 23 patiënten hebben klasse 3A CNI (66%), 6 patiënten hebben klasse 3B CNI (17%) en er is 1 patiënt met klasse 4( 3%) en 1 met klasse 5 ( 3%). Van de 35 patiënten is er al bij 14 in het verleden een eerdere controle gedaan op eiwitverlies in de urine (40%). In de onderzochte populatie hebben 8 personen diabetes ( 23%). 3 hiervan testen positief op albuminurie( 37.5% van totaal aantal diabeten).Van deze diabetici kregen er 2 nooit eerder een onderzoek naar proteïnurie, 3 werden getest, maar via de 24-uurs urine collectie, 2 kregen de aanbevolen ACR. Er zijn 4 positieve urinesticks gevonden (11,43%), hiervan is eiwitverlies bevestigd op ACR in 3 gevallen. Verder zijn er in totaal 4 positieve ACR (11,43%), waarvan er 3 op voorhand al aangetoond waren met de stick. Het betreft steeds microalbuminurie. 100% van de personen met een positieve test op albuminurie is hypertens. Voor 6 patiënten uit de onderzochte populatie is er in het verleden een duidelijke onderliggende diagnose gesteld ( 17%). Van de 35 patiënten die meededen aan de studie, staat voor slechts 4 in het dossier genoteerd dat zij CNI hebben ( 11%). 2 patiënten zijn geïncludeerd in het zorgtraject( 6%). We voerden een logistische regressieanalyse uit voor de parameters DM en de testuitslag op stick voor wel of niet aanwezig zijn van microalbuminurie op ACR. Hieruit blijkt dat de aanwezigheid van diabetes niet-significant is voor het optreden van micro-albuminurie. De aanwezigheid van een positieve stick is dat wel.
**Conclusies**: De studie heeft aangetoond dat het aantreffen van een positieve urinestick voor eiwitverlies de kans op een positieve ACR significant vergroot. De aanwezigheid van diabetes verhoogt de kans op het aantreffen van een positieve ACR niet significant. Hypertensie blijkt een goede indicator te zijn om te screenen naar de aanwezigheid van albuminurie. Er werd geen significant verband gevonden tussen het stadium van CNI waarin een patiënt zich bevindt, en de kans op het aantreffen van een verhoogde ACR.

**Inhoudstafel**

Titelblad ……p1

Dankwoord……p2

Abstract……p3

Inleiding……p5

Materiaal en methoden……p5

- Deel 1: het literatuuronderzoek……p5
- Deel2: het veldonderzoek: de onderzoeksmethodiek……p6

Resultaten……p7

- Deel 1: resultaten literatuuronderzoek……p7
- Deel 2: resultaten veldonderzoek……p9

Discussie……p11

Besluit……p16

Referenties……p17

Bijlagen……p18

**Gebruikte terminologie:**

ACE-I: ace-inhibitor. Angiotensine converting enzyme inhibitor.
ACR: albumine op creatinine ratio op een ochtendstaal urine
ARB: angiotensine receptor blokker
BMI: body mass index
CI: confidence interval
CNI: chronische nierinsufficiëntie
DM: diabetes mellitus
ESRD: end stage renal disease- eindstadium chronische nierinsufficiëntie.
GFR: glomerulaire filtratie snelheid.
GMD: globaal medisch dossier.
PCR: proteïne op creatinine ratio op een ochtendstaal urine
RR: relatief risico

## Inleiding

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie [1] bepaalt de aanwezigheid van proteïnurie ( eiwitten in de urine) het risico op hart-en vaatziekten, mortaliteit en verdere nierschade. Mensen met CNI én proteïnurie hebben, vergeleken met mensen met CNI zonder proteïnurie, meer kans op progressieve nierschade en uiteindelijk een slechte uitkomst.

Daarom is vroege detectie en strengere follow-up nodig bij deze subgroep. Toch bepaalt men in de praktijk vaak alleen de glomerulaire filtratie snelheid ( GFR). Dit is een test voor de mate waarin de nieren het bloed kunnen zuiveren van afvalstoffen. De gouden standaard om proteïnen op te sporen is momenteel een eiwitbepaling op een 24-uurs urine collectie. Deze methode is echter omslachtig, vertoont een slechte patiënt compliantie, en wordt daarom vaak niet uitgevoerd.

In de literatuur wordt aanbevolen om als alternatief voor de 24-uurs urinecollectie de albumine/creatinine ratio te bepalen op een nuchter urinestaal. Het voordeel van deze test is dat ze veel minder omslachtig is. Bij patiënten zonder diabetes kent deze test momenteel echter nog geen terugbetaling, wat het uitvoeren ervan beperkt.

In de praktijk geven huisartsen te weinig aandacht aan chronische nierinsufficiëntie. Patiënten met CNI ondergaan vaak geen andere testen dan een bepaling van de GFR. Bovendien wordt bij het instellen van een behandeling geen onderscheid gemaakt tussen personen met en zonder eiwitverlies. De zorg voor patiënten met chronische nierinsufficiëntie lijkt voor verbetering vatbaar.

In deze studie wordt nagegaan welke subgroep van onze patiëntenpopulatie met CNI eiwitverlies vertoont met de aanbevolen albumine/creatinine ratio. Dit is de groep patiënten die strengere therapie en follow-up nodig hebben om verdere progressie van nierschade tegen te gaan. Via dit veldonderzoek wordt gekeken naar de meerwaarde van de aanbevolen test, en wordt de vergelijking gemaakt met de klassieke dipstick methode.

## Materiaal en methoden

### Deel 1: literatuuronderzoek

Voor een verkennend literatuuronderzoek werd de volgende vraag gesteld:
Wat is de waarde van de aanbevolen albumine/creatinine test in de diagnostiek en opvolging van patiënten met CNI?
Er werd gezocht in verschillende databanken. Vanuit de CEBAM-library werden de richtlijnen uitgespit met als zoekterm chronische nierinsufficiëntie. De Domus Medica richtlijn, de Nice

[1] definitie CNI: CNI wordt gedefinieerd als functionele of structurele nierschade die langer dan 3 maanden bestaat. De toestand ontstaat wanneer het aantal functionerende nefronen in onze nieren sterk daalt. De onderliggende oorzaken zijn van uiteenlopende aard, waaronder nieraandoeningen, atherosclerose en schade door diabetes. De nierschade waarover men spreekt wordt vastgesteld onder de vorm van proteïnurie, hematurie en structurele abnormaliteiten of de aanwezigheid van een GFR van minder dan 60 ml/min/1.72$^2$ , en dit geobjectiveerd 2 keer in een periode van 3 maanden. Met de leeftijd is er ook een fysiologische achteruitgang van de nierfunctie, maar een forse achteruitgang is meestal gebaseerd op een onderliggende risicofactor, zoals hypertensie, diabetes. (1,2)

guideline, Sign guideline en CMA infobase werden weerhouden. Bijkomende informatie rond de zorgtrajecten werd bekomen op www.zorgtraject.be en uit een artikel uit Tijdschrift voor Geneeskunde. Ten derde werd via CEBAM de website klinische diagnostiek geconsulteerd met als zoektermen ACR en urineonderzoek kwalitatief. Ten vierde werd een literatuurstudie uitgevoerd via Pubmed met volgende zoektermen: albumin on creatinin ratio and chronic kidney disease; met als filters minder dan 5 jaar oud, systematische reviews en humans. Een 2e zoekpiste via Pubmed werd gehouden op basis van de zoektermen albuminuria and chronic kidney disease; met als filters minder dan 5 jaar oud , systematische reviews en humans. Meer achtergrondinformatie werd bekomen uit de brochure chronische nierschade, uitgegeven door UZLeuven. Tot slot werd ook een tekst weerhouden uit Minerva.

**Deel 2: het veldonderzoek: de onderzoeksmethodiek**

onderzoeksvraag:

Het doel van dit project is na te gaan, hoeveel percent van de patiënten met CNI ook proteïnurie vertoont. Deze proteïnurie blijft nu vaak onopgemerkt omwille van de omslachtigheid van een 24-uurs urine collectie. Op deze manier wordt het nut nagegaan van het uitvoeren van een albumine/creatine ratio in de zorg voor de patiënt met chronische nierinsufficiëntie.

populatie:

Uit het patiëntenbestand met een GMD in de studiepraktijk werden alle meerderjarige patiënten geselecteerd die zich in de periode van 01/04/2011 tot en met 31/03/2012 presenteerden met een glomerulaire filtratie van 60 of minder . 79 patiënten voldeden aan dit criterium. Uit deze lijst werden meteen 13 patiënten uitgesloten: 6 personen waren intussen overleden, 2 personen vertonen ernstige dementie, 5 personen leven in een moeilijke sociale of familiale situatie. Bij 23 personen was de glomerulaire filtratiebepaling een eenmalige bevinding, waardoor zij niet voldeden aan de definitie van CNI. Uiteindelijk bleven 43 personen over die in aanmerking kwamen voor de studie. Van deze lijst hebben 2 personen niet deelgenomen wegens langdurig verblijf in het buitenland, één persoon werd niet aangesproken wegens plotse psychische problemen met opname, één persoon beschikte over te weinig cognitieve vaardigheden om deel te nemen. Tot slot weigerden vier personen deelname. Uiteindelijk zijn 35 personen geïncludeerd in de studie.

Exclusiecriteria:

De initiële exclusiecriteria werden als volgt geformuleerd: minderjarige patiënten, personen met een verminderde nierfunctie maar een GFR boven de 60ml/min.

Studiebeloop:

In juli 2012 zijn de geselecteerde personen telefonisch gecontacteerd met de vraag deel te nemen aan het studieproject. De verzamelde urinestalen werden onderzocht in de praktijk met een proteïnen dipstick , en daarna geanalyseerd in het labo met een ACR. De stalen werden niet

geanonimiseerd. Personen met eiwitverlies op de test werden uitgenodigd om de huidige therapie te bekijken en zo nodig aan te passen. [2]

Outcome:

De uitkomstmaten werden als volgt geformuleerd:
-ACR bij patiënten met gekende CNI volgens GFR en vergelijking met de dipstickmethode.
-klasse van CNI.
-nota hiervan in het dossier .
-patiëntkarakteristieken.

Analyseplan

De kenmerken van de patiëntengroep werden in univariate analyse beschreven. Vervolgens werd een multivariate analyse uitgevoerd waarbij de afhankelijke variabelen diabetes en testuitslag op de stick waren. Hiervoor werd een logistische regressie-techniek gebruik met behulp van SAS 9.3.

Ethische commissie:

Deze studie werd goedgekeurd door de ethische commissie. Alle patiënten die gecontacteerd werden en toestemden tot deelname, tekenden hiervoor een toestemmingsformulier. Zij wisten dat de stalen niet geanonimiseerd werden, en dat het resultaat van de test terecht zou komen in hun medisch dossier in het kader van verdere opvolging.

## Resultaten

### Deel 1: Resultaten literatuurzoektocht

Wat is de waarde van de aanbevolen albumine/creatinine test in de diagnostiek en opvolging van patiënten met CNI?[3]

---

[2] Studiebeloop :
In juli 2012 werden de geselecteerde personen telefonisch gecontacteerd met de vraag deel te nemen aan het studieproject. De personen die instemden mochten in de praktijk een urinepotje en een brief met bijkomende informatie afhalen. Door iedereen werd een toestemmingsformulier tot deelname getekend. Voor de minder mobiele patiënten werden de stalen en infobrieven rondgebracht.
De stalen die terug binnengebracht werden in de praktijk, werden allen in daartoe voorziene urinetuben getrokken, en naar het labo MCH te Leuven gezonden met daartoe ontworpen aanvraagformulieren. Alvorens ze op te sturen werd bij alle stalen ook een urinestickonderzoek gedaan. Het labo heeft het nodige materiaal voor deze studie ter beschikking gesteld en heeft de kosten voor de testing op zich genomen.
Wanneer de uitslag van de stalen bekend was, werden de patiënten op de hoogte gebracht van de uitslag door middel van een brief. Indien zij eiwitverlies vertoonden, werden ze uitgenodigd in de praktijk om de huidige therapie te bekijken en zo nodig aan te passen. Aan de mensen waarbij geen eiwitverlies werd vastgesteld, werd ook een brief gestuurd met de nodige uitleg, maar zij werden niet teruggezien in de praktijk.

[3] De ACR is een test om een idee te verkrijgen van het verlies van albumine in de urine. In de urine wordt normalerwijze 60% van de eiwitten uitgescheiden onder de vorm van albumine. De gefilterde albumine wordt dan voor 95% terug gereabsorbeerd in de proximale tubuli. Door structuur- en ladingsveranderingen over de basale membraan en toename van de filtratiedruk, kan meer albumine verloren gaan in de urine. De albumine-uitscheiding wordt beïnvloed door lichaamshouding, lichamelijke inspanning, bloeddruk en door vochtinname.

Het belang van opsporing van een ACR blijkt uit het artikel van Hallan en Stevens dat verscheen in Journal of Nephrology. Zij besluiten dat tot en met stadium 3 bij veel personen er geen groter risico is op progressie naar eindstadium nierfalen ( ESRD) in vergelijking met personen zonder CNI, maar de aanwezigheid van albuminurie verhoogt dit risico wel. Om die risicogroep op te sporen is het dus zeer belangrijk albuminurie op te sporen. Zelfs in stadia 1 en 2 CNI blijkt albuminurie een onafhankelijke predictor te zijn voor ESRD. Personen in deze stadia met albuminurie hebben verder een 25-100 keer grotere kans op CV ziekten dan op een renaal event. ( 4) Dit is ook te zien in tabel 1, waarin het relatief risico op hart- en vaatziekten wordt uitgezet in functie van de gecombineerde variabelen ACR en GFR. (4)

Tabel 1 : relatief risico voor cardiovasculaire ziekten in functie van de gecombineerde variabelen GFR en ACR ( na correctie voor leeftijd, systolische bloeddruk, geslacht, BMI, cholesterol, roken, eerdere cardiovasculaire aandoeningen en diabetes.

| | GFR≥60 | GFR 45-59 | GFR 30-44 | GFR 15-29 |
|---|---|---|---|---|
| Normale ACR | 1.0 | 1.4 | 1.8 | 1.9 |
| microalbuminurie | 1.1 | 1.8 | 2.3 | 2.9 |
| macroalbuminurie | 2.0 | 3.1 | 4.5 | 4.0 |

In de literatuur wordt gesproken van de albumine/creatinine ratio en van de proteïne /creatinine ratio. De albumine/creatinine ratio blijkt meer sensitief te zijn voor kleine verliezen aan eiwit en is daarom de test van eerste keuze .( 1 ) In België is een terugbetaling voorzien voor het uitvoeren van een ACR bij diabetespatiënten. [4]De Domus Medica aanbeveling kiest ervoor een PCR te doen voor patiënten zonder diabetes, ondanks het feit dat deze test minder sensitief is. De redenen hiervoor zijn verscheiden. Het staat namelijk nog niet vast of proteïnurie of albuminurie de beste parameter is

---

Verder kunnen acute ziekten, immuuncomplexziekten, hartsdecompensatie, koorts, hyperglycemie en urineweginfecties aanleiding geven tot micro- of macroalbuminurie. Hierdoor kan een variatie in albumine-uitscheiding optreden van 50-100%. Een screening op microalbuminurie is dus alleen zinvol bij patiënten die metabool stabiel zijn.(3)
Voor het bepalen van een ACR is een eerste ochtendstaal urine vereist. Men meet de hoeveelheid uitgescheiden albumine, gecorrigeerd voor creatinine. Op deze manier is er een correctie voor minder of meer geconcentreerde urine. De albumine-uitscheiding kan op verschillende manieren worden weergegeven: als concentratie (mg/l), als hoeveelheid per 24 uur (mg/24 uur), als excretiesnelheid (µg/min) en als concentratie per hoeveelheid creatinine (g/mol of mg/mmol).(3)

[4] Overzicht voor een normaal verzekerende patiënt waarbij alleen deze analyse wordt aangevraagd( info verkregen door labo MCH)

| | | Kost patiënt | Riziv | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Analyses | Forfait | Totaal |
| Eiwit in 24 u urine | | 0,00 € | 0,40 € | 22,01 € | 22,41 € |
| | | | | | |
| Eiwit/Creatinine ratio | Niet diabetes | 0,00 € | 1,04 € | 22,01 € | 23,05 € |
| | | | | | |
| Albumine/Creatinine ratio | Diabetes | 0,00 € | 1,85 € | 22,01 € | 23,86 € |
| | | | | | |

voor het voorspellen van progressie. De SIGN richtlijn postuleert dat ACR een voorspeller is voor eind stadium nierziekten, terwijl er voor de PCR-test nog geen verband gevonden is. ( 1) Deze laatste test is beduidend goedkoper dan een ACR, en ze wordt terugbetaald voor personen zonder diabetes.( 2) Sign beveelt ACR aan bij diabetespatiënten en de keuze tussen beide testen bij personen zonder diabetes. (5)

De HOPE-studie toont aan dat een verhoogde ACR zowel bij personen met diabetes als zonder diabetes wijst op een klinische proteïnurie. Microalbuminurie is hierbij een voorspeller voor cv-ziekten met een RR van 1.83 ( CI 1.64 tot 2.05). De diagnostische odds ratio van ACR is 45.8( CI tussen 28.5 en 73.4)( 5)

Beide testen zijn goede uitsluiters in populaties met een hoog risico. De ACR blijkt ook een hogere accuraatheid te hebben bij lage concentraties in vergelijking met PCR. (5)

Over de referentiewaarden voor microalbuminurie en proteïnurie bestaat nog geen absolute consensus. De referentiewaarden zijn arbitrair en worden bij consensus vastgelegd in de richtlijnen. (2)[5] Zie tabel 2.

Tabel 2: referentiewaarden albumine. (6)

| | 24-uurs collectie | ACR in mg/g | ACR in mg/mmol |
|---|---|---|---|
| normaal | <30mg/24uur | Man: < 20mg/g<br>Vrouw: < 30mg/g | Man: <2.5mg/mmol<br>Vrouw: <3.5mg/mmol |
| microalbuminurie | 30-300mg/24 uur | Man: 20-200mg/g<br>Vrouw: 30-300mg/g | Man: 2.5-25mg/mmol<br>Vrouw:3.5-35 mg/mmol |
| macroalbuminurie ( proteïnurie) | >300mg/24 uur | Man: >200mg/g<br>Vrouw: >300mg/g | Man :> 25mg/mmol<br>Vrouw: >35mg/mmol |

**Deel 2: resultaten veldonderzoek**

De leeftijd van de onderzochte populatie varieert van 47 tot 92 jaar met een gemiddelde leeftijd van 74 jaar.

Van onze patiëntenpopulatie hadden er 28 arteriële hypertensie ( 80%) , 27 hadden hypercholesterolemie (77%).

4 patiënten hadden klasse 2 CNI ( 11%), 23 patiënten hadden klasse 3A CNI (66%) , 6 patiënten hadden klasse 3B CNI (17%) ,en er was telkens 1 patiënt met klasse 4( 3%) en met klasse 5 ( 3%).

Van de 35 patiënten was er al bij 14 in het verleden een eerdere controle gedaan op eiwitverlies in de urine (40%) . 10 hiervan hadden een 24-uurs collectie gehad, 2 werden regelmatig gecontroleerd in het ziekenhuis in het kader van het zorgtraject, 2 hadden een eerdere controle gehad via een ACR. Deze 2 hadden beiden diabetes en dus recht op terugbetaling. In de onderzochte populatie hadden 8

[5] waarden proteïnurie
De normale proteïnenuitscheiding bedraagt maximaal 150mg/24 uur. Dit komt overeen met een PCR van 15mg/mmol. De normale albumine uitscheiding bedraagt 10mg/dag. Klinische proteïnurie op stick komt ongeveer overeen met 300mg/liter totaal eiwit of een excretie van 450 mg per 24 uur. (1)

personen diabetes ( 23%). Van deze diabetici kregen er 2 nooit eerder een onderzoek naar proteïnurie, 3 werden getest, maar via de 24-uurs urine collectie, 2 kregen de aanbevolen ACR.

Er werden 4 positieve urinesticks gevonden (11,43%) , hiervan werd eiwitverlies bevestigd op ACR in 3 gevallen (75% van de positieve sticks) . Verder waren er in totaal 4 positieve ACR (11,43%) , waarvan er 3 op voorhand al aangetoond waren met de stick (75% van de ACR's ) . Er was dus 1 vals positieve en 1 vals negatieve stick . Alle positieve ACR stalen waren onder te brengen onder de categorie microalbuminurie. Zie tabel 3.

Voor 6 patiënten uit de onderzochte populatie is er in het verleden een duidelijke onderliggende diagnose gesteld ( 17%). De gestelde diagnosen zijn: 1 keer henoch schönlein vasculitis met IgA glomerulonefritis, 2 keer nefroangiosclerose, 2 keer nefrectomie wegens tumoraal letsel, 1 keer congenitale aanwezigheid van 1 nier.

Uit het veldonderzoek blijkt dat van de 35 patiënten die meededen aan de studie, slechts van 4 in het dossier genoteerd stond dat zij CNI hebben ( 11%). Voor geen van hen was dit aangeduid als zorgelement of probleem. 2 patiënten zijn geïncludeerd in het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie. Dit zijn beiden patiënten met een zeer slechte nierfunctie, namelijk respectievelijk een stadium 4 en 5, die mede worden opgevolgd door de nefroloog.

Tabel 3: aan-of afwezigheid van albumine in functie van de testuitslag van de dipstick.

| | Stick - | | Stick+ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Albumine - | 30 | 85.7% | 1 | 2.86% | 31 | 88.57% |
| Albumine + | 1 | 2.86% | 3 | 8.57% | 4 | 11.43% |
| | 31 | 88.5% | 4 | 11.43% | 35 | 100% |

Van onze onderzochte populatie had 22.56% diabetes ( of 8 van de 35). Van deze 8 personen testen er 3 positief op albuminurie( 37.5% van totaal aantal diabetespatiënten). Zie tabel 4.

Tabel 4: aan- of afwezigheid van albumine in functie van aan- of afwezigheid van diabetes.

| | Diabetes negatief | | Diabetes positief | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Albumine - | 26 | 74.29% | 5 | 14.29% | 31 | 88.57% |
| Albumine + | 1 | 2.86% | 3 | 8.57% | 4 | 11.43% |
| | 27 | 77.14% | 8 | 22.56% | 35 | 100% |

Ook de aanwezigheid van AHT ten opzichte van de testuitslag werd uitgezet. Hieruit blijkt dat iedereen die positief testte op albuminurie, hypertens was. Zie tabel 5.

Tabel 5: aan- of afwezigheid van albumine in functie van de aan- of afwezigheid van arteriële hypertensie.

| | AHT - | | AHT+ | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Albuminurie - | 7 | 20% | 24 | 68.57% | 31 | 88.57% |
| Albuminurie + | 0 | 0% | 4 | 11.43% | 4 | 11.43% |
| | 7 | 20% | 28 | 80% | 35 | 100% |

We voerden een logistische regressieanalyse uit voor de parameters diabetes mellitus( DM) en de testuitslag op stick voor microalbuminurie met de ACR als afhankelijke variabele. We vinden een Wald-score van 5.64 voor de stick en van 1.10 voor DM. Hieruit kan je concluderen dat de aanwezigheid van diabetes niet-significant is voor het optreden van micro-albuminurie. De odds ratio voor albuminurie bij een positieve stick versus een negatieve is 50. De odds ratio voor albuminurie bij diabetes versus geen diabetes is 5.38. Zie tabel 6.

Tabel 6: odds ratio's voor uitslag van de dipstick en aan- of afwezigheid van diabetes.

| | Odds ratio | 95% BI |
|---|---|---|
| Stick – vs + | 0.021 | <0.001 en 0.508 |
| Diabetes – vs + | 0.186 | 0.008 en 4.285 |

Van de patiënten die positief getest hebben voor microalbuminurie, kregen er 2 van de 4 een aangepaste behandeling. Dit wil zeggen dat de tensie onder controle was, zij een ACE-I en een statine kregen. De overige 2 waren niet volledig geregeld. Eén van beiden was niet geïnteresseerd in een bijkomend consult. Er werden geen patiënten bijkomend geïncludeerd in het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie.

## Discussie

In deze studie werd aangetoond dat:
Het aantreffen van een positieve urinestick voor eiwitverlies de kans op een positieve ACR significant vergroot. De aanwezigheid van diabetes verhoogt de kans op het aantreffen van een positieve ACR niet significant. Hypertensie blijkt een goede indicator te zijn om te screenen naar de aanwezigheid van albuminurie. Er werd geen significant verband gevonden tussen het stadium van CNI waarin een patiënt zich bevindt, en de kans op het aantreffen van een verhoogde ACR.

*Aanpak en registratie van de patiënten met CNI in de praktijk.*
Het valt op dat slechts bij 11% van de onderzochte populatie in het dossier de diagnose CNI vermeld staat. Voor geen enkele van deze patiënten is de diagnose op een gecodeerde manier ingeschreven in het dossier. Dit heeft belangrijke implicaties, vooral als we denken aan geneesmiddelenbewaking. Voorwaarde voor een goede zorg voor onze patiënt met CNI is dat we een performant elektronisch medisch dossier hebben , met geneesmiddelenbewaking zodat een dosisaanpassing of verandering van medicijn kan doorgevoerd worden zo nodig. Verder blijkt uit de resultaten van het veldonderzoek duidelijk dat er wel aandacht besteed wordt aan het meten van de GFR, en dit op regelmatige basis, maar dat er nog weinig systematisch wordt gekeken naar eiwitverlies. Hoewel 40% van de patiënten een eerdere bepaling van eiwitten gehad heeft, werd dit niet voor iedereen conform de richtlijnen uitgevoerd. De diabeten bij wie een albuminetest werd uitgevoerd, gebeurde een ACR, zoals aanbevolen. Echter slechts 25% van de diabeten met CNI hebben een ACR-bepaling ondergaan. Van de 4 personen die positief testten op ACR waren er slechts 2 die volledig op punt

stonden. De overige 2 hebben nood aan het verder op punt stellen van hun therapie.[6] (Voor een praktijkvoorstel tot aanpak van CNI: zie bijlage 2)

*Testing van urine met urinestick.*

In totaal werden 4 positieve urinesticks gedetecteerd en 4 positieve ACR's. Slecht 3 van de 4 positieve sticks testten ook positief op ACR, en slechts 3 van de 4 ACR waren ook positief op stick. Hieruit zou men kunnen afleiden dat de stick geen goede methode is om personen met proteïnurie op te sporen. Uit de logistische regressie blijkt echter dat het optreden van een positieve urinestick een significant verhoogd risico geeft op het aantreffen van een positieve ACR. Op basis hiervan zou men kunnen voorstellen eerst te screenen via stick en bij een positieve testuitslag verder te onderzoeken via een ACR. Deze aanpak wordt echter in de literatuur niet ondersteund. Hier wordt gesteld dat dipsticks niet betrouwbaar kunnen worden gebruikt voor het aantonen van proteïnurie.(5) De dipstick heeft een zeer lage sensitiviteit en specificiteit voor detectie van proteïnurie en is vooral sensitief aan albumine. Hij blijkt wel ESRD te voorspellen. De PCR en ACR correleren wel goed met een 24-uurs urine collectie, welke aanzien wordt als de gouden standaard. Hierbij blijkt de ACR meer sensitief te zijn dan de PCR. ( 7) De HOPE-studie toont aan dat een verhoogde ACR zowel bij personen met diabetes als zonder diabetes wijst op een klinische proteïnurie. De diagnostische odds ratio van ACR is 45.8( CI tussen 28.5 en 73.4)( 5)) Gezien de grotere sensitiviteit van de stick voor albumine, kan de stick een vals-negatief resultaat geven wanneer vooral andere eiwitten verloren gaan in de urine. Daarnaast moeten we benadrukken dat een normale teststrookuitslag voor eiwit in urine gevonden kan worden bij microalbuminurie, aangezien de teststrook pas reageert bij een eiwitverlies van meer dan 300 mg/24uur. ( 8) Uit de Ausdiab studie wordt besloten dat de stick voldoet in opsporing van macro-albuminurie maar niet voor opsporing van micro-albuminurie. De negatief voorspellende waarde voor micro-albuminurie is hoog bij een laag prevalente populatie. In risicogroepen zal ze dalen. Dus bij risicopatiënten ziet men teveel vals-negatieven. De positief voorspellende waarde van het teststrookje is gering, waardoor confirmatie nodig is in het labo. Het is echter belangrijk om ook te weten of iemand microalbuminurie heeft, gezien dit al de mortaliteit beïnvloedt. Vooral cv-complicaties zijn verhoogd in deze situatie.( 10) Dit blijkt uit diverse studies waaronder de PREVEND-studie. (3)In de HOPE-studie stelt men dat er een relatief risico is van 1.83 voor cardiovasculaire ziekten bij aanwezigheid van micro-albuminurie. ( CI 1.64 tot 2.05)( 5)

[6] therapie CNI: Doel is de nierfunctie zo lang mogelijk in stand te houden en het algemene CV-risico in te perken. Voor volledig overzicht van de voorgestelde therapie: zie bijlage 2 aanpak CNI in praktijk.
Men raadt aan het voorschrijven van statines te laten afhangen van de huidige scoretabellen( 1), hoewel deze scoretabellen geen rekening houden met het verhoogde risico dat CNI geeft op het voorkomen van CV-ziekten. Men neemt aan dat vanaf stadium 3 CNI er een 10-jaars risico is van 20% of meer op het optreden van een fataal CV-event. (5) Een artikel verschenen in Nephron neemt het huidige Framingham risk score systeem onder de loep. Er is een duidelijk liniaire relatie tussen ACR en CV-mortaliteit en dit vanaf een ACR van 10mg/g. Eenzelfde stijging in risico ziet men vanaf 1+ op dipstick voor eiwitten. Zowel de GFR als de albuminurie zijn onafhankelijke variabelen voor het voorspellen van een verhoogd risico. Uit verschillende studies blijkt dat de Framingham scores het risico voor patiënten met CNI zwaar onderschat. Echter toch blijkt dat het toevoegen van de GRF aan deze scores niet leidt tot een betere risicoclassificatie. ( 9)

*Aanwezigheid van diabetes.*

Uit de logistische regressieanalyse blijkt verder dat de aanwezigheid van diabetes niet significant is voor het vinden van een positieve ACR. Dit is een bizarre bevinding aangezien men in de literatuur zo fors de nadruk legt op het opsporen van proteïnurie via de ACR. Bij diabeten bestaat hiervoor een goede wetenschappelijke onderbouwing en deze heeft geleid tot de terugbetaling bij diabeten voor de test. De prevalentie van micro- en macroalbuminurie bij diabeten bedraagt tot 40%. Als men deze personen behandelt met ACE-I en ARB blijkt er een groot voordeel te zijn naar progressie naar ESRD, microvasculaire complicaties, achteruitgang van creatinine. ( 11) De progressie van micro- naar macroalbuminurie kan worden afgeremd met 45%. (5) Deze bevindingen pleiten voor de screening naar eiwitverlies bij diabeten. De meest waarschijnlijke verklaring voor onze onderzoeksbevindingen zijn een te klein aantal testpersonen om veralgemeende en onderbouwde conclusies te trekken wat betreft de aanwezigheid van diabetes en een positieve ACR.

Volgens onze studie zou het vinden van een positieve stick meer doorwegen dan het vinden van diabetes voor het optreden van proteïnurie. Uit deze cijfers kan men afleiden dat je met een positieve stick 50 keer meer kans hebt op albuminurie dan met een negatieve stick. Met diabetes heb je een 5.38 keer grotere kans op albuminurie dan zonder diabetes.

*Hypertensie.*

Alle personen met een positieve ACR, waren hypertens. Men kan dus afleiden dat hypertensie bij CNI al een goede indicator is om te screenen naar proteïnurie.

Men streeft naar optimale bloeddrukcontrole omdat dit het risico op cv-events en progressie van de nierziekte verkleint. Voor het bepalen van de optimale streefbloeddruk houdt men in het geval van CNI geen rekening met de leeftijd. Ook 80-plussers zouden moeten kunnen voldoen aan dezelfde streefbloeddruk. (1) Bloeddrukdaling heeft ook een duidelijk positief effect op de aanwezigheid van proteïnurie.( 5) Voor mensen zonder proteïnurie blijkt het niet uit te maken welk antihypertensivum gebruikt wordt om de bloeddruk omlaag te brengen. ( 5) Doel is een bloeddruk onder 140/90mmhg. Bij diabetes en CNI of bij een ACR van 70mg/mmol ( PCR van 100mg/mmol) wil men de bloeddruk houden onder de 130/80mmhg. [7]

*Stadium van CNI en aantreffen van proteïnurie.* [8]

---

[7] Men beveelt voor niet-diabeten een ACE-I aan in stadium 3-5 CNI met hypertensie en proteïnurie. Men raadt een ACE-I aan bij mensen zonder diabetes en zonder hypertensie met een ACR vanaf 70mg/mmol. Bij mensen zonder diabetes met hypertensie geeft men een ACE-I vanaf een ACR vanaf 30mg/mmol. Voor lagere waarden zijn er waarschijnlijk eveneens voordelen te verwachten maar hier zijn te weinig studies gepubliceerd. Mensen met diabetes krijgen een ACE-I ongeacht de aanwezigheid van hypertensie en ongeacht het stadium van CNI waarin ze zich bevinden wanneer ze een ACR hebben van 2.5mg/mmol voor mannen en 3.5mg/mmol voor vrouwen. Men drijft de dosis best op tot de maximaal getolereerde dosis.( 1) Voor het bekomen van deze effecten blijken sartanen en ACE-I evenwaardig te zijn.( 5) De combinatie van een ACE-I en ARC blijkt een superieur effect te geven bovenop één van beide producten. Wat tegen een combinatietherapie pleit is dat uit de meeste studies de veiligheid hiervan niet standvastig kan worden aangetoond. Vooral voor patiënten met vergevorderde ziekte en slechte nierfunctie met comorbiditeiten zijn hierrond vragen. Vooral het risico van hyperkaliëmie in deze populatie is een gevreesde complicatie.(12)

[8] Voetnoot: classificatie CNI: De classificatie van nierziekten werd uitgevoerd volgens de US National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative en werd aangepast volgens de inzichten van het belang van aantonen van proteïnurie. (1)

Uit de logistische regressieanalyse blijkt er geen significant verband tussen het stadium van CNI en het wel of niet aantreffen van proteïnurie. In de literatuur wordt echter beschreven dat proteïnurie een maat is voor de ernst van de onderliggende nierschade, maar ook voor progressie en evolutie naar ESRD.(12) In The Lancet verscheen een artikel waarin men zocht naar de associatie tussen de GFR, ACR en mortaliteit bij CNI bij 200.000 personen waaruit blijkt dat het risico op mortaliteit stijgt vanaf het moment dat de GFR daalt onder de 75 ml/min/1.72². Een andere onafhankelijke voorspeller voor mortaliteit hierbij is een ACR van meer dan 10mg/g( 1.1mg/mmol)(13) De kleine onderzoekspopulatie blijkt een mogelijke verklaring voor onze bevindingen. De aanwezigheid van proteïnurie is een goede indicator voor het aantonen van progressie van de nierfunctie. Hoe hoger de baseline waarden van proteïnurie, hoe meer effect op de progressie bij aanpak van de proteïnurie. Dit betekent dat de aanpak moet gericht zijn op het verminderen van proteïne-verlies, om zo de achteruitgang van nierfunctie in te perken. (14)
Het risico op cv-sterfte en ziekte, mortaliteit en hospitalisatie neemt sterk toe vanaf GFR onder de 60 ml/min/1.72², met een sterk verhoogd risico wat betreft algemene sterfte vanaf een GFR onder de 45 ml/min/1.72².

*Onderliggende diagnose.*
17% van onze onderzochte populatie had een diagnose onderliggend aan de CNI. Dit lijkt een laag percentage, maar in de praktijk heeft men vaak geen duidelijke diagnose waarom de nierfunctie van een patiënt chronische verminderd is.

*Zorgtrajecten.*
De zorgtrajecten zijn in het leven geroepen met als doel de zorg en opvolging van de chronisch zieke patiënt te coördineren. Hierbij beoogt men een verbetering van de zorg en zelfzorg en op die manier een betere outcome voor de patiënt( 15). Grote nadeel momenteel is dat hun effectiviteit met betrekking tot een betere outcome voor onze patiënten, nog niet gekend is. Verder moet de patiënt ook gemotiveerd worden om te participeren in zulk een zorgtraject, wat niet evident is gezien de patiënt geen ziekte ervaart. Momenteel kunnen we opmaken uit de cijfers van het aantal geregistreerde zorgtrajecten, dat er nog steeds relatief weinig trajecten zijn afgesloten.
In dit onderzoek waren er maar 2 patiënten geïncludeerd in het zorgtraject CNI. Echter volgens de inclusiecriteria voor zorgtrajecten zouden er van de 35 deelnemers 8 personen in aanmerking komen voor inclusie in het zorgtraject.[9] Bijkomend is het zo dat er heel wat commentaar is gerezen op de

---

| | | | |
|---|---|---|---|
| 1 | Nierschade met normale of verhoogde GFR | ≥90 | suffix p wanneer proteïnurie aanwezig |
| 2 | Nierschade met milde reductie in GFR | 60-89 | Idem |
| 3a | Matige reductie in GFR | 45-59 | Idem |
| 3b | Matige reductie in GFR | 30-44 | Idem |
| 4 | Ernstige reductie in GFR | 15-29 | Idem |
| 5 | nierfalen | < 15 | Idem |

Men spreekt van progressie als er een afname is van de nierfunctie met meer dan 5 ml per jaar, of meer dan 10 ml op 5 jaar. Risicofactoren voor progressie zijn: hypertensie, diabetes en proteïnurie. Nefrotoxische medicatie kan ook progressie beïnvloeden. CV-ziekten, Afrikaanse of Aziatische etniciteit, roken en urinaire outflow obstructie zijn eveneens risicofactoren voor progressie.(1)

[9] Achtergrond van de zorgtrajecten chronische nierinsufficiëntie. (15)
Voorwaarden voor het afsluiten van een contract zijn dat men een GFR heeft onder 45, 2 keer bepaald op een nuchter bloedstaal na ten minste 3 maand of dat men een proteïnurie vertoont van meer dan 1 gram per dag, bepaald op een urinestaal en geconfirmeerd op een tweede staal. Men dient ouder te zijn dan 18 jaar, mag

zorgtrajecten , met name op de inclusiecriteria. Deze zijn nu van die aard dat een hele grote groep patiënten in aanmerking komt voor inclusie, terwijl niet iedereen daar baat bij blijkt te hebben. De wetenschappelijke onderbouwing voor deze inclusiecriteria is niet altijd even groot. In een artikel van Van Pottelbergh et al. is men op zoek gegaan naar meer gefundeerde inclusiecriteria om echt die personen te includeren die baat hebben bij een multidisciplinaire follow-up. (16)

*Tekortkomingen studie.*

Deze studie heeft als belangrijk nadeel dat de onderzochte populatie te klein is. Daardoor kan men moeilijk significante besluiten trekken uit de onderzoeksresultaten. Enkel een aantal tendensen tekenen zich af. Verder is een groot nadeel dat de patiënten niet gecodeerd geregistreerd staan in het GMD, waardoor de patiëntenselectie is moeten gebeuren op basis van gegevens van GRF-metingen zoals doorgegeven door het labo. De hieruit geselecteerde patiëntenpopulatie is beduidend kleiner dan wat je zou verwachten aan de hand van de prevalentiecijfers verschaft door Intego. [10]Een andere mogelijke verklaring voor ons kleine studiegroep is dat de praktijk toch een belangrijk aandeel jonge patiënten heeft, waar de prevalentie van CNI veel lager ligt. De derde mogelijke verklaring kan liggen in het feit dat enkel die personen werden geïncludeerd die een GFR

---

geen transplantatie of dialyse ondergaan en men moet in staat zijn op consultatie te gaan. Verder moet men een GMD hebben afgesloten bij de huisarts, en moet men minstens 2 keer per jaar naar de huisarts gaan en minstens 1 keer per jaar naar de nierspecialist. De 3 partijen dienen het contract te ondertekenen, en dit voor een duur van 4 jaar. De huisarts stuurt een kopie naar het ziekenfonds. De datum van ontvangst geldt als eerste dag van het zorgtraject.

Voordelen voor de patiënt: De raadplegingen bij de huisarts en de specialist worden volledig terugbetaald door het ziekenfonds. Ook huisbezoeken komen in aanmerking voor het minimaal aantal vereiste consulten, maar worden niet volledig terugbetaald. Daarnaast heeft men recht op uitgebreide informatieverstrekking en een persoonlijk zorgplan. Ten derde heeft men recht op een gevalideerde bloeddrukmeter. Men heeft ook recht op terugbetaling voor een aantal sessies bij de diëtist. De frequentie hangt af van het stadium CNI. ( 2 keer per jaar voor stadium 3B, 3 keer per jaar voor stadium 4, 4 keer per jaar voor stadium 5). De patiënt betaalt enkel remgeld. Tot slot heeft men recht op een aantal geneesmiddelen die een speciale vergoeding genieten indien men in het zorgtraject zit.

Voordelen voor de huisarts: de huisarts ontvangt jaarlijks een honorarium van 82 euro per afgesloten zorgtraject. Hij wordt wel verondersteld een aantal parameters te registreren.

Indien de patiënt tijdens de loop van zijn zorgtraject wenst van huisarts te veranderen, kan de patiënt een nieuw contract afsluiten met een duur die gelijk is aan het resterend aantal jaren van het huidige zorgtraject.

Vanaf nu geldt een verplichte elektronische registratie van elke patiënt in een zorgtraject. Tussen 1 mei en 31 augustus 2012 moeten alle gegevens doorgestuurd worden naar het wetenschappelijk instituut voor volksgezondheid. Doel is de zorgtrajecten wetenschappelijk te evalueren en hun kwaliteit op te volgen. Dit kan via een beveiligde webtoepassing. Men geeft de patiënten door die uiterlijk 31/12/2011 in een zorgtraject zijn gestapt. En men geeft de gegevens door van het laatste contact tot die datum. De gegevensoverdracht is verplicht en het niet naleven ervan kan leiden tot het niet uitbetalen van het honorarium. De overdracht kan rechtstreeks vanuit het GMD indien deze gegevens correct zijn geregistreerd in het GMD. De ziekenfondsen krijgen melding van de patiënten waarvoor gegevens werden doorgegeven, en sturen deze lijst naar de betreffende artsen. In 2013 wordt een evaluatierapport opgesteld en naar de betreffende lok's gestuurd. De arts zal zijn persoonlijke feedback ook kunnen raadplegen. Dit zal kunnen vanaf mei 2013. Uit de gegevens van de zorgtrajecten blijkt dat er op 30/12/2012 in Vlaanderen tussen de 100 en 200 zorgtrajecten per 100 000 rechthebbenden afgesloten zijn. Voor Wallonië zijn deze cijfers lager: tussen de 1 en 99 zorgtrajecten per 100. 000 rechthebbenden .( 15)

[10] prevalentie CNI: De prevalentie van CNI wordt volgens de Intego-databank momenteel geschat op 13% in Vlaanderen. ( 2)Er is een toename die samenhangt met de toename in diabetes, cardiovasculaire ziekten en overgewicht. ( 1)

hadden van 60 of minder, dus vanaf klasse 3A, terwijl een heel aantal personen in een randgroep zaten of in stadia 1 en 2. De keuze voor het includeren vanaf stadium 3 is een consensus, aangezien de literatuur het nog niet eens is wat de betekenis is van de stadia 1 en 2. In de praktijk is het echter toch ook belangrijk om speciale aandacht te vestigen op deze grote groep, in het bijzonder naar progressie naar verdere stadia toe. Ook in deze stadia kan micro-albuminurie voorkomen, en we weten dat dit een belangrijke parameter is in progressie naar ESRD.
Daarnaast had het interessant kunnen zijn om apart alle diabeten eens te screenen om een verschil tussen diabeten en niet-diabeten aan te tonen. Anderzijds is voor diabeten al veel onderzoek gedaan, terwijl er voor de niet-diabetische populatie veel minder evidentie is in de literatuur.

*Verdere onderzoeksdomeinen.*
Deze studie overdoen op veel grotere basis zou ons een duidelijker inzicht kunnen geven in het voorkomen van proteïnurie in de populatie met CNI, en we zouden een beter zicht hebben of het stadium CNI nu wel of niet een rol speelt in het voorkomen van proteïnurie, en welke factoren significantie predictoren zijn voor het voorspellen van proteïnurie.
Voor de toekomst lijkt het ook interessant om een studie op poten te zetten die patiënten zonder zorgtraject en met zorgtraject vergelijkt, om zo te achterhalen of de toegevoegde administratieve moeite zich ook vertaalt in betere outcome van patiënten geïncludeerd in een zorgtraject.

**Besluit.**

Met deze studie hebben we de waarde van de albumine/creatinine ratio-bepaling ter opsporing van proteïnurie bij personen met chronische nierinsufficiëntie proberen nagaan. De waarde van deze test werd reeds voldoende onderbouwd voor personen met diabetes, maar nog veel minder bij personen zonder diabetes. Daarom werd deze studie uitgevoerd bij personen met chronische nierinsufficiëntie, ongeacht de aan- of afwezigheid van diabetes. De studie heeft aangetoond dat het aantreffen van een positieve urinestick voor eiwitverlies de kans op een positieve ACR significant vergroot. De aanwezigheid van diabetes verhoogt de kans op het aantreffen van een positieve ACR niet significant. Hypertensie blijkt een goede indicator te zijn om te screenen naar de aanwezigheid van albuminurie. Er werd geen significant verband gevonden tussen het stadium van CNI waarin een patiënt zich bevindt , en de kans op het aantreffen van een verhoogde ACR. Een interessant toekomstig onderzoeksdomein zou zijn deze studie op veel grotere schaal over te doen, om beter algemene conclusies te kunnen trekken rond de bevindingen van deze studie. Wat betreft de praktijkaanpak van het probleem van chronische nierinsufficiëntie, zien we dat er nog veel ruimte is voor het verbeteren van de zorg voor onze patiënten met CNI. De registratie van de diagnose kan veel beter. Verder gebeurt er in de praktijk wel een regelmatige opvolging van de GFR, maar er is nog geen systematische screening op eiwitverlies. Wat de zorgtrajecten betreft, zien we ook hier voorlopig weinig systematische inclusie van de patiënten, en de toekomst zal moeten uitwijzen of deze inclusie in een zorgtraject ook bijdraagt tot betere zorg voor onze patiënt met chronische nierinsufficiëntie.

**Referenties**


1) NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITIONS. Chronic kidney disease: national clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. London: Royal College of Physicians, September 2008. (NICE guideline)
2) G. VAN POTTELBERGH, M. AVONTS, H. CLOETENS, M. GOOSSENS, S. MAES, L. VAN HEDEN, P. VAN ROYEN. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: chronische nierinsufficiëntie. Domus medica 2012.
3) www.klinischediagnostiek.nl, zoektermen: ACR
4) HALLAN SI, STEVENS P. Screening for chronic kidney disease: which strategy? J Nephrol. 2010 Mar-Apr; 23(2):147-55.
5) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease: A national clinical guideline. 2008 ( sign guideline)
6) Brochure chronische nierschade, aandachtspunten voor clinici, uitgegeven door UZ Leuven
7) JINN-YUH GUH. Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease. Nephrology. 2010; 15: 53–56.
8) www.klinischediagnostiek.nl, zoektermen: urineonderzoek kwalitatief
9) CHANG A, KRAMER H. Should eGFR and albuminuria be added to the Framingham risk score? Chronic kidney disease and cardiovascular disease risk prediction. Nephron Clin Pract. 2011;119(2):171-7.
10) WHITE SL, YU R, CRAIG JC, et al. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of Albuminuria in the general community. Am J Kidney Dis. 2011;58:19-28. Bespreking in Minerva mei 2012: Is een urineteststrookje voldoende accuraat voor de diagnose van albuminurie? Duiding: S. Leconte, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain
11) VEJAKAMA P, THAKKINSTIAN A, LERTRATTANANON D, et al. Reno-protective effects of renin–angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. Diabetologia .2012;55:566–578
12) KUNZ R, FRIEDRICH C, WOLBERS M, MANN JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and Combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med 2008 Jan 1; 148(1): 30-48
13) MATSUSHITA K, VAN DER VELDE M, ASTOR BC, WOODWARD M, LEVEY AS, DE JONG PE, CORESH J, GANSEVOORT RT. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. The Lancet 2010; 375( 9731):2073 - 2081
14) RUGGENENTI P, PERNA A, REMUZZI G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. Kidney Into 2003 Jun; 63(6): 2254-61.
15) www.zorgtraject.be
16) VAN POTTELBERGH G, CLAES K, DEMOULIN N, JADOUL M, DEGRYSE M. Betere criteria voor inclusie in het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie: een kritische noot. Tijdschr. voor Geneeskunde 2012; 68( 12): 607-611.

**Bijlagen.**

**Bijlage 1: literatuurstudie**

1) Zoektocht doorheen de aanbevelingen en richtlijnen, nationaal en internationaal, met als onderwerp chronische nierinsufficiëntie vanuit de cebam-library.
Resultaten:

- Domus medica: 1 resultaat: richtlijnen voor goede medische Praktijkvoering: chronische nierinsufficiëntie.
- Nhg standaarden: 0 resultaten
- Nice guideline: 1 resultaat.
- Sign guideline: 1 resultaat:
- Cma infobase: 1 resultaat.
- Hen database: 0 resultaten
- New zealand guidance groep: 0 resultaten
- Cbo richtlijn: 0 resultaten

2) Website www.domusmedica.be : uitleg over de zorgpaden:
1 resultaat: www.zorgtraject.be

3) Website klinische diagnostiek via cebam.
Zoektermen: ACR, urineonderzoek kwalitatief.

4) literatuurstudie via pubmed met volgende zoektermen en resultaten:

- Pubmed zoektocht op 14/8/2012. Zoektermen: albumin on creatinin ratio and chronic kidney disease. Filters: minder dan 5 jaar oud, syst reviews, humans
→9 resultaten:
Selectie volgens relevantie van de titel:

MATSUSHITA K, VAN DER VELDE M, ASTOR BC, WOODWARD M, LEVEY AS, DE JONG PE, CORESH J, GANSEVOORT RT. 2010. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. The Lancet; 375(9731):2073 - 2081

- Pubmed zoektocht op 14/08/2012. Zoektermen: albuminuria and chronic kidney Disease. Filters: minder dan 5 jaar oud, syst reviews, humans
→24 resultaten en 20 related articles.
Selectie op basis van relevantie van de titel:

HALLAN SI, STEVENS P. Screening for chronic kidney disease: which strategy? J Nephrol. 2010 Mar-Apr; 23(2):147-55

JINN-YUH GUH. Proteinuria versus albuminuria in chronic kidney disease. Nephrology. 2010; 15: 53–56.

VEJAKAMA P, THAKKINSTIAN A, LERTRATTANANON D, et al. Reno-protective effects of renin–angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis. Diabetologia .2012; 55:566–578

CHANG A, KRAMER H. Should eGFR and albuminuria be added to the Framingham risk score? Chronic kidney disease and cardiovascular disease risk prediction. Nephron Clin Pract. 2011;119(2):171-7.

5) Brochure chronische nierschade, uitgegeven door UZleuven, en verdeeld op wetenschappelijke bijscholingen van het MCH te Leuven.

Uit de referentielijst hiervan: weerhouden van 2 artikels op basis van de titel en verwijzingen in de tekst.

KUNZ R, FRIEDRICH C, WOLBERS M, MANN JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and Combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. Ann Intern Med 2008 Jan 1; 148(1): 30-48

RUGGENENTI P, PERNA A, REMUZZI G. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. Kidney Int 2003 Jun;63(6): 2254-61.

6) Minerva. Het artikel werd weerhouden op basis van relevantie van de titel.

WHITE SL, YU R, CRAIG JC, et al. Diagnostic accuracy of urine dipsticks for detection of Albuminuria in the general community. Am J Kidney Dis. 2011;58:19-28. Bespreking in Minerva mei 2012: Is een urineteststrookje voldoende accuraat voor de diagnose van albuminurie? Duiding: S. Leconte, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

7) Tijdschrift voor geneeskunde. Artikel weerhouden op basis van relevantie van de titel.

VAN POTTELBERGH G, CLAES K, DEMOULIN N, JADOUL M, DEGRYSE M. Betere criteria voor inclusie in het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie: een kritische noot. Tijdschr. voor Geneeskunde 2012; 68( 12): 607-611.

**Bijlage 2: Werkplan chronische nierinsufficiëntie voor de praktijk.**

**Definitie en indeling.**

Structurele of functionele nierschade met een verminderde nierfunctie die minstens drie maanden bestaat. In literatuur wordt er echt gesproken van CNI vanaf GFR van 60 of minder die meer dan 3 maanden bestaat. CNI is geassocieerd met hoger CV-risico.

| **Stadium** | **Beschrijving** | **GFR** |
|---|---|---|
| 1 | Nierschade met normale GFR | >90 |
| 2 | Nierschade met licht gedaalde GFR | 60-89 |
| 3A | Matig verlaagde GFR | 45-59 |
| 3B | Matig verlaagde GFR | 30-44 |
| 4 | Ernstig verlaagde GFR | 15-29 |
| 5 | Nierfalen | < 15 of dialyse |

Tekens van nierschade: persisterende microalbuminurie, persisterende proteïnurie, persisterende hematurie, structurele afwijkingen van de nier, chronische glomerulonefritis.

**Wie screenen?**

Inname nefrotoxische medicatie en langetermijngebruik van nsaid's
Diabetes
Hypertensie
Cardiovasculaire ziekten
Structurele afwijkingen van de urinaire outflow tract, nierstenen, BPH, obstructieve ziekten
Systeemziekten waarbij nieren betrokken zijn
Familiale nierziekten of CNI stadium 5
Bij opportunistische vondst van hematurie of proteïnurie

**Hoe vaak screenen?**

Jaarlijks bij alle risicogroepen
Tijdens ziekte en perioperatief bij alle patiënten die gekend zijn met CNI
Jaarlijks in stadium 1 en 2
Halfjaarlijks in stadium 3A en 3B
3-maandelijks in stadium 4
6-wekelijks in stadium 5

**Opsporen proteïnurie:**

Aanwezigheid ervan duidt op actieve nierschade en bepaalt de progressie.
Gouden standaard: 24-uurs urine collectie
Alternatief aanbevolen in internationale standaarden: Albumine-creatinine ratio op ochtendurine( nog niet vergoed voor niet-diabeten)
Jaarlijks uit te voeren bij diabeten.

| | 24-uurs collectie | ACR in mg/g | ACR in mg/mmol |
|---|---|---|---|
| normaal | <30mg/24uur | Man: <20mg/g<br>Vrouw: <30mg/g | Man: <2.5mg/mmol<br>Vrouw: <3.5mg/mmol |
| microalbuminurie | 30-300 mg/24uur | Man: 20-200mg/g<br>Vrouw: 30-300mg/g | Man: 2.5-25mg/mmol<br>Vrouw: 3.5-35mg/mmol |
| Macroalbuminurie/proteïnurie | >300mg/24uur | Man: >200mg/g<br>Vrouw: >300mg/g | Man: >25mg/mmol<br>Vrouw: >35mg/mmol |

Bij personen zonder diabetes denkt men aan significantie proteïnurie bij een ACR van 30mg/mmol( macroalbuminurie)
Bij personen met diabetes is microalbuminurie al significant( ACR 2.5 of 3.5 mg/mmol)

**Andere onderzoeken:**

Echo bij:
-Progressieve CNI( achteruitgang GFR meer dan 5 ml in 1 jaar of meer dan 10 ml over 5 jaar),
-Persisterende hematurie,
-Symptomen van urinewegobstructie,
-Volwassenen met familiegeschiedenis van polycystische nieren,
-Stadium 4 of 5 CNI,
-Voor het uitvoeren van een nierbiopsie.

**Doorverwijzing:**

Stadium 4 en 5
Forse proteïnurie tenzij te wijten aan diabetes en al goed behandeld ( ACR >70mg/mmol of PCR >100mg/mmol of urinaire secretie >1gram/24uur.)
Proteïnurie met hematurie ( ACR >30mg/mmol)
Snelle daling GFR
Slecht gecontroleerde hypertensie ondanks gebruik van 4 verschillende antihypertensiva in therapeutische dosis.
Vermoeden genetische oorzaak van CNI
Vermoeden nierarteriestenose.

**Aanpak en therapie**

**Lifestyleaanpassingen:**
Cardiovasculair risico wordt verkleind door gezonde voeding, rookstop, gewichtscontrole, regelmatige fysiek activiteit.

**Dieetadviezen.**
Doel is het voorkomen van: malnutritie, hyperkaliëmie, hyperfosfatemie, obesitas, aanpakken hypertensie en uremische symptomen verminderen.

| |
|---|
| Controverse rond eiwitarm dieet |
| Fosfaatbinders in de eindstadia van CNI ter preventie van renale botziekte. |
| Kalium enkel te vermijden bij verhoogde levels in het serum. |
| zoutbeperking ter preventie van hoge bloeddruk. |

**Bloeddrukcontrole**
Doel:
Bloeddruk < 140/90mmhg.
Bij diabetes en CNI of indien ACR van 70mg/mmol( PCR van 100mg/mmol): < 130/80mmhg.

| |
|---|
| ACE-I |
| niet-diabeten vanaf stadium 3-5 met hypertensie met ACR vanaf 30mg/mmol |
| niet-diabeten zonder hypertensie met ACR vanaf 70mg/mmol. |
| diabetes: ongeacht de aanwezigheid van hypertensie en ongeacht het stadium van CNI wanneer ze een ACR hebben van 2.5mg/mmol voor mannen en 3.5mg/mmol voor vrouwen. |
| Diabetes en hypertensie |

Gebruik:
Opdrijven tot max getolereerde dosis.
Voor de start: meet GFR en kalium. Controleer 2 weken na start en na elke dosisaanpassing.
Zo het kalium voor start al significant boven de boven grens van 5mmol: niet opstarten.
Bij optredende hyperkaliëmie: schrap eerst andere medicatie die hyperkaliëmie kan geven. Stop de ACE-I als het kaliumgehalte verder stijgt tot boven 6 mmol.

Zolang de GRF niet daalt met meer dan 25% of het serumcreatinine stijgt met meer dan 30% is geen dosisreductie nodig van de ace-i. Controle verdere evolutie na 1 week.
Zo er wel een grotere daling is van de GFR: ga beïnvloedende factoren na zoals nsaid's of volume depletie. Zo geen andere verklaring dan de ACE-I: stop deze of verminder de dosis tot een lagere getolereerde dosis. Zo nodig voeg een ander antihypertensivum toe om de bloeddruk onder controle te brengen.

**aldosteron antagonisme**:
aldosteron: negatieve impact op progressie van nierschade. Antagonisten hebben een beschermend effect onafgezien van hun antihypertensief effect. Voorlopig nog geen duidelijke aanbevelingen.

**Statines**
Volgens scorerisicotabellen.

**Antiplaatjesmedicatie**
In secundaire preventie.

**Complicaties CNI**

Renale botziekte.

Ontstaan van hypocalcemie en hyperfosfatemie, hyperPTH, en tekorten in actief vitamine D. Meet levels van calcium, fosfaat en PTH vanaf stadium 4 en 5.Geen consensus over frequentie van meting. In de therapie van osteoporose kan men bisfosfonaten voorschrijven in stadia 1, 2, 3a e 3b, dosisaanpassing gezien de renale excretie.
Vitamine d: wordt omgezet tot actieve vorm door de nieren. Effect vit d: het verhoogt de intestinale opname van calcium en fosfaat en versterkt het effect van PTH. Tekort geeft hypocalcemie en hypofosfatemie, en vrijgave PTH. Hierdoor wordt de hypocalcemie gemaskeerd, maar wordt ook de uitscheiding van fosfaat gestimuleerd, met hypofosfatemie tot gevolg. De hoge PTH activiteit geeft ook verhoogde botremoddelling; door deze botremoddeling komen grote hoeveelheden fosfaat en calcium vrij, waardoor ook vasculaire verkalking kan ontstaan. Men geeft cholecalciferol en ergocalciferol tem stadium 3 B, bij stadium 4 en 5 geeft men alfacalcidol of calcitriol( 1 hydroxy, of 1.25 dihydroxy ). In het laatste geval moeten de calciumlevels gemonitord worden owv. een risico op hypercalcemie.
De aanwezigheid van een verhoogd PTH is een belangrijke parameter, omdat hyperparathyroïdie gepaard gaat met fosfaatvrijzetting uit het bot en weke delen calcificaties Dit gaat gepaard met verhoogde mortaliteit.
Anemie

Screening vanaf stadium 3B
Renale acidose

Neemt toe vanaf nierfunctie onder de 30.
Het is geassocieerd met een katabole toestand, afbraak van eiwitten, en achteruitgang van de nierfunctie en toename in botdemineralisatie.
Als therapie geeft men orale alkali zoals sodiumbicarbonaat.

**<u>Zorgtrajecten CNI ( www. Zorgtraject.be)</u>**

**Doel**

De zorg en opvolging van de chronisch zieke patiënt coördineren.
Er wordt een contract afgesloten tussen patiënt, arts en specialist met een duur van 4 jaar.
De huisarts stuurt een kopie naar het ziekenfonds. De datum van ontvangst geldt als eerste dag van het zorgtraject.
Men hoopt op een betere aanpak van het probleem waardoor men de nierfunctie zo lang mogelijk kan sparen.

Opstellen individueel plan met een gezonde levensstijl en het opvolgen en tijdig behandelen van de bloedsuiker, bloeddruk, lipiden, proteïnurie, anemie, skelet. Verder wordt men ook verondersteld te waken over de nodige vaccinaties tegen griep, hepatitis en pneumokokken.

**Voorwaarden voor het afsluiten van een contract**:

GFR < 45, 2 keer bepaald op nuchter bloedstaal na ten minste 3 maand.
Of: proteïnurie meer dan 1 gram per dag, bepaald op urinestaal en 2 keer bepaald.
En: ouder dan 18, geen transplantatie of nierdialyse en in staat op consultatie te gaan;
En: GMD afgesloten bij de huisarts, minstens 2 keer per jaar naar huisarts gaan en minstens 1 keer per jaar naar specialist gaan.
En: alle partijen dienen het contract te ondertekenen.

**Voordelen?**

De raadplegingen bij de huisarts en de specialist worden volledig terugbetaald. De patiënt betaalt het volledige consult, maar krijgt het bedrag ook volledig terugbetaald via zijn ziekenfonds.
Voorwaarde is wel dat het gaat om consulten in de praktijk. Consulten thuis of in een rusthuis komen niet in aanmerking.
Men heeft recht op uitgebreide informatieverstrekking en een persoonlijk zorgplan.
Men heeft recht op materiaal, namelijk een gevalideerde bloeddrukmeter door de huisarts voorgeschreven op een voorschrift met vermelding 'zorgtraject CNI'. De meter is af te halen in de apotheek.
Verder heeft men recht op terugbetaling voor een sessie bij de diëtist van 30 minuten en dit 2 keer per jaar zo stadium 3B, 3 keer per jaar zo stadium 4, 4 keer per jaar zo stadium 5. Op het voorschrift vermeldt de arts 'zorgtraject CNI'. De patiënt betaalt enkel remgeld. Een lijst met erkende diëtisten wordt door het RIZIV ter beschikking gesteld.
Tot slot heeft men recht op een aantal geneesmiddelen die een speciale vergoeding genieten indien men in het zorgtraject zit. Om deze speciale vergoeding te kunnen genieten dient de arts eveneens ' zorgtraject CNI' te vermelden op het voorschrift.
De huisarts ontvangt jaarlijks een honorarium van 80 euro per afgesloten zorgtraject. Hij wordt wel verondersteld een aantal parameters te registreren, namelijk de diagnose en onderliggende pathologie, bloeddruk, creatinine en HB en GFR, PTH

**Verloop bij stop contract, wisselen huisarts**

Indien de patiënt tijdens de loop van zijn zorgtraject wenst van huisarts te veranderen, kan de patiënt een nieuw contract afsluiten met een duur die gelijk is aan het resterend aantal jaren van het huidige zorgtraject.
Het contract stopt zo de patiënt zijn verplichtingen niet nakomt.
Zo de arts stopt, moet het contract worden overgenomen door een andere arts, met ondertekening van een nieuw contract, voor de resterende duur.