# Actieve opsporing van patiënten(groep) waarbij de nierfunctie een klinisch relevante interventie indiceert: van huisartsenrichtlijn naar praktijkrichtlijn.

Franke Vandekerckhove, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. Dirk Avonts, Universiteit Gent

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

## Abstract

**Context**: In oktober 2012 verscheen de huisartsenrichtlijn van Domus Medica in verband met Chronische nierinsufficiëntie (CNI). Hierin komt het onderwerp 'screening' aan bod. In onze praktijkpopulatie wordt CNI tot op heden niet dusdanig opgespoord en krijgen patiënten met CNI niet de aandacht en therapie die door de richtlijn wordt voorgesteld. Aangezien bewezen werd dat CNI het risico op hart- en vaatziekten en terminaal nierlijden verhoogt, lijkt vroegtijdige opsporing van patiënten met CNI zinvol.

**Onderzoeksvraag**: Met een tweeledig onderzoek, bestaand uit een literatuuronderzoek en een praktijkstudie, werd enerzijds nagegaan of CNI een aandoening is die in aanmerking komt voor opsporing. Anderzijds werd nagegaan of het toepassen van de opsporing die door Domus Medica wordt voorgesteld, impliceerbaar en zinvol is in de praktijkpopulatie.

**Methode:** In het literatuurdeel werd nagegaan of CNI in aanmerking komt voor opsporing. In het praktijkdeel werd CNI opgespoord bij alle patiënten >18 jaar die de huisarts raadpleegden tussen 1/8/'13 en 1/11/'13 en hypertensie, diabetes type II, een cardiovasculair antecedent of een familiale anamnese van terminaal nierlijden hebben. Dit gebeurde door de eGFR in combinatie met de gecorrigeerde proteïnurie (PCR) bij niet-diabeten en de gecorrigeerde albuminurie (ACR) bij diabeten te bepalen op een staal ochtendurine. De onderzoeken werden enkel uitgevoerd indien dit de laatste 12 maand niet gebeurd was. Bij een positief resultaat werd nagegaan of verder onderzoek, medicatiewijziging of verwijzing nodig was volgens de richtlijn "Chronische nierinsufficiëntie" van Domus Medica. Patiënten waarbij de diagnose CNI al gesteld was, werden geëxcludeerd. Achtergrondkenmerken van de patiënten werden uit het GMD gehaald. De resultaten werden statistisch bewerkt met SPSS 22.

**Resultaten**: Uit de literatuurstudie bleek dat CNI momenteel hoogstens in aanmerking komt voor opportunistische casefinding. In het praktijkdeel werden 169 patiënten geïncludeerd met een gemiddelde leeftijd van 64,9 jaar (95%-BI 63,0 - 66,8). 55,03% zijn vrouwen, 52 (30,77%) hebben diabetes, 159 (94,08%) hypertensie, 30 (17,75%) een cardiovasculair antecedent en 2 (1,18%) een familiale anamnese van CNI stadium 5. De patiënten nemen elk gemiddeld 2,12 verschillende antihypertensiva, 111 (66%) nemen een RAAS (renine-antiotensine-aldosterone-systeem) inhibitor. 31 (=18,45%) patiënten hebben CNI, 7 (4,14%) bevinden zich in stadium 1-2, 23 (13,60%) in stadium 3A, 1 (0,59%) in stadium 3B en 0 in stadium 4-5. 24 (=14,20%) patiënten hadden een gedaalde eGFR en 9 (5,33%) nierschade (7 ACR en 2 PCR). Bij 2 was sprake van sterk gestegen proteïnurie. De combinatie van verminderde eGFR met nierschade was aanwezig bij 2 patiënten. Er bleek een significant verband te bestaan tussen leeftijd en verminderde eGFR en tussen het aantal antihypertensiva ingenomen per persoon en een verminderde eGFR. Daarnaast werd er ook een significant verband tussen geslacht en nierschade, diabetes en nierschade en de combinatie van diabetes met hypertensie en nierschade gevonden. Van de 31 patiënten met CNI ging het volgens Domus Medica in 29 gevallen om CNI met een laag risico en in 2 gevallen om CNI met een intermediair risico. 63,64% van de door de huisarts opgevolgde diabeten werden niet jaarlijks op microalbuminurie getest. Bij 3 patiënten (2 zonder en 1 met diabetes) werd omwille van nierschade een ACEi (angiotensin-converting-enzyme inhibitor) opgestart. Het praktijkproject betekende een verandering op vlak van opvolging (minder frequent of frequenter), medicamenteuse of niet-medicamenteuse therapie voor 21 van de 31 patiënten met CNI en voor 28 van de 52 diabeten.

**Conclusies**: Momenteel komt CNI in de huisartsenpraktijk hoogstens in aanmerking voor opportunistische casefinding. Het toepassen van de richtlijn van Domus Medica in verband met opsporing van CNI bleek impliceerbaar en zinvol in de huisartsenpraktijk. Om tot een praktijkrichtlijn te komen, volstond het om een aantal kleine aanpassingen te doen.

# Inhoudstafel

**Abstract** ..... **2**

**Inhoudstafel** ..... **3**

**Inleiding** ..... **4**

**Deel 1: Oriënterend literatuuronderzoek** ..... **5**

**Methode** ..... **5**

**Resultaten** ..... **5**

1. Bestaat er een eenduidige definitie en classificatie voor CNI? ..... 5
2. Is CNI een relevant gezondheidsprobleem? Wat zijn de voor- en nadelen van de diagnose? ..... 7
3. Hoe verloopt het natuurlijke verouderingsproces ter hoogte van de nieren? Is er een drempelwaarde die het verschil pathologische / fysiologische waarden aangeeft? ..... 14
4. Bestaat er een betrouwbare diagnostische test, aanvaardbaar voor de hele populatie, waarmee CNI met voldoende zekerheid opgespoord kan worden? ..... 16
5. Moet de hele bevolking gescreend worden of bestaat er een subgroep waartoe de screening beperkt kan worden? Bestaat er een subgroep met een grotere kans op klinisch relevante CNI of waarbij een interventie een klinisch relevant verschil maakt? 19
6. Maakt vroegtijdige interventie de kans op progressieve CNI of cardiovasculaire mortaliteit kleiner? Geldt dit voor de hele bevolking of voor een subpopulatie? ..... 27
7. Is opsporing van CNI kosteneffectief, in de hele populatie of in een bepaalde subgroep? 30

**Deel 2: in de praktijk** ..... **31**

**Methode** ..... **31**

1. Gegevensverzameling ..... 31
2. Studiepopulatie ..... 31
3. Interventie ..... 32
4. Statistische analyse ..... 32

**Resultaten** ..... **33**

1. Kenmerken studiepopulatie (tabel 13) ..... 33
2. Impliceerbaarheid van de opsporing ..... 37
3. Zinvolheid van de opsporing ..... 37

**Discussie** ..... **40**

**Literatuurstudie** ..... **40**

**Praktijkproject** ..... **43**

1. Kenmerken van de studiepopulatie ..... 43
2. Impliceerbaarheid van de opsporing ..... 46
3. Zinvolheid van de opsporing ..... 46
4. Sterktes en zwaktes van het praktijkproject ..... 47

**Praktijkproject versus literatuur** ..... **47**

1. Prevalentie ..... 47
2. Actieve opsporing van patiënten(groep) waarbij de nierfunctie een klinisch relevante interventie indiceert: van huisartsenrichtlijn naar praktijkrichtlijn. ..... 48

**Besluit** ..... **50**

**Referenties** ..... **51**

# Inleiding

De voorbije decennia werd steeds meer aandacht besteed aan screening en preventie. Meer en meer probeert men 'ziekte' te voorkomen. Dit door risicofactoren en preklinische stadia van aandoeningen op te sporen met als doel de frequentie van harde eindpunten te doen dalen. Zo wil men er voor zorgen dat mensen zo lang mogelijk kunnen genieten van een gezond en kwalitatief leven.

Op het vlak van chronische nierinsufficiëntie (= CNI) heerste er tot 2002 een complete chaos. Door een gebrek aan definitie en classificatie was het zo goed als onmogelijk om wetenschappelijk onderbouwd (vergelijkend) onderzoek te doen naar patiënten met nierlijden. Bovendien werd het in de loop der jaren steeds duidelijker dat CNI en cardiovasculaire mortaliteit onlosmakelijk met elkaar verbonden zijn. Om hier uitgebreid onderzoek naar te kunnen doen, bood de United States Kidney Foundation in 2002 een classificatiesysteem aan waarin de patiënten met CNI ondergebracht kunnen worden (1). Recent werd deze classificatie verder verfijnd en aangevuld met prognostische informatie door KDIGO (2).

Al snel verscheen er veel wetenschappelijk onderzoek en ontstond een debat rond het nut van en de nood aan opsporing van CNI. De hoge prevalentie van CNI, de afwezigheid van symptomen, de steeds duidelijkere link met cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, de beschikbaarheid van verschillende diagnostische tests en van behandelingen die complicaties kunnen voorkomen, maken opsporen van CNI aantrekkelijk.

In oktober 2012 verscheen een huisartsenrichtlijn van Domus Medica in verband met CNI waarin ook het onderwerp 'screening' aan bod komt (3). Deze richtlijn deed me reflecteren over het huidige beleid. Uit een kleine steekproef in onze praktijk bleken de patiënten met CNI onvoldoende geïdentificeerd en bovendien kregen ze volgens de richtlijn nog niet de optimale aandacht en therapie.

Maar wat met overdiagnose en het natuurlijke verouderingsproces? Is CNI wel een "aandoening" die in aanmerking komt voor opsporing? Is de opsporing van CNI in de huisartsenpraktijk impliceerbaar en zinvol? En hoe uitgebreid moet die screening dan zijn? Kan de opsporing beperkt worden tot een bepaalde subgroep?

Vandaar dit praktijkverbeterend project getiteld: "Actieve opsporing van patiënten(groep) waarbij de nierfunctie een klinisch relevante interventie indiceert: van huisartsenrichtlijn naar praktijkrichtlijn".

Het praktijkverbeterend project is tweeledig. Er wordt enerzijds in de literatuur nagegaan of CNI een aandoening is die in aanmerking komt voor opsporing. Wat is er geweten over het natuurlijke verloop van nierfunctiedaling bij de Europese bevolking? Welke impact kunnen we als arts hebben op dit verloop. Anderzijds wordt het luik binnen de huidige richtlijn van Domus Medica in verband met actieve opsporing van CNI in onze praktijk toegepast en wordt er nagegaan wat de meerwaarde ervan is. Op basis van kennis uit de literatuur en ervaringen uit de praktijk wordt betracht tot een haalbare, efficiënte praktijkrichtlijn te komen.

## Deel 1: Oriënterend literatuuronderzoek

In 1968 publiceerden Wilson en Jungner tien principes waaraan een screeningsprogramma zou moeten voldoen. Deze principes zijn tot op heden nog steeds valabel mits hier en daar enkele aanvullingen (4). Met dit oriënterend literatuuronderzoek is het de bedoeling om aan de hand van onderstaande opzoekvragen, geïnspireerd op de principes van Wilson en Jungner, na te gaan in hoeverre het opportuun is om een opsporingsprogramma rond CNI te implementeren.

1. Bestaat er een eenduidige definitie en classificatie voor CNI?
2. Is CNI een relevant gezondheidsprobleem? Wat zijn de voor- en nadelen van de diagnose?
3. Hoe verloopt het natuurlijke verouderingsproces ter hoogte van de nieren? Is er een drempelwaarde die het verschil pathologische versus fysiologische waarden aangeeft?
4. Bestaat er een betrouwbare diagnostische test, aanvaardbaar voor de hele populatie, waarmee CNI met voldoende zekerheid opgespoord kan worden?
5. Moet de hele bevolking gescreend worden of bestaat er een subgroep waartoe de opsporing beperkt kan worden? Bestaat er een subgroep met een grotere kans op klinisch relevante CNI of waarbij een interventie een klinisch relevant verschil maakt?
6. Maakt vroegtijdige interventie de kans op progressieve CNI of cardiovasculaire mortaliteit kleiner? Geldt dit voor de hele bevolking of voor een subpopulatie?
7. Is opsporing van CNI kosteneffectief, in de hele populatie of in een bepaalde subgroep?

### Methode

Om bovenstaande onderzoeksvragen te beantwoorden, werd CEBAM geraadpleegd. Via CEBAM werd eerst PubMed bestudeerd. Op PubMed werd aan de hand van een combinatie van zoektermen gezocht naar relevante studies. De zoektermen die gebruikt werden: “chronic kidney disease”, “renal impairment”, “cardiovascular”, “mortality”, “prevalence”, ‘incidence”, “screening”, “primary care”, “albuminuria”, “proteinuria”, “quality of life”, “cost-effectiveness”. Aan de hand van de abstracts werd geselecteerd welke resultaten het relevants waren. Naast PubMed werden via CEBAM ook “the big Five” uitgeplozen. Opnieuw werd via het lezen van de abstracten het meest relevante materiaal weerhouden. Daarnaast werd nog aangevuld met relevante referenties uit interessante artikelen die via bovenstaande manieren gevonden werden.

### Resultaten

#### 1. Bestaat er een eenduidige definitie en classificatie voor CNI?

In 2002 definieerde KDOQI chronische nierinsufficiëntie internationaal als structurele of functionele nierschade die chronisch (= sinds drie of meer maanden) aanwezig is. CNI werd onderverdeeld in verschillende stadia naargelang de eGFR waarden (bepaald aan de hand van de 4-variabele MDRD-formule) en de chronische (> drie maanden) aanwezigheid van tekenen van nierschade zoals structurele nierafwijkingen, proteïnurie of hematurie. In stadium 1 en 2 moeten er tekenen van nierschade zijn. Vanaf stadium 3 is de indeling enkel op de eGFR gebaseerd (afbeelding 1) (1).

| Stadium | eGFR | 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 |

**Afbeelding 1: de classificatie volgens de K/DOQI richtlijnen van 2002 (1).**

In 2012 verfijnde KDIGO de internationale definitie. De classificatie werd genuanceerder door ze uit te breiden met 3 categorieën van albuminurie en bijhorende prognostische info. Naast het bepalen van zowel eGFR als albuminurie werd ook nadruk gelegd op de klinische context (familiale en persoonlijke voorgeschiedenis, comorbiditeiten, medicatie,…) (afbeelding 2) (2).

| | | |
|---|---|---|
| A1 | normaal tot mild verhoogde albumine-creatinine ratio (= ACR) | <30 mg/g |
| A2 | matig verhoogde albumine-creatinine ratio (= ACR) | 30-300 mg/g |
| A3 | ernstig gestegen albumine-creatinine ratio (= ACR) | >300 mg/g |

**Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012**

| GFR categories (ml/min/ 1.73 m²) Description and range | | | | Persistent albuminuria categories Description and range | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | A1 | A2 | A3 |
| | | | | Normal to mildly increased | Moderately increased | Severely increased |
| | | | | <30 mg/g <3 mg/mmol | 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol | >300 mg/g >30 mg/mmol |
| | G1 | Normal or high | ≥90 | | | |
| | G2 | Mildly decreased | 60-89 | | | |
| | G3a | Mildly to moderately decreased | 45-59 | | | |
| | G3b | Moderately to severely decreased | 30-44 | | | |
| | G4 | Severely decreased | 15-29 | | | |
| | G5 | Kidney failure | <15 | | | |

**Afbeelding 2: Prognose van CNI op vlak van renale en cardiovasculaire eindpunten volgens GFR en albuminurie. Groen: laag risico (als er geen andere factoren zijn voor nierziekte, geen CNI); Geel: matig verhoogd risico; Oranje: hoog risico; Rood: zeer hoog risico. Afkorting: GFR: glomerulaire filtratie snelheid. Bron: (2)**

In 2012 bracht Domus Medica een Belgische huisartsenrichtlijn (3) uit in verband met CNI die zich voor de definitie van CNI baseerde op de definitie die voorgesteld werd door KDOQI (1). Volgens Domus Medica moet de eGFR minstens drie maal bepaald worden in 90 dagen om de diagnose van CNI te stellen. Als de eGFR <60 ml/min/m² is gedurende minstens 90 dagen, is er sprake van CNI. In stadium 1 of 2 moet er sprake zijn van nierschade. Als referentiewaarden voor de urinaire albumine-creatinineratio (= gecorrigeerde albuminurie) en urinaire proteine-creatinineratio (= gecorrigeerde proteïnurie) werden volgende grenswaarden gesteld (3):

| | | |
|---|---|---|
| Diabetici: | Bij een man: | indien de urinaire albumine-creatinineratio > 20mg/g |
| | Bij een vrouw: | indien de urinaire albumine-creatinineratio > 30mg/g |
| Niet-diabetici: | indien de urinaire **proteine**-creatinineratio > 450 mg/g | |
| | indien de urinaire **albumine**-creatinineratio > 300 mg/g | |

Ook de richtlijn van Domus Medica kiest voor een classificatie met prognostische info (3).

**Hoogrisico (opvolging samen met de nefroloog)**:

- Alle patiënten met een chronische eGFR <30 ml/min/1,73m²
- Alle patiënten met een chronische eGFR tussen 30-45 ml/min/1,73m² ***en*** gecorrigeerde albuminurie van >200 mg/g voor een man, >300 mg/g voor een vrouw ***en/of*** een proteïnurie >1000 mg/24u of een gecorrigeerde proteïnurie van >1000 mg/g.

**Intermediair risico (verwijzen voor verdere oppuntstelling):**

- Alle patiënten <75 jaar met een chronische eGFR tussen 30-45 ml/min/1,73m² ***en*** gecorrigeerde albuminurie van 20-200 mg/g voor een man, 30-300 mg/g voor een vrouw
- Alle patiënten met een chronische eGFR tussen 30-45 ml/min/1,73m² ***en*** een achteruitgang van de eGFR van >10 ml/min in 5 jaar ***of*** >5 ml/min in 2 jaar tijd.
- Alle patiënten met een chronische eGFR >45 ml/min/1,73m² ***en*** gecorrigeerde albuminurie van >200 mg/g voor een man, >300 mg/g voor een vrouw ***en/of*** een gecorrigeerde proteïnurie >1000 mg/g.

**Tabel 1: Classificatie volgens Domus Medica (3).**

2. Is CNI een relevant gezondheidsprobleem? Wat zijn de voor- en nadelen van de diagnose?

Chronische nierinsufficiëntie is een belangrijk gezondheidsprobleem. Het is niet alleen een aandoening die vaak voorkomt, CNI heeft ook een belangrijke impact op harde eindpunten zoals terminaal nierlijden, cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Verder heeft CNI ook een grote financiële impact en kunnen de complicaties van CNI ingrijpend zijn.

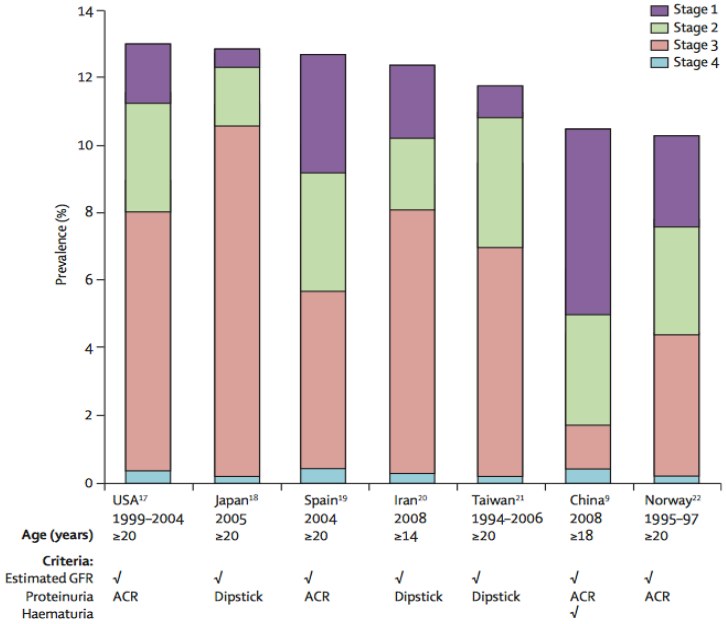
### *2.1.Epidemiologie*

CNI is een chronische pathologie die mede door de vergrijzing en de stijging van het aantal mensen met diabetes type 2 en obesitas, steeds vaker voorkomt. Volgens de "2010 Global Burden of Disease Study" stond CNI in 1990 op de 27$^{ste}$ plaats in de lijst van oorzaken van wereldwijde sterfte met een voor leeftijd gestandaardiseerd jaarlijks sterftecijfer van 15,7 per 100 000. In 2010 stond CNI al op de 18$^{de}$ plaats in diezelfde lijst met een jaarlijks sterftecijfer van 16,3 per 100 000. Alleen HIV/aids steeg sneller. De totale toename in het aantal levensjaren dat verloren ging ten gevolge van vroegtijdige sterfte aan CNI was de derde grootste (82%), na HIV/aids (396%) en diabetes mellitus (93%). Uit een analyse van de gegevens in verband met doodsoorzaken in de VS en Australië bleek dat een substaniële proportie van de sterftes door diabetes tegelijk ook nierfalen had maar dat de doodsoorzaak eerder gecodeerd werd als diabetes zonder complicatie. De gerapporteerde sterfte aan diabetische nefropathie werd 4 tot 9 keer lager geschat dan de realiteit (5).

De stijging van het aantal patiënten dat nood heeft aan niervervangende therapie is wereldwijd (6-8). Het valt ook op dat er een verschuiving is in de oorzaak van noodzaak tot niervervangende therapie. Het aantal patiënten dat niervervangende therapie nodig heeft ten gevolge van interstitiële of glomerulaire nefritis en diabetes type 1 is gedaald terwijl meer en meer niervervangende therapie moet opgestart worden ten gevolge van diabetes type 2, hypertensie en atherosclerose zowel veralgemeend als ter hoogte van de renale vaten (6-8).

Zhang QL et al. (9) publiceerden in 2008 een uitgebreide systematische review over de **wereldwijde prevelantie van CNI** (gedefinieerd als eGFR >60 ml/min/1,73m², dus zonder inclusie van stadium 1 en 2). Er werden 10 Amerikaanse, 8 Europese en 8 Aziatisch-Australische studies gereviewd en er werd rekening gehouden met de leeftijds-, geslachts- en

etniciteitsspecifieke prevalentie van CNI en de manier waarop de eGFR berekend werd (volgens de MDRD- of de Cockroft Gault-formule). De **mediane prevalentie** van CNI bleek 7,2% bij personen ≥30 jaar. In de leeftijdscategorie ≥64 jaar varieert de prevalentie van 23,4 - 35,8% (9). De prevalentie van CNI stijgt substantieel (tot 10,5-13,1%) wanneer ook stadium 1 en 2 in de definitie worden opgenomen (Afbeelding 3) (10).



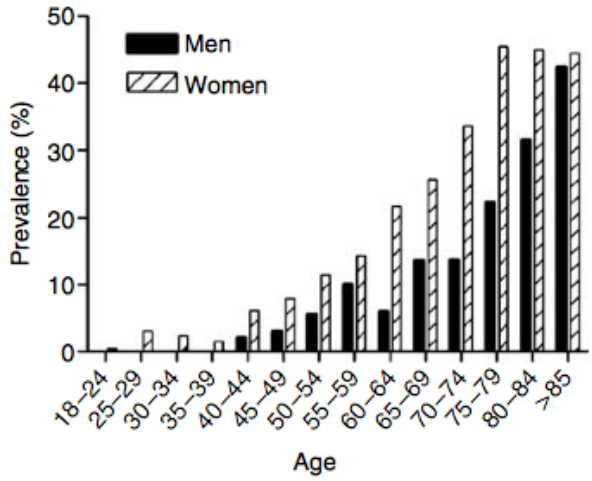

**Afbeelding 3: Schatting van de prevalentie van CNI aan de hand van onderzoek in de algemene populatie. ACR = albumine-creatinine-ratio, GFR = glomerulaire filtratie snelheid. Bron: (10)**

In **Europa** werden ook studies uitgevoerd naar de prevalentie van CNI waarvan er 2 (de Nederlandse PREVEND- (11) en de Noorse HUNT-studie (12)) een voldoende grote algemene studiepopulatie hebben om uitspraak te doen over de **prevalentie per stadium** (6). Er werden geen leeftijdsspecifieke prevalenties vergeleken maar de prevalentie van CNI stadium 1 en 2 werd wel bepaald. Deze is vergelijkbaar in de 2 studies en komt grotendeels overeen met de cijfers bekomen in de Amerikaanse NHANES III-studie (13).

| | **Prevalentie PREVEND (11) en HUNT studie (12)** | **Prevalentie NHANES III studie (13)** |
|---|---|---|
| **Stadium 1/2** | 5,0 – 7,0% | 6,3% |
| **Stadium 3** | 4,5 – 5,3 % | 4,3% |
| **Stadium 4** | 0,1 – 0,4% | 0,2% |
| **Stadium 5** | | 0,2% |

**Tabel 2: Prevalentie volgens stadium van CNI. De PREVEND (11) en HUNT (12) studie zijn Europees. De NHANES III studie (13) is Amerikaans. Bronnen: (6,11,12,13).**

Afbeelding 4 (14) geeft de leeftijdsspecifieke prevalenties van CNI weer op basis van eGFR (zonder inclusie van stadia 1 en 2). De prevalenties werden bepaald in een Nederlandse populatie zonder comorbiditeiten (gedefinieerd als hypertensie, diabetes mellitus en gekende nier- of hartziekte). De prevalentie per stadium stijgt met de leeftijd. Van de 85-plussers had 42% van de mannen en 44% van de vrouwen een eGFR <60 ml/min/1,73m² (14). Er werden geen leeftijdsspecifieke prevalenties van albuminurie/proteïnurie teruggevonden. Belgisch onderzoek (15) wees uit dat ongeveer 10% van de zeventigers en 20% van de tachtigers een eGFR ≤45 ml/min/1,73m² heeft. De wereldwijde prevalentie van CNI volgens KDOQI (1) is voornamelijk hoog bij de oudere populatie met respectievelijke prevalenties van 47, 35 en 28% bij 70-plussers in respectievelijk de VS, Europa en China (15).




**Afbeelding 4: prevalentie van CNI stadium 3-5 (GFR <60 ml/min/1,73m2) volgens leeftijd in een gezonde kaukasische populatie van de Biomedische Studie uit Nijmegen. Zwarte balken staan voor mannen, gearceerde balken voor vrouwen. Bron: (14)**

Later in dit literatuuronderzoek wordt ingegaan op natuurlijke veroudering versus pathologie.

### *2.2.Impact van chronische nierinsufficiëntie*

Er werd al verschillende malen aangetoond dat patiënten met CNI een hoger risico lopen op **cardiovasculaire complicaties**, **terminaal nierlijden** en **vroegtijdige sterfte van cardiovasculaire of andere oorsprong.** Verder is er ook de enorme financiële impact die niervervangende therapie heeft op de gezondheidszorg en de impact van complicaties van CNI op enkele minder harde eindpunten.

Cardiovasculaire complicaties en sterfte

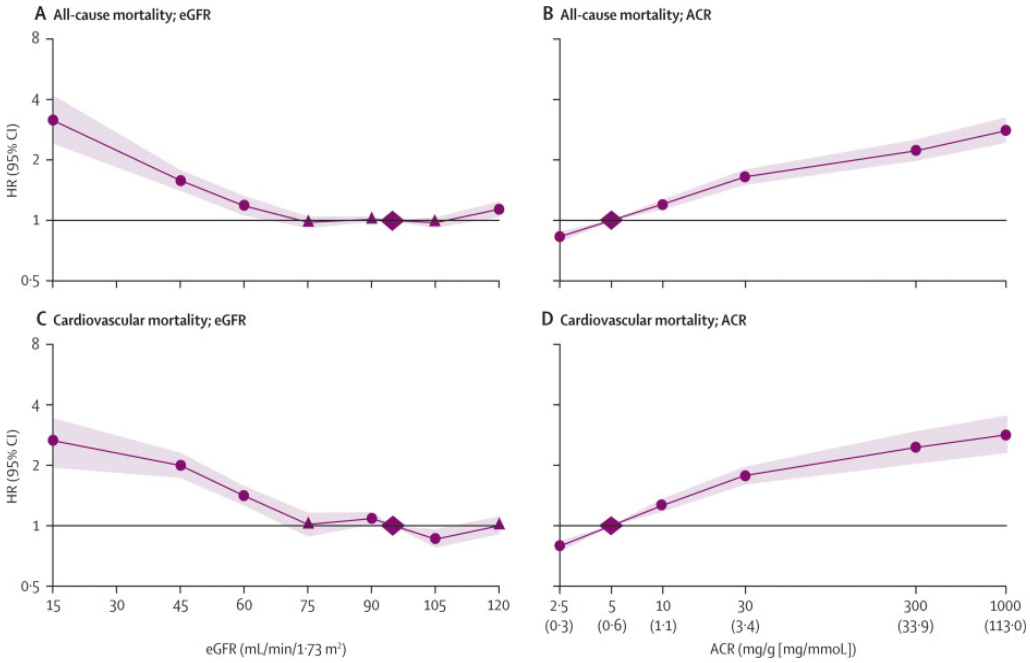
Een meta-analyse van 21 studies uit 14 landen uit verschillende continenten (16) toonde aan dat een eGFR <60 ml/min/1,73m$^2$ en een urinaire albumine-creatinine ratio (=ACR) van ≥10 mg/g voorspellers zijn van cardiovasculaire en algemene sterfte in de algemene populatie (dus niet alleen bij patiënten met comorbiditeiten) en dit onafhankelijk van elkaar en andere cardiovasculaire risicofactoren.

De meta-analyse omvatte 105 873 deelnemers (730 577 persoonsjaren) uit 14 studies waarbij albuminurie bepaald werd aan de hand van urinaire ACR en 1 128 310 deelnemers (4 732 110 persoonsjaren) uit 7 studies die gebruik maakten van een dipstick voor proteïnurie(16).

In studies op basis van urinaire ACR blijkt dat het risico op sterfte niet significant verhoogd is bij eGFR-waarden van 75 – 105 ml/min/1,73m$^2$. Het risico stijgt wel exponentieel vanaf lagere eGFRs (tabel 3, afbeelding 5). Het algemene sterfterisico blijkt significant hoger vanaf eGFR <45 ml/min/1,73m$^2$, voor cardiovasculaire sterfte is dit al bij eGFR <60 ml/min/1,73m$^2$. Voor de ACR blijkt er een lineair verband, zonder drempeleffect, te bestaan tussen ACR en het risico op sterfte (tabel 4, afbeelding 5). Het risico wordt significant hoger vanaf ACR ≥10 mg/g (16).

| eGFR | HR voor algemene sterfte |
|---|---|
| **95 ml/min/1,73m$^2$** | 1 |
| **60 ml/min/1,73m$^2$** | 1,18 (95% CI 1,05 - 1,32) |
| **45 ml/min/1,73m$^2$** | 1,57 (95% CI 1,39 – 1,78) |
| **15 ml/min/1,73m$^2$** | 3,14 (95% CI 2,39 – 4,13) |

**Tabel 3: HR (Hazard Ratio) voor algemene sterfte volgens eGFR (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid). Cijfers uit (16).**




**Afbeelding 5: HR (Hazard Ratio) voor algemene en cardiovasculaire sterfte bij verschillende eGFR (A en C) en Albumine-Creatinine Ratio (ACR) (B en D) waarden. De HR werden gecorrigeerd voor elkaar, leeftijd, geslacht, etnische afkomst, cardiovasculaire voorgeschiedenis, systolische bloeddruk, diabetes, rookstatus en totale cholesterol. De schaduw staat voor het 95%-betrouwbaarheidsinterval. Als referentie (ruitje) werd een eGFR van 95ml/min/1,73m2 en ACR van 5mg/g genomen. Stippen staan voor statistische significantie, driehoekjes staan voor niet-significant. Om ACR in mg/g naar mg/mmol om te zetten werd met 0,113 vermenigvuldigd. De waarden in mg/mmol staan tussen haakjes. Bron:(16)**

| ACR | HR voor algemene sterfte |
|---|---|
| **5,3 mg/g** | 1 |
| **10 mg/g** | 1,20 (95% CI 1,15 - 1,26) |
| **30 mg/g** | 1,63 (95% CI 1,50 – 1,77) |
| **300 mg/g** | 2,22 (95% CI 1,97 – 2,51) |

**Tabel 4: HR (Hazard Ratio) voor algemene sterfte volgens ACR (Albumine-Creatinine Ratio). Cijfers uit (16).**

Men stelde ook vast dat een lage eGFR niet op elke leeftijd hetzelfde betekent. De HR (= hazard ratio) bij lage eGFR-waarden bleek hoger te zijn bij patiënten <65 jaar ten opzichte van patiënten >65 jaar. Dit bleek vooral voor algemene sterfte en bij een eGFR tussen 30 en 60 ml/min/1,73m$^2$ zo te zijn (tabel 5). Het verloop van de curve die de relatie tussen eGFR en risico op algemene of cardiovasculaire sterfte weergeeft, bleef wel grotendeels gelijkaardig bij beide leeftijdsgroepen (16).

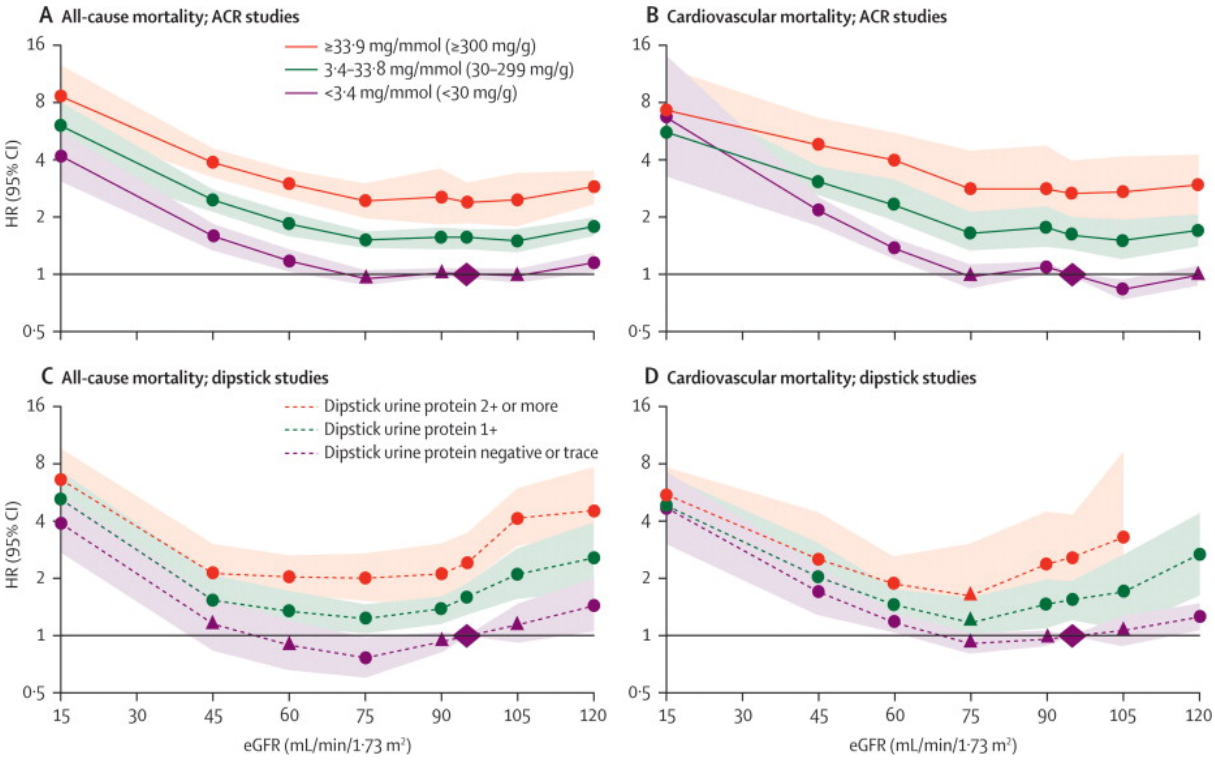
| eGFR | HR <65 jaar | HR >65 jaar |
|---|---|---|
| **95 ml/min/1,73m$^2$** | 1 | 1 |
| **45 ml/min/1,73m$^2$** | 2,14 (95% CI 1,56-2,92) | 1,60 (95% CI 1,46-1,75) |

**Tabel 5: HR (Hazard Ratio) voor algemene sterfte volgens eGFR (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid) en leeftijdsgroep. Cijfers uit (16).**

Deze vaststelling bleek niet te gelden voor ACR want de HR bleef gelijkaardig in beide leeftijdsgroepen (< of >65 jaar) voor zowel algemene als cardiovasculaire sterfte (tabel 6).

| ACR | HR (<65 jaar) | HR (>65 jaar) |
|---|---|---|
| **5,3 mg/g** | 1 | 1 |
| **42,5 mg/g** | 1,49 (95% CI 1,40-1,59) | 1,52 (95% CI 1,45-1,61 |

**Tabel 6: HR (Hazard Ratio) voor algemene sterfte volgens ACR (Albumine-Creatinine Ratio) en leeftijdsgroep. Cijfers uit (16).**




**Afbeelding 6: HR (= hazard ratio), met als schaduw het 95%-betrouwbaarheidsinterval, voor algemene sterfte en cardiovasculaire sterfte volgens eGFR en categorische albuminuriewaarde gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, etniciteit, cardiovasculaire voorgeschiedenis, systolische bloeddruk, diabetes, rookgedrag en totale cholesterol. Als referentie (ruitje) werd een eGFR van 95 ml/min/1,73m² plus een ACR <30mg/g of negatieve dipstick of een spoortje eiwit genomen. Stippen staan voor statistische significantie, driehoekjes staan voor niet-significant. De geschatte HR en het 95%-betrouwbaarheidsinterval bij eGFR 120 mL/min/1,73m² met dipstick 2+ of meer voor cardiovasculaire sterfte werden weggelaten aangezien hier slecht 2 studies een betrouwbare schatting over maakten. Om ACR in mg/g naar mg/mmol om te zetten werd met 0,113 vermenigvuldigd. Bron: (16)**

Afbeelding 6 (16) illustreert dat vanaf een eGFR <75 ml/min/1,73m$^2$ het mortaliteitsrisico bij gelijk welke ACR gestegen is. Dit risico stijgt naarmate de eGFR daalt of de ACR stijgt. Het valt ook op dat de grafieken grotendeels parallel lopen en dat eGFR en ACR dus onafhankelijk van elkaar risicofactoren zijn voor mortaliteit. Hoewel de HR bij patiënten <65 jaar hoger waren dan bij patiënten >65 jaar (vooral op vlak van algemene sterfte), bleken eGFR en albuminurie multiplicatief geassocieerd aan mortaliteit in beide leeftijdsgroepen.

Bij een eGFR >105 ml/min/1,73m$^2$ stijgt het sterfterisico (afbeelding 6). Dit moet met voorzichtigheid geinterpreteerd worden aangezien bekend is dat de MDRD-formule eGFR waarden >60 ml/min/1,73m$^2$ onderschat bij gezonde individuen en overschat bij personen met een verminderde spiermassa bij minder goede gezondheid. De overschatting is wellicht de oorzaak van de U-vorm van de grafiek. De bevindingen uit de meta-analyse (16) komen overeen met de bevindingen uit verschillende andere studies (17-20). Aanvullend stelden Hallan et al. (21,22) vast dat 56% van de totale sterftes bij patiënten met CNI van cardiovasculaire oorsprong waren, ten opzichte van 44% in de algemene bevolking. De cardiovasculaire sterfte per stadium CNI is 3.5, 7.4 en 10.1 per 100 persoonsjaren bij respectievelijk CNI stadium 3A, 3B en ≥4.

Terminaal nierlijden

Hierover verscheen een meta-analyse met gegevens uit 9 cohortes (845 125 deelnemers) uit algemene populaties en 8 cohortes (173 892 patiënten) uit hoogrisico populaties (23). Albuminurie en eGFR bleken (in de algemene bevolking en hoogrisicocohortes) geassocieerd te zijn met terminaal nierlijden.

In de algemene populatie bleek het risico op terminaal nierlijden niet verhoogd bij eGFR tussen 75-105 ml/min/1,73m$^2$. Het risico steeg wel exponentieel bij waardes <75 ml/min/1,73m$^2$ (afbeelding 7). Tabel 7 geeft de HR voor terminaal nierlijden weer ten opzichte van een eGFR van 95 ml/min/1,73m$^2$ na correctie voor albuminurie en cardiovasculaire risicofactoren.

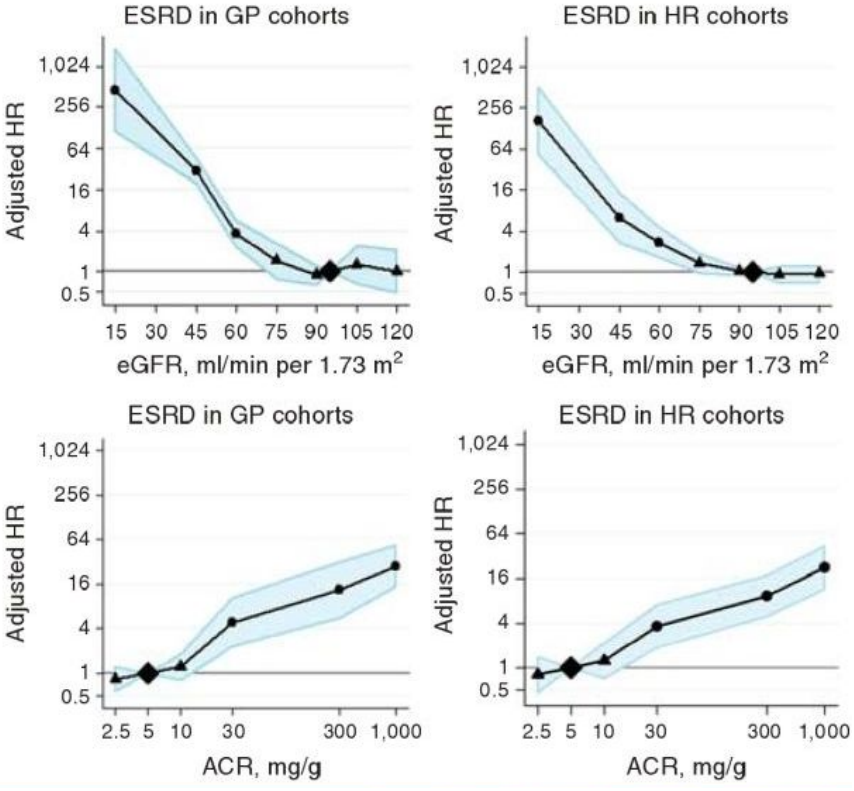
| eGFR | HR voor terminaal nierlijden |
|---|---|
| **95 ml/min/1,73m$^2$** | 1 |
| **60 ml/min/1,73m$^2$** | 4 |
| **45 ml/min/1,73m$^2$** | 29 |
| **15 ml/min/1,73m$^2$** | 454 |

**Tabel 7: HR (Hazard Ratio) voor terminaal nierlijden volgens eGFR na correctie voor albuminurie en cardiovasculaire risicofactoren. Cijfers uit (23).**

Albuminurie bleek lineair geassocieerd te zijn aan het risico op terminaal nierlijden en dit zonder drempelwaarde (afbeelding 7). Tabel 8 geeft de HR voor terminaal nierlijden weer ten opzichte van ACR 5 mg/g na correctie voor eGFR en cardiovasculaire risicofactoren (23).

| ACR | HR voor terminaal nierlijden |
|---|---|
| **5 mg/g** | 1 |
| **30 mg/g** | 5 |
| **300 mg/g** | 13 |
| **1000 mg/g** | 28 |

**Tabel 8: HR (Hazard Ratio) voor terminaal nierlijden volgens ACR (albumine-creatinine ratio) na correctie voor eGFR en cardiovasculaire risicofactoren. Cijfers uit (23).**




**Afbeelding 7: Gepoolde HR (Hazard Ratio) voor terminaal nierlijden (ESRD) volgens eGFR-waarde (boven) en albumine-creatinine ratio (ACR)(onder). Er werd gecorrigeerd voor elkaar, leeftijd, geslacht en cardiovasculaire risicofactoren. Als referentiecategorie werd een eGFR van 95 ml/min/1,73m$^2$ genomen en een ACR van 5 mg/g, een negatieve dipstick of een spoortje eiwit op dipstick. Links zie je de resultaten voor de algemene populatie (GP) en rechts voor de hoogrisico populatie (HR). Stippen staan voor statistische significantie, driehoekjes staan voor niet-significant en schaduw voor het 95%-betrouwbaarheids-interval. Bron: (23)**

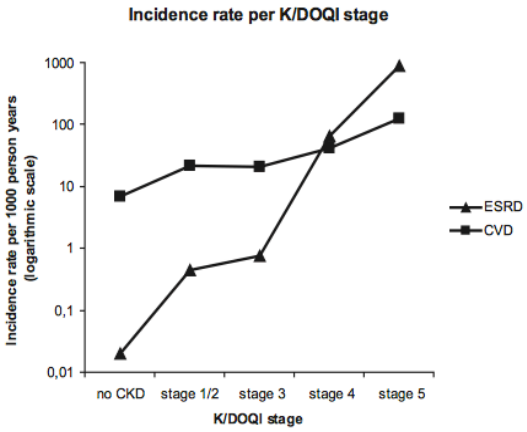
Uit de PREVEND studie bleek dat patiënten met CNI stadium 1 en 2 ongeveer even veel kans hebben om terminaal nierlijden te krijgen als patiënten in stadium 3. Het risico is in deze vroege stadia al ongeveer 25 tot 45 keer hoger in vergelijking met patiënten zonder CNI. Het risico stijgt enorm in stadium 4 en 5. Patiënten in deze stadia hebben een risico op terminaal nierlijden dat 100 tot 1000x hoger is dan bij patiënten in stadium 1-3 (6).

Tabel 9 illustreert het multiplicatieve effect van eGFR en albuminurie.

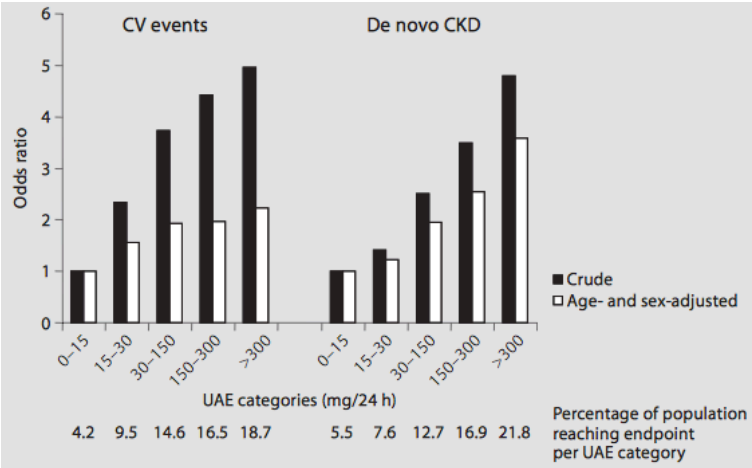
| eGFR | Albuminurie | Relatief risico op terminaal nierfalen |
|---|---|---|
| **> 60 ml/min** | **Geen** | 1 (referentie) |
| | **Micro** | 18 |
| | **Macro** | 110 |
| **45 – 60 ml/min** | **Geen** | 12 |
| | **Micro** | 61 |
| | **Macro** | 302 |
| **30 – 45 ml/min** | **Geen** | 25 |
| | **Micro** | 183 |
| | **Macro** | 934 |
| **15 – 30 ml/min** | **Geen** | 120 |
| | **Micro** | 765 |
| | **Macro** | 982 |

**Tabel 9: Relatief Risico op terminaal nierlijden in functie van albuminurie en eGFR (= geschatte glomerulaire filtratiesnelheid) in de HUNT II-studie met 10,3 jaar opvolging van patiënten >70 jaar. Cijfers uit (24).**

Men kan besluiten dat zowel het risico op terminaal nierlijden als dat op cardiovasculaire (lees: zowel cardio- als cerebrovasculaire) complicaties verhoogd is in vergelijking met patiënten zonder CNI en dit vanaf stadium 1 (afbeelding 9). Terwijl het aantal patiënten met terminaal nierlijden klein is, is het aantal patiënten dat cardiovasculaire complicaties ervaart groter. Afbeelding 8 illustreert dat het risico op cardiovasculaire complicaties in stadia 1-3 hoger is dan het risico op terminaal nierlijden. Dit laatste stijgt wel sneller per stadium van CNI (6).




**Afbeelding 8: incidentie van terminaal nierlijden (ESRD) en CVD (cardiovasculaire complicaties) volgens stadium van CNI bij diagnose. De incidentie van beide eindpunten in stadium 1 en 2 CNI is ongeveer vergelijkbaar verhoogd met de incidentie in stadium 3 vergeleken met personen zonder CNI. In de eerste 3 stadia is vooral het cardiovasculaire risico verhoogd, het omgekeerd is waar in stadium 4 en 5. Verder is het ook duidelijk dat het risico op terminaal nierlijden veel sneller stijgt per stadium dan het risico op cardiovasculaire morbiditeit. Data afkomstig van de Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) studie. Bemerk de log schaal op de verticale as. Bron: (6)**




**Afbeelding 9: Percentage van de bevolking (waardes onderaan) en odds ratio (balken) voor de kans op het ontwikkelen van nieuwe cardiovasculaire complicaties (links) en nieuwe CNI (rechts) tijdens 6 jaar opvolging in relatie tot de 24-uurs urinaire albumine excretie (UAE) bij de start. De gegevens zijn afgeleid uit de Nederlandse PREVEND cohorte van 8 592 personen uit de algemene populatie. De gebruikte definitie hier voor CNI (de novo CKD) houdt enkel rekening met eGFR <60 ml/min/1,73m². Bron: (25).**

Financiële impact

Niervervangende therapie brengt een enorme **financiële** kost met zich mee. Er zijn niet veel patiënten die in het eindstadium terechtkomen maar voor hen is transplantatie of dialyse absolute noodzaak. De kostprijs van dialyse in België is meer dan € 50 000/patiënt/jaar. Bovendien gaat >1% van het budget voor gezondheidszorg van de Belgische regering naar dialyse (26). Volgens het ERA-EDTA register was de incidentieratio van terminaal nierlijden voor 2009 in Vlaanderen 201, in Nederland 123, in het VK 108 en in Frankrijk 146 per miljoen (27). Het gaat dus om een kleine (maar wel jaarlijks groeiende) groep patiënten waarin elke patiënt minder een grote besparing betekent.

Metabole, endocriene en andere complicaties die een invloed hebben op de levenskwaliteit

Een dalende eGFR brengt een aantal complicaties met zich mee zoals anemie, acidose, renale botdistrofie, malnutritie en elektrolietstoornissen. Bij een oudere populatie werd ook een associatie aangetoond tussen CNI en **cognitieve achteruitgang** (verminderde MMSE), **functionele beperking** (gedefinieerd als moeilijkheden bij het stappen van 400 meter of 10 tredes) (29,30) en dit onafhankelijk van comorbiditeiten en andere fysieke testen. Er blijkt ook een associatie tussen een gedaalde eGFR en een verhoogd risico op **heupfracturen bij vrouwen** in vergelijking met leeftijdsgenotes met een eGFR ≥60 ml/min na correctie voor leeftijd, gewicht en botdensiteit ter hoogte van het calcaneum (29,31).

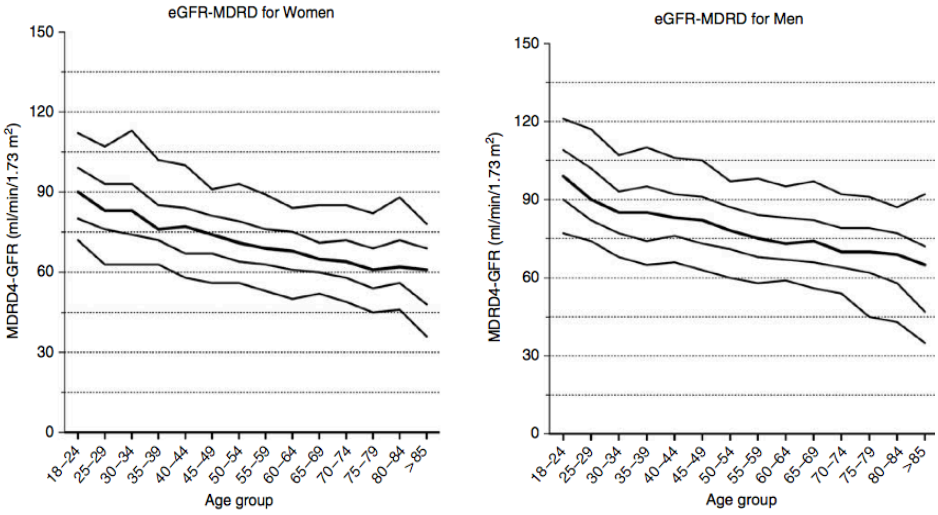
3. Hoe verloopt het natuurlijke verouderingsproces ter hoogte van de nieren? Is er een drempelwaarde die het verschil pathologische versus fysiologische waarden aangeeft?

Zoals hoger vermeld, is de prevalentie van CNI (volgens KDOQI (1)) vooral hoog in de oudere populatie met respectievelijke prevalenties van 47, 35 en 28% bij 70-plussers in respectievelijk de VS, Europa en China (15). Hoewel de meesten met terminaal nierlijden tot deze leeftijdsgroep behoren, blijft de nierfunctie bij het grootste deel van de oudere patiënten met nierlijden stabiel. Vandaar stellen velen de hypothese dat een grote proportie oudere maar gezonde patiënten verkeerdelijk het label CNI krijgt. Men veronderstelt dan dat de lage eGFR eerder een 'normale' reductie van de nierfunctie voor de leeftijd betekent (24).

Het preciese **mechanisme dat de daling van eGFR bij ouderen teweegbrengt** is niet duidelijk maar de meeste hypotheses komen ongeveer op hetzelfde neer. Ouder worden zou zorgen voor structurele 'vermoeidheid' en atherosclerose wat op zijn beurt zorgt voor een verhoogde bloeddruk en energietransmissie op de fragiele microvascularisatie in de nier. Dit zorgt voor schade en ischemie. Ischemie in de glomerulaire en peritubulaire capillaire netwerken lijdt tot persisterende structurele schade (wat gemeten kan worden als een verminderde eGFR) maar ook tot reversiebele functionele veranderingingen die kunnen wijzen op progressieve CNI (wat gemeten kan worden als albuminurie ten gevolge van verminderde reabsorptie en/of degradatie van albumine in de proximale tubulus)(32).

**De referentiewaarden voor eGFR** voor 'gezonde' mensen (zonder hypertensie, diabetes of gekende nier- of hartziekte) in een Kaukasische bevolking per leeftijd en geslacht worden weergegeven in afbeelding 10 (14). Hieruit werd afgeleid dat 60 ml/min/1,73m$^2$ niet als drempelwaarde gebruikt kan worden om een populatie als "ziek" te beschouwen (14). De waarde valt binnen de normaalwaarden voor mannen >60 en vrouwen >50 jaar. Men kan uit afbeelding 10 afleiden dat **waardes <60 ml/min/1,73m$^2$ normaal kunnen zijn bij** 5% van de

gezonde mannen >60 jaar, 25% van de mannen >80 jaar, bij 5% van de gezonde vrouwen >40 jaar en 25% van de gezonde vrouwen >60 jaar. **Voorzichtigheid met de drempelwaarde 60 ml/min/1,73m$^2$ lijkt aangewezen.**




**Afbeelding 10: Referentiewaarden voor eGFR (geschatte GFR) voor 'gezonde' (zonder hypertensie, diabetes of gekende nier- of hartziekte) Kaukasische vrouwen (links) en mannen (rechts). De grafieken staan van onder naar boven voor: het 5de en 25ste percentiel, de mediaan en het 75ste en 95ste percentiel per leeftijdsgroep. Bron: (14).**

**De hoge prevalentie van CNI bij ouderen** wordt vooral toegeschreven aan het groot aantal ouderen met CNI stadium 3. Zelfs in de patiëntengroep van 80-plussers bleek het aantal patiënten in stadium 4 en 5 gelimiteerd tot 5-7%. Er zijn dus wel veel 70-plussers die aan de definitie van CNI voldoen maar op de leeftijd van 90 heeft ongeveer de helft nog een eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m$^2$ (afbeelding 10). Dit toont aan dat niet alle oudere nieren leeftijdsgerelateerde schade ondergaan. Deze bevindingen suggereren dat er niet zoiets is als een algemene en enorme achteruitgang van eGFR ten gevolge van leeftijdsgerelateerde veranderingen ter hoogte van de nieren (33). **Een jaarlijkse vermindering van de nierfunctie (eGFR) naarmate men ouder wordt, kan normaal zijn zij het in beperkte mate**. In 1985 werd vastgesteld dat een jaarlijkse achteruitgang van 0,75 ml/min/1,73m$^2$ vanaf 30-jarige leeftijd normaal was. In ongeveer een derde van de gevallen bleef de nierfunctie stabiel tijdens een opvolgperiode van 20 jaar (34). Ondertussen werd in verschillende studies nagegaan wat een normale nierfunctiedaling is in een gezonde populatie met CNI stadium 3A. Deze daling bleek consistent laag te zijn.

- Bij Vlaamse 50-plussers (gemiddelde leeftijd: 64 jaar) bleek een jaarlijkse daling van 0,1 ml/min/1,73m$^2$ in stadium 3A de regel. Er bleek geen nierfunctiedaling bij patiënten zonder hypertensie. Bij 4-8% bleek de jaarlijkse nierfunctiedaling >5 ml/min/1,73m$^2$ (27).
- In een Noorse populatie (gemiddelde leeftijd: 75 jaar) bleek een jaarlijkse daling van 1,03 ml/min/1,73m$^2$ in stadium 3 gemiddeld. De eGFR daalde bij 73% tijdens een opvolgperiode van mediaan 44 maanden. Bij 6% was er een jaarlijkse daling van >5 ml/min/1,73m$^2$ (35).
- Hemmelgarn et al. (36) vond na 2 jaar opvolging van 66-plussers de grootste jaarlijkse eGFR-daling bij diabetici, respectievelijk 2,1 en 2,7 ml/min/1,73m$^2$ voor vrouwen en mannen. De jaarlijkse daling bij vrouwen en mannen zonder diabetes was lager, respectievelijk 0,8 en 1,4 ml/min/1,73m$^2$. Bij een gemiddelde eGFR <30 ml/min/1,73m$^2$ (met of zonder diabetes) was de daling van de eGFR het grootst.

4. Bestaat er een betrouwbare diagnostische test, aanvaardbaar voor de hele populatie, waarmee CNI met voldoende zekerheid opgespoord kan worden?

Men is nog steeds op zoek naar de beste (combinatie van) test(s) (met een zo hoog mogelijke specificiteit en sensitiviteit) om personen met CNI op te sporen die een groter risico hebben op een slechte prognose en waarbij therapie een klinisch relevant verschil kan maken. Wat ondertussen wel duidelijk is, is dat de diagnose best gesteld wordt aan de hand van het bepalen van de **nierfunctie** (aan de hand van bloedonderzoek) **in combinatie met** het bepalen van mogelijkse **nierschade** (aan de hand van urineonderzoek). Om de verminderde nierfunctie te bevestigen moet er minstens drie maal een afwijkende nierfunctie gemeten worden in 90 dagen. Er is al veel onderzoek gedaan naar welke formule de meest accurate info geeft over de nierfunctie. Daarnaast zijn er ook verschillende methodes om nierschade op te sporen beschreven. Hieronder een samenvatting van de argumenten pro en contra bij de verschillende methodes.

### *4.1.Nierfunctie - eGFR*

Voor het bepalen van de nierfunctie kunnen verschillende methodes gebruikt worden. De gouden standaard bestaat uit het meten van de klaring van een exogene marker zoals inuline, Cr-EDTA of iohexol. Maar in de klinische praktijk is het gebruik van endogene markers makkelijker. Sinds jaren is de meest gebruikte endogene serummarker creatinine. Deze kan beinvloed worden door leeftijd, geslacht, etniciteit, spiermassa, dieet en medicatiegebruik.

Er wordt al jaren aanbevolen om zich niet te baseren op de creatinineconcentratie in het serum (=$S_{Cr}$) maar om de nierfunctie te berekenen aan de hand van een formule waaruit de GFR geschat wordt (eGFR) aan de hand van de $S_{Cr}$. De bedoeling hiervan is om de invloed van factoren zoals leeftijd, geslacht, etniciteit en lichaamsoppervlak te beperken. Over welke formule nu eigenlijk de beste is, is al veel gespeculeerd en er worden nog steeds nieuwe formules voorgesteld. In de Domus Medica richtlijn over CNI (3) werd geopteerd voor de 4-variabele Modification of Diet in Renal Disease (=MDRD)-formule die rekening houdt met $S_{Cr}$, leeftijd, geslacht, etniciteit en lichaamsoppervlakte. De Cockcroft-Gaultformule die sinds 1976 gebruikt werd, wordt steeds minder vaak gebruikt hoewel ze nog steeds het meest accuraat blijft bij het bepalen van de correcte dosering van medicatie bij een gedaalde eGFR.

Zoals bij elke diagnostische test moeten resultaten correct geïnterpreteerd worden, dit wil zeggen dat er steeds rekening gehouden moet worden met de klinische context en de beperkingen van de gebruikte test. De **MDRD-formule** werd in 1999 in de VS ontwikkeld in een groep Amerikaanse patiënten met verminderde nierfunctie. De formule is dan ook onvoldoende gevalideerd en minder exact bij eGFR >60 ml/min/1,73m$^2$, bij personen >65 jaar en bij andere etniciteiten. Bij eGFR-waarden >60 ml/min/1,73m$^2$ heeft ze eerder de neiging tot onderschatting van de nierfunctie. Verder is er bij een grote spiermassa een onderschatting van de reële nierfunctie en bij een verminderde spiermassa een overschatting (3). Voor de Afro-Amerikaanse bevolking bestaat er een correctiefactor. Chinese, Japanse en Thaise onderzoekers stelden vast dat met de MDRD-formule de eGFR in hun landen onderschat werd en ontwikkelden daarom nieuwe formules of correctiefactoren voor hun bevolking (5). Naast bovenstaande niet-beïnvloedbare factoren, zijn er een aantal externe beïnvloedbare factoren die de $S_{Cr}$ beïnvloeden zoals vlees, vochtstatus, diurne variatie en centrifugatie van de bloedstalen. Daarnaast is ook de standaardisatie van de gebruikte test in het labo van belang. Bij de MDRD-

formule zou de IDMS (=isotope dilution mass spectrometry)-traceerbare methode de standaardtest in alle labo's moeten zijn (3).

In 2009 werd een nieuwe op $S_{Cr}$ gebaseerde formule voorgesteld, de **CKD-EPI** (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)-formule. De KDIGO (2) stelt deze formule voor als vervanger van de huidige MDRD-formule omdat de CKD-EPI minder bias geeft, vooral voor waarden van eGFR ≥60 ml/min/1,73m$^2$ en accurater is in het voorspellen van slechte prognoses (37). De superioriteit van de CKD-EPI formule ten opzichte van de MDRD-formule werd al aangetoond (38). Met de nieuwe formule werden 24% van de personen met CNI stadium 3-5 in een lager stadium en slechts 1% in een hoger stadium geclassificeerd. Meer dan een derde van de personen die met de MDRD-formule geclassificeerd werden in stadium 3A, waaronder vooral vrouwen, ouderen en minder gespierde personen, werden geherclassificeerd naar een eGFR >60ml/min/1,73m$^2$. In het Belgische tijdschrift Minerva (39) werd hier in 2012 over besloten dat voorlopig geen enkele van de huidige op $S_{Cr}$ gebaseerde formules optimaal is om de GFR bij alle patiënten, in alle situaties te schatten. Globaal genomen lijkt de CKD-EPI-formule veelbelovend maar er is nog te weinig evidentie om de MDRD-formule in de klinische praktijk te vervangen door de CKD-EPI-formule. Ondertussen beginnen toch al enkele Belgische labo's de MDRD-formule te verlaten voor de CKD-EPI-formule.

**Cystatine C** lijkt een veelbelovende en betere serummerker dan creatinine te zijn voor het meten van eGFR aangezien deze minder onderhevig zou zijn aan externe factoren zoals etniciteit en spiermassa. Verder zou het ook een betere voorspeller zijn van cardiovasuclaire complicaties, sterfte en het bepalen van de nierfunctie bij oudere patiënten (29). Hiernaar is volop onderzoek aan de gang (37).

**Uiteindelijk zal het als clinicus steeds belangrijk blijven om rekening te houden met de context en de beperkingen van de gebruikte formule.** Ondertussen stelt men hier en daar voor om als drempelwaarde een eGFR van 45 ml/min/1,73 m$^2$ te gebruiken om overdiagnose van stadium 3A te beperken (40).

### *4.2.Nierschade – albuminurie*

De gouden standaard om een verhoogde urinaire albumine concentratie te definiëren, is aan de hand van **een (of meerdere) 24-uurs urinecollectie(s)**.

Nierschade wordt bepaald door het meten van de hoeveelheid eiwit in de urine. De gemakkelijkste en in België goedkoopste manier om dit te doen is met een **dipstick** (± € 0,15-0,20/stick). Er zijn echter veel verschillende soorten strips beschikbaar en de meeste hebben een relatief lage sensitiviteit voor albuminurie (zie tabel 8) (7,41,42). Bovendien is deze methode semikwantitatief, houdt ze geen rekening met de concentratie van de urine, kan ze niet gestandaardiseerd worden en is het resultaat subjectief en afhankelijk van de omgeving waarin de test wordt afgelezen (idealiter in natuurlijk daglicht) (2). De dipstick kan eventueel gebruikt worden in een prescreeningsfase omwille van de hoge specificiteit en negatieve predictieve waarde maar de positieve predictieve waarde is veel te laag om de test als screeningstest of in een verdere diagnostische fase te gebruiken.

| Accuraatheid van een dipstick ≥1+ om patiënten te identificeren met… | Sensitiviteit | Specificiteit | Positieve predictieve waarde | Negatieve predictieve waarde |
|---|---|---|---|---|
| ≥ 300 mg/g albuminurie berekend met ACR | 99% | 93% | 10% | 100% |
| ≥ 30 mg/g albuminurie berekend met ACR | 58% | 95% | 47% | 97% |

**Tabel 10: Accuraatheid van dipstick ≥1+ ten opzichte van ACR (albumine-creatinine ratio). Opmerking: de positieve predictieve waarde was hier heel laag mede door de lage prevalentie (1%) van ACR ≥ 300mg/g in de algemene Australische bevolking. Bron: (41)**

In de meeste richtlijnen kiest men voor bepaling van de **albumine-creatinineratio (ACR)** aan de hand van een ochtendurinestaal. De eerste urinelozing na de nacht is het meest geconcentreerd en de kans om aanwezige albuminurie op te sporen is dan het grootst. Een 24-uurscollectie is omslachtig en wordt vaak incorrect uitgevoerd. ACR is accurater dan de **urinaire albumineconcentratie (UAC)** omdat zo de invloed van dehydratatie, diurese of een urineweginfectie beperkt wordt. Men gaat er van uit dat de variatie van de creatininewaarde doorheen de dag beperkt is. Er moet wel opgelet worden bij oudere mensen of mensen met een lagere spiermassa waarbij de creatininewaarde in de urine lager is (3). Hoewel hierover controverse bestaat, is het bepalen van de **proteine-creatinineratio (PCR)** in de internationale richtlijnen tweede keuze en dit opnieuw omwille van het gebrek aan sensitiviteit, specificiteit en standaardisatie van deze test. Bovendien is de variatie tussen de verschillende labo's bij het bepalen van de PCR groot (2).

Ondertussen bestaat er in het buitenland ook een manier om in de huisartsenpraktijk zelf de UAC te bepalen. De resultaten worden onmiddellijk afgelezen met ongeveer dezelfde accuraatheid als de UAC bepaald aan de hand van radioimmunoassay of nefelometrie (2).

In de Domus Medicarichtlijn (3) wordt gekozen om bij diabetici de gecorrigeerde albuminurie te bepalen omdat deze gevoeliger is dan de gecorrigeerde proteïnurie, bovendien heeft het resultaat bij diabetici steeds internationaal overeengekomen therapeutische consequenties en wordt de test voor diabetici deels door het RIZIV terugbetaald. Omdat de gecorrigeerde albuminurie een duidelijk duurdere test is (€ 1,70), werd voor niet-diabetici gekozen om de internationale KDOQI (1), KDIGO (2) en NICE (43) richtlijnen niet te volgen en toch de gecorrigeerde proteïnurie (€ 0,96) als screeningstest te gebruiken zoals de SIGN richtlijnen (44) aanbevelen. Het relatieve risico op progressie van microalbuminurie naar klinische proteïnurie is nochtans voor zowel diabeten als niet-diabeten even groot (8). Ook over de **drempelwaarden** is men het niet eens. Terwijl de meeste richtlijnen overeenkomen dat ACR >20 mg/g voor mannen en >30 mg/g voor vrouwen pathologisch is bij diabetespatiënten, wordt bij niet-diabetici een hogere afkapwaarde gebruikt om proteïnurie te definiëren. De afkapwaarden verschillen per richtlijn hoewel aangetoond werd dat elke hoeveelheid albuminurie eigenlijk pathologisch is (zie hoger).

De Domus Medicarichtlijn (3) vermeldt niet hoe **de definitieve diagnose van proteïnurie** gesteld wordt. Volgens Mahdavi et al. (8) is dit door 2 op 3 positieve ACR-tests. Volgens KDOQI (1) door kwantitatieve bevestiging van een dipstick ≥1+ binnen de 3 maand of door ≥2 positieve kwantitatieve tests (PCR of ACR) met 1 tot 2 weken tussentijd.

Opnieuw is het belangrijk rekening te houden met **de klinische context**, zoals met een mogelijks vals positief resultaat door infectie, menses of na een zware inspanning.

5. Moet de hele bevolking gescreend worden of bestaat er een subgroep waartoe de screening beperkt kan worden? Bestaat er een subgroep met een grotere kans op klinisch relevante CNI of waarbij een interventie een klinisch relevant verschil maakt?

### *5.1. Subpopulatie waarbij de kans op progressie van CNI naar terminaal nierlijden of cardiovasculaire morbiditeit / mortaliteit groter is.*

Studiegegevens maken het mogelijk om patiëntengroepen te identificeren die een sterk verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van klinisch relevante CNI. Op basis hiervan zou men de screening naar CNI kunnen beperken tot een subgroep van de populatie waardoor de kosteneffectiviteit van de screening beter haalbaar lijkt. Over risicofactoren als **diabetes** (43,45-49), **hypertensie** (43,45-49) **en cardiovasculaire voorgeschiedenis** (43,46,48) (cerebrovasculair lijden, coronair lijden of perifeer arterieel lijden) bestaat geen discussie. Meer en meer onderzoek bewijst het belang van **de leeftijd op het moment van diagnose** en **de evolutie van de eGFR in de tijd.** Obesitas (45,49), hypercholesterolemie (45,47), geslacht (46,47,49), zoutinname (45), anemie (46), structurele afwijkingen van nieren en urinewegen (2,43), nierstenen (43), prostaathypertrofie (43), familiale voorgeschiedenis van CNI stadium 5, erfelijke nierziekten, bepaalde etniciteiten (43), inname van nefrotoxische medicatie (43), SLE (2,43), en roken (45) worden ook vaak, maar niet consistent, aangehaald. Daarnaast wordt proteïnurie (15) vaak als risicofactor genoemd al maakt deze factor ook deel uit van de diagnose. Hieronder wordt dieper ingegaan op enkele factoren waarnaar de laatste jaren uitgebreid onderzoek werd gedaan.

<u>Leeftijd, eGFR op het moment van de diagnose en jaarlijkse progressie van de eGFR</u>

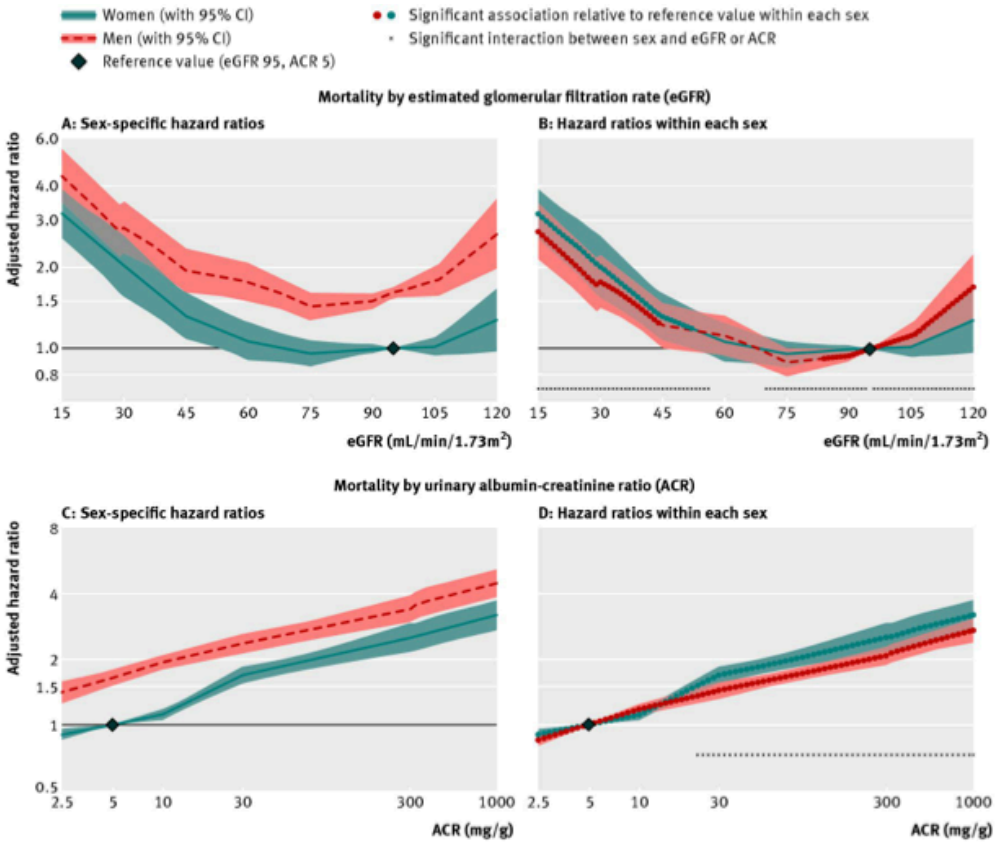
Bij het inschatten van de prognose en de classificatie van patiënten met CNI spelen zowel leeftijd, albuminurie als beginwaarde en jaarlijkse progressie van de eGFR een belangrijke rol. Hieronder een aantal feiten:

- Voor alle leeftijdsgroepen geldt dat zowel sterfte als terminaal nierlijden omgekeerd gerelateerd zijn aan de eGFR bij de diagnose van CNI (50).
- Hoe jonger de persoon bij een gedaalde eGFR is, hoe groter de kans op progressie naar terminaal nierlijden (50-52). De aangepaste hazard ratio (=HR) voor terminaal nierfalen bij CNI stadium 3B of 4 hangt dan ook af van de leeftijd bij diagnose (HR = 0,47 of 0,41 bij patiënten van 65-79 jaar en HR = 0,26 of 0,32 bij patiënten ≥ 80 jaar ten opzichte van patiënten van 50-64 jaar (47)).
- De incidentie per 10 000 persoonsjaren van terminaal nierlijden is laag en afhankelijk van eGFR bij diagnose (stadium 0-2: 3, stadium 3A: 13, stadium 3B: 121, stadium 4: 765) (47). Bij vergelijkbare eGFR en andere risicofactoren blijkt bovendien dat oudere patiënten een hoger sterfterisico lopen maar minder kans hebben op evolutie naar terminaal nierfalen dan jongere patiënten. (15,27,50).
- Hogerop werd al aangehaald dat een waarde van <60 ml/min/1,73m$^2$ normaal kan zijn bij 5% van de gezonde mannen >60 jaar, 25% van de mannen >80 jaar, 5% van de gezonde vrouwen >40 jaar en 25% van de gezonde vrouwen >60 jaar (14).
- De eGFR-waarde waarvoor het risico op terminaal nierlijden groter wordt dan het risico op sterfte is afhankelijk van de leeftijd en varieert van 45 ml/min/1,73m² bij patiënten van 18-44 jaar tot 15 ml/min/1,73m² voor patiënten van 65-84 jaar. In de patiëntengroep van ≥85 jaar is het risico op sterfte steeds hoger dan het risico op terminaal nierlijden (50).

- Een eGFR van 50-59 ml/min/1,73m$^2$ is enkel geassocieerd met een verhoogd sterfterisico bij patiënten <65 jaar. Een eGFR van 40-49 ml/min/1,73m$^2$ enkel bij 75-plussers (53).
- Bij patiënten op hogere leeftijd met een eGFR van <45 ml/min/1,73m² bij de diagnose is de kans op een jaarlijkse achteruitgang van de eGFR van >3 ml/min/1,73m² kleiner dan bij dezelfde diagnose op jongere leeftijd (50).
- Een jaarlijkse daling van ≥3 ml/min/1,73m² verhoogt bij zowel jonge als oudere patiënten niet alleen de kans op evolutie naar terminaal nierlijden maar ook op mortaliteit en dit onafhankelijk van andere risicofactoren (54-56). Er werd bij 85-plussers met een eGFR ≥60 ml/min/1,73m$^2$ aangetoond dat een jaarlijkse nierfunctiedaling van >3 ml/min/1,73m$^2$ voor een meer dan dubbel risico op cardiovasculaire sterfte zorgt dan bij hun leeftijdsgenoten met een jaarlijkse nierfunctiedaling van <1 ml/min/1,73m$^2$. Om van de ouderen enkel die te weerhouden met een hoger risico op (cardiovasculaire) sterfte of terminaal nierlijden is de absolute jaarlijkse nierfunctiedaling predictiever dan eGFR alleen (56).
- Patiënten >85 jaar met een eGFR van 45-65 ml/min/1,73m$^2$ hebben alleen een verhoogd risico op sterfte als de eGFR waarde jaarlijkse met 5 ml/min/1,73m$^2$ daalt (56).
- De nierfunctie daalt sneller bij patiënten met microalbuminurie ten opzichte van die zonder en dit onafhankelijk van de eGFR-waarde bij de start (57).

Geslacht

Het effect van geslacht op progressie van CNI werd uitgebreid onderzocht. In een Finse (49) en Noorse (22) populatie bleek het mannelijke geslacht een onafhankelijke risicofactor op terminaal nierlijden met respectievelijke hazard ratio's van 1,68 (95%-BI 1,19 – 4,12) (49) en 3,2 (95%-BI 1,6 - 6,4). Bovendien stelde men in een Noorse populatie bij vrouwen een tragere achteruitgang van de nierfunctie, een betere overleving en minder vaak nood aan dialyse vast (58). In een Britse populatie >75 jaar met CNI bleek de hazard ratio voor sterfte duidelijk lager voor vrouwen dan mannen (59). Bovendien stelde men in verschillende studiepopulaties vast dat een toegenomen albuminurie vaker voorkomt bij mannen dan vrouwen en dat dit verschil vooral significant wordt op hogere leeftijd (45). Maar in een Belgische studie werd vastgesteld dat het vrouwelijke geslacht een onafhankelijke risicofactor is op het ontwikkelen van terminaal nierlijden (HR = 1,48) (47) en in een meta-analyse werd vastgesteld dat de prevalentie van CNI stadium 3-5 hoger is bij vrouwen dan bij mannen en dit vooral in een populatie van middelbare leeftijd (9). In een latere meta-analyse in 2013 (60) ging men in een populatie van >2 miljoen personen op zoek naar de associatie tussen eGFR (bepaald met de CKD-EPI-formule), albuminurie, sterfte en nierfalen bij de verschillende geslachten. Men stelde vast dat het sterfterisico van bij de start en onafhankelijk van eGFR en albuminurie (en dus ook in afwezigheid van CNI) groter was voor mannen dan vrouwen. Wanneer gecorrigeerd werd voor dit extra startrisico bij mannen, bleek de helling van de curves die de associaties weergeven tussen een eGFR en albuminurie met sterfte of terminaal nierlijden zeer lichtjes steiler bij vrouwen dan mannen (afbeelding 11). Hieruit kan men afleiden dat de risicoverhoging op sterfte teweeggebracht door daling van de eGFR of stijging van de albuminurie lichtjes hoger is bij vrouwen dan mannen. Het risico op terminaal nierlijden bij gelijk welke eGFR en ACR bleek equivalent bij zowel vrouwen als mannen (60).




**Afbeelding 11: Hazard ratio (= HR) voor algemene sterfte voor geschatte eGFR (A en B) en urinaire ACR (C en D) bij man versus vrouw in cohortes van de algemene populatie en cohortes met een hoog cardiovasculair risico. A en C tonen de geslachtsspecifieke HR met inclusie van het reeds hogere risico bij mannen bij aanvang. B en D tonen de HR per geslacht nadat de curves visueel verschoven werden volgens het basisverschil tussen man en vrouw. De HR werd steeds gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, etniciteit, rookstatus, systolische bloeddruk, diabetes, BMI, cardiovasculaire voorgeschiedenis, serum totaal cholesterol en eGFR of albuminurie. Bron: (60)**

In de discussie over de geslachten brengt men verschillende argumenten aan: vrouwen hebben een lagere spiermassa (waardoor eGFR makkelijker overschat wordt), meer mannen roken en drinken alcohol en hebben daarom ook een hoger cardiovasculair risico zonder CNI (9), hierdoor bereiken ze minder vaak het terminale stadium (47). Of: vrouwen genieten van het protectieve effect van oestrogeen of mannen hebben het nadeel van testosteron (51), etc. Conclusie: geslacht is geen overtuigende risicofactor op een slechte prognose.

### Etniciteit en nationaliteit

In een meta-analyse (9) werd vastgesteld dat **etniciteit** invloed heeft op de prevalentie van CNI. Bij Afro-Amerikanen komt terminaal nierlijden vaker voor (de levenslange cumulatieve incidentie van terminaal nierlijden bij blanken is wereldwijd ± 2% versus ± 7% bij de zwarte bevolking (61)), terwijl de prevalentie van CNI in de vroegere stadia lager is. Men veronderstelt daarom een sneller progressieve CNI bij Afro-Amerikanen.

Ook binnen eenzelfde land zijn vaak etnische subgroepen aanwezig waarbij het risico op al dan niet progressieve CNI groter is (5). Een goed voorbeeld hiervan is het Verenigd Koninkrijk waar de zwarte en Aziatische bevolkingsgroepen een drie maal hoger incidentiecijfer voor terminaal nierlijden hebben dan blanke Kaukasische inwoners. Omtrent de mechanismen die aan de basis liggen van deze etnische verschillen bestaan vooral hypothesen en weinig zekerheid.

In ontwikkelingslanden zijn de risicofactoren op CNI proportioneel anders. Infectieuze oorzaken zoals bacteriële infecties (TBC in India en het Midden Oosten, streptococcen in Afrika), virale infecties (HIV, Hepatitis B en C in Afrika) en parasieten (schistosomiasis in Afrika en Latijns Amerika, leishmaniasis in Afrika en Azië en malaria in Afrika) komen vaker voor. In Azië, Afrika en het Midden Oosten wordt CNI ook vaker veroorzaakt door blootstelling aan omgevingsfactoren zoals bv. chemicaliën als lood, cadmium en kwik. Ook pesticiden, misbruik van analgetica, medicatie op basis van kruiden en het gebruik van gevaarlijke additieven in de voeding, zijn er vaker voorkomend. In bepaalde landen in Azië en sub-saharisch Afrika zijn glomerulonefritis en andere niet-gekende oorzaken nog steeds de meest voorkomende oorzaak van CNI, eerder dan hypertensie en diabetes (5).

### *5.2.Hoe wordt de subgroep hoogrisicopatiënten het best geclassificeerd?*

De vernieuwde KDIGO-classificatie (afbeelding 2) (2) was een sterke vooruitgang ten opzichte van die van KDOQI (1). Er wordt met zowel eGFR als albuminurie rekening gehouden, wat prognostische inschatting makkelijker maakt. Enige minpunt van de classificatie is dat er geen rekening gehouden wordt met de jaarlijkse nierfunctiedalinig en de leeftijd. In de classificatie voorgesteld door Domus Medica (tabel 1) (3) wordt hier wel rekening mee gehouden, wat een extra stap in de goede richting is. Zeker voor de grote patiëntengroep in stadium 3A met een stabiele nierfunctie. Er wordt een indeling in twee groepen bekomen: hoogrisico patiënten die samen met de specialist dienen opgevolgd worden, en patiënten met een intermediair risico die verwezen moeten worden voor verder diagnostisch onderzoek (3,62).

### *5.3.Hoe wordt deze hoogrisicogroep het best opgespoord?*

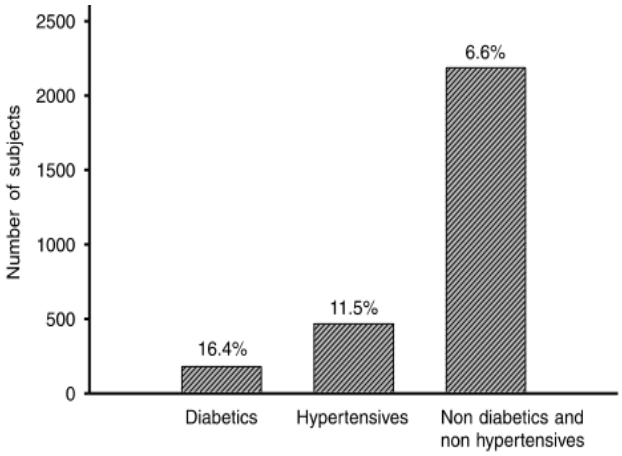
Er werden al verschillende onderzoeken gedaan naar wat de beste methode is om zoveel mogelijk die patiënten op te sporen met een hoog risico op een slechte prognose waarbij therapeutisch ingrijpen bewezen nut heeft. De 2 meest gesuggereerde methodes zijn: CNI opsporen in een welomschreven hoogrisicogroep (een vorm van opportunistische casefinding) en CNI opsporen aan de hand van prescreening naar albuminurie (een vorm van systematische screening). De meeste richtlijnen kiezen voor de eerste methode, de KDOQI richtlijn (1) kiest bijvoorbeeld om te screenen bij patiënten met hypertensie, diabetes en een voorgeschiedenis van cardiovasculaire morbiditeit. De huidige KDIGO richtlijn (2) beveelt het screenen aan van individuen met diabetes, hypertensie, cardiovasculaire voorgeschiedenis, structurele urologische afwijkingen, autoimmuunziekten met potentiële betrokkenheid van de nieren en een familiale anamnese van nierziekten vastgesteld tijdens een routine eerstelijnsbezoek.

Er zijn een aantal argumenten tegen opportunistische casefinding. Het percentage personen met de geïncludeerde risicofactoren dat in het eindstadium nierlijden terechtkomt, bepaalt de efficiëntie van de opsporing. Dit percentage blijkt sterk te verschillen per populatie. Wanneer als risicofactor(en) hypertensie en/of diabetes genomen word(t)(en), spoort men in de Verenigde Staten 70% van de personen die in het eindstadium terechtkomen op ten opzichte van 40% in Europese landen (6). Op te merken is wel dat hier enkel terminaal nierlijden als eindpunt werd genomen. In de Noorse HUNT-II studie (22) bleek dat slechts de helft van de patiënten met CNI geïdentificeerd zou worden indien enkel die personen gescreend worden met hypertensie of diabetes. Op die manier lijkt het in Europa minder opportuun om het opsporen van CNI te beperken tot patiënten met diabetes en/of hypertensie. Wanneer de criteria van de Amerikaanse KEEP-studie (63) (diabetes, hypertensie of een nierziekte bij een

eerstegraadsverwant) toegepast werden op de Noorse studiepopulatie, steeg de NNS (number needed to screen) van 7 in de Amerikaanse studie naar 15 in Noorwegen. Dit komt waarschijnlijk door de hogere prevalentie van obesitas en Afrikaanse afkomst in de VS.

Een tweede argument tegen de screening van hoogrisicogroepen is dat uit epidemiologische studies blijkt dat er voor elke patiënt met hypertensie of diabetes, ook een persoon rondloopt waarbij de diagnose nog niet gesteld is maar er toch al eindorgaanschade is (6).
Ten derde is het ook zo dat wanneer enkel patiënten met diabetes en hypertensie gescreend worden, vooral die patiënten met CNI gedetecteerd worden die al antihypertensiva of RAAS-inhibitoren nemen (hoewel dit aantal zeker nog beter kan). Als men bovendien alle patiënten met hypertensie, diabetes of >50 jaar wil bereiken, komt dit overeen met meer dan de helft van de volwassen populatie (6).

Bij de tweede methode wil men hoogrisicopatiënten detecteren door albuminurie of proteïnurie in een prescreeningsfase op te sporen. De nederlandse PREVEND-studie onderzocht deze methode stap voor stap. In de wetenschap dat albuminurie een sterke voorspeller is op een slechte prognose, werd eerst uitgedokterd wat de prevalentie van albuminurie in de populatie zonder hypertensie of diabetes was. Van de groep personen met microalbuminurie bleek 72,2% normoglycemisch en normotens (64). Albuminurie bleek proportioneel wel vaker voor te komen bij diabetici en/of patiënten met hypertensie maar doordat de groep gezonde patiënten groter is, wordt een groot absoluut aantal patiënten met albuminurie over het hoofd gezien als alleen gescreend wordt naar die patiënten met hypertensie en/of diabetes (zie afbeelding 12). Ook in de Amerikaanse CARDIA studie (65) bleek 70% van de gevallen met microalbuminurie (ACR: 25–249 mg/g) normoglycemisch en normotens. De studiepopulatie bestond uit evenveel blanken als zwarten die in 1985-1986 18-30 jaar oud waren (65).




**Afbeelding 12: Prevalentie van microalbuminurie (UAC 20-200 mg/l) bij diabetici, patiënten met hypertensie en patiënten zonder diabetes of hypertensie aangepast voor leeftijd en geslacht. Bron: (64)**

Daarna vroeg men zich af welke test het best geschikt is om albuminurie op te sporen in een prescreeningsfase. Men zou bijvoorbeeld een dipstick kunnen doen op een staal ochtendurine, wat het voordeel heeft een goedkope en eenvoudige test te zijn. Maar zoals hierboven reeds aangehaald, zijn hierbij vaak vals positieve resultaten (tabel 9) en is het resultaat niet gestandaardiseerd en vaak subjectief. Financieel en praktisch is het onmogelijk om op een hele bevolking een 24-uurs albuminurie te bepalen en een ACR (albumine-creatinine ratio) is duurder dan een UAC (urinaire albumine concentratie). Daarom werd als deel van de PREVEND studie de diagnostische screeningsperformantie van de UAC op een ochtendurinestaal bepaald. Als standaard werd een gemiddelde urinaire albumine excretie (UAE) ≥ 30 mg in 2 opeenvolgende 24u-urine collecties (= microalbuminurie) in de Nederlandse algemene populatie genomen. Dit werd ook gedaan voor ACR (66).

Men zou verwachten dat de performantie van UAC te laag is omdat geen rekening gehouden wordt met de invloed van het volume urine (in tegenstelling tot de ACR-test). De UAC bleek echter een simpele en relatief goedkope test met een sensitiviteit van 69% en een specificiteit van 96% om de diagnose te stellen van een UAE van ≥30 mg/24u in 2 opeenvolgende 24-uurs metingen indien de traditionele drempelwaarden gehanteerd worden (zie tabel 11) (66).

| | drempelwaarde | Sensitiviteit | Specificiteit | TPR | FPR | FNR | TNR |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **UAC** | **≥20 mg/l (TD)** | **69,3%** | **95,8%** | **106/205** | **99/205** | **47/2322** | **2275/2322** |
| ACR | ≥30 mg/g (TD) | 49,0% | 98,7% | 75/107 | 32/107 | 78/2420 | 2342/2420 |
| **UAC** | **≥11,2mg/l (ID)** | **85,0%** | **85,0%** | **130/487** | **357/487** | **23/2040** | **2017/2040** |
| ACR | ≥9,9 mg/g (ID) | 87,6% | 87,5% | 134/430 | 296/430 | 19/2097 | 2078/2097 |

**Tabel 11: sensitiviteit en specificiteit van UAC (urine albumineconcentratie) en ACR (albumine-creatinineratio) in het voorspellen van een 24-uurs UAE (urinaire albumine excretie) ≥ 30 mg/24u in de algemene populatie. TD = traditionele drempelwaarde, ID = ideale drempelwaarde bepaald met ROC-curve. Cijfers uit bron: (66)**

Om aan de voorwaarden voor massascreening te voldoen, moet het aantal vals negatieve resultaten zo laag mogelijk zijn wat hier bij de traditionele drempelwaarde van ≥20 mg/l in absoluut aantal (47 vals negatieven) wel klopt maar proportioneel (ongeveer 1/3$^{de}$ want 47 van de 153 positieve resultaten worden gemist) te hoog is. Men besloot dan ook om als ideale drempelwaarde ≥11,2 mg/l te opteren, gezien het enige nadeel van een vals positieve test het afnemen van een 24-uurs collectie is. Zo zakt het aantal vals negatieve resultaten naar 23/153 wat aanvaardbaar is voor massascreening. Ook de kans dat een persoon in een andere klasse albuminurie terechtkomt door het verschil tussen 2 metingen op verschillende dagen bij diezelfde persoon, bleek klein met gelijk welke methode (UAE, UAC of ACR) (7).

Vervolgens werd de prescreening aan de hand van UAC op een algemene populatie getest. Alle inwoners van Groningen tussen 28-75 jaar werden via de post uitgenodigd. Ze ontvingen een vragenlijst in verband met hun cardiovasculaire risico en een urinepotje. Ochtendurine werd door 40 856 van de 85 421 (= 47,8%) personen via de post teruggestuurd naar een centraal labo dat de UAC bepaalde. Bij een UAC >10 mg/l (= 15-20% van de populatie) volgde uitnodiging voor verder onderzoek. Als geopteerd zou worden voor de drempelwaarde UAC >20 mg/l, zou verder onderzoek bij slechts 7% van de volwassenen nodig zijn (66).

Men kan zich natuurlijk de vraag stellen of het wel de moeite waard is om de hele populatie te testen op albuminurie terwijl we weten dat slechts 2,2 tot 10,2% positief zal zijn. Het lijkt plausibel dat, ten opzichte van opsporing in de hele populatie, ***opsporing in welomschreven hoogrisicogroepen*** meer kosteneffectief kan zijn met een hogere positieve predictieve waarde.

In de Noorse HUNT-II studie (22) ging men op zoek naar de beste combinatie van inclusiecriteria voor het ontwikkelen van een opsporingsprogramma van CNI (met als definitie eGFR <60 ml/min/1,73m$^2$) op populatieniveau. Hiervoor werden alle inwoners van Nord-Trondelag County (Noorwegen) >20 jaar uitgenodigd. 65 604 van de 92 939 (= 70,6%) uitgenodigde inwoners vulden een uitgebreide vragenlijst in, werden onderzocht en ondergingen een éénmalige bloedafname om serumcreatinine te bepalen. 4,7% had CNI stadium 3-5 wat neerkwam op een NNS van 20,6 (95% CI 20,0 – 21,2). Restrictie van de screening naar alleen die personen met hypertensie, diabetes en >55 jaar zorgde ervoor dat 93,2% (92,4 – 94,0%) gedetecteerd werd met een NNS van 8,7 (8,5-9,0). Als enkel personen met hypertensie en/of diabetes gescreend werden, is de NNS 6,0 maar wordt slechts 44,2% (42,7 – 45,7%) van de gevallen gedetecteerd. Nadeel van deze studie is dat de nierfunctie slechts éénmalig gemeten werd en dat niet gescreend werd naar stadium 1-2 van CNI.

In de VS werd een eenvoudig scoresysteem ontwikkeld waarmee de clinicus aan de hand van routinetests en een minimum aan medische gegevens systematisch individuen met een hoge waarschijnlijkheid op occulte CNI (met als definitie eGFR <60 ml/min/1,73m$^2$) kan opsporen (46). Het scoresysteem werd ontwikkeld voor de algemene Amerikaanse bevolking (72% blanken, 10% zwarten en 14% Hispano-Amerikanen) op basis van een populatie van 8530 mannen en vrouwen ≥ 20 jaar geselecteerd voor de 'National Health and Nutrition Examination Surveys' (NHANES) (13) in 1999-2000 en 2001-2002. De NHANES doet jaarlijks onderzoek op een nationaal representatieve steekproef van ongeveer 5000 personen uit alle provincies van het land. 601 van de 8530 personen (= 5,4%) had CNI stadium 3-5. Aan de hand van statistisch onderzoek werd aangetoond dat in deze Amerikaanse populatie slechts 9 variabelen een statistisch significante associatie met CNI hadden. Er kon ook aan elke variabele een numerieke waarde gegeven worden die de omvang van de associatie weergeeft (zie afbeelding 13) (46).

| Covariabele | β-coefficiënt (SE) | OR (95%-BI) | P-waarde | Toegewezen score |
|---|---|---|---|---|
| **Leeftijd, jaar** | | | | |
| **50-59** | 1,55 (0,27) | 4,7 (2,8-8,1) | <0,001 | 2 |
| **60-69** | 2,31 (0,30) | 10,0 (5,6-18,1) | <0,001 | 3 |
| **≥70** | 3,23 (0,27) | 25,2 (14,8-43,0) | <0,001 | 4 |
| **Vrouw** | 0,29 (0,13) | 1,3 (1,04-1,7) | 0,02 | 1 |
| **Anemie** | 0,93 (0,32) | 2,5 (1,4-4,7) | 0,003 | 1 |
| **Hypertensie** | 0,45 (0,21) | 1,6 (1,05-2,4) | 0,03 | 1 |
| **Diabetes** | 0,44 (0,20) | 1,6 (1,05-2,3) | 0,03 | 1 |
| **Cardiovasculaire voorgeschiedenis** | 0,59 (0,18) | 1,8 (1,3-2,6) | 0,001 | 1 |
| **Voorgeschiedenis van hartfalen** | 0,45 (0,22) | 1,6 (1,02-2,4) | 0,04 | 1 |
| **Perifeer vasculaire ziekte** | 0,74 (0,28) | 2,1 (1,2-3,5) | 0,008 | 1 |
| **Proteïnurie** | 0,83 (0,15) | 2,3 (1,7-3,1) | <0,001 | 1 |

**Afbeelding 13: Multivariabel model voor CNI. CI = betrouwbaarheidsinterval. OR = odd ratio. CNI wordt gedefinieerd als eGFR <60 ml/min/1,73m². De referentiegroep bestaat uit personen < 50 jaar zonder alle bovenstaande risicofactoren. Bron: (46).**

De voorspellende waarde van een score van ≥4 bleek zowel op diagnostisch als praktisch vlak de beste drempelwaarde te zijn met een sensitiviteit van 92% (95%-BI 87-95), specificiteit van 68% (95%-BI 66-70), positieve predictieve waarde (=PPV) van 18% (95%-BI 15-20) en een negatieve predictieve waarde (=NPV) van 99% (95%-BI 98-99). De PPV is laag maar gezien de aanvaardbare financiële en psychologische consequenties werd dit als aanvaardbaar beschouwd (46). Het voordeel aan dit systeem is vooral dat er rekening gehouden wordt met het cumulatieve effect van verschillende factoren. Een nadeel aan dit systeem is dat proteïnurie als een risicofactor geïncludeerd zit terwijl het eigenlijk een deel van de diagnose is. Men gaat er dus ofwel van uit dat de patiënt zelf weet of hij/zij proteïnurie heeft ofwel dat die al getest werd, wat vaak niet zo is.

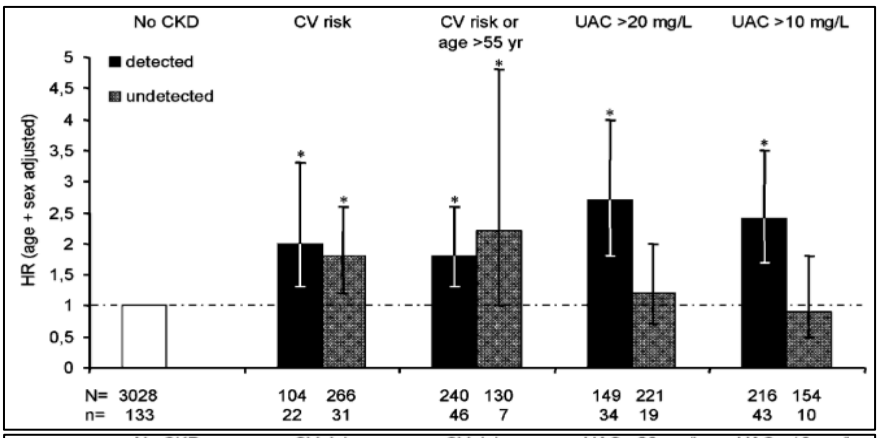
In een Nederlandse studie (67) werden vier verschillende benaderingen met elkaar vergeleken door ze op eenzelfde populatie toe te passen. Ze werden niet alleen getest en vergeleken op vlak van vermogen om personen met CNI (volgens KDOQI (1)) te detecteren. Er werd voor elk van de vier ook nagegaan wat hun vermogen is om die personen te detecteren met een risico op progressie naar terminaal nierlijden of cardiovasculaire morbiditeit/mortaliteit die nog niet behandeld worden en waarbij dus een interventie gestart kan worden. De 4 benaderingen die vergeleken werden waren: *benadering 1*, voorgeschiedenis van cardiovasculaire morbiditeit, niet-insuline dependente diabetes mellitus (NIDDM) of hypertensie (= hoog cardiovasculair risico); *benadering 2,* hoog cardiovasculair risico of leeftijd >55 jaar; *benadering 3*, urinaire albumine concentratie (UAC) ≥20mg/l bij prescreening; of *benadering 4*, UAC ≥10 mg/l bij prescreening. Benadering 2 kwam overeen met de benadering van HUNT-II (22) maar dan met inbegrip van screening naar stadia 1 en 2.

Als studiepopulatie werd een steekproef van de volwassen (28-75 jaar) Groningse populatie (n = 3398) uit de PREVEND-studie genomen. De UAC werd op ochtendurine gemeten die de persoon zelf naar een centraal labo stuurde. Demografische gegevens en cardiovasculaire risicofactoren werden via de post in een vragenlijst teruggestuurd. De aanwezigheid van CNI werd bepaald tijdens een ambulant onderzoek. Bij de 4 benaderingen kwam naar voor dat personen die voldeden aan de inclusie vaker mannen waren, vaker een hogere leeftijd hadden en vaker hypertensie en een hoge cholesterol en glycemie hadden ten opzichte van de personen die niet aan de voorwaarden voldeden. Met de eerste benadering werden het minst aantal personen gedetecteerd met CNI (n=104), terwijl de tweede het hoogst aantal detecteerde (n = 240) wat 65% van het totaal aantal gevallen was (tabel 12)(67). Bij de tweede benadering moest het grootst aantal personen gescreend worden, namelijk een derde van de totale populatie van 3398 personen waardoor de NNS (=4,6) hoogst was. De derde benadering heeft de laagste NNS terwijl meer dan de helft van de personen met CNI niet gedetecteerd werden. De vierde benadering heeft een lage NNS en detecteert nog steeds een groot aantal gevallen (67).

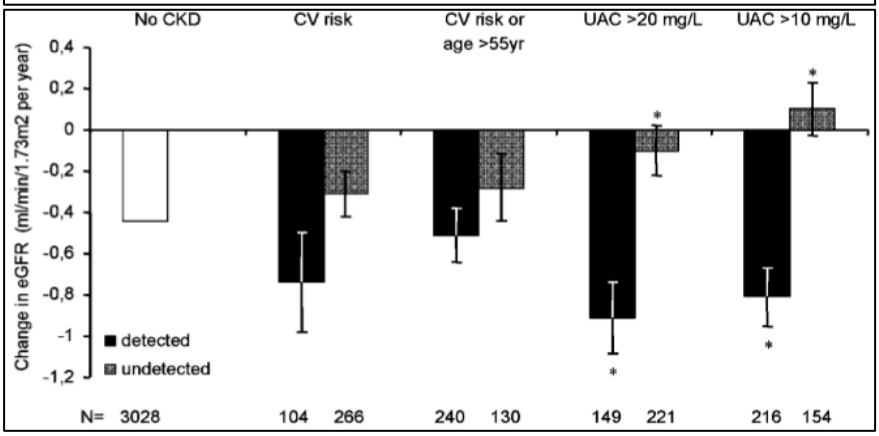
De gemiddelde leeftijd van de personen geselecteerd door benaderingen 1 en 2 was hoger. Bovendien gebruikten deze gedetecteerden vaker al antihypertensiva en medicatie tegen hoge cholesterol dan die gedetecteerd door benaderingen 3 en 4. 83% van de patiënten met CNI gedetecteerd door de eerste benadering namen al antihypertensiva versus ±28% gedetecteerd door benadering 3 en 4. Patiënten gedetecteerd met benadering 1 en 2 gebruikten vaker al een RAAS-inhibitor dan patiënten gedetecteerd met benadering 3 of 4. De tweede benadering had de hoogste gevoeligheid, de derde benadering de hoogste specificiteit en trouwens ook duidelijk de hoogste likelihood ratio voor een positieve test met een positieve predictieve waarde van 55% (tabel 12). Zoals blijkt uit tabel 12 en afbeelding 13 en 14 is de benadering die de meeste patiënten met CNI detecteert niet de methode die de meeste met een slechte renale of cardiovasculaire prognose detecteert. De patiënten die gedetecteerd worden met benadering 3 en 4 hebben een significant slechtere cardiovasculaire prognose en snellere achteruitgang van de nierfunctie. Bovendien zijn de valsnegatieven bij benadering 3 en 4 die patiënten met het laagste cardiovasculaire en renale risico (afbeeldingen 14 en 15). De cumulatieve incidentie van cardiovasculaire complicaties bij patiënten zonder CNI was 4,4% (133/3028), de jaarlijkse nierfunctiedaling bij patiënten zonder CNI was ongeveer 0,4 ± 1,6 ml/min/1,73m$^2$ (67).

| | **Benadering 1** | **Benadering 2** | **Benadering 3** | **Benadering 4** |
|---|---|---|---|---|
| **Doelpopulatie** | DMII, hypertensie of CV VG | DMII, hypertensie of CV VG of leeftijd > 55 jaar | UAC ≥20mg/l | UAC ≥10 mg/l |
| **% van totale populatie dat gescreend moet worden** | 12% | 33% | 8% | 25% |
| **NNS** | 3,8 | 4,6 | 1,9 | 3,9 |
| **TP** | 104/370 | 240/370 | 149/370 | 216/370 |
| **FN** | 266/370 | 130/370 | 221/370 | 154/370 |
| **Sensitiviteit** | 28% | 65% | 40% | 58% |
| **Specificiteit** | 90% | 71% | 96% | 81% |
| **PPV** | 26% | 22% | 55% | 28% |
| **NPV** | 91% | 94% | 93% | 94% |
| **Likelihood ratio positieve test** | 2,95 | 2,25 | 10,08 | 3,12 |
| **Likelihood ratio negatieve test** | 0,79 | 0,49 | 0,62 | 0,51 |
| **CI van gedetecteerde personen met CV events tijdens 7,3 ± 1,5 jaar opvolgperiode** | 21% (22/104) | 19% (46/240) | 23% (34/149) | 20% (43/216) |

**Tabel 12: resultaten van de verschillende screeningsbenaderingen in een volwassen Groningse populatie. CI: cumulatieve incidentie, DMII: diabetes mellitus type 2, CV VG: cardiovasculaire voorgeschiedenis, NNS: number needed to screen, TP: echt positive, FN: vals negatief, PPV: positieve predictieve waarde, NPV: negatieve predictieve waarde. Gegevens verkregen uit (67).**




**Afbeelding 14: Aan leeftijd en geslacht aangepaste hazard ratio (95%-betrouwbaarheidsinterval) voor cardiovasculaire events bij patiënten zonder CNI bij de start (blanco balk) en bij de patiënten met CNI die gedetecteerd (zwarte) of niet gedetecteerd worden (grijze balken) per benadering; *P < 0,05 ten opzichte van geen CNI. Bron: (67)**




**Afbeelding 15: Mate van achteruitgang van de nierfunctie tijdens de opvolgperiode bij patiënten zonder CNI bij de start (blanco balk) en bij de patiënten met CNI die gedetecteerd (zwarte balken) of niet gedetecteerd werden (grijze balken) per benadering (met 95%-betrouwbaarheidsinterval). De daling van de eGFR veranderde niet na aanpassing voor leeftijd en geslacht. *P < 0,05 ten opzichte van geen CNI. Bron: (67)**

6. Maakt vroegtijdige interventie de kans op progressieve CNI of cardiovasculaire mortaliteit kleiner? Geldt dit voor de hele bevolking of voor een subpopulatie?

Als mogelijke therapeutische interventies moeten eerst en vooral patiënteneducatie en verandering van levensstijl aangehaald worden. Over het nut van patiënteneducatie bestaat geen evidentie. Bovendien zijn er geen harde wetenschappelijke bewijzen die aangeven dat patiënten met CNI meer baat hebben bij levensstijladviezen dan anderen (3). Er is evidentie over de associatie tussen roken en CNI, bovendien werd bewezen dat rokers meer kans hebben op terminaal nierlijden (3,68,69). Aangezien CNI reeds in de vroege stadia zorgt voor een verhoogde cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, zijn adviezen voor ***rookstop, lichaamsbeweging en een gezond gewicht*** zeker aangewezen.

***Obesitas*** verhoogt de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. De beste parameter voor obesitas is de buikomtrek. Een systematische review van 13 gerandomiseerde gecontroleerde studies die het effect van gewichtsverlies bij overgewicht of obesitas bij personen met CNI nagingen, toonde aan dat intentioneel gewichtsverlies geassocieerd is met een daling van de albuminurie onafhankelijk van bloeddrukdaling. Dit werd niet bewezen voor morbide obesen. KDIGO (2) raadt bij CNI aan een gezond gewicht na te streven (BMI 20-25 kg/m$^2$) (69).
Een hoge zoutinname is in de eerste plaats nefast voor de bloeddruk en zorgt bij personen met CNI vaker voor zoutgevoelige hypertensie en oedeem. Een review van 7 interventionele studies met 6250 personen zonder CNI, toonde aan dat zoutbeperking voor een significante daling (-20%) van de cardiovasculaire morbiditeit zorgde. Bij individuen met CNI kan zoutrestrictie mogelijks de effecten die ACEi en ARB (angiotensine-receptor-blokker) op de albuminurie en de nierfunctie hebben, verbeteren (69). Ondanks deze argumenten is therapietrouw aan een ***zoutbeperkend dieet*** in de praktijk een uitdaging.

Er werd al veel gediscussieerd over eiwitrestrictie bij CNI. Vanuit nutritioneel standpunt bekeken is eiwitbeperking veilig maar er werden geen overtuigende studies gevonden over eiwitinname en het effect ervan op cardiovasculaire morbiditeit bij CNI. Observationeel onderzoek suggereert wel dat een hoge eiwitinname geassocieerd is met een verhoogd risico op cardiovasculaire morbiditeit. Een meta-analyse van 7 gerandomiseerde studies met 1494 patiënten stelde een daling van 39% vast van sterfte of terminaal nierfalen bij de groep patiënten met een lage eiwitinname. KDIGO (2) raadt vooral bij een eGFR <30 ml/min/1,73m$^2$ of progressieve CNI een ***matige eiwitiname*** aan van 0,8 g/kg (69).

In observationeel onderzoek werd vastgesteld dat ***regelmatige fysieke activiteit aan een matige intensiteit*** bij patiënten met CNI voor een daling zorgt van de albuminurie, cardiovasculaire risicofactoren en algemene en cardiovasculaire sterfte. Bovendien zorgt het voor een stijging van de levenskwaliteit (69).

Naast deze niet-medicamenteuze, kunnen ook medicamenteuze interventies overwogen worden. Het spreekt voor zich dat cardiovasculaire risicofactoren, zoals ***hypercholesterolemie, diabetes*** en ***hypertensie*** bij elke patiënt met CNI volgens de geldende richtlijnen aangepakt moeten worden. Over de streefwaarde bij hypertensie zijn richtlijnen het niet eens. KDIGO (2) raadt <140/90 mmHg aan bij patiënten met CNI en ACR <30 mg/g. Bij ACR van ≥30 mg/g wordt <130/80 mmHg aanbevolen. De NICE-richtlijn (43) raadt ook striktere streefwaarden aan afhankelijk van de proteïnurie. Domus Medica (3) besloot die richtlijnen niet te volgen en koos voor de algemene streefwaarde <140/90 mmHg omwille van onvoldoende bewijs, studies die elkaar tegenspreken en de associatie van hypotensie met een slechtere prognose.

Ook over de plaats van RAAS-inhibitoren bestaat geen eensgezindheid. KDIGO (2) raadt ze aan bij diabetici vanaf een ACR ≥30 mg/g of bij patiënten zonder diabetes vanaf een ACR ≥300 mg/g. Domus Medica (3) geeft enkel de voorkeur aan ACEi als antihypertensivum bij diabeten met CNI of bij een gecorrigeerde proteïnurie van >270 mg/g. Bovendien raden ze ongeacht de bloeddruk toch een ACEi aan bij mannelijke diabeten met een ACR >20 mg/g en vrouwelijke diabeten met een ACR >30 mg/g. Bij patiënten zonder hypertensie en diabetes hebben ACEi volgens Domus Medica enkel een meerwaarde bij een PCR >900 mg/g.

Voor diabeten met albuminurie werd een gunstig effect van ACEi (in de maximum getolereerde dosis) op overleving en progressie naar terminaal nierlijden (in de lagere renale dosis) aangetoond. Voor ARB werd voor diabeten met albuminurie enkel een gunstig effect op het vermijden van progressie naar terminaal nierlijden bewezen. Men toonde ook aan dat de kans op regressie van macro- naar micro- naar normoalbuminurie door gebruik van RAAS-inhibitoren significant steeg bij diabeten met albuminurie (70,10). Ook voor het gebruik van RAAS-inhibitoren bij diabetespatiënten met zowel hypertensie als CNI bestaat voldoende bewijs (10, 71).

Bij volwassenen met CNI stadium 1-3 zonder diabetes hebben RAAS-inhibitoren wel een bewezen effect op hypertensie en albuminurie maar over harde eindpunten zoals overleving bestaan er te weinig harde bewijzen (72). Er zijn wel een aantal kleine studies die suggereren dat ACEi hun plaats hebben bij personen met enkel microalbuminurie, maar harde bewijzen ontbreken omwille van te korte opvolgperiodes of te kleine onderzoekspopulaties. Er is dus nood aan grote klinische onderzoeken om de hypothese te bevestigen dat ACEi voordelig

kunnen zijn bij patiënten met albuminurie zonder andere comorbiditeiten. Een van die kleine studies is de PREVEND-IT studie (73).

In die dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie werd nagegaan of men door het behandelen van personen met microalbuminurie (zonder diabetes en hypertensie) met fosinopril, hospitalisatie omwille van hart- of vaatlijden en cardiovasculaire mortaliteit kan voorkomen. Voor de studie werden 864 personen met albuminurie (UAC >10 mg/l) maar zonder diabetes of hypertensie uit de PREVEND-cohorte gerecruteerd. Gedurende de eerste 4 jaar (de actieve periode) namen de personen een placebo of pravastatine 40mg en een placebo of fosinopril 20mg in. Daarna werd de interventie stopgezet en werden de 839 overlevenden terug aan hun huisarts toevertrouwd. Ze werden nog gedurende 5,5 jaar opgevolgd. Er kon besloten worden dat 4 jaar behandeling met fosinopril niet geassocieerd was met een reductie van het aantal opnames omwille van hart- of vaatlijden en cardiovasculaire mortaliteit ten opzichte van placebo (HR 0,87 (95%-BI 0,61 – 1,24), P = 0,42), ook niet na 9,5 jaar opvolging. Bij de subgroep patiënten met een UAE >50 mg/24u stelde men vast dat de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (29,5%) verdubbelde ten opzichte van patiënten met een lagere UAE (HR 2,03 (95%-BI 1,38-2,91), P ≤0,01). Verder bleek dat de 4 jaar durende behandeling met fosinopril 20 mg bij de personen met UAE >50 mg/24u voor een risicoreductie zorgde van 45% (95%-BI 6%-75% P = 0,04) die behouden bleef na 9,5 jaar en dit in vergelijking met de personen die een placebo toegediend kregen. Pravastatine zorgde in deze studie niet voor risicoreductie (73).

Inname van statines zorgde bij personen met CNI stadium 3 in sommige andere studies wel voor een significante daling van de algemene mortalititeit en cardiovasculaire morbiditeit. Sommige studies suggereren dat statines kunnen zorgen voor een daling van de proteïnurie en minder snelle progressie van CNI maar ook hierover bestaat onvoldoende evidentie (74).

De behandeling (zowel medicamenteus als niet-medicamenteus) van complicaties geassocieerd aan CNI in de latere stadia valt buiten het bestek van deze literatuurstudie.

7. Is opsporing van CNI kosteneffectief, in de hele populatie of in een bepaalde subgroep?

Kosteneffectiviteitsanalyses in verband met opsporing van patiënten met CNI die baat hebben bij behandeling en waarbij de diagnose CNI gesteld wordt aan de hand van de combinatie het testen van nierfunctie (eGFR) en nierschade (ACR of PCR) werden niet teruggevonden.

Kosteneffectiviteitsanalyses waarbij de opsporing van CNI gebeurt door het meten van een verlaagde eGFR, zijn schaars. Canadese modellen die simulaties maken toonden aan dat algemene opsporing van lage eGFR versus geen opsporing in Canada $22 600 per QALY kost bij diabeten en $573 000 per QALY voor niet-diabeten. Opsporing van gedaalde eGFR was dus enkel bij diabeten kosteneffectief, maar harde bewijzen ontbreken (5).

Er bestaat meer onderzoek naar de kosteneffectiviteit van de opsporing van CNI aan de hand van ACR of PCR. Er werd bewezen dat opsporen van microalbuminurie bij diabeten, gevolgd door het voorschrijven van een ACEi bij microalbuminurie, kosteneffectief is. In deze subgroep bleek het gebruik van een ACEi de cumulatieve incidentie van terminaal nierlijden te verlagen en de levensverwachting te verhogen (5,75). Over de kosteneffectiviteit van opsporing van CNI in andere hoogrisicogroepen (leeftijd >50-60 jaar, hypertensie) bestaat al consistent onderzoek, over opsporing in de algemene populatie bestaat voornamelijk twijfel.

Twee Amerikaanse studies stelden vast dat jaarlijkse opportunistische opsporing van microalbuminurie enkel kosteneffectief was bij mensen >50 jaar met diabetes en/of hypertensie. De kost per QALY was $21 000 bij diabeten, $55 000 bij mensen met hypertensie en $155 000 bij personen zonder diabetes of hypertensie. Microalbuminurie opsporen bij patiënten zonder diabetes of hypertensie zou enkel kosteneffectief zijn wanneer het uitgevoerd zou worden tijdens routine eerstelijnsbezoeken met een groter opsporingsinterval (5,76).

Bouleware et al. (77) onderzochten de kosteneffectiviteit van periodieke opsporing van dipstickproteïnurie bij patiënten zonder hypertensie of diabetes en patiënten met hypertensie. De vergelijking werd gemaakt tussen jaarlijkse versus geen opsporing van proteïnurie op de leeftijd van 50, gevolgd door behandeling met een ACEi of ARB. Vroegtijdige detectie van proteïnurie bleek noch op renale noch op cardiovasculaire eindpunten kosteneffectief, tenzij de opsporing beperkt werd tot bepaalde groepen met een hoger risico zoals personen >60 jaar en personen met hypertensie. Om systematische opsporing met een dipstick kosteneffectief te maken zou het opsporingsinterval verlengd moeten worden naar 10 jaar in plaats van 1 jaar.

In de PREVEND-IT studie (73) werd berekend dat de kost per gewonnen levensjaar door de opsporing volgens de methode van de PREVEND-studie en door de behandeling met fosinopril 20 mg bij personen met een UAE van 15-300 mg per dag en een bloeddruk <160/100 mmHg € 16 700 was, met een probabiliteit van 56% dat de kost onder de Nederlandse drempel van € 20 000 voor kosteneffectiviteit zou zijn. Deze proportie zou stijgen tot 91% wanneer men enkel personen met een UAE >50mg/dag zou behandelen. Ook beperking van de opsporing tot patiënten >50 of >60 jaar verhoogde de kosteneffectiviteit (5,78).

Tenslotte is het belangrijk om op te merken dat kosteneffectiviteit regiogebonden is. Een interventie die in België kosteneffectief is, kan het elders mogelijk niet zijn. In Taiwan bleek het bijvoorbeeld meer kosteneffectief om het gebruik van nefrotoxische kruiden op te sporen en te verbannen dan om proteïnurie of een gedaalde eGFR op te sporen (5).

## Deel 2: in de praktijk

In dit deel van het project werd het luik binnen de huidige richtlijn van Domus Medica in verband met actieve opsporing van CNI toegepast in een landelijke huisartsenpraktijk. Er werd nagegaan welke de meerwaarde (impliceerbaarheid en zinvolheid) ervan was. Dit met als doel het bekomen van een efficiënte praktijkrichtlijn voor de aanpak van patiënten met CNI.

## Methode

### 1. Gegevensverzameling

Drie huisartsen werkten gedurende 3 maanden intensief mee aan dit project. Het onderzoek verliep prospectief volgens de huidige huisartsenrichtlijn "Chronische nierinsufficiëntie" van Domus Medica (3). Vooraleer de patiënt aan het project deel kon nemen werd zijn/haar toestemming gevraagd. Het onderzoek was kosteloos voor de patiënt.

### 2. Studiepopulatie

Gedurende de onderzoeksperiode die liep van 1 augustus 2013 tot 1 november 2013 werden alle patiënten die voldeden aan de criteria (zie tabel 13) en de huisarts raadpleegden (via consultatie of huisbezoek), geïncludeerd. Medische voorgeschiedenis, behandeling en andere noodzakelijke gegevens werden uit het EMD (Accrimed) geëxtraheerd. Bij elk patiëntencontact werd aan de hand van het EMD uitgemaakt of de patiënt tot de studiepopulatie behoorde.

Hierbij werden in dit onderzoek onderstaande definities gerespecteerd voor diabetes, hypertensie en cardiovasculaire aandoening.

| |
|---|
| Inclusiecriteria |
| • Geboorte voor 31/12/1994 |
| én 1 van de volgende: |
| • Diabetes mellitus type 2* |
| • Hypertensie* |
| • Cardiovasculaire aandoening* in de voorgeschiedenis of |
| • Familiale voorgeschiedenis van terminaal nierlijden |
| Exclusiecriteria |
| • Zwangerschap |
| • Acuut intermittente ziekte |
| • Geboorte na 31/12/1994 |
| • Gekende CNI |
| • Reeds in behandeling bij nefroloog |

**Tabel 13: * zie definities**

*Definities:

Diabetes: Twee nuchtere glycemiewaarden van ≥126 mg/dl (≥7,0 mmol/l) op verschillende dagen gemeten. Patiënten met een gestoorde nuchtere glycemie (GNG) werden niet geïncludeerd. De laatste HbA1c-waarde werd genoteerd.

Hypertensie: systolische bloeddruk ≥140 mmHg en/of diastolische bloeddruk ≥90 mmHg bij patiënten die geen antihypertensieve medicatie innemen. Om wittejasenhypertensie uit te sluiten, werd de diagnose van hypertensie pas gesteld indien er zowel bij de huisarts als bij thuismeting verhoogde metingen werden vastgesteld. Ook patiënten met gekende en behandelde hypertensie werden geïncludeerd. Er werd nagekeken en genoteerd welke klassen van antihypertensiva de patiënt op dat moment al nam.

Cardiovasculaire aandoening: angina pectoris, hartfalen, hartinfarct, perifeer arterieel vaatlijden, TIA of CVA.

## 3. Interventie

CNI werd opgespoord door middel van casefinding door de eGFR (volgens de MDRD-formule)* in combinatie van de nierschade te bepalen. Deze werd bij niet-diabeten gemeten door de gecorrigeerde proteïnurie en bij diabeten de gecorrigeerde albuminurie te bepalen op een staal ochtendurine**. De onderzoeken werden enkel uitgevoerd indien ze de laatste 12 maand niet uitgevoerd waren. Bij positief resultaat werd nagegaan of verdere onderzoeken, verwijzingen of medicatiewijzingen nodig waren. Dit alles verliep volgens de richtlijn "Chronische nierinsufficiëntie" van Domus Medica: (3).

*Bepaling van eGFR

De eGFR (berekend volgens de 4-variabele MDRD-formule) werd minstens driemaal (om de mogelijkheid van acute nierinsufficiëntie uit te sluiten) in 90 dagen bepaald aan de hand van een routine bloedafname. Indien de eerste bloedafname normaal was, volgden geen verdere bloedafnames. Dit alles gebeurde enkel indien hierover in het EMD nog geen gegevens gekend waren. Enkel indien de 3 metingen <60 ml/min/1,73m$^2$ waren, werd de diagnose CNI stadium ≥3 gesteld. Indien de 3 eGFR-waarden <60 ml/min/1,73m$^2$ waren, werd de patiënt toegewezen aan het stadium waartoe ≥2 van de 3 metingen behoorden.

Illustratie 1: bij respectievelijke eGFR van 58, 59, 62 ➔ geen CNI stadium ≥3.

Illustratie 2: bij respectievelijke eGFR van 44, 49, 48 ➔ CNI stadium 3A (en niet 3B).

MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-formule:

$$eGFR(ml/min/1{,}73m^2) = 186 \times (S_{Cr})^{-1{,}154} \times (\text{leeftijd})^{-0{,}203} \times (0{,}742 \text{ indien vrouwelijk}) \times (1{,}210 \text{ indien zwarte huidskleur})$$

**Gecorrigeerde proteïnurie (=PCR) of albuminurie (=ACR) op een staal ochtendurine

Bij niet-diabetici werd de PCR (de urinaire proteine-creatinine-ratio in mg/g) bepaald, bij diabetici de ACR (de urinaire albumine-creatinine-ratio in mg/g). Bij een positief resultaat werd een sediment aangevraagd. Indien dit negatief bleek werd een tweede ochtendurinestaal onderzocht ter bevestiging van het positieve resultaat. Dit alles gebeurde enkel indien hierover in het EMD nog geen gegevens beschikbaar waren. We spreken bij diabeten van albuminurie indien de ACR bij een man >20 mg/g is of bij een vrouw >30 mg/g is. We spreken bij niet-diabeten van significante proteïnurie indien de PCR >450 mg/g of de ACR >300 mg/g is.

## 4. Statistische analyse

Alle statistische analyses werden uitgevoerd aan de hand van "SPSS Statistics 22". Om na te gaan of er een verband bestond tussen CNI en proteïnurie en bepaalde kenmerken van de patiënt werd een bivariate analyse toegepast. Hierbij werd voor de numerieke variabelen gebruik gemaakt van de One Way ANOVA-test, voor de leeftijd van de Independent-Samples T-test en voor de categorische variabelen van de Chi-kwadraat of de Fisher's Exact Test. Een P-waarde <0,05 werd significant beschouwd.

## Resultaten

Tussen 1 augustus en 1 november 2013 presenteerden zich 169 patiënten die aan de criteria voldeden. Ze stemden allen in met deelname aan de studie en niemand viel af.

### 1. Kenmerken studiepopulatie (tabel 14)

De gemiddelde leeftijd was 64,88 jaar (95%-BI 62,99 - 66,77), waarbij de jongste 38 en de oudste 88 was. Iets meer dan de helft (55%) zijn vrouwen. Van de 169 patiënten werden er 10 geïncludeerd op basis van alleen diabetes en 99 op basis van alleen hypertensie. Niemand had alleen een familiale voorgeschiedenis van CNI stadium 5. Twaalf patiënten hadden zowel diabetes, hypertensie als een cardiovasculaire voorgeschiedenis. Niemand had een cardiovasculaire voorgeschiedenis zonder hypertensie. Er werden 52 (31%) diabeten geïncludeerd en 159 hypertensieven (94%). In 2 gevallen was er sprake van familiale voorgeschiedenis van CNI stadium 5. Eén vierde (43/169) had zowel diabetes als hypertensie.

#### Voorschrijfgedrag

Het gemiddeld aantal antihypertensiva per patiënt was 2,12 (95%-BI 1,96 – 2,29). Van de 169 patiënten namen er 111 (66%) van bij de start een RAAS-inhibitor, 97 (57%) een statine en 55 (33%) acetylsalicylzuur.

| Kenmerk | Aantal (%) in de hele studiepopulatie | Aantal (%) bij de personen met CNI | Aantal (%) bij de personen met CNI met ACR of PCR |
|---|---|---|---|
| Gemiddelde leeftijd | 64,88 jaar | 75,10 jaar | 69,89 jaar |
| Mediane leeftijd | 65 jaar | 77 jaar | 70 jaar |
| Jongste patiënt | 38 jaar | 55 jaar | 60 jaar |
| Oudste patiënt | 88 jaar | 88 jaar | 78 jaar |
| Geslacht | 76 mannen (44,97%)<br>93 vrouwen (55,03%) | 17 mannen (54,84%)<br>14 vrouwen (45,16%) | 8 mannen (88,89%)<br>1 vrouw (11,11%) |
| Etniciteit | 100% blank | 100% blank | 100% blank |
| Inclusiecriteria | | | |
| Hypertensie | 159/169 (94,08%) | 29/31 (93,55%) | 8/9 (88,89%) |
| Diabetes type 2 | 52/169 (30,76%) | 13/31 (41,94%) | 7/9 (77,78%) |
| Gemiddelde HbA1c | 6,60 % (95%-BI 6,4-6,8) | 6,29 % (95%-BI 5,95-6,62) | 6,36% (95%-BI 5,83-6,89) |
| Cardiovasculaire VG | 30/169 (17,75%) | 8/31 (25,81%) | 2/9 (22,22%) |
| Familiale VG CNI stadium 5 | 2/169 (1,18%) | 0/31 | 0/9 |
| Medicatie bij de start | | | |
| RAAS-inhibitor | 111/169 (65,68%) | 22/31 (70,97%) | 6/9 (66,67%) |
| Antihypertensiva | 159/169 (94,08%) | 30/31 (96,77%) | 9/9 (100%) |
| Gemiddeld aantal per patiënt | 2,12 (95%BI 1,96-2,29) | 2,58 (95%BI | 2,67 (95%BI |
| Statine | 97/169 (57,40%) | 23/31 (74,19%) | 7/9 (77,78%) |
| Acetylsalicylzuur | 55/169 (32,54%) | 21/31 (67,74%) | 6/9 (66,67%) |

**Tabel 14: basiskenmerken van de hele studiepopulatie (n=169) in kolom 2, de personen met chronische nierinsufficiëntie (=CNI) in kolom 3 (n=31) en de groep met CNI met gecorrigeerde albuminurie (=ACR) of proteïnurie (=PCR) in kolom 4 (n=9). RAAS-inhibitor: renine-angiotensine-aldosteron-systeemremmer, VG: voorgeschiedenis.**

#### Prevalentiecijfers

In deze populatie met een hoog risico op CNI (diabetes type 2, hypertensie, cardiovasculaire voorgeschiedenis of positieve familiale anamnese van CNI) is de prevalentie van nog niet gediagnosticeerde CNI 18% (afbeelding 15 en tabellen 17, 21 en 22). Van de 31 patiënten met CNI bevinden er zich 7 (4,14%) in stadium 1 of 2, 23 (13,6%) in stadium 3A, 1 (0,59%) in stadium 3B en niemand in stadium 4 of 5. Er werden 24 patiënten geïncludeerd met een gedaalde eGFR en 9 (5,33%) met nierschade (ACR of PCR). Bij 2 (1,18%) hiervan was sprake van sterk gestegen proteïnurie. De combinatie van een verminderde nierfunctie met nierschade werd vastgesteld bij 2 patiënten (1,18%).

### *1.1. Kenmerken subpopulatie: patiënten met CNI*

Van de studiepopulatie met hoog risico op CNI bleek er dus in **31 gevallen (18%)** sprake te zijn van **CNI** volgens de definitie die door Domus Medica gebruikt wordt (3). In deze subgroep was de gemiddelde leeftijd 12,51 jaar (95%-BI 8,76 – 16,26, P<0,001) hoger dan die in de populatie zonder CNI. Dit verschil is significant. De jongste persoon met CNI is 55 jaar en de oudste 88 jaar. Het grootste deel (26 van de 31) patiënten met CNI is 70-85 jaar (afbeelding 16). Vijf patiënten met CNI zijn <65 jaar. In de subpopulatie patiënten met CNI is het percentage vrouwen (45%) lager dan het percentage in de totale populatie (55%). Het verband tussen geslacht en CNI is echter niet significant (P=0,222). Uit afbeelding 15 kan afgeleid worden dat alle vrouwen met CNI zich in stadium 3A bevinden en dat alle patiënten die zich in stadium 1, 2 of 3B bevinden mannen zijn. Van de patiënten met CNI had 42% diabetes en 94% hypertensie. Twee patiënten werden geïncludeerd op basis van alleen diabetes, 13 hadden alleen hypertensie. Drie hadden zowel diabetes, hypertensie als een cardiovasculaire voorgeschiedenis. In 35% was er sprake van diabetes en hypertensie. CNI werd niet significant vaker ontdekt bij patiënten met diabetes (P=0,136), hypertensie (P=1,000) of een cardiovasculaire voorgeschiedenis (P=0,194). Ook niet bij patiënten met diabetes én hypertensie én een cardiovasculaire voorgschiedenis (P=0,463), bij patiënten met hypertensie én diabetes (P=0,130), bij patiënten met hypertensie én een cardiovasculaire voorgeschiedenis (P=0,412) noch bij patiënten met diabetes én een cardiovasculaire voorgeschiedenis (P=0,214). De gemiddelde HbA1c-waarde bij patiënten met CNI is (niet significant (P=0,060)) verschillend aan die bij patiënten zonder CNI.

Voorschrijfgedrag

Van de 31 patiënten met CNI nemen er 30 een antihypertensivum. Het gemiddeld aantal antihypertensiva ingenomen per patiënt met CNI was 2,58 (95%-BI 2,18-2,98) wat significant hoger is dan het gemiddeld aantal ingenomen door patiënten zonder CNI (P=0,008). Van de 31 patiënten met CNI namen er 22 (71%) een RAAS-inhibitor. 74% neemt een statine en 68% neemt acetylsalicylzuur. Patiënten met CNI krijgen significant vaker een statine (P=0,036) of acetylsalicylzuur (P<0,001) voorgeschreven dan patiënten zonder CNI. Dit geldt niet voor RAAS-inhibitoren (P=0,493).

| Kenmerk | Aantal (%) | Geen CNI n= 138 (81,7%) | Wel CNI n= 31 (18,3%) | P-waarde |
|---|---|---|---|---|
| **Leeftijd (gem/SD)** | | **62,59 (12,004)** | **75,10 (8,738)** | **< 0,001** |
| **Mannen** | 76 (44,97%) | 59 | 17 | 0,222 |
| **Vrouwen** | 93 (55,03%) | 79 | 14 | 0,222 |
| **DM II** | 52 (30,77%) | 39 | 13 | 0,136 |
| **Hypertensie** | 159 (94,08%) | 130 | 29 | 1,000 |
| **CV VG** | 30 (17,75%) | 22 | 8 | 0,194 |
| **DM II, hypertensie en CV VG** | 12 (7,1%) | 9 | 3 | 0,536 |
| **DM II en hypertensie** | 42 (24,85%) | 31 | 11 | 0,130 |
| **Hypertensie en CV VG** | 30 (17,75%) | 22 | 8 | 0,412 |
| **RAAS-inhibitor** | 111 (65,68%) | 89 | 22 | 0,493 |
| **Statine** | **97 (57,40%)** | **74** | **23** | **0,036** |
| **Acetylsalicylzuur** | **55 (32,54%)** | **31** | **21** | **< 0,001** |
| **HbA1c (gem/SD)** | | 6,711 (0,7248) | 6,285 (0,5595) | 0,060 |
| **Aantal antihypertensiva per persoon (gem/SD)** | | **2,02 (1,043)** | **2,58 (1,089)** | **0,008** |

**Tabel 15: Verband tussen chronische nierinsufficiëntie en bepaalde kenmerken. DMII: Diabetes Mellitus type 2, CV VG: Cardiovasculaire voorgeschiedenis, gem: gemiddelde, SD: standaarddeviatie, RAAS: renine-angiotensine-aldosteron.**

### *1.2. Kenmerken subpopulatie: patiënten met positieve ACR of PCR*

| Kenmerk | Aantal (%) | Geen ACR of PCR n= 160 ( 94,7%) | Wel ACR of PCR n= 9 ( 5,3%) | P-waarde |
|---|---|---|---|---|
| **Leeftijd (gem/SD)** | | 64,60 (12,658) | 69,89 (5,904) | 0,216 |
| **Mannen** | **76 (44,94%)** | **68** | **8** | **0,011** |
| **Vrouwen** | **93 (55,03%)** | **92** | **1** | **0,011** |
| **eGFR <60ml/min/1,73m$^2$** | 24 (14,20%) | 22 | 2 | 0,479 |
| **DM II** | **52 (30,77%)** | **45** | **7** | **0,004** |
| **Hypertensie** | 159 (94,08%) | 151 | 8 | 0,430 |
| **CV VG** | 30 (17,75%) | 28 | 2 | 0,662 |
| **DM II, hypertensie en CV VG** | 12 (7,1%) | 11 | 1 | 0,493 |
| **DM II en hypertensie** | **42 (24,85%)** | **36** | **6** | **0,008** |
| **RAAS-inhibitor** | 111 (65,68%) | 105 | 6 | 1,000 |
| **Statine** | 97 (57,40%) | 90 | 7 | 0,304 |
| **Acetylsalicylzuur** | 55 (32,54%) | 49 | 6 | 0,060 |
| **HbA1c (gem/SD)** | | 6,641 (0,7235) | 6,357 (0,5711) | 0,329 |
| **Aantal antihypertensiva per persoon (gem/SD)** | | 2,09 (1,063) | 2,67 (1,118) | 0,118 |

**Tabel 16: Verband tussen ACR of PCR en bepaalde kenmerken. ACR: Albumine-Creatinine-Ratio, PCR: Proteïne-Creatinine-Ratio. DMII: Diabetes Mellitus type 2, CV VG: Cardiovasculaire voorgeschiedenis, gem: gemiddelde, SD: standaarddeviatie, RAAS: renine-angiotensine-aldosteron.**

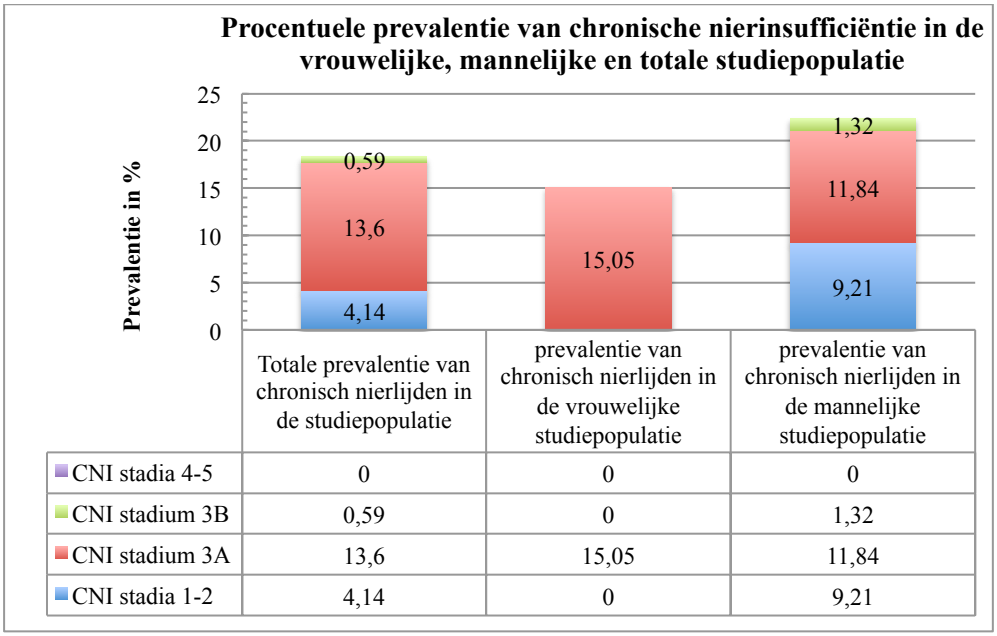
Van de 31 patiënten met CNI was er in **9 gevallen (5,3%)** ook sprake van **gecorrigeerde albuminurie of proteïnurie** volgens de definitie van Domus Medica (3). Bij 1 patiënt was er sprake van een sterk verhoogde PCR. Bij 7 patiënten was er sprake van ACR of PCR zonder gedaalde eGFR. De gemiddelde leeftijd van patiënten met ACR of PCR, namelijk 70 jaar (95%-BI 65,35 – 74,43), is (niet significant, P=0,216) hoger dan bij patiënten zonder. De jongste is 60, de oudste 78 jaar. In deze kleine subpopulatie is het aandeel vrouwen erg laag, namelijk 1/9 (11%). Uit de Fisher exact test blijkt dat er een significant verband bestaat tussen ACR of PCR en het geslacht (P=0,011). Van de 9 patiënten met nierschade hebben er 7 diabetes (78%), 8 hypertensie (89%) en 2 een cardiovasculaire voorgeschiedenis. In 56% is er sprake van diabetes en hypertensie. Slechts 2 patiënten hebben proteïnurie en hypertensie zonder diabetes, 1 heeft zowel diabetes als hypertensie als een cardiovasculaire voorgeschiedenis. Diabetes (P=0,004) of de combinatie van diabetes met hypertensie (P=0,008) geven een significant hoger risico op CNI met ACR of PCR. Hypertensie op zich (P=0,430) en een cardiovasculaire voorgeschiedenis op zich (P=0,662) geven geen significant hoger risico op CNI. Er kon ook geen significant verband aangetoond worden tussen de combinatie van hypertensie, een cardiovasculaire voorgeschiedenis en diabetes met ACR of PCR (P=0,493). De gemiddelde HbA1c-waarde bij patiënten met CNI met ACR of PCR is (niet significant (P=0,329)) lager dan die bij patiënten zonder ACR of PCR.

Voorschrijfgedrag

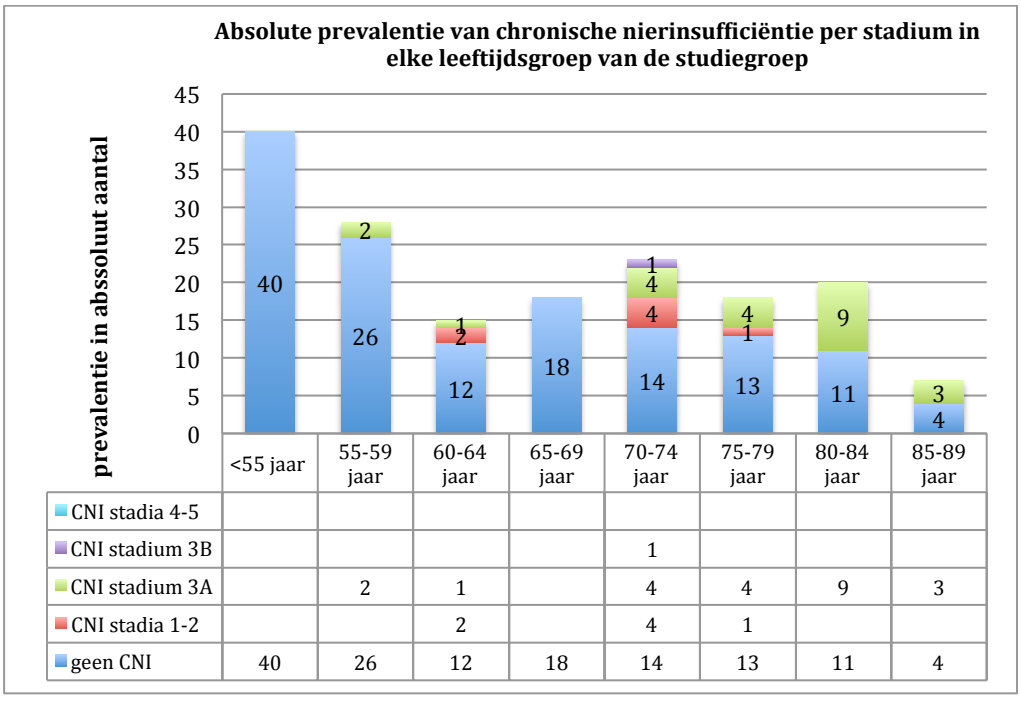
Alle patiënten met ACR of PCR nemen een antihypertensivum met als gemiddeld aantal antihypertensiva per patiënt 2,67 (95%-BI 1,81-3,53) wat (niet significant) hoger is dan het gemiddeld aantal dat ingenomen wordt door patiënten zonder ACR of PCR (P=0,118). Van de 9 patiënten namen er 6 (=67%) een RAAS-inhibitor, 7 (=78%) een statine en 6 (=67%) acetylsalicylzuur. Patiënten met CNI en ACR of PCR krijgen niet significant vaker een statine (P=0,304), een RAAS-inhibitor (P=1,000) of acetylsalicylzuur (P=0,060) voorgeschreven dan patiënten zonder ACR of PCR.

| GFR (ml/min/1,73m²) | Aantal (%) | DM II | Aantal | Geen ACR Geen PCR | ACR: man: 20-200mg/g vrouw: 30-300mg/g PCR: 450-1000mg/g | ACR: man: >200mg/g vrouw: >300mg/g PCR: >1000mg/g |
|---|---|---|---|---|---|---|
| > 60 | 145 (85,8) | Ja | 45 | 39 | 6 | 0 |
| | | Nee | 100 | 99 | 0 | 1 |
| 45-60 | 23 (13,61) | Ja | 7 | 6 | 1 | 0 |
| | | Nee | 16 | 16 | 0 | 0 |
| 30-45 | 1 (0,59) | Ja | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Nee | 1 | 0 | 1 | 0 |
| < 30 | 0 | Ja | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | Nee | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Totaal (%) | | | 169 | 160 (94,67) | 8 (4,73) | 1 (0,59) |

**Tabel 17: Aanwezigheid van gecorrigeerde albuminurie (=ACR)/proteïnurie (=PCR) en diabetes type 2 (=DM II) bij verschillende GFR-groepen in de studiepopulatie (n=169).**




**Afbeelding 15: Procentuele prevalentie van chronische nierinsufficiëntie (=CNI) in de vrouwelijke, mannelijke en totale studiepopulatie.**




**Afbeelding 16: Absolute prevalentie van chronische nierinsufficiëntie (=CNI) per stadium in elke leeftijdsgroep van de studiegroep.**

## 2. Impliceerbaarheid van de opsporing

Er werd aan 169 patiënten uitleg gegeven en voorgesteld om aan de studie deel te nemen. Alle 169 waren ze geïnteresseerd en niemand viel af. De extra werkbelasting in de praktijk was beperkt. Er werd aan de patiënt uitgelegd wat de studie inhield waarop, bij akkoord, een urinepotje met aanvraag meegegeven werd. Dit werd op een afgesproken tijdstip binnengebracht. Tijdens het onderzoek bleek dat de familiale voorgeschiedenis van de patiënt op vlak van terminale nierinsufficiëntie meestal niet gekend was. Vooral de eerste 3 weken verliep de samenwerking met het labo stroef. Het is namelijk niet standaard om een ACR of PCR (beiden in mg/g) te laten berekenen. De standaardaanvragen zijn meestal beperkt tot eiwit in de urine bij niet-diabeten of microalbuminurie bij diabeten. Het heeft voor de klinisch biologen aldaar een extra inspanning gekost maar na 3 weken verliep het vlot. De aangevraagde test moest wel steeds handmatig op het aanvraagformulier vermeld worden.

## 3. Zinvolheid van de opsporing

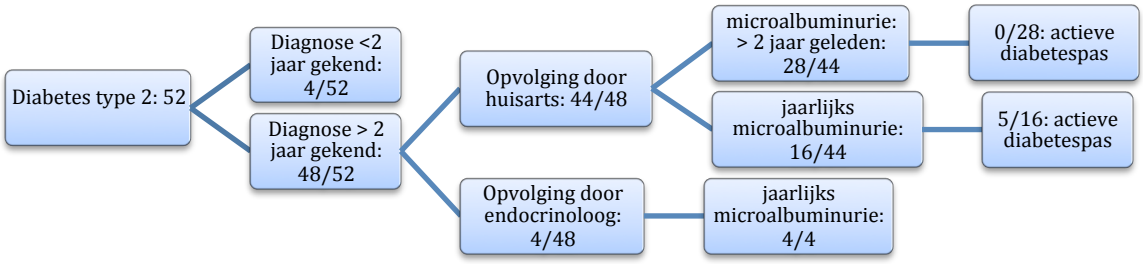
De opsporing werd uitgevoerd bij 169 patiënten en betekende voor de 138 patiënten zonder CNI vooral een geruststelling. Hoewel er voor de diabeten toch een extra voordeel aan was.

### *3.1. Bij diabeten*

Gezien bij diabeten sinds jaren aangeraden wordt om jaarlijks de microalbuminurie te bepalen, zou men verwachten dat de meerwaarde van de opsporing van CNI bij diabeten eerder beperkt is. Voor de 52 diabeten zorgde deelname voor een opfrissing (zowel voor arts als patiënt) van het belang van hun jaarlijkse onderzoek naar microalbuminurie. Bij 48 van de 52 diabeten is de diabetes sinds langer dan een jaar gekend. Van die 48 raadplegen er 4 jaarlijks de endocrinoloog omwille van hun diabetes type 2. Van de overblijvende 44 was het bepalen van de microalbuminurie in 28 gevallen (64%) meer dan twee jaar geleden terwijl het onderzoek jaarlijks aangeraden wordt. Geen enkele van die 28 had een diabetespas. Van de 16 patiënten die jaarlijks de microalbuminurie laten testen, maken er 5 actief gebruik van de diabetespas. Voor de 28 patiënten waarbij er op heden niet jaarlijks microalbuminurie bepaald wordt, betekent deelname aan de studie een betere opvolging. Bij 2 diabeten moet de eGFR door deelname aan de studie regelmatiger opgevolgd worden. Geen enkele diabeet wordt op basis van de resultaten verwezen

<u>Voorschrijfgedrag</u>

Van de 7 patiënten met een positieve ACR, namen er 6 al een ACEi. Bij 1 diabeet betekende de opsporing een extra therapeutische implicatie, namelijk het opstarten van een ACEi. RAAS-inhibitoren werden niet significant vaker voorgeschreven bij diabeten dan bij niet-diabeten (P=0,957). Dit geldt ook voor acetylsalicylzuur (P=0,071). Cholesterolverlagende medicatie werd wel significant vaker voorgeschreven bij diabeten dan bij niet-diabeten (P=0,038).




**Tabel 18: Opvolging microalbuminurie voor de studie**

### *3.2.Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (tabel 13,14,17 en afbeeld 15,16)*

Van de 169 patiënten hebben er 31 CNI. In 7 gevallen is er sprake van ACR, in 2 gevallen van PCR (allebei mannen). Deze 2 werden verwezen en er werd een ACEi gestart. Bij 1 van deze mannen was er sprake van een sterk verhoogde PCR.

| Chronische nierinsufficiëntie | **31/169 (18,34%)** |
|---|---|
| Stadium 1 | 0 |
| Stadium 2 | 7/169 (4,14%) |
| Stadium 3A | 23/169 (13,61%) |
| Stadium 3B | 1/169 (0,59%) |
| Stadium 4-5 | 0 |
| >1 eGFR-meting nodig omwille van startwaarde < 60ml/min/1,73m² | 30/169 (17,75%)<br>24/30: chronische eGFR <60ml/min/1,73m²<br>6/30: ≥1 waarde >60ml/min/1,73m² |
| Gecorrigeerde albuminurie (diabeten): + | 7/52 diabeten (13,46%) |
| Man: >20 mg/g | 6/23 (26,09%) |
| Vrouw: >30 mg/g | 1/29 (3,45%) |
| Gecorrigeerde proteïnurie (niet-diabeten): + | 2/117 niet-diabeten (1,71%) |
| 450 - 1000 mg/g | 1 man (0,85%) |
| >1000 mg/g | 1 man (0,85%) |

**Tabel 19: patiënten met chronische nierinsufficiëntie volgens de definitie van Domus Medica. eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid.**

| **Opvolging** | |
|---|---|
| nierfunctie (eGFR) | |
| - intensiever | 13 van de 31 |
| - minder intensief | 7 van de 31 |
| - zoals voorheen | 11 van de 31 |
| ACR (bij diabetici) | |
| - Jaarlijks gecontroleerd | 3 van de 13 |
| - Niet jaarlijks gecontroleerd | 9 van de 13 |
| - Diagnose sinds < 1 jaar | 1 van de 13 |
| PCR (bij niet-diabetici) | |
| - Nog nooit gecontroleerd | 18 van de 18 |
| Verwijzing | 2 van de 31 |
| **Medicatie** | |
| Opstarten ACEi omwille van ACR of PCR | 3 van de 9 |
| Stopzetten/dosiswijziging medicatie | 5 van de 31 |
| Totaal aantal personen waarbij de screening een therapeutische verandering teweeg bracht (medicatie en/of opvolging) | 21 van de 169 |

**Tabel 20: Therapeutische implicaties voor de patiëntengroep (n=31) met chronische nierinsufficiëntie volgens Domus Medica (3). eGFR = geschatte glomerulaire filtratiesnelheid, ACR= Albumine-Creatinine-Ratio, PCR= Proteine-Creatinine-Ratio, ACEi= Angiotensin-Converting-Enzyme-inhibitor.**

Bij 13 van de 31 patiënten met CNI zou de eGFR regelmatiger gevolgd moeten worden. In 7 gevallen mag de eGFR minder vaak bepaald worden dan voorheen. Van de diabeten met CNI en ACR werden er slechts 3 van de 13 al jaarlijks gecontroleerd op albuminurie. Geen enkele patiënt zonder diabetes werd voorheen gecontroleerd op proteïnurie. Bij 9 patiënten bleek dat er nood was aan het innemen van een ACEi omwille van ACR of PCR. 3 van deze 9 namen nog geen ACEi. Voor 21 verschillende patiënten met CNI betekende deelname aan de studie een andere therapeutische aanpak in de toekomst (meer of minder intensieve opvolging van de eGFR, jaarlijkse controle van de ochtendurine, opstarten of aanpassen van medicatie of verwijzing).

### *3.3. Classificatie met prognostische informatie*

Wat niet meetbaar is met dit onderzoek is de meerwaarde van het kennen van het extra risico dat patiënten met CNI lopen op cardiovasculaire en nefrologische eindpunten. De kleuren in tabellen 21 en 22 geven de prognostische informatie. Tabel 21 volgt de risicostratificatie volgens KDIGO (2) gebaseerd op de eGFR en de ACR of PCR waarde. Van de 169 patiënten hebben er 139 (82,25%) geen chronische nierinsufficiëntie en dus een laag risico, 27 (15,98%) een matig verhoogd risico, 2 (1,18%) een hoog risico en 1 (0,59%) een erg hoog risico. Tabel 22 geeft de prognostische info die verkregen wordt als de classificatie van Domus Medica gevolgd wordt, waarbij ook rekening gehouden wordt met de jaarlijkse achteruitgang van de nierfunctie en de leeftijd van de patiënt. Volgens Domus Medica hebben 138 patiënten geen CNI, 29 CNI met een laag risico en 2 een intermediair risico waarbij verwijzing nodig is voor diagnostisch onderzoek.

| **Classificatie volgens KDIGO (2)** | | | | **Stadia van albuminurie, omschrijving en interval (in mg/g)** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | **A1 of P1** | **A2 of P2** | **A3 of P3** | Totaal |
| | | | | Normaal tot mild verhoogd | Matig verhoogd | Ernstig gestegen | |
| | | | | ACR < 30<br>PCR < 150 | ACR 30-300<br>PCR 150 - 500 | ACR > 300<br>PCR > 500 | |
| **GFR categorie (in ml/min/1,73m2), omschrijving en interval** | **G1 en G2** | Normaal | ≥ 60 | 139 (=82,25%) | 5 (= 2,96%) | 1 (=0,59%) | 145 (=85,80%) |
| | **G3a** | Mild tot matig verminderd | 45-59 | 22 (=13,02%) | 1 (= 0,59%) | 0 | 23 (= 13,61%) |
| | **G3b** | Matig tot ernstig verminderd | 30-44 | 0 | 0 | 1 (= 0,59%) | 1 (= 0,59%) |
| | **G4** | Erntig verminderd | 15-29 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | **G5** | Terminaal nierfalen | < 15 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Totaal | | | 161 (= 95,27%) | 6 (= 3,55%) | 2 (= 1,18%) | 169 (=100%) |

**Tabel 21: prevalentie van chronische nierinsufficiëntie (=CNI) op basis van eGFR en ACR (bij diabetici) of PCR (bij niet-diabetici) volgens KDIGO (2) toegepast op de studiepopulatie. De kleuren geven het risico weer op een slechte prognose die gedefinieerd kan worden als algemene of cardiovasculaire sterfte, niervervangende therapie en progressieve nierinsufficiëntie. Bovendien geven de kleuren ook info over de opvolging van de eGFR en ACR of PCR (aantal keer per jaar). Groen: geen CNI. Maximale opvolging 1 maal per jaar. Geel: CNI met matig verhoogd risico, controle minimaal 1 maal per jaar. Oranje: CNI met hoog risico, minimaal 2 maal per jaar controle. Rood: CNI met erg hoog risico, minimaal 3-4 maal per jaar controle. GFR = glomerulaire filtratie snelheid. ACR = albumine-creatinine-ratio. PCR = proteine-creatinine-ratio.**

| **Classificatie volgens Domus Medica (3)** | | | **Stadia van albuminurie, omschrijving en interval (in mg/g)** | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | **Normaal tot mild verhoogd** | | | **Matig verhoogd** | | | **Ernstig gestegen** | | | |
| | | | Diabeet | | Geen diabetes | Diabeet | | Geen diabetes | Diabeet | | Geen diabetes | |
| | | | Man ACR<20 | Vrouw ACR<30 | PCR <450 | Man ACR 20-200 | Vrouw ACR 30-300 | PCR 450 - 1000 | Man ACR >200 | Vrouw ACR >300 | PCR >1000 | |
| **GFR categorie (in ml/min/1,73m2), omschrijving en interval** | Normaal | ≥ 60 | 14 (8,3%) | 25 (14,8%) | 99 (58,6%) | 6 (3,6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0,6%) | 145 (85,8%) |
| | Mild tot matig verminderd | 45-59 | 2 (1,18%) | 3 (1,78%) | 17 (10,1%) | 0 | 1 (0,6%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 23 (13,6%) |
| | Matig tot ernstig verminderd | 30-44 | *** 0 | *** 0 | *** 0 | <75 jaar: 0<br>>75 jaar***: 0 | <75 jaar: 0<br>> 75 jaar***: 0 | *** 1 (0,6%) | 0 | 0 | 0 | 1 (0,6%) |
| | Erntig verminderd | 15-29 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Terminaal nierfalen | < 15 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Totaal | | 16 (9,5%) | 28 (16,6%) | 116 (68,6%) | 6 (3,6%) | 1 (0,6%) | 1 (0,6%) | 0 | 0 | 1 (0,6%) | **169 (100%)** |

**Tabel 22: risicoclassificatie op basis van de huisartsenrichtlijn van Domus Medica (3) toegepast op de studiepopulatie. Rood: Chronische nierinsufficiëntie (= CNI) met hoog risico: verwijs patiënt voor inclusie in zorgtraject. Oranje: CNI met intermediair risico: verwijs deze patiënt voor diagnostische oppuntstelling. Groen: CNI waarvoor geen verwijzing nodig, opvolging in eigen beheer bij de huisarts. ***: extra voorwaarde: achteruitgang van de eGFR van >10 ml/min in vijf jaar tijd of van >5 ml/min in twee jaar tijd.**

# Discussie

## Literatuurstudie

Er zijn een aantal argumenten die in het voordeel van een opsporingsprogramma naar CNI pleiten. De steeds hogere wereldwijde prevalentie is daar een van. Verder is de associatie tussen CNI met verhoogde cardiovasculaire en algemene sterfte en een verhoogd risico op niervervangende therapie, meermaals bewezen. Daarnaast werd voor de subgroep van patiënten met diabetes in het verleden al aangetoond dat jaarlijkse opsporing van microalbuminurie kosteneffectief is wanneer de positieve gevallen in een vroeg stadium behandeld worden met een RAAS-inhibitor. In verband met de opsporing van CNI in de algemene populatie of in andere subgroepen met een hoog risico op CNI (patiënten met hypertensie, een cardiovasculaire voorgeschiedenis,…) zijn er veel obstakels. Voor niet-diabeten slaagde men er tot hiertoe niet in te bewijzen dat vroegtijdige opsporing van CNI kosteneffectief is en een klinisch relevante therapeutische verandering inhoudt die een invloed heeft op harde eindpunten.

Om te beginnen zijn de definitie, classificatie en het natuurlijke verloop van CNI nog steeds stof voor discussie. Er werd al verschillende malen aangetoond dat patiënten in stadium 1 of 2 vaak een slechtere prognose hebben dan de grote groep patiënten in stadium 3A zonder ACR of PCR (6,24,29). Daarnaast voldoet de classificatie ook niet aan de verwachting dat patiënten steeds starten in stadium 1 en via stadium 2, 3A, 3B en 4 in stadium 5 eindigen als er niet gepast wordt tussengekomen. In Vlaams onderzoek bleek dat slechts een kleine proportie van de patiënten in stadium 3A (4-8% ervan) een progressieve jaarlijkse achteruitgang van de nierfunctie vertoont van >5 ml/min/1,73m$^2$. In verband met het natuurlijke verloop van de nierfunctie (achteruitgang) bestaan er wel een aantal plausibele hypotheses maar het exacte mechanisme en vooral de oorzaak van het grote verschil in daling bij sommige patiënten is onvoldoende helder. Hoe de groep patiënten met progressieve nierfunctiedaling het best opgespoord kan worden, is dan ook niet duidelijk. Wat men wel weet, is dat het grootste deel patiënten met CNI stadium 3A een stabiele nierfunctie behoudt. Dit aandeel zou kunnen verminderen door meer rekening te houden met de leeftijd van de patiënt en de jaarlijkse progressie van de nierfunctie. Het initiatief van KDIGO (2) om elk stadium te laten bepalen door de twee parameters (zowel eGFR als ACR) met daarbij een indeling in klasses van albuminurie, was een stap in de goede richting (tabel 21). De risicoclassificatie waarbij Domus Medica ook rekening houdt met leeftijd en progressieve jaarlijkse achteruitgang van de eGFR is nog een stuk beter (tabel 22). Hiermee wordt vooral onterechte ongerustheid vermeden bij de grote groep stabiele patiënten die in stadium 3A wordt geclassificeerd.

Als tweede obstakel is er geen eensgezindheid over de opsporingstest. Men is het er over eens dat de ideale opsporing bestaat uit een combinatie van een nierfunctietest op bloed en een nierschadetest op urine. Over welke de beste nierfunctie- en nierschadetest is, bestaat geen eensgezindheid. Door de grote variëteit (die nog steeds toeneemt) aan verschillende testen is het moeilijk om vergelijkende studies uit te voeren aangezien de studies vaak de nierfunctie en nierschade bepalen met verschillende methodes (verschillende test, formule of staalname). Momenteel lijkt het bepalen van de nierfunctie aan de hand van de CKD-EPI-formule, vooral als opsporingstest, een veelbelovende vervanger voor de MDRD-formule. Dit omdat aangetoond werd dat de groep stabiele patiënten met stadium 3A hierdoor zal afnemen. Voor

patiënten met hogere stadia van CNI lijkt de MDRD-formule minstens evenwaardig. Enkel bij twijfelgevallen nà de opsporingsfase lijkt Cystatine C eventueel een plaats te hebben. Voor het bepalen van de nierschade is er mogelijks nog meer discussie over de beste opsporingstest. Domus Medica stelt de eerder dure ACR voor bij diabeten terwijl KDOQI (1), KDIGO (2) en NICE (43) de test ook bij niet-diabeten als opsporingstest prefereren. Domus Medica raadt, net als SIGN (44) de minder gevoelige en minder specifieke PCR aan bij niet-diabeten terwijl elke hoeveelheid ACR ook bij niet-diabeten een slechte prognose betekent. In Aziatische landen hanteert men vooral de dipstick en in Nederland toonde men aan dat de UAC- (een goedkopere test) quasi niet moet onderdoen voor de ACR-test. Bovendien is ook de drempelwaarde voer voor discussie. Hoe vaak een positief resultaat herhaald moet worden is ondertussen uniform voor het meten van de nierfunctie (drie maal gedurende 90 dagen). Voor het bepalen van de nierschade bestaat volgens dit literatuuronderzoek (nog) geen eenduidige richtlijn.

Als derde obstakel is er de onzekerheid rond het effect van de mogelijke interventies op harde eindpunten. Niet-medicamenteuze interventies (rookstop, een gezond gewicht, zout met mate, beweging, gevarieerde voeding) zijn allen interventies die ook in de algemene populatie aangewezen zijn. Andere interventies zoals dieetaanpassingen zijn pas in de latere stadia van CNI nodig. De medicamenteuze interventies omvatten opnieuw de interventies die ook in de algemene populatie gelden om het cardiovasculaire risico zo laag mogelijk te houden. De enige subpopulatie waarvoor er eventueel een andere therapeutische aanpak nodig is, bestaat uit patiënten met CNI met ACR of PCR. Voor diabeten met albuminurie of diabeten met zowel hypertensie als CNI hebben ACEi hun effect op harde eindpunten bewezen. Bij volwassenen met CNI stadium 1-3 zonder diabetes hebben RAAS-inhibitoren een bewezen effect op hypertensie en albuminurie maar voor harde eindpunten is er onvoldoende evidentie (72).

Ten vierde werd ook de kosteneffectiviteit van de opsporing van CNI niet bewezen. Over de kosteneffectiviteit van opsporing met eGFR alleen bestaat weinig overtuigend onderzoek. Over de opsporing met ACR of PCR bestaat meer evidentie. Bij diabeten is opsporing met ACR bewezen kosteneffectief. Voor andere subgroepen bestaat onvoldoende bewijs. Uit kosteneffectiviteitsstudies is af te leiden dat de haalbaarheid hoger wordt als de opsporing beperkt wordt tot patiënten vanaf 50 of 60 jaar en als het opsporingsinterval groter wordt. Verder wordt ook vastgesteld dat het economisch aantrekkelijker wordt als zo weinig mogelijk extra contacten nodig zijn bij huisarts of specialist.

Ten vijfde is het belangrijk rekening te houden met de samenstelling van de populatie en het milieu waaraan de populatie wordt blootgesteld. De prevalentie van obesitas, hypertensie, diabetes en mensen van Afrikaanse origine is bijvoorbeeld hoger in de VS. Hierdoor zal het opsporen van CNI er efficiënter zijn dan in een Europese bevolking wanneer de opsporing beperkt wordt tot personen met hypertensie en diabetes. Niet alleen omdat mensen met hypertensie en diabetes een groter risico op CNI hebben maar ook omdat de proportie die in de VS gescreend wordt groter zal zijn. Hierdoor zullen er minder gevallen gemist worden. In het Aziatische en Afrikaanse continent zijn er weer andere risicofactoren die in rekening gebracht moeten worden zoals gebruik van nefrotoxische kruiden en infecties. Hierdoor kan een opsporingsmethode in het ene gebied kosteneffectief zijn maar volledig onbruikbaar elders.

Tenslotte is er discussie over de opsporingsstrategie. Alleen al in Europa worden verschillende methodes naar voor geschoven. In grote lijnen komt het erop neer dat twee methodes

onderzocht worden: de opportunistische casefinding (enkel screenen naar patiënten met een hoogrisico op CNI) en de systematische prescreening met vervolgonderzoek bij positief prescreeningsresultaat.

Men is het er over eens dat de subgroep met het hoogste risico vertegenwoordigd wordt door personen met hypertensie, diabetes en/of een cardiovasculaire voorgeschiedenis. Er werd echter al met verschillende studies in de Europese bevolking aangetoond dat minder dan de helft van de personen met CNI tot die subgroep behoort (versus 70% in de VS). Verder lijkt het ook waarschijnlijk dat patiënten met gekende hypertensie, diabetes en/of een cardiovasculaire voorgeschiedenis en dus met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel al dusdanig behandeld worden dat CNI geen therapeutische indicatie meer betekent. Bovendien bleek uit de hoger aangehaalde vergelijkende studie bij 28- tot 75-jarige inwoners van Groningen (67), dat de grootste proportie patiënten met CNI met een slechte prognose op cardiovasculair of nefrologisch vlak, gedetecteerd wordt door een systematische prescreening uit te voeren op de hele volwassen populatie. Op die manier werden ook de meeste patiënten gedetecteerd waarbij de nierfunctie een therapeutische interventie indiceert. De prescreening bestond uit het bepalen van de UAC op ochtendurine via de post opgestuurd en teruggestuurd naar een centraal labo. Een UAC >20 mg/l werd als positief bestempeld en betekende nood aan verder onderzoek.

Een voordeel van deze methode ten opzichte van de opportunistische casefinding voorgesteld door Domus Medica is dat er een ander deel van de populatie bereikt wordt. Niet alleen patiënten die hun huisarts raadplegen maar ook deze niet gekend met diabetes, hypertensie of een cardiovasculaire voorgeschiedenis en dus die patiënten die mogelijks diabetes, hypertensie of proteïnurie hebben zonder het te weten, krijgen kans op detectie. Bij deze laatsten is de kans op noodzaak tot therapeutische interventie omwille van CNI veel groter. Een ander pluspunt is dat er toch een participatie bekomen werd van 47,8% en dat slechts bij 7-8% van de deelnemers verder onderzoek nodig was. Bij de opportunistische opsporing met hypertensie, diabetes en/of cardiovasculaire voorgeschiedenis als inclusiecriteria, was dit 12%. Met als extra inclusiecriterium leeftijd >55 jaar, was dit 33%. Door de prescreening en het verdere onderzoek te beperken tot mensen met een bepaalde hoeveelheid gecorrigeerde albuminurie, blijkt dat de groep patiënten met stabiele nierfunctie in stadium 3A kleiner wordt waardoor de medische zorg gericht kan worden tot die patiëntengroep met het hoogste extra risico. Ten slotte betekent prescreening geen extra belasting van de eerstelijn. Enkel voor verder onderzoek, in 7% van de bevolking, is een consult bij de huisarts aangewezen. Dit komt overeen met een groot absoluut aantal maar in vergelijking met de belasting van de eerstelijn volgens de andere methodes, is deze belasting veel lager. Het nadeel van de systematische screening is de algemene prescreening. In de Nederlandse studie werd deze via de post en een gecentraliseerd labo uitgevoerd om de kosten te drukken.

Het lijkt nuttig om de methodologie van Van der Velde, et al. (67) eens te gebruiken om de waarde te bepalen van het beperken van de prescreening tot een subpopulatie. Praktisch lijkt het best haalbaar om als subgroep een bepaalde leeftijdsgrens te hanteren zoals >50 of 55 jaar. Verder zou men deze benadering kunnen vergelijken met de (weliswaar veel minder praktische) benadering waarbij de prescreeningsfase beperkt wordt tot alle personen > 50 of 55 jaar aangevuld met alle personen met hypertensie, diabetes of een cardiovasculaire voorgeschiedenis. Men zou dan bovendien kunnen nagaan welke de beste test en drempelwaarde voor albuminurie is in dergelijke subpopulatie (ACR vs UAC).

Indien er systematisch naar CNI gescreend zou worden, lijkt het in de huidige Belgische situatie hypothetisch best doenbaar om op populatieniveau enkel te filteren op basis van leeftijd gezien deze parameter voor de hele bevolking zonder extra inspanning beschikbaar is. De urinetest zou bijvoorbeeld via de post in combinatie met de colonkankerscreening aangeboden kunnen worden. De opportunistische casefinding voorgesteld door Domus Medica zou dan eventueel beperkt kunnen worden tot de minder omvangrijke groep patiënten <50 of 55 jaar die aan de door Domus Medica voorgestelde inclusiecriteria voldoen. Voor diabeten wordt al aangeraden jaarlijks de microalbuminurie te bepalen.

Maar dit is allemaal slechts hypothestisch. Het volstaat niet om de groep met het hoogste risico zo volledig en eenvoudig mogelijk te detecteren. Het is essentieel om een bewezen effectieve therapeutische interventie achter te hand te hebben om de opsporing kosteneffectief te maken. Daarom is het prioritair de hypothese aan te tonen die stelt dat ACEi voor niet-diabeten met CNI stadium 1-3 effectief (en superieur aan andere antihypertensiva) zijn op harde eindpunten. Het prioritair onderzochte eindpunt van de opsporing moet het verminderen van de cardiovasculaire mortaliteit zijn. Tot zolang bovenstaande hypothese niet kan aangetoond worden, is de opportunistische casefinding voorgesteld door Domus Medica de maximale investering die door de gezondheidszorg verantwoord kan worden.

## Praktijkproject

### 1. Kenmerken van de studiepopulatie

#### *1.1. Leeftijd (afbeelding 16, tabellen 15 en 16)*

Over de leeftijd kunnen we een aantal vaststellingen doen. Aangezien toch 40 van de 169 patiënten <55 jaar zijn en geen enkele hiervan CNI met of zonder nierschade heeft, lijkt het verdedigbaar in onze praktijk enkel patiënten ≥55 jaar te testen.

In de studiepopulatie bleek de gemiddelde leeftijd van patiënten met CNI 75,1 jaar (SD 8,7) wat 12,5 jaar (95%-BI 8,8 – 16,3; P<0,001) ouder is dan de patiëntengroep zonder CNI. Hierdoor kan men vermoeden dat leeftijd een risicofactor is voor CNI. De gemiddelde leeftijd van patiënten met CNI én nierschade blijkt echter 69,9 jaar (SD 5,9) wat niet significant hoger is dan die bij patiënten zonder nierschade (64,6 jaar, SD 12,7). Bovendien is deze gemiddelde leeftijd een stuk lager dan die van patiënten met CNI, waarvan patiënten met nierschade toch deel uitmaken. Daarenboven bevinden alle patiënten met CNI zonder nierschade zich in stadium 3A en is de prognose van patiënten met nierschade slechter dan die van patiënten in stadium 3A zonder nierschade.

Hierdoor kan men vermoeden dat het verband tussen leeftijd en klinisch relevante CNI minder significant is en dat de gemiddelde leeftijd van de patiëntengroep met CNI zou dalen als de voorwaarden voor stadium 3A zouden verstrengen. Gezien de enige voorwaarde momenteel een eGFR <60 ml/min/1,73m$^2$ is en deze berekend wordt met de MDRD-formule (die minder accuraat is voor waarden rond de 60 ml/min/1,73m$^2$) zal de nierfunctie vooral in stadium 3A onderschat worden. Om het aantal patiënten zonder klinisch relevant nierlijden in stadium 3A te doen dalen, zou ten eerste de CKD-EPI-formule in plaats van de MDRD-formule gebruikt kunnen worden. Ten tweede zou men bij de classificatie rekening kunnen houden met leeftijd, aanwezigheid van nierschade en jaarlijks progressieve daling van de nierfunctie.

### *1.2. Geslacht*

In verband met de man-vrouw verhouding werden twee vaststelling gedaan. Ten eerste bleek het percentage vrouwen in de subpopulatie patiënten met CNI (45%) lager dan in de totale studiepopulatie (55%). Dit verschil bleek echter niet significant (p=0,222). Ten tweede bleek het percentage vrouwen in de kleine subpopulatie patiënten met nierschade (11%) lager dan in de populatie zonder nierschade (57,5%). Uit de Fisher exact test bleek er bovendien een significant verband te bestaan tussen nierschade en geslacht (p=0,011).

Aangezien de subpopulatie patiënten met nierschade (n=9) deel uitmaakt van de subpopulatie patiënten met CNI (n=31), zou het kleinere niet significante percentuele verschil tussen patiënten met en zonder CNI (45% versus 55% vrouwen) grotendeels veroorzaakt kunnen worden door het grotere significante verschil (11% versus 57,5% vrouwen) dat aanwezig is in de subgroep patiënten met nierschade én CNI. Hieruit zou dan afgeleid kunnen worden dat het geslacht enkel een significant verschil maakt voor patiënten met nierschade (en dus niet voor patiënten met CNI zonder nierschade) wat zou willen betekenen dat mannen een significant hoger risico hebben op nierschade dan vrouwen. Deze hypothese wordt nog wat kracht bijgezet door de vaststelling dat alle vrouwen met CNI in deze studiepopulatie zich in stadium 3A bevinden terwijl alle patiënten in stadium 1, 2 of 3B mannen zijn (afbeelding 15).

Een meta-analyse (60) omtrent geslacht en CNI besloot met de hypothese dat de slechtere prognose bij mannen versus vrouwen met CNI verklaard kon worden door de aanwezigheid van een hoger constitioneel cardiovasculair risico(gedrag) bij mannen. De nierschade zou dan bijvoorbeeld veroorzaakt kunnen worden door de aanwezigheid van meer veralgemeende atherosclerose bij mannen. Ze zou dan het gevolg van een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel zijn en niet de oorzaak ervan. Ongeacht de richting van de oorzaak-gevolgrelatie blijft nierschade echter een belangrijke cardiovasculaire parameter.

Om deze hypothese te testen zou het dus nuttig zijn om te weten of personen met nierschade ook een significant hoger cardiovasculair risicoprofiel of -gedrag hebben dan personen zonder. Het registreren van de cholesterolwaarde en rookstatus van de studiepopulatie was nuttige extra informatie geweest. Er is met andere woorden verder onderzoek nodig naar het man-vrouw verschil op een grotere studiepopulatie waarbij alle achtergrondkenmerken geregistreerd worden die bijdragen aan het cardiovasculaire risicoprofiel.

### *1.3. Inclusiecriteria*

Geen enkele patiënt heeft een cardiovasculaire voorgeschiedenis zonder hypertensie. Daarnaast was het aantal patiënten met een familiale voorgeschiedenis van CNI stadium 5 erg klein. Dit is niet verwonderlijk gezien de prevalentie van CNI stadium 5 algemeen laag is en de familiale anamnese in ons EMD onvoldoende aangevuld is. Hierdoor zijn er zeker patiënten waarbij we geen kennis hebben van de familiale voorgeschiedenis. Verder is een familiale voorgeschiedenis van CNI stadium 5 meestal geen indicatie om de huisarts te raadplegen. Er kan op basis van dit praktijkproject allerminst een conclusie getrokken worden over het verband tussen CNI en een familiale voorgeschiedenis van terminaal nierlijden. In deze studiepopulatie zou het weglaten van bovenstaande 2 inclusiecriteria geen verschil uitgemaakt hebben. De meerwaarde van een kleiner aantal inclusiecriteria lijkt echter beperkt.

Voor de andere inclusiecriteria, apart of gecombineerd, bleek er in de studiepopulatie geen significant verband te bestaan met CNI. Er kon wel een significant verband aangetoond worden tussen nierschade en diabetes (P=0,004) en tussen nierschade en de combinatie van diabetes met hypertensie (P=0,008). Voor niet-diabeten met nierschade werd geen verband gevonden met hypertensie. Men moet hierbij echter in het achterhoofd houden dat de gevoeligheid van de test op ACR die door het labo wordt uitgevoerd hoger is dan die van de test op PCR. Bij navraag in het labo wordt de PCR namelijk pas onderzocht na een positieve dipstick. Daarbij komt ook nog dat de door Domus Medica gehanteerde drempelwaarde voor nierschade (PCR) bij niet-diabeten veel hoger ligt dan die voor nierschade (ACR) bij diabeten. Bovendien werd de drempelwaarde voor niet-diabeten arbitrair vastgelegd. Andere richtlijnen hanteren andere drempelwaarden en bovendien maken verschillende richtlijnen voor zowel diabeten als niet-diabeten gebruik van ACR, weliswaar met verschillende drempelwaarden voor diabeten en niet-diabeten. Enkel de drempelwaarde van ACR bij diabeten werd op basis van onderzoek bekomen. Er is verder onderzoek nodig naar de drempelwaarde voor ACR of PCR bij niet-diabeten en de betekenis ervan voor eindpunten zoals terminaal nierlijden of cardio- en cerebrovasculaire morbitditeit en mortaliteit.

### *1.4. Voorschrijfgedrag*

Het gemiddeld aantal antihypertensiva per patiënt in de studiepopulatie is 2,12 (95%-BI 1,96 – 2,29). Voor patiënten met CNI is dit 2,58 (95%-BI 2,18-2,98) wat significant hoger is dan voor patiënten zonder CNI (P=0,008). Voor patiënten met nierschade is dit gemiddeld aantal 2,67 (95%-BI 1,81-3,53) wat niet significant maar wel hoger is dan voor patiënten zonder nierschade (P=0,118). Het verband zou eventueel signifant kunnen worden in een grotere studiepopulatie. Er kan alleszins al vermoed worden dat een gedaalde nierfunctie gepaard gaat met inname van een significant hoger aantal antihypertensiva. De invloed van de significant hogere gemiddelde leeftijd in de subgroep met CNI op dit significant hoger aantal antihypertensiva per persoon is onduidelijk. Er kan in elk geval geen significant verband gevonden worden tussen het aantal antihypertensiva per persoon en de gemiddelde leeftijd in de subgroep patiënten met CNI (P=0,918) of in de totale populatie (P=0,077).

Van de 169 patiënten nemen er 111 (66%) een RAAS-inhibitor. Van de 31 met CNI zijn dit er 22 (71%) wat niet significant meer is dan voor patiënten zonder CNI (P=0,493). In de subgroep diabeten bestaat er ook geen significant verband tussen diabetes en de inname van een RAAS-inhibitor (P=0,957). Van de 9 patiënten met nierschade nemen er 6 (67%) een RAAS-inhibitor wat ook niet significant (P=1,000) meer is dan bij patiënten zonder. Van de 3 met nierschade die geen RAAS-inhibitor innemen, gaat het om 1 diabeet en 2 niet-diabeten. Dit betekent dat er in onze praktijk wel vaak RAAS-inhibitoren worden voorgeschreven maar niet vaak genoeg bij nierschade. Dit is dus zeker een punt dat voor verbetering vatbaar is.

Verder blijkt dat patiënten met CNI significant vaker een statine (P=0,036) of acetylsalicylzuur (P<0,001) voorgeschreven krijgen dan patiënten zonder CNI. Dit verband is niet significant bij patiënten met CNI en nierschade ten opzichte van patiënten zonder nierschade. Hiervoor zijn 2 verklaringen mogelijk. Patiënten met CNI zonder nierschade behoren in deze studie allemaal tot stadium 3A waarvan eerder vastgesteld werd dat deze gemiddeld een stuk ouder zijn dan de patiënten met nierschade. Een oudere leeftijd gaat ook gepaard met een hoger cardiovasculair risico waardoor er logischerwijze vaker een statine en/of acetylsalicylzuur ingenomen zal

worden. Een andere maar minder plausibele verklaring zou zijn dat statines en/of acetylsalicylzuur een lagere eGFR-waarde veroorzaken.

In de subgroep diabeten is er (net) geen significant verband tussen diabetes en de inname van acetylsalicylzuur (P=0,071) terwijl er bij diabeten wel significant vaker (P=0,038) cholesterolverlagende medicatie wordt voorgeschreven dan bij niet-diabeten. Dit betekent dat er in onze praktijk bij diabeten nog vaker acetylsalicylzuur voorgeschreven moet worden omwille van het verhoogde cardiovasculaire risicoprofiel.

2. Impliceerbaarheid van de opsporing

De opportunistische opsporing van nierlijden volgens Domus Medica is impliceerbaar in de huisartsenpraktijk op vlak van arbeidsintensiteit. Het grootste struikelblok is de labotest op ochtendurine. De diagnostische tests (ACR en PCR) worden ook als opsporingstests voorgesteld maar deze tests zijn niet steeds standaard beschikbaar. Bij diabeten wordt momenteel enkel de microalbuminurie bepaald, terwijl voor het bepalen van de ACR zowel de concentratie van albumine als creatinine bepaald moeten worden in de urine. Voor niet-diabeten moet zowel de concentratie van proteïne als creatinine in de urine bepaald worden. Vaak wordt de PCR in het labo enkel bepaald na een positieve dipstick. Indien verder onderzoek zou gebeuren naar de waarde van UAE als opsporingstest (niet als diagnostische test) met de daarbijhorende drempelwaarden voor zowel diabeten als niet-diabeten, zou dit de kosteneffectiviteit van de opsporing ten goede komen. Hierbij moet namelijk enkel de concentratie albumine in de urine bepaald worden. Voorlopig zijn goede afspraken met het labo de enige oplossing.

3. Zinvolheid van de opsporing

Gezien de bestaande en bewezen kosteneffectieve richtlijn om bij diabeten jaarlijks de microalbuminurie te bepalen, werd niet verwacht dat het toepassen van de richtlijn van Domus Medica een groot verschil zou maken voor hen. Toch wordt vastgesteld dat de jaarlijkse opsporing van microalbuminurie bij diabeten te weinig consequent gebeurt. Bij 28 van de 44 diabeten die langer dan een jaar gevolgd worden in de huisartsenpraktijk, bleek de controle op microalbuminurie >2 jaar geleden. Alle patiënten met een diabetespas (n=5) hadden jaarlijks de controle op microalbuminurie ondergaan. Hieruit moet afgeleid worden dat de opsporing van albuminurie bij diabeten consequenter moet en dat een diabetespas hierbij kan helpen.

In de studiepopulatie hebben 2 niet-diabeten een positieve PCR waarvan de ene zich in stadium 3B CNI bevindt terwijl de andere een sterk verhoogde PCR heeft. Deze 2 werden verwezen voor verder onderzoek met als gevolg een sterke aanpassing van de medicamenteuze en niet-medicamenteuze aanpak en opvolging. Naast het opstarten van een ACEi bij deze 2, werd ook bij 1 diabeet een ACEi opgestart omwille van een verhoogde ACR. De meerwaarde van de prognostische info die verkregen wordt aan de hand van de classificatie van CNI volgens risico op cardiovasculair en nefrologisch vlak (tabel 21 en 22) is moeilijk in te schatten maar naast de 27 tot 29 patiënten met een laag tot matig verhoogd risico, blijken 2 tot 3 (naargelang de classificatie) van de 169 patiënten die deelnamen aan de opsporing, toch een intermediair tot hoog risico te hebben. Aangezien daarenboven de opsporing voor 21 van de 31 patiënten met CNI en voor 28 van de 52 diabeten voor een gewijzigde therapeutische aanpak zorgde, blijkt de opsporing van CNI toch zinvol te zijn in de huisartsenpraktijk.

### 4. Sterktes en zwaktes van het praktijkproject

Een gedaalde eGFR werd telkens tot 3 maal op 90 dagen bevestigd. Bij een positieve ACR of PCR werd ook telkens bevestigd dat het om ACR of PCR ging zonder een infectieuze oorzaak. Alle patiënten waarbij we deelname aan de studie voorstelden, stemden hiermee in en geen enkele patiënt viel af tijdens het project. Naast deze sterktes zijn er toch een aantal minpunten. Ten eerste gaat het om casefinding in een huisartsensetting waardoor enkel de patiënten die de huisarts raadplegen, geïncludeerd kunnen worden. Dit zijn vaak de patiënten die al beter opgevolgd worden. Ten tweede bepaalt de arts wie er al dan niet wordt geïncludeerd. Er kan dus steeds iemand over het hoofd gezien worden die toch aan de inclusiecriteria voldoet. Indien de voorgeschiedenis en de familiale anamnese van de patiënten in het GMD beter aangevuld en gecodeerd zou zijn, zou inclusie kunnen gebeuren aan de hand van opsporing via het GMD. Een systematische opsporing vanuit de overheid zou ook een oplossing zijn. Ten derde werd niet geregistreerd hoeveel patiënten met CNI er tijdens de inclusiefase bij de huisarts kwamen maar geëxludeerd werden omdat de diagnose CNI al gesteld was. Hierdoor is het niet mogelijk om na te gaan wat de proportionele meerwaarde van de opsporing is. Ten vierde is de opvolgperiode erg kort waardoor er geen harde uitkomstmaten gemeten konden worden. Mede daarom was het ook niet mogelijk om de jaarlijkse progressie van de nierfunctie te registreren. Ten slotte is de studiepopulatie erg klein om conclusies te kunnen trekken die veralgemeenbaar zijn naar grotere populaties.

## Praktijkproject versus literatuur

### 1. Prevalentie

Dat de prevalentie van CNI in de studiepopulatie (18,3%) hoger is dan die in andere Europese studies zoals de PREVEND-(11) en HUNT II-studie (12), is evident aangezien in het praktijkproject enkel patiënten met een hoog risico op CNI geïncludeerd werden. Tabel 23 illustreert dat de prevalentie van risicofactoren voor CNI duidelijk hoger is in het praktijkproject. Bovendien werd, in tegenstelling tot de PREVEND-studie, geen bovenste leeftijdsgrens gehanteerd. Daarom is de gemiddelde leeftijd van de geïncludeerden ook duidelijk hoger dan die van de andere 2 studies.

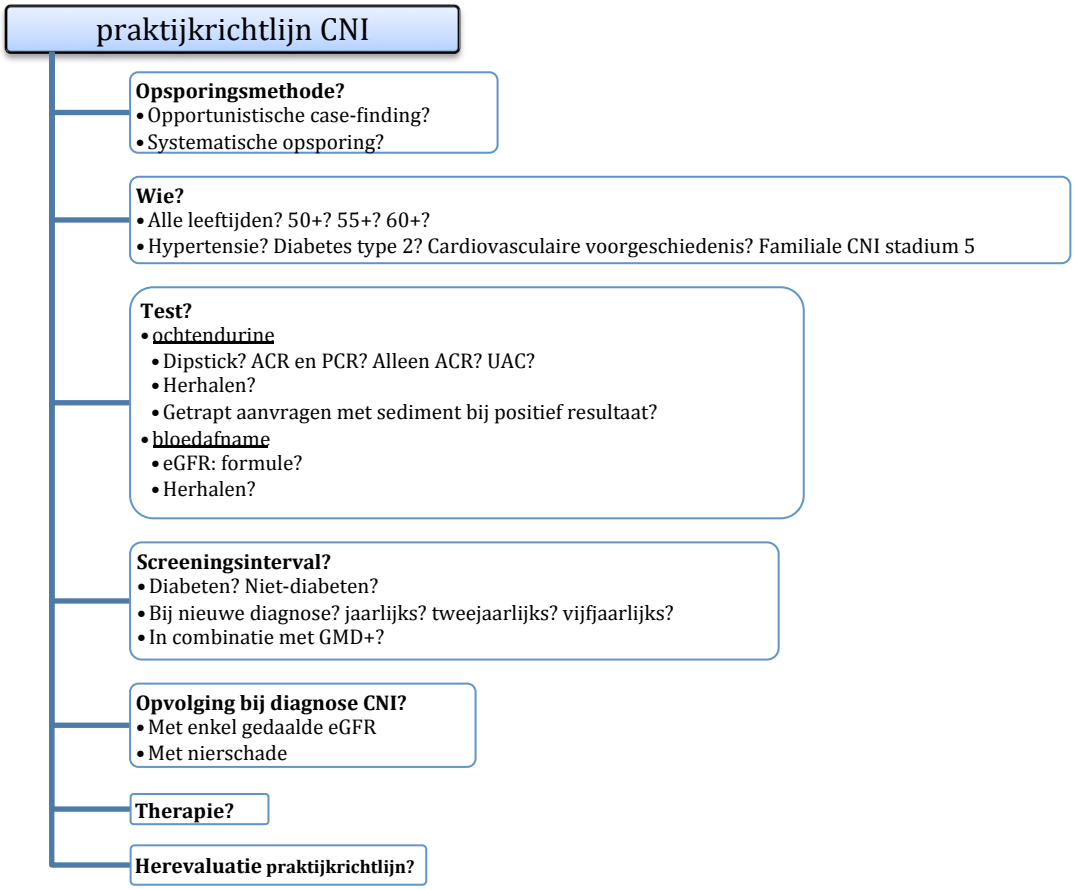
De iets hogere prevalentie van CNI stadium 1 en 2 in de PREVEND- en HUNT II-studie, kan mogelijks verklaard worden doordat ze dezelfde drempelwaarde gebruiken voor zowel diabeten als niet-diabeten waardoor niet-diabeten gemakkelijker tot stadium 1-2 behoren (tabel 23). Dat de prevalentie van stadium 3 in het praktijkproject hoger is dan die in de andere 2 studies kan deels verklaard worden doordat de PREVEND enkel patiënten <75 jaar includeert terwijl in het praktijkproject 16 van de 23 patiënten (70%) met stadium 3 >75 jaar waren. Daarnaast werd de nierfunctie in de PREVEND-studie bepaald door de $Cl_{Cr}$ op 2 opeenvolgende 24-uurs urinestalen te bepalen. In diezelfde studie bleek dat deze test de nierfunctie minder vaak onderschat dan de MDRD-formule voor waarden rond de 60 ml/min/1,73m$^2$ waardoor het aantal patiënten in stadium 3 met een onderschatte nierfunctie vermoedelijk lager is. De hoofdreden van de hogere prevalentie in stadium 3 is vermoedelijk de hogere gemiddelde leeftijd in het praktijkproject als resultaat van de inclusiecriteria. Aangezien in het praktijkproject patiënten met gekende CNI geëxcludeerd werden, is het logisch dat geen enkele patiënt zich in CNI stadium 4 of 5 bevond.

| | Praktijkproject | PREVEND (11) | HUNT II (12) |
|---|---|---|---|
| **Inclusiecriteria** | DM II, hypertensie, CV VG of familiale anamnese CNI stadium 5 en >18 jaar | Inwoners Groningen 28-75 jaar, 7768 patiënten met UAC ≥10 mg/l + random sample van 3395 patiënten met UAC <10 mg/l | Inwoners Nord-Trondelag ≥20 jaar |
| **Gemiddelde leeftijd** | 64,88 jaar | 49 jaar | 50,1 jaar |
| **% mannen** | 45% | 50% | 46,8% |
| **Inname antihypertensiva** | 94% | 34% | 11,1% |
| **CV VG** | 17,75% | 4,2% | 7,9% |
| **DM type 2** | 31% | 4,4% | 3,3% |
| **Test om de nierfunctie te bepalen** | eGFR met MDRD-formule, 3x op 90 dagen | $Cl_{Cr}$ op 2x 24-uurs urine | eGFR met MDRD-formule, 1x |
| **Test om de nierschade te bepalen** | ACR: bij diabeten ≥20mg/g bij man, ≥30mg/g bij vrouw<br>PCR: bij niet-diabeten ≥450 mg/g | UAC ≥ 20 mg/l | Gemiddelde ACR van 3 ochtendurines, positieve ACR: ≥20mg/g bij man, ≥30mg/g bij vrouw |
| **Prevalentie per stadium:** | Stadium 1-2: 4,14%<br>Stadium 3A+B:13,6 + 0,59%<br>Stadium 4-5: 0% | Stadium 1-2: 5%<br>Stadium 3: 4,5%<br>Stadium 4:0,1% | Stadium 1-2: 7%<br>Stadium 3: 5,3%<br>Stadium 4: 0,4% |

**Tabel 23: kenmerken van de studie en studiepopulatie. Afkortingen: DMII: Diabetes Mellitus type 2, CV VG: cardiovasculaire voorgeschiedenis, CNI: chronische nierinsufficiëntie, eGFR: geschatte glomerulaire filtratie ratio, ACR: albumine-creatinine-ratio, PCR: proteine-creatinine-ratio, UAC: urinaire albumine concentratie, $Cl_{Cr}$: creatinineklaring.**

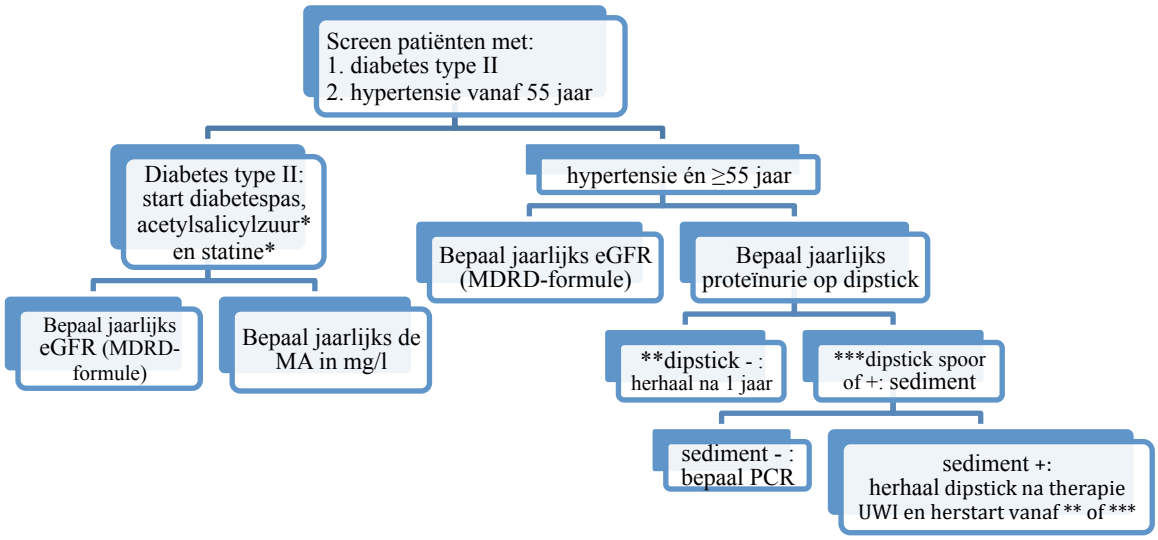
2. Actieve opsporing van patiënten(groep) waarbij de nierfunctie een klinisch relevante interventie indiceert: van huisartsenrichtlijn naar praktijkrichtlijn.

De vragen waar we mee geconfronteerd worden tijdens het opstellen van een praktijkrichtlijn voor de opsporing van CNI, blijven ook in de literatuur vaak onbeantwoord (afbeelding 17). Er is op verschillende vlakken nood aan verder onderzoek, zoals hoger al aangetoond werd.




**Afbeelding 17: Opstellen van een praktijkrichtlijn voor de opsporing van chronische nierinsufficiëntie (=CNI) in de huisartsenpraktijk. Afkortingen: ACR: albumine-creatinine-ratio, PCR: proteine-creatinine-ratio, UAC: urinaire albumine concentratie, GMD: globaal medisch dossier**

Momenteel kan enkel een opportunistische casefinding als opsporingsmethode verantwoord worden. Systematische opsporing kan pas overwogen worden als er een aangetoond effectieve interventie bestaat voor niet-diabeten in stadium 1-3. In de praktijkpopulatie bleek het verantwoordbaar om de opsporing te beperken tot patiënten met diabetes en mensen ≥55 jaar met hypertensie. De inclusiefactoren cardiovasculair antecedent of familiale voorgeschiedenis van terminaal nierlijden bleken geen meerwaarde in de praktijk. Bovendien is er ook in de literatuur discussie over de meerwaarde van dit laatste inclusiecriterium.
Om vroege CNI bij diabeten op te sporen wordt geopteerd om de richtlijn voor diabeten te volgen waarbij jaarlijks de bepaling van de microalbuminurie wordt aangeraden. Dit omdat deze test goedkoper is dan het bepalen van de ACR en bovendien ook bewezen kosteneffectief. Om de opvolging van microalbuminurie consequenter te laten verlopen, wordt de diabetespas actief aangeraden. Verder moet de flowchart in afbeelding 18, aangevuld met afbeelding 19, gevolgd worden. Bij nierschade moet een ACEi opgestart worden. Oranje en rood betekenen ook een hoog cardiovasculair risico, deze patiënten moeten behandeld worden alsof ze een SCORE ≥10% hebben. De praktijkrichtlijn moet tweejaarlijks geëvalueerd en aangepast worden aan nieuwe evidentie.




**Afbeelding 18: flowchart praktijkrichtlijn: opsporing chronische nierinsufficiëntie. De waarden die bekomen worden voor nierschade (MA (=microalbuminurie) of PCR) en nierfuntie moeten ingevuld worden in afbeelding 19. De nierschade wordt bepaald op ochtendurine. *: niet noodzakelijk als < 50 jaar**

| Classificatie CNI Praktijkrichtlijn | | | Stadia van albuminurie, omschrijving en interval (in mg/g) | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Normaal tot mild verhoogd | | | Matig verhoogd | | | Ernstig gestegen | | |
| | | | Diabeet | | Geen diabetes | Diabeet | | Geen diabetes | Diabeet | | Geen diabetes |
| | | | Man MA<20 | Vrouw MA<30 | PCR <450 | Man MA 20-200 | Vrouw MA 30-300 | PCR 450 - 1000 | Man MA >200 | Vrouw MA >300 | PCR >1000 |
| GFR categorie (in ml/min/1,73m2), omschrijving en interval | Normaal | ≥ 60 | | | | | | | | | |
| | Mild tot matig verminderd | 45-59 | | | | | | | | | |
| | Matig tot ernstig verminderd | 30-44 | *** | *** | *** | <75 jaar / >75 jaar*** | <75 jaar / > 75 jaar*** | *** | | | |
| | Erntig verminderd | 15-29 | | | | | | | | | |
| | Terminaal nierfalen | < 15 | | | | | | | | | |

**Afbeelding 19: risicoclassificatie voor de praktijkrichtlijn. Rood: Chronische nierinsufficiëntie (= CNI) met hoog risico: verwijs patiënt voor inclusie in zorgtraject. Oranje: CNI met intermediair risico: verwijs deze patiënt voor diagnostische oppuntstelling. Groen: CNI waarvoor geen verwijzing nodig, opvolging in eigen beheer bij de huisarts. ***: extra voorwaarde: achteruitgang van de eGFR van >10 ml/min in vijf jaar tijd of van meer dan 5 ml/min in twee jaar tijd. Afkortingen: MA: microalbuminurie in mg/l**

## Besluit

CNI komt momenteel hoogstens in aanmerking voor opportunistische casefinding. Voor diabeten werd in het verleden al aangetoond dat de jaarlijkse opsporing van microalbuminurie kosteneffectief is wanneer de positieve gevallen in een vroeg stadium met een RAAS-inhibitor behandeld worden. Voor niet-diabeten slaagde men er tot hiertoe echter niet in aan te tonen dat opsporing van CNI in de vroegste stadia kosteneffectief is en een klinisch relevante therapeutische verandering inhoudt die invloed heeft op harde eindpunten.

Vooraleer dit met grote klinische studies aangetoond kan worden, is het ten eerste belangrijk dat de studies kunnen starten vanaf een classificatie van CNI die zoveel mogelijk die patiënten selecteert met prognostisch relevante CNI. In de huidige internationale classificatie van zowel KDOQI (1) als KDIGO (2) heeft CNI stadium 3 namelijk te weinig prognostisch belang. De classificatie van Domus Medica waarbij niet alleen rekening gehouden wordt met de nierfunctie en de nierschade maar ook met de leeftijd en de jaarlijkse progressie van de nierfunctie, lijkt hieraan te voldoen. Ten tweede is het belangrijk om na te gaan wat de beste test is voor zowel het bepalen van de nierfunctie als de nierschade. Vooral over de test en de drempelwaarde die bij patiënten zonder diabetes over de aanwezigheid van nierschade moet beslissen, zijn de verschillende richtlijnen het niet eens. Wanneer er hierover evidentie zou bestaan, kan het meten van de nierschade bij niet-diabeten gestandaardiseerd verlopen.

Wanneer de 2 bovenstaande condities vervuld kunnen worden, zal het eenvoudiger zijn om na te gaan of opsporing van CNI in de vroegste stadia bij patiënten zonder diabetes kosteneffectief is en een klinisch relevante therapeutische verandering inhoudt die invloed heeft op harde eindpunten. Pas wanneer men dit kan aantonen, kan overwogen worden om CNI systematisch op te sporen.

Ondertussen kan enkel een opportunistische casefinding als opsporingsmethode verantwoord worden. De opsporingsmethode die voorgesteld wordt door Domus Medica bleek na toepassing in de huisartsenpraktijk zowel impliceerbaar als zinvol. Mits een aantal aanpassingen werd een een praktijkrichtlijn bekomen die zoveel mogelijk rekening houdt met de resultaten uit zowel de literatuur- als de praktijkstudie.

# Referenties


1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: 1–266.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl 2013; 3: 1–150.
3. Van Pottelbergh G, Avonts M, Cloetens H, et al. Richtlijn voor goede medische praktijkvoering: Chronische nierinsufficiëntie. Antwerpen: Domus Medica vzw; 2012.
4. Harris R, Sawaya GF, Moyer VA, et al. Reconsidering the criteria for evaluating proposed screening programs: reflections from 4 current and former members of the U.S. Preventive services task force. Epidemiol Rev 2011; 33(1): 20-35.
5. Vivekanand Jha, Guillermo Garcia-Garcia, Kunitoshi Iseki, et al. Global Kidney Disease 3. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet 2013; 382: 260-72.
6. De Jong PE, van der Velde M, Gansevoort RT, et al. Screening for chronic kidney disease: where does Europe go? Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(2): 616-23.
7. De Jong PE, Gansevoort RT. Focus on microalbuminuria to improve cardiac and renal protection. Nephron Clin Pract 2009; 111(3): 204-10.
8. Mahdavi-Mazdeh M. Why do we need chronic kidney disease screening and which way to go? Iran J Kidney Dis. 2010; 4(4): 275-81.
9. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. BMC Public Health 2008; 8: 117.
10. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. Lancet. 2010; 375(9722): 1296-309.
11. De Zeeuw D, Hillege HL, de Jong PE. The kidney, a cardiovascular risk marker and a new target for therapy. Kidney Int 2005; 68(98):25– 29.
12. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol 2006; 17 :2275– 2284.
13. Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third NHANES. Am J Kidney Dis 2003; 41 :1– 12.
14. Wetzels JFM, Kiemeney LALM, Swinkels DW et al. Age- and gender-specific reference values of estimated GFR in Caucasians: the Nijmegen Biomedical Study. Kidney Int 2007; 72: 632–37.
15. Van Pottelbergh G, Claes K, Demoulin N, et al. Betere criteria voor inclusie in het zorgtraject chronische nierinsufficiëntie: een kritische noot. Tijdschr. voor Geneeskunde 2012; 68: 1-5.
16. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375: 2073-81.
17. Ninomiya T, Perkovic V, De Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. J Am Soc Nephrol 2009, 20: 1813–21.
18. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. Lancet 2012; 380(9844): 807-14.
19. Nitsch D, Grams M, Sang Y, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. BMJ 2013; 346: 324.
20. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. Kidney Int 2011; 79: 1331–40.
21. Hallan S, Astor B, Romundstad S, et al. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. Arch Intern Med 2007; 167(22): 2490-6.
22. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. BMJ 2006; 333: 1047.
23. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and Higher Albuminuria are associated with Adverse Kidney Outcomes. A Collaborative Meta-analysis of General and High-risk Population Cohorts. Kidney Int. 2011; 80(1):93-104.

24. Hallan SI, Orth SR. The conundrum of chronic kidney disease classification and end-stage renal risk prediction in the elderly--what is the right approach? Nephron Clin Pract 2010; 116(4): 307-16.
25. De Jong PE, Gansevoort RT, Bakker SJL. Macroalbuminuria and microalbuminuria: do both predict renal and cardiovascular events with similar strength? J Nephrol 2007; 20: 375-380.
26. Van Pottelbergh G, Vaes B, Adriaensen W, et al. The glomerular filtration rate estimated by new and old equations as a predictor of important outcomes in elderly patients. BMC Med 2014; 12(1): 27.
27. Van Pottelbergh G, Bartholomeeusen S, Buntinx F, et al. The evolution of renal function and the incidence of end-stage renal disease in patients aged ≥ 50 years. Nephrol Dial Transplant 2012; 27(6): 2297-303.
28. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderley: the health, aging, and body composition study. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 2127-33.
29. Ahmed AK, Brown SH, Abdelhafiz AH. Chronic kidney disease in older people; disease or dilemma? Saudi J Kidney Dis Transpl 2010; 21(5): 835-41.
30. Fried LF, Lee JS, Shlipak M, et al. Chronic kidney disease and functional limitation in older people: Health, aging and body composition study. J Am Geriatr Soc 2006; 51: 750.
31. Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, et al. Renal function and risk of hip and vertebral fractures in older women. Arch Intern Med 2007; 167: 133.
32. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X et al. The aging kidney. Kidney Int 2008; 74: 710-720.
33. Van Pottelbergh G, Bartholomeeuwsen S, Buntinx F et al. The prevalence of chronic kidney disease in a Flemish primary cary morbidity register. Age and Ageing 2012; 41: 231-241.
34. Lindeman RD, Tobin J,D, Shock NW. Longitidunal studies on the rate of decline in renal function with age. J Am Geriatr Soc 1985; 33:278-85.
35. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. Kidney Int 2006; 69(2): 375-82.
36. Hemmelgarn BR, Zhang J, Manns BJ, et al. Progression of kidney dysfunction in the community-dwelling elderly. Kidney Int 2006; 69(12): 2155-61.
37. Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. Lancet 2012; 379(9811): 165-80.
38. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al; for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD Study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA 2012; 307(18):1941-1951.
39. Van Pottelbergh G. Wat is de meest precieze formule om de GFR te schatten? Minerva 2012; 11(9): 108-109.
40. Kalantar-Zadeh K, Amin AN. Toward more accurate detection and risk stratification of chronic kidney disease. JAMA 2012; 307(18): 1976-7.
41. 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.
42. Webb DJ1, Newman DJ, Chaturvedi N et al. The use of the Micral-Test strip to identify the presence of microalbuminuria in people with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) participating in the EUCLID study. Diabetes Res Clin Pract. 1996;31(1-3):93-102.
43. 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; 2008.
44. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. Edinbugh: SIGN; 2008.
45. De Jong PE, Brenner BM. From secondary to primary prevention of progressive renal disease: the case for screening for albuminuria. Kidney Int 2004; 66(6): 2109-18.
46. Bang H, Vupputuri S, Shoham DA, et al. SCreening for Occult REnal Disease (SCORED): a simple prediction model for chronic kidney disease. Arch Intern Med 2007; 167(4): 374-81.
47. Van Pottelbergh G, Bartholomeeusen S, Buntinx F, et al. The evolution of renal function and the incidence of end-stage renal disease in patients aged ≥ 50 years. Nephrol Dial Transplant 2012; 27(6): 2297-303.
48. Qaseem A, Hopkins RH Jr, Sweet DE, et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. Ann Intern Med 2013; 159(12): 835-47.
49. Kastarinen M, Juutilainen A, Kastarinen H, et al. Risk factors for end-stage renal disease in a community-based population: 26-year follow-up of 25,821 men and women in eastern Finland. J Intern Med 2010; 267(6): 612-20.

50. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol 2007; 18(10): 2758-65.
51. Clark LE, Khan I. Outcomes in CKD: what we know and what we need to know. Nephron Clin Pract 2010; 114(2): 95-102.
52. Conway B, Webster A, Ramsay G, et al. Predicting mortality and uptake of renal replacement therapy in patients with stage 4 chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2009; 24(6): 1930-7.
53. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? J Am Soc Nephrol 2006; 17(3): 846-53.
54. Al-Aly Z, Zeringue A, Fu J, et al. Rate of kidney function decline associates with mortality. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 1961–1696.
55. Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults. Arch Intern Med 2008; 168: 2212-2218.
56. Van Pottelbergh G, Den Elzen WP, Degryse J, et al. Prediction of mortality and functional decline by changes in eGFR in the very elderly: the Leiden 85-plus study. BMC Geriatr 2013; 13: 61.
57. Brantsma AH, Bakker SJL, Hillege HL et al. Cardiovascular and renal outcome in subjects with K/DOQI stages 1-3 chronic kidney disease; the importance of urinary albumin excretion. Nephrol Dial Transplant 2008; 23:3851-58.
58. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. Kidney Int 2006; 69(2): 375-82.
59. Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, et al. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom. Am J Kidney Dis 2009; 53(6): 950-60.
60. Nitsch D, Grams M, Sang Y, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. BMJ 2013; 346: f324.
61. Eckardt KU, Coresh J, Devuyst O, et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. Lancet 2013; 382(9887): 158-69.
62. Van Pottelbergh G., Degryse J.M. An Alternative classification system for chronic kidney disease. BMJ 2013; 347: 5566.
63. Brown WW, Peters RM, Ohmit SE, et al. Early detection of kidney disease in community settings: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Am J Kidney Dis. 2003;42(1):22-35.
64. Hillege HL, Janssen WM, Bak AA et al; Prevend Study Group. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. J Intern Med. 2001; 249(6):519-26.
65. Murtaugh MA1, Jacobs DR Jr, Yu X, et al. Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. Correlates of urinary albumin excretion in young adult blacks and whites: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. Am J Epidemiol. 2003;158(7):676-86.
66. Gansevoort RT, Verhave JC, Hillege HL, et al. The validity of screening based on spot morning urine samples to detect subjects with microalbuminuria in the general population. Kidney Int Suppl. 2005; (94):28-35.
67. Van der Velde M, de Jong PE, Gansevoort RT: Comparison of the yield of different screening approaches to detect chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 3222-3230.
68. Orth SR, Stockmann A, Conradt C, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. Kidney Int 1998; 54: 926-31.
69. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet 2013; 382(9889): 339-52.
70. Strippoli GFM, Bonifati C, Craig ME, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4.
71. Verpooten GA. Zijn ACE-inhibitoren en angiotensine-II-receptorantagonisten nierbeschermend? Minerva 2006; 5(10): 157-159.
72. Sharma P, Blackburn RC, Parke CL, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers for adults with early (stage 1 to 3) non-diabetic chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 10.
73. Brouwers FP, Asselbergs FW, Hillege HL, et al. Long-term effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria: Ten years of follow-up of Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease Intervention Trial (PREVEND IT). Am Heart J 2011; 161: 1171-8.

74. Strippoli GFM, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. BMJ 2008; 336: 645-51.
75. Palmer AJ, Valentine WJ, Chen R, et al. A health economic analysis of screening and optimal treatment of nephropathy in patients with type 2 diabetes and hypertension in the USA. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(4):1216-23.
76. Hoerger TJ, Wittenborn JS, Segel JE, et al. A health policy model of CKD: 2. The cost-effectiveness of microalbuminuria screening. Am J Kidney Dis. 2010; 55(3): 463-73.
77. Bouleware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. JAMA 2003; 290(23):3101-14.
78. Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C, et al. Cost-effectiveness of Screening for Albuminuria with Subsequent Fosinopril Treatment to Prevent Cardiovascular Events: A Pharmacoeconomic Analysis Linked to the Prevention of Renal and Vascular ENd-stage Disease Study and the Prevention of REnal and Vascular ENdstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT). Clinical Therapeutics 2006; 28(3): 432-44.

***VERZOEK TOT ADVIES VAN HET ETHISCH COMITE BETREFFENDE EEN ONDERZOEKSPROJECT BIJ DE MENS IN HET KADER VAN DE MASTER-NA-MASTER HUISARTSGENEESKUNDE***

## 1. TITEL VAN HET ONDERZOEK

**ACTIEVE OPSPORING VAN PATIËNTEN(GROEP) WAARBIJ DE NIERFUNCTIE EEN KLINISCH RELEVANTE INTERVENTIE INDICEERT: VAN HUISARTSENRICHTLIJN NAAR PRAKTIJKRICHTLIJN.**

## 2. GEGEVENS VAN DE BEGELEIDENDE EN SUPERVISERENDE ONDERZOEKER

**PROMOTOR**

- NAAM: DIRK AVONTS
- FUNCTIE: PROFESSOR DOKTER IN DE GENEESKUNDE, DOCENT HUISARTSGENEESKUNDE
- UNIVERSITEIT: GENT
- FACULTEIT: GENEESKUNDE EN GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN
- VAKGROEP: HUISARTSGENEESKUNDE EN EERSTELIJNSGEZONDHEIDSZORG
- TELEFOONNUMMER: 09 332 36 12 – 09 332 49 67 – 0485 52 28 28
- FAX: 09 332 49 67
- E-MAIL: DIRK.AVONTS@UGENT.BE
- VAKGROEPVOORZITTER: PROF DR JAN DE MAESENEER

## 3. GEGEVENS VAN DE HOOFDONDERZOEKER; HUISARTS-IN-OPLEIDING.

- NAAM: FRANKE VANDEKERCKHOVE
- UNIVERSITEIT VAN INSCHRIJVING: GENT
- FACULTEIT: GENEESKUNDE EN GEZONDHEIDSWETENSCHAPPEN
- OPLEIDING: MASTER HUISARTSGENEESKUNDE
- TELEFOONNUMMER: 0484 88 05 70
- E-MAIL: FRANKE.VANDEKERCKHOVE@UGENT.BE

## 4. GEGEVENS VAN DE OPLEIDINGSPRAKTIJK VAN DE HUISARTS-IN-OPLEIDING.

- NAAM PRAKTIJKOPLEIDER: DR. MARIE-ANNE DE GROOTE
- ADRES: STATIONSSTRAAT 95, 9860 SCHELDEWINDEKE
- TELEFOONNUMMER: 09 362 51 16
- E-MAIL: MA.DEGROOTE@SKYNET.BE
- TYPE-PRAKTIJK: GROEPSPRAKTIJK

## 5. INDIEN HET MASTERPROJECT AANSLUIT BIJ EEN LOPEND ONDERZOEK

- PROJECTNUMMER ETHISCHE COMMISSIE: NVT
- NAAM ONDERZOEKER: NVT
- DATUM GOEDKEURING: NVT

## 6. PERIODE (BEGIN- EN EINDDATUM MAAND/JAAR)

- START ONDERZOEK: 1 JULI 2013
- EINDE ONDERZOEK: 31 AUGUSTUS 2014

## 7. SOORT ONDERZOEK

- ✓ PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEK
  - ❑ VERZAMELEN VAN PATIENTENGEGEVENS, DIE KLINISCH STANDAARD GEGEVEN ZIJN (=GEEN ENKEL AANVULLEND ONDERZOEK, BLOED- OF ANDERE STAALAFNAME)
  - ✓ VRAGENLIJSTEN
  - ✓ INTERVIEW

  ANAMNESTISCH, ZIE BIJLAGE 1 VOOR EEN OVERZICHT VAN DE INFO DIE INDIEN MOGELIJKS ZAL NAGEVRAAGD WORDEN. DIT ZAL HETZIJ FACE-TO-FACE HETZIJ TELEFONISCH GEBEUREN INDIEN BLIJKT DAT GEGEVENS ONTBREKEN IN HET DOSSIER.
- ~~❑ RETROSPECTIEF ONDERZOEK~~
- ❑ INTERVENTIONEEL ONDERZOEK
  - ~~❑ MET GENEESMIDDEL (ALLE ITEMS VAN TOEPASSING AANDUIDEN)~~
  - ✓ ANDERE SPECIFICEER (VB MEDICAL DEVICE**,** BLOEDAFNAME, RX,…)
    - ~~❑ MEDICAL DEVICE~~
    - ✓ ROUTINE BLOEDAFNAME CONFORM DE GOEDE KLINISCHE ZORG (BEPALING EGFR MAX. 3X OVER EEN PERIODE VAN 90 DAGEN)
    - ✓ OCHTENDURINE (BEPALEN GECORRIGEERDE PROTEÏNURIE OF ALBUMINURIE)
    - ✓ THERAPEUTISCHE CONSEQUENTIES NAAR AANLEIDING VAN BEKOMEN BLOED- EN URINERESULTATEN UITVOEREN: VOLGENS DE HUIDIGE HUISARTSENRICHTLIJN VOOR CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE VAN DOMUS MEDICA.

      HTTP://WWW.DOMUSMEDICA.BE/DOCUMENTATIE/RICHTLIJNEN/OVERZICHT/CHRONISCHE-NIERINSUFFICIENTIE.HTML

## 8. GEEF EEN KORTE SAMENVATTING VAN HET PROTOCOL

Men spreekt van chronische nierinsufficiëntie (=CNI) als de nieren minder goed functioneren gedurende tenminste 90 opeenvolgende dagen. CNI is een vaak voorkomende aandoening die, zelfs bij milde nierinsufficiëntie, geassocieerd is met een bewezen toegenomen risico op cardiovasculaire en renale morbiditeit en mortaliteit. De meest voorkomende doodsoorzaak bij patiënten met CNI is van cardiovasculaire oorsprong. CNI kan net als hypertensie en cholesterol als cardiovasculaire risicofactor aanzien worden. De hoge prevalentie van CNI, de afwezigheid van symptomen in de vroege stadia, de beschikbaarheid van tests om de diagnose te stellen en de beschikbaarheid van behandelingen die complicaties kunnen voorkomen, suggereren dat screenen naar CNI de moeite waard is.

Maar, een grote groep patiënten met CNI blijft mogelijks levenslang een stabiele nierfunctie behouden en voor velen van hen betekent CNI geen extra risico. In studies met betrekking tot een Kaukasische populatie blijkt de risicogroep binnen de nierlijders vooral te bestaan uit patiënten met al dan niet behandelde hypertensie, diabetes mellitus, proteïnurie of een cardiovasculaire voorgeschiedenis. Over risicofactoren zoals obesitas en roken bestaat discussie.

In oktober 2012 verscheen de huisartsenrichtlijn 'chronische nierinsufficiëntie' van Domus Medica. Deze richtlijn deed me reflecteren over ons huidige beleid. Een kleine steekproef in onze praktijk toonde aan dat de patiënten met CNI onvoldoende geïdentificeerd waren en bovendien vaak nog niet de optimale aandacht en therapie kregen. Daarom leek een praktijkverbeterend-project omtrent de uitvoering van de huisartsenrichtlijn rond CNI wel een aanrader.

Het praktijkverbeterende project zal uit twee delen bestaan. Enerzijds zal in de literatuur nagegaan worden wat er geweten is over het natuurlijke verloop van nierfunctiedaling bij de Europese bevolking en de impact die we als arts kunnen hebben op dit verloop. Anderzijds zal het project het luik binnen de huidige richtlijn van Domus Medica in verband met actieve opsporing van CNI kritisch benaderen op grond van haalbaarheid en efficiëntie door ze toe te passen in de praktijk. Op basis van kennis uit de literatuur en ervaringen uit de praktijk zal betracht worden om tot een haalbare en efficiënte praktijkrichtlijn te komen.

**Geplande methode voor het luik "praktijkonderzoek":**

- Doel van de studie:

  Bekomen van een efficiënte praktijkrichtlijn voor de aanpak van patiënten met CNI. Dit door na te gaan in hoeverre de richtlijn van Domus Medica relevant is binnen onze praktijk en wat de best haalbare manier is om de richtlijn toe te passen in de praktijk.
- Studiepopulatie:
  - Gedurende de onderzoeksperiode zullen alle patiënten die contact hebben met hun behandelende huisarts die deel uitmaakt van onze groepspraktijk (via huisbezoek of consultatie) en die voldoen aan de criteria, het voorstel krijgen om deel te nemen. Dit zal gebeuren door hen tijdens een consultatie mondeling in te lichten en schriftelijk informatie (patiëntenbrief + folder) mee te geven omtrent het praktijkverbeterende project.
  - Inclusiecriteria: Patiënten geboren voor 31/12/1994 met actief GMD (i.e. een inschrijving in onze huisartsenpraktijk) sinds 2010. Verder aangevuld met de inclusiecriteria voorgesteld door de richtlijn van Domus Medica: patiënten met al dan niet behandelde hypertensie en/of diabetes en/of voorgeschiedenis van een cardiovasculair event en/of familiale voorgeschiedenis van CNI stadium 5 of familiale nierziekten)
  - Exclusiecriteria: Patiënten die overleden of verhuisd zijn, patiënten die zwanger zijn op het moment van recruteren, patiënten met een acute intermittente ziekte op het moment van recruteren, patiënten geboren na 31/12/1994, patiënten waarvan het GMD niet meer actief is sinds 2010.
- Informed consent: Vooraleer de patiënt deel kan nemen aan het project zal een schriftelijk toestemmingsformulier voorgelegd worden dat in 2 exemplaren ondertekend zal worden, een exemplaar voor de patiënt en een exemplaar dat in het dossier bewaard zal worden.
- Interventie: De interventie volgt helemaal de geldende huisartsenrichtlijn 'chronische nierinsufficiëntie' van Domus Medica. De eGFR zal dus max. 3x binnen 90 dagen bepaald worden aan de hand van een routinebloedafname. Indien de eerste of tweede bloedafname goed is, volgt vanzelfsprekende geen tweede of derde. Bij niet-diabetici wordt ook de gecorrigeerde proteïnurie bepaald, bij diabetici de gecorrigeerde albuminurie. Dit alles gebeurt enkel indien dit in het verleden nog niet gebeurde.

  Verder zal afhankelijk van de resultaten het protocol van de huidige richtlijn CNI van Domus Medica gevolgd worden.
- Start: De registratieperiode zal van start gaan vanaf 1 juli 2013.
- Kostprijs van de interventie: gratis

**9. IS HET ONDERZOEK**

- ✓ DIAGNOSTISCH
- ~~FYSIOLOGISCH~~
- ~~MORFOLOGISCH~~
- ~~THERAPEUTISCH~~
- ~~FYSIOPATHOLOGISCH~~
- ✓ EPIDEMIOLOGISCH

**10. ZIJN ER ZIEKENHUISDIENSTEN BETROKKEN?**

- ☐ ~~JA~~
- ✓ NEEN

**11. WIE IS DE OPDRACHTGEVER VAN DE NIET INDUSTRIE GESPONSORDE STUDIE**

FACULTEIT GENEESKUNDE UNIVERSITEIT GENT (= FACULTEIT PROMOTOR)

## 12. KEUZE VAN DE PROEFPERSONEN :

A. GEZONDE PROEFPERSONEN ?

- ✓ JA EN
- ✓ NEEN

PATIËNTEN MET MINIMUM ÉÉN VAN DE VOLGENDE STABIELE CHRONISCHE AANDOENINGEN BEHOREN TOT DE DOELGROEP :

- DIABETES MELLITUS OF
- HYPERTENSIE (AL DAN NIET BEHANDELD) OF
- CARDIOVASCULAIRE VOORGESCHIEDENIS (I.E. ISCHEMISCH HARTLIJDEN EN/OF HARTDECOMPENSATIE EN/OF PERIFEER VAATLIJDEN EN/OF CEREBRAAL VAATLIJDEN) OF
- FAMILIALE VOORGESCHIEDENIS VAN NIERINSUFFICIËNTIE STADIUM 5 OF FAMILIALE NIERZIEKTEN

MET UITZONDERING VAN DE PATIËNTEN DIE TOT DE DOELGROEP BEHOREN MAAR ZWANGER ZIJN OF ACUUT INTERMITTENT ZIEK ZIJN OP HET OGENBLIK VAN RECRUTEREN.

B. ZWANGERE VROUWEN OF VROUWEN DIE TIJDENS HET ONDERZOEK ZWANGER KUNNEN WORDEN ?

- ✓ JA MAAR, VROUWEN DIE TIJDENS DE PERIODE VAN RECRUTEREN ZWANGER ZIJN, ZULLEN UITGESLOTEN WORDEN.

C. AANTAL PROEFPERSONEN: 150 À 200

D. LEEFTIJD : ≥ 18 JAAR

E. GESLACHT : MAN/VROUW

F. HOE WORDEN ZE GEREKRUTEERD?

GEDURENDE DE ONDERZOEKSPERIODE ZULLEN ALLE PATIËNTEN DIE CONTACT (VIA HUISBEZOEK OF CONSULTATIE) HEBBEN MET HUN BEHANDELENDE HUISARTS (DIE DEEL UITMAAKT VAN ONZE GROEPSPRAKTIJK) EN DIE VOLDOEN AAN DE CRITERIA, HET VOORSTEL KRIJGEN OM DEEL TE NEMEN. DIT ZAL GEBEUREN DOOR HEN TIJDENS EEN CONSULTATIE MONDELING IN TE LICHTEN EN SCHRIFTELIJK INFORMATIE (PATIËNTENBRIEF + FOLDER) MEE TE GEVEN OMTRENT HET PRAKTIJKVERBETERENDE PROJECT.

## 13. INFORMATIE EN TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN

A. GAAT HET OM WILSBEKWAME VOLWASSENEN?

- ✓ JA, HET ZAL VOORNAMELIJK GAAN OM WILSBEKWAME VOLWASSENEN
- ✓ NEEN

WORDT DE TOESTEMMING VAN DE PROEFPERSONEN BEKOMEN NA EEN KLARE EN OBJECTIEVE UITEENZETTING VAN HET DOEL VAN HET ONDERZOEK ?

SCHRIFTELIJK :

- ✓ JA
- ❑ NEEN

MONDELING :

- ✓ JA
- ❑ NEEN

B. GAAT HET OM WILSONBEKWAME VOLWASSENEN? (= SOMMIGE PSYCHIATRISCHE PATIENTEN, PERSONEN IN DE ONMOGELIJKHEID HUN WIL TE UITEN, …)

- ✓ JA, MOGELIJKS WEL
- ✓ NEEN

WORDT DE TOESTEMMING GEGEVEN DOOR ANDEREN DAN DE PROEFPERSONEN ?

- ✓ JA, INDIEN WILSONBEKWAME PROEFPERSONEN
- ❑ NEEN

ZO JA, DOOR WIE ? BIJ WILSONBEKWAME PROEFPERSONEN ZAL ER STEEDS TOESTEMMING GEVRAAGD WORDEN AAN DE VERTEGENWOORDIGER OF DE VERTROUWENSPERSOON VAN DE PATIËNT. INDIEN DEZE ONTBREKEN ZAL DE TOESTEMMING GEVRAAGD WORDEN AAN TWEE GETUIGEN.

C. GAAT HET OM KINDEREN?

- ~~JA~~
- ✓ NEEN

**14. IS HET INFORMATIEFORMULIER VOOR DE PROEFPERSONEN IN BIJLAGE GEVOEGD**

- ✓ JA, TERUG TE VINDEN IN BIJLAGE 3 EN 4
- ~~NEEN~~

**15. IS HET FORMULIER VOOR SCHRIFTELIJKE TOESTEMMING IN BIJLAGE GEVOEGD ?**

- ✓ JA, TERUG TE VINDEN IN BIJLAGE 5
- ~~NEEN.~~

**16. VERZEKERING**

IN PRINCIPE IS HET DE VERZEKERING VAN DE UNIVERSITEIT WAARAAN UW PROMOTOR VERBONDEN IS WAARDOOR U GEDEKT BENT. WANNEER U EN/OF UW PROMOTOR EEN ANDERE VERZEKERING HEBBEN AFGESLOTEN, GELIEVE DAN DE VERZEKERINGSPOLIS BIJ TE VOEGEN. NVT

**17. WERD EEN ANALOOG ONDERZOEK REEDS ELDERS UITGEVOERD, HETZIJ IN ZIJN GEHEEL, HETZIJ GEDEELTELIJK ?**

NEEN, NA HET OVERLOPEN VAN DE REEDS UITGEVOERDE PRAKTIJKVERBETERENDE PROJECTEN VAN DE VOORBIJE JAREN BLEEK HET ONDERZOEK NOG NIET ELDERS UITGEVOERD TE ZIJN. DE REEDS UITGEVOERDE PRAKTIJKVERBETERENDE PROJECTEN ZIJN TERUG TE VINDEN OP DE VOLGENDE WEBSITE: HTTP://WWW.ICHO-INFO.BE/MASTERPROEVEN/

~~ZO JA, WAAR ? WAT WAS HET RESULTAAT ? WAAROM WORDT HET IN DEZE STUDIE HERNOMEN ? NVT~~

**18. WANNEER VERWACHT MEN VOORDEEL VOOR DE DEELNEMER**

A. HEEFT HET EXPERIMENT EEN DIAGNOSTISCH OF THERAPEUTISCH DOEL DAT ONMIDDELLIJK VOORDEEL AAN DE ONDERZOCHTE ZAL BRENGEN ?

- ✓ JA, DOOR DE PATIËNTEN MET CHRONISCH NIERLIJDEN IN EEN VROEG(ER) STADIUM TE IDENTIFICEREN EN ADEQUAAT TE BEHANDELEN, ZULLEN WE BETER IN STAAT ZIJN OM HUN CARDIOVASCULAIRE RISICO TE VERLAGEN EN OM HET AANTAL PATIËNTEN DAT IN HET EINDSTADIUM NIERLIJDEN TERECHT KOMT, TE BEPERKEN. DIT ALLES MET ALS MISSIE OM ZOWEL DE MORBIDITEIT ALS MORTALITEIT VAN DEZE PATIËNTENGROEP TE BEPERKEN.
- ~~NEEN~~

B. MAAKT HET EXPERIMENT DEEL UIT VAN EEN DIAGNOSTISCH EN THERAPEUTISCH PLAN WAARVAN MEN MAG VERWACHTEN DAT DE RESULTATEN BINNEN AFZIENBARE TIJD VOOR ANDERE ZIEKEN NUTTIG ZULLEN ZIJN ?

- ✓ JA, INDIEN DE RESULTATEN VAN HET PRAKTIJKPROJECT POSITIEF BLIJKEN TE ZIJN ZAL DE GEBRUIKTE PRAKTIJKRICHTLIJN OOK VOOR ANDERE PRAKTIJKEN/PATIËNTEN GEBRUIKT KUNNEN WORDEN.
- ~~NEEN~~

C. MAAKT HET EXPERIMENT DEEL UIT VAN EEN GEHEEL VAN ONDERZOEKEN WAARVAN HET DIAGNOSTISCH OF THERAPEUTISCH BELANG NIET ONMIDDELLIJK DUIDELIJK IS, MAAR WAARVAN MAG WORDEN VERWACHT DAT DE RESULTATEN LATER TOT DIAGNOSTISCHE OF THERAPEUTISCHE TOEPASSINGEN OF TOT EEN BETERE KENNIS VAN DE FYSIOPATHOLOGISCHE MECHANISMEN ZULLEN LEIDEN ?

- ~~JA~~
- ✓ NEEN, ER ZAL WEL SAMENGEWERKT WORDEN MET TINE VANDUYNSLAGER, HOOFDONDERZOEKSTER VAN HET PRAKTIJKVERBETERENDE PROJECT MET ALS TITEL "VERMINDERDE NIERWERKING IN DE HUISARTSENPRAKTIJK. KAN DE EVOLUTIE VAN CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE VERTRAAGD WORDEN?"

**19. REKENING HOUDEND MET DE HUIDIGE STAND VAN ZAKEN VAN DE WETENSCHAP:**

A. MEENT U DAT DEZE STUDIE:

✓ WAARSCHIJNLIJK GEEN ENKEL RISICO INHOUDT, TENZIJ HET ONGEMAK DAT GEPAARD GAAT AAN EEN BLOEDAFNAME DIE GEBEURT BINNEN DE CONTEXT VAN EEN ROUTINE FOLLOW-UP.

**20. ZULLEN DE PERSONEN IN DE LOOP VAN DEZE STUDIE VOORTDUREND ONDER MEDISCH TOEZICHT STAAN**

✓ JA

~~☐ NEEN~~

A. WIE IS DE TOEZICHTHOUDENDE ARTS ?

DE GMD-HOUDENDE HUISARTSEN EN HAIO DIE WERKEN IN DE GROEPSPRAKTIJK IN DE STATIONSSTRAAT 95, 9860 SCHELDEWINDEKE:

✓ DR. MARIE-ANNE DE GROOTE (HUISARTS)

✓ DR. STIJN VANDENBERGHE (HUISARTS)

✓ DR. FRANKE VANDEKERCKHOVE (HAIO)

B. ZAL DIT TOEZICHT, ZO NODIG, VERZEKERD KUNNEN WORDEN TIJDENS DE UREN DIE OP DE STUDIE VOLGEN ?

✓ JA

~~☐ NEEN~~

C. ALS DE PERSOON NAAR HUIS TERUGKEERT TIJDENS DE UREN DIE OP HET ONDERZOEK VOLGEN, ZAL IN GEVAL VAN NOOD SNEL CONTACT MET EEN ARTS KUNNEN OPGENOMEN WORDEN ?

✓ JA

~~☐ NEEN~~

D. NAAM VAN DEZE ARTS ?

DE GMD-HOUDENDE HUISARTSEN EN HAIO DIE WERKEN IN DE GROEPSPRAKTIJK IN DE STATIONSSTRAAT 95, 9860 SCHELDEWINDEKE, TEL 09 362 51 16:

✓ DR. MARIE-ANNE DE GROOTE (HUISARTS)

✓ DR. STIJN VANDENBERGHE (HUISARTS)

✓ DR. FRANKE VANDEKERCKHOVE (HAIO)

INDIEN DEZE ARTSEN ONBEREIKBAAR ZIJN, KAN DE PERSOON STEEDS TERECHT BIJ EEN ARTS VAN WACHT BINNEN DE REGIO OOSTERZELE. IN DE WEEK VANAF 19U TOT 8U EN IN HET WEEKEND VANAF VRIJDAGAVOND 19U TOT MAANDAGOCHTEND 8U TE BEREIKEN VIA HET CENTRALE WACHTNUMMER REGIO OOSTERZELE: 09 289 14 18.

**INDIEN UW ONDERZOEK EEN INTERVENTIE BEVAT DIE AFWIJKT VAN STANDAARDDIAGNOSTISCH ONDERZOEK OF STANDAARDBELEID, GELIEVE OOK ONDERSTAANDE VRAGEN IN TE VULLEN (INTERVENTIONEEL ONDERZOEK)**

DE HUIDIGE AANPAK IN ONZE HUISARTSENPRAKTIJK LEUNT ONVOLDOENDE AAN BIJ DE NIEUWE HUISARTSENRICHTLIJN 'CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE' VAN DOMUS MEDICA. DE INTERVENTIE DIE ZAL PLAATSVINDEN ZOU IN DE IDEALE HUISARTSENPRAKTIJK EEN STANDAARDDIAGNOSTISCH ONDERZOEK OF STANDAARDBELEID MOETEN ZIJN, AANGEZIEN DE DIAGNOSTIEK EN HET BELEID VAN DE HUIDIGE HUISARTSENRICHTLIJN VAN DOMUS MEDICA GEVOLGD ZAL WORDEN.

**21. WELKE ZIJN DE ARGUMENTEN (THEORETISCHE, EXPERIMENTELE OF ANDERE) DIE EEN VOORDEEL LATEN VERWACHTEN VAN DE TE TESTEN NIEUWE METHODE, VAN HET TE TESTEN NIEUWE PREPARAAT, ETC. BOVEN DE GEKENDE EN REEDS GEBRUIKTE ?**

DOOR DE PATIËNTEN MET EVOLUERENDE CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE IN EEN VROEG(ER) STADIUM OP TE SPOREN, TE IDENTIFICEREN EN ADEQUAAT TE BEHANDELEN, ZULLEN WE BETER IN STAAT ZIJN OM HUN CARDIOVASCULAIRE RISICO TE VERLAGEN EN OM HET AANTAL PATIËNTEN DAT IN HET EINDSTADIUM NIERLIJDEN TERECHT KOMT, TE BEPERKEN. DIT ALLES MET ALS MISSIE OM ZOWEL DE MORBIDITEIT ALS MORTALITEIT VAN DEZE PATIËNTENGROEP TE BEPERKEN.

**22. ZAL EEN CHEMISCHE SUBSTANTIE TOEGEDIEND WORDEN ?**

☐ ~~JA~~

☑ NEEN

**23. WELKE INTERVENTIES ZIJN SPECIFIEK VOOR DE STUDIE (NAAST DE STANDAARDBEHANDELINGEN), HOE FREQUENT EN GEDURENDE WELKE TIJD ?**

**DE STANDAARDDIAGNOSTIEK EN -BEHANDELING VOLGENS DE HUIDIGE HUISARTSENRICHTLIJN VAN DOMUS MEDICA ZAL GEVOLGD WORDEN.**

De interventie volgt helemaal de geldende huisartsenrichtlijn 'chronische nierinsufficiëntie' van Domus Medica. De eGFR zal dus max. 3x binnen 90 dagen bepaald worden aan de hand van een routinebloedafname. Indien de eerste of tweede bloedafname goed is, volgt vanzelfsprekende geen tweede of derde. Bij niet-diabetici wordt ook de gecorrigeerde proteïnurie bepaald, bij diabetici de gecorrigeerde albuminurie. Dit alles gebeurt enkel indien dit in het verleden nog niet gebeurde. Verder zal afhankelijk van de resultaten het protocol van de huidige richtlijn CNI van Domus Medica gevolgd worden.

☐ ROUTINE BLOEDAFNAME CONFORM DE GOEDE KLINISCHE ZORG (BEPALING EGFR MAX. 3X OVER EEN PERIODE VAN 90 DAGEN)

☐ OCHTENDURINE (BEPALEN GECORRIGEERDE PROTEÏNURIE OF ALBUMINURIE)

☐ THERAPEUTISCHE CONSEQUENTIES NAAR AANLEIDING VAN BEKOMEN BLOED- EN URINERESULTATEN UITVOEREN: VOLGENS DE HUIDIGE HUISARTSENRICHTLIJN VOOR CHRONISCHE NIERINSUFFICIËNTIE VAN DOMUS MEDICA.HTTP://WWW.DOMUSMEDICA.BE/DOCUMENTATIE/RICHTLIJNEN/OVERZICHT/CHRONISCHE-NIERINSUFFICIENTIE.HTML

**24 . FINANCIËLE OVEREENKOMST**

(INDIEN EEN DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST NOG NIET BESCHIKBAAR IS, DAN KAN EEN BUDGET PROPOSAL DAT TEGENGETEKEND IS DOOR EEN VERTEGENWOORDIGER VAN DE FINANCIERDER + ONDERZOEKER VOLSTAAN) INDIEN HET BEDRAG VAN DE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST HOGER IS DAN HET INGEDIENDE "BUDGET PROPOSAL", MOET DEZE DEFINITIEVE FINANCIËLE OVEREENKOMST ALSNOG TER GOEDKEURING VOORGELEGD WORDEN AAN HET ETHISCH COMITÉ)

☑ NIET VAN TOEPASSING

IK VERKLAAR DE GEHELE VERANTWOORDELIJKHEID VAN HET HIERBOVEN VERMELD PROJECT OP MIJ TE NEMEN EN BEVESTIG DAT VOOR ZOVER DE HUIDIGE KENNIS HET TOELAAT, DE GEGEVEN INLICHTINGEN MET DE WERKELIJKHEID OVEREENSTEMMEN.

HUISARTS-IN-OPLEIDING

DATUM :
NAAM : FRANKE VANDEKERCKHOVE
HANDTEKENING :

PRAKTIJKOPLEIDER

DATUM :
NAAM : DR. MARIE-ANNE DE GROOTE
HANDTEKENING :

PROMOTOR
DATUM:
NAAM: PROF DR DIRK AVONTS
HANDTEKENING:

DIENSTHOOFD VAKGROEP HUISARTSGENEESKUNDE
UNIVERSITEIT WAARAAN PROMOTOR VERBONDEN
(VOOR AKKOORD)
DATUM:
NAAM : PROF DR JAN DE MAESENEER
HANDTEKENING:

**Bijlagen:**

1. **Te registreren gegevens**
2. **Protocol**
3. **Patiënteninformatie**
4. **Patiëntenbrief**
5. **Formulier voor schriftelijke toestemming**

**Bijlage 1:**

**Per patiënt zullen volgende zaken geregistreerd worden:**

- leeftijd
- geslacht
- BMI
- eGFR
- stadium van CNI (I, II, IIIa, IIIb, IV, V)
- progressieve daling van eGFR (i.e. > 5ml/min/1,73m^2 per jaar)
- actuele medicatie
- aanpassing van medicatie (dosisverandering / stopzetten en/of opstarten medicatie)
- bloeddruk
- inname van bloeddrukverlagende medicatie
- diabetes (en type diabetes)
- voorgeschiedenis van ischemisch hartlijden en/of hartdecompensatie en/of perifeer vaatlijden en/of cerebraal vaatlijden
- familiale voorgeschiedenis van nierinsufficiëntie stadium 5 of familiale nierziekten
- verwijzing naar tweede of derde lijn + wanneer/reden
- aanwezigheid van gecorrigeerde proteïnurie/albuminurie
- aanwezigheid van complicaties van chronische nierinsufficiëntie zoals renale anemie, metabole acidose, hyperkaliëmie, renale osteodystrofie (inclusief vermelding of de patiënten hiervoor reeds onder behandeling waren)
- zorgtraject chronische nierinsufficiëntie + datum van afsluiting van het contract

## Bijlage 2: Protocol

***Achtergrond***

Men spreekt van chronische nierinsufficiëntie (=CNI) als de nieren minder goed functioneren gedurende tenminste 90 opeenvolgende dagen. CNI is een vaak voorkomende aandoening die, zelfs bij milde nierinsufficiëntie, geassocieerd is met een bewezen toegenomen risico op cardiovasculaire en renale morbiditeit en mortaliteit. De meest voorkomende doodsoorzaak bij patiënten met CNI is van cardiovasculaire oorsprong. CNI kan net als hypertensie en cholesterol als cardiovasculaire risicofactor aanzien worden. De hoge prevalentie van CNI, de afwezigheid van symptomen in de vroege stadia, de beschikbaarheid van tests om de diagnose te stellen en de beschikbaarheid van behandelingen die complicaties kunnen voorkomen, suggereren dat screenen naar CNI de moeite waard is.

Maar, een grote groep patiënten met CNI blijft mogelijks levenslang een stabiele nierfunctie behouden en voor velen van hen betekent CNI geen extra risico. In studies met betrekking tot een Kaukasische populatie blijkt de risicogroep binnen de nierlijders vooral te bestaan uit patiënten met al dan niet behandelde hypertensie, diabetes mellitus, proteïnurie of een cardiovasculaire voorgeschiedenis. Over risicofactoren zoals obesitas en roken bestaat discussie.

In oktober 2012 verscheen de huisartsenrichtlijn 'chronische nierinsufficiëntie' van Domus Medica. Deze richtlijn deed me reflecteren over ons huidige beleid. Een kleine steekproef in onze praktijk toonde aan dat de patiënten met CNI onvoldoende geïdentificeerd waren en bovendien vaak nog niet de optimale aandacht en therapie kregen. Daarom leek een praktijkverbeterendproject omtrent de uitvoering van de huisartsenrichtlijn rond CNI wel een aanrader.

***Het praktijkverbeterende project***

Het praktijkverbeterende project zal uit twee delen bestaan. Enerzijds zal in de literatuur nagegaan worden wat er geweten is over het natuurlijke verloop van nierfunctiedaling bij de Europese bevolking en de impact die we als arts kunnen hebben op dit verloop. Anderzijds zal het project het luik binnen de huidige richtlijn van Domus Medica in verband met actieve opsporing van CNI kritisch benaderen op grond van haalbaarheid en efficiëntie door ze toe te passen in de praktijk. Op basis van kennis uit de literatuur en ervaringen uit de praktijk zal betracht worden om tot een haalbare en efficiënte praktijkrichtlijn te komen.

***Geplande methode voor het luik "praktijkonderzoek":***

- Doel van de studie:

  Bekomen van een efficiënte praktijkrichtlijn voor de aanpak van patiënten met CNI. Dit door na te gaan in hoeverre de richtlijn van Domus Medica relevant is binnen onze praktijk en wat de best haalbare manier is om de richtlijn toe te passen in de praktijk.
- Studiepopulatie:
  - Gedurende de onderzoeksperiode zullen alle patiënten die contact hebben met hun behandelende huisarts die deel uitmaakt van onze groepspraktijk (via huisbezoek of consultatie) en die voldoen aan de criteria, het voorstel krijgen om deel te nemen. Dit zal gebeuren door hen tijdens een consultatie mondeling in te lichten en schriftelijk informatie (patiëntenbrief + folder) mee te geven omtrent het praktijkverbeterende project.
  - Inclusiecriteria: Patiënten geboren vóór 31/12/1994 met actief GMD (i.e. inschrijving in onze huisartsen-praktijk) sinds 2010. Verder aangevuld met de inclusiecriteria voorgesteld door de richtlijn van Domus Medica: patiënten met al dan niet behandelde hypertensie en/of diabetes en/of voorgeschiedenis van een cardiovasculair event en/of familiale voorgeschiedenis van CNI stadium 5 of familiale nierziekten)
  - Exclusiecriteria: Patiënten die overleden of verhuisd zijn, patiënten die zwanger zijn op het moment van recruteren, patiënten met een acute intermittente ziekte op het moment van recruteren, patiënten geboren na 31/12/1994, patiënten waarvan het GMD niet meer actief is sinds 2010.
- Informed consent: Vooraleer de patiënt deel kan nemen aan het project zal een schriftelijk toestemmingsformulier voorgelegd worden dat in 2 exemplaren ondertekend zal worden, een exemplaar voor de patiënt en een exemplaar dat in het dossier bewaard zal worden.
- Interventie: De interventie volgt helemaal de geldende huisartsenrichtlijn 'chronische nierinsufficiëntie' van Domus Medica. De eGFR zal dus max. 3x binnen 90 dagen bepaald worden aan de hand van een routinebloedafname. Indien de eerste of tweede bloedafname goed is, volgt vanzelfsprekende geen tweede of derde. Bij niet-diabetici wordt ook de gecorrigeerde proteïnurie bepaald, bij diabetici de gecorrigeerde albuminurie. Dit alles gebeurt enkel indien dit in het verleden nog niet gebeurde. Verder zal afhankelijk van de resultaten het protocol van de huidige richtlijn CNI van Domus Medica gevolgd worden.
- Start: De registratieperiode van deelnemende patiënten zal van start gaan vanaf 1 juli 2013.
- Kostprijs voor de patiënt = gratis

**<u>Bijlage 3: Patiënteninformatie:</u>** onderstaande folder van Domus Medica aangevuld met onderstaande brief. Bron: http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/

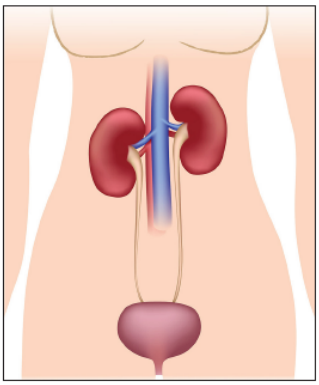
PATIËNTENINFORMATIE

# Nierlijden

© Domus Medica vzw, vereniging van huisartsen 2012

domus medica

De nieren zijn essentieel om afvalstoffen te verwerken en het evenwicht in ons lichaam te bewaren. Maar wat als uw nieren minder goed functioneren? Wat zijn hiervan de gevolgen?




- WAT DOEN DE NIEREN?
- WAT IS HET VERSCHIL TUSSEN NIERFALEN EN NIERLIJDEN?
- WAAROM MOETEN UW NIEREN NAGEKEKEN WORDEN?
- HOE WORDEN UW NIEREN NAGEKEKEN?
- KUNNEN UW NIEREN HERSTELLEN?
- HOE KUNT U UW NIEREN GEZOND HOUDEN?


praat erover met uw huisarts

## Wat doen de nieren?

De nieren zijn de filter van ons lichaam. Zij verwerken afvalstoffen en overtollig water uit het bloed en maken er urine van. De nieren zijn essentieel om evenwichten in het bloed te bewaren (bv. de hoeveelheid mineralen in het bloed). Ze controleren ook de bloeddruk.

Daarnaast produceren de nieren erytropoëtine (EPO), wat belangrijk is om rode bloedcellen aan te maken. Ook vitamine D wordt in de nieren geactiveerd.

## Wat is het verschil tussen nierfalen en nierlijden?

Als de nieren tijdelijk of permanent slecht werken, kunnen sommige stoffen zich opstapelen in het bloed of kunnen er te weinig rode bloedcellen worden aangemaakt. Nieren zijn soms niet meer in staat het bloed goed te filteren, waardoor nuttige stoffen (bv. eiwitten) in de urine terechtkomen.

Als de nieren niet goed functioneren, spreekt men van nierlijden.

Als de nieren zo slecht functioneren dat er ernstige problemen optreden (bv. een ernstig tekort aan rode bloedcellen, een sterke stijging van bepaalde afvalstoffen in het bloed, ...), spreekt men van nierfalen.

## Waarom moeten uw nieren nagekeken worden?

Hebt u diabetes, een hoge bloeddruk, een hart- of bloedvataandoening of een familielid met ernstig nierlijden, dan hebt u een verhoogd risico op nierlijden.

Van een nieraandoening merkt u weinig. De klachten treden pas op als de nieren al zeer slecht werken.

Een routineonderzoek is nuttig om schade aan de nieren te voorkomen. Als de nieren minder goed werken, moet dikwijls ook de dosis van bepaalde medicatie worden aangepast.

PATIËNTENINFORMATIE

Nierlijden

© Domus Medica vzw, vereniging van huisartsen 2012

domus medica

## Hoe worden uw nieren nagekeken?

Om het functioneren van uw nieren te beoordelen wordt de filtratiecapaciteit van de nieren in het **bloed** bepaald. Deze filtratiecapaciteit wordt uitgedrukt als de Glomerulaire Filtratie Ratio (GFR). Dit getal vertelt ons hoe goed uw nieren filteren:

- GFR-waarde ≥100: normaal
- GFR-waarde <60: matige daling van de filtratiecapaciteit van de nieren
- GFR-waarde <30: ernstige daling van de filtratiecapaciteit van de nieren

Voor deze test moet u niet nuchter zijn of 's ochtends langskomen. Als u enkele uren voor deze test veel vlees hebt gegeten, kan dit de resultaten beïnvloeden.

Via een **urine**test wordt nagegaan of er eiwit in de urine zit. In normale urine zitten geen tot zeer weinig eiwitten. Dit eiwit kan erop wijzen dat de nierfiltering niet goed meer werkt.

## Kunnen uw nieren herstellen?

Nierlijden is het gevolg van een daling van de filtrerende capaciteiten van de nier. Deze kunnen beperkt tot zeer ernstig gedaald zijn.

Nierlijden kan tijdelijk zijn, maar vaak daalt de filtratiesnelheid geleidelijk. Hierbij is geen volledig herstel mogelijk, een stabilisatie van de toestand kan wel.

In de meeste gevallen is nierlijden dus voor de rest van uw leven. In dat geval spreekt men van chronisch nierlijden.

## Hoe kunt u uw nieren gezond houden?

- Algemene maatregelen zoals voldoende en regelmatig bewegen, een gezonde voeding en stoppen met roken zijn essentieel om verdere schade aan de nier te voorkomen.
- Zorg samen met uw huisarts dat uw bloeddruk onder controle is. Een goede bloeddruk voor personen met een nieraandoening blijft onder de 130/80 mmHg.
- Neem eventuele medicatie steeds zoals uw arts heeft meegedeeld. Bespreek ook met uw arts welke medicatie u mag nemen bij pijn of koorts. Een groot aantal pijnstillers zijn te vermijden indien uw nieren slechter werken.
- Meld aan uw apotheker dat uw nieren minder goed functioneren. Ook bij medicatie zonder voorschrift kan dit belangrijk zijn.
- Maak met uw arts afspraken over de frequentie van de bloedtests, urineonderzoeken en eventuele andere onderzoeken.
- Bij nierfalen is dialyse soms nodig, maar dat verschilt van patiënt tot patiënt. Uw huisarts kan hierover meer informatie verstrekken.

Deze informatie is bedoeld als ondersteuning van een raadpleging bij de huisarts en vervangt de raadpleging niet. De tekst gaat ervan uit dat de patiënt door de huisarts is gezien en dat de informatie is besproken. De adviezen gelden alleen voor mensen bij wie de diagnose is gesteld. Een gezondheidssituatie kan anders zijn dan in de tekst wordt beschreven.

praat erover met uw huisarts

**Bijlage 4: Patiëntenbrief**

Dr. De Groote Marie-Anne
Dr. Vandenberghe Stijn
Dr. Vandekerckhove Franke

Stationsstraat 95
9860 Scheldewindeke
Tel: 09 362 51 16

Beste,

Nierlijden verhoogt net zoals een hoge bloeddruk of een hoge cholesterol de kans op hart- en vaatziekten. Het risico op nierdialyse is bij patiënten met nierlijden ook verhoogd maar de kans dat u in dit vergevorderde stadium terechtkomt, is klein.

Daarom hebben wij besloten om vanaf 1 juli 2013 nierlijden op te sporen bij personen die behoren tot een bepaalde risicogroep. Deze risicogroep bestaat uit patiënten ouder dan 18 jaar die daarbij lijden aan één of meer van de volgende aandoeningen:

- suikerziekte
- hoge bloeddruk (actueel of onder behandeling)
- personen die ooit een hart- of bloedvataandoening doorgemaakt hebben
- iemand in de familie met nierlijden in een vergevorderd stadium of een nierziekte

U ontvangt deze brief omdat u volgens ons behoort tot deze risicogroep. U komt bijgevolg in aanmerking voor het opsporen van nierlijden. Dit gebeurt door het onderzoeken van een staal ochtendurine aangevuld met tenminste één beperkte bloedafname. Indien de bloedafname afwijkend is, zijn er nog twee bloedafnames nodig ter bevestiging.

De deelname aan de opsporing van nierlijden is geheel gratis en vrijwillig. U kan hier rustig over nadenken en indien u meer info wil of wenst deel te nemen, kan u zich tot één van ons wenden. Voor meer info in verband met nierlijden is er ook een folder beschikbaar.

Met vriendelijke groeten,

Dr. Marie-Anne De Groote
Dr. Stijn Vandenberghe
Dr. Franke Vandekerckhove

## Bijlage 5: Formulier voor schriftelijke toestemming:

**Titel van de studie**

Actieve opsporing van patiënten(groep) waarbij de nierfunctie een klinisch relevante interventie indiceert: van huisartsenrichtlijn naar praktijkrichtlijn.

**Doel van de studie**

Bekomen van een efficiënte praktijkrichtlijn voor de aanpak van patiënten met CNI. Dit door na te gaan in hoeverre de huisartsenrichtlijn 'chronische nierinsufficiëntie' van Domus Medica relevant is binnen onze praktijk en wat de best haalbare manier is om de richtlijn toe te passen in de praktijk.

**Beschrijving van de studie**

- zie bijgevoegde patiëntenbrief en folder
- Het praktijkverbeterende project zal uit twee delen bestaan. Enerzijds zal in de literatuur nagegaan worden wat er geweten is over het natuurlijke verloop van nierfunctiedaling bij de Europese bevolking en de invloed die we als arts kunnen hebben op dit verloop. Anderzijds zal het project het luik binnen de huidige richtlijn van Domus Medica in verband met actieve opsporing van CNI kritisch benaderen op grond van haalbaarheid en efficiëntie door ze toe te passen in de praktijk. Op basis van kennis uit de literatuur en ervaringen uit de praktijk zal betracht worden om tot een haalbare en efficiënte praktijkrichtlijn te komen.

**Wat wordt er verwacht van de deelnemer?**

Maximaal 3x binnen 90 dagen wordt de eGFR bepaald aan de hand van een bloedafname. Indien de eerste of tweede bloedafname goed is, volgt vanzelfsprekende geen tweede of derde. Bij niet-diabetici wordt ook de gecorrigeerde proteïnurie bepaald, bij diabetici de gecorrigeerde albuminurie aan de hand van een ochtendurinestaal. Dit alles gebeurt enkel indien dit in het verleden nog niet gebeurde. Verder zal afhankelijk van de resultaten het protocol van de huidige huisartsenrichtlijnen van Domus Medica gevolgd worden.

**Deelname en beëindiging**

De registratie van deelnemende patiënten zal van start gaan in juli 2013. De duur tot diagnose per patiënt bedraagt maximum 90 dagen. Deelname aan deze studie vindt plaats op vrijwillige basis en brengt voor u mogelijks geen onmiddellijk therapeutisch voordeel. Uw deelname in de studie kan helpen om in de toekomst patiënten en uzelf beter te kunnen helpen. U kan weigeren om deel te nemen en u kunt zich op elk ogenblik terugtrekken uit de studie zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op uw verdere relatie en/of behandeling met de onderzoeker of de behandelende arts. Als u deelneemt, wordt u gevraagd het toestemmingsformulier te tekenen.

**Risico's, verzekering en voordelen**

De deelname aan de studie brengt geen risico's met zich mee tenzij de ongemakken van een routine bloedafname. Mocht u toch enig nadeel/bijwerking ondervinden, zal u een gepaste behandeling krijgen. De waarschijnlijkheid dat u door deelname aan deze studie enige schade ondervindt, is extreem laag. Indien dit toch zou voorkomen, wat echter zeer zeldzaam is, werd er een verzekering afgesloten conform de Belgische wet van 7 mei 2004, die deze mogelijkheid dekt.

Indien we de diagnose nierlijden bij u stellen, zal het mogelijk zijn om u een optimale therapie aan te bieden.

**Kosten en vergoeding**

Deelname aan het onderzoek is gratis. Er is geen vergoeding voorzien.

**Vertrouwelijkheid**

In overeenstemming met de Belgische wet van 8 december 1992 en de Belgische wet van 22 augustus 2002, zal uw persoonlijke levenssfeer worden gerespecteerd en zal u toegang krijgen tot de verzamelde gegevens. Elk onjuist gegeven kan op uw verzoek verbeterd worden.

Vertegenwoordigers van de opdrachtgever, auditoren, de Commissie voor Medische Ethiek en de bevoegde overheden hebben rechtstreeks toegang tot uw medisch dossiers om de procedures van de studie en/of de gegevens te controleren, zonder de vertrouwelijkheid te schenden. Dit kan enkel binnen de grenzen die door de betreffende wetten zijn toegestaan. Door het toestemmingsformulier, na voorafgaande uitleg, te ondertekenen stemt u in met deze toegang. Als u akkoord gaat om aan deze studie deel te nemen, zullen uw persoonlijke en klinische gegevens tijdens deze studie worden verzameld en gecodeerd (hierbij kan men uw gegevens nog terug koppelen naar uw persoonlijk dossier). Verslagen waarin u wordt geïdentificeerd, zullen niet openlijk beschikbaar zijn. Als de resultaten van de studie worden gepubliceerd, zal uw identiteit vertrouwelijke informatie blijven.

**Contactpersoon**

Als u aanvullende informatie wenst over de studie of over uw rechten en plichten, kunt u in de loop van de studie op elk ogenblik contact opnemen met Dr. Franke Vandekerckhove (09 362 51 16).

## Toestemming

Ik, _____ heb bovenstaande informatie, de patiëntenbrief en de patiëntenfolder gelezen en er een kopij van gekregen. Ik stem in met de inhoud ervan en stem ook in deel te nemen aan de studie.

Ik heb een kopij gekregen van dit ondertekende en gedateerde formulier. Ik heb uitleg gekregen over de studie en over wat men van mij verwacht. Ik heb uitleg gekregen over de mogelijke risico's en voordelen van de studie. Men heeft me de gelegenheid en voldoende tijd gegeven om vragen te stellen over de studie, en ik heb op al mijn vragen een bevredigend antwoord gekregen,.

Men heeft mij ingelicht over het bestaan van een verzekeringspolis in geval er letsel zou ontstaan dat aan de studieprocedures is toe te schrijven.

Ik ben me ervan bewust dat deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan het UZ Gent en dat deze studie zal uitgevoerd worden volgens de richtlijnen voor de goede klinische praktijk (ICH/GCP) en de verklaring van Helsinki, opgesteld ter bescherming van mensen deelnemend aan experimenten. Deze goedkeuring was in geen geval de aanzet om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.

Ik mag me op elk ogenblik uit de studie terugtrekken zonder een reden voor deze beslissing op te geven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op mijn verdere relatie met de onderzoeker/arts.

Men heeft mij ingelicht dat zowel persoonlijke gegevens als gegevens aangaande mijn gezondheid worden verwerkt en bewaard gedurende minstens 30 jaar. Ik stem hiermee in en ben op de hoogte dat ik recht heb op toegang en verbetering van deze gegevens. Aangezien deze gegevens verwerkt worden in het kader van medisch-wetenschappelijke doeleinden, begrijp ik dat de toegang tot mijn gegevens kan uitgesteld worden tot na beëindiging van het onderzoek. Indien ik toegang wil tot mijn gegevens, zal ik mij richten tot de toeziende arts, die verantwoordelijk is voor de verwerking.

Ik begrijp dat auditors, vertegenwoordigers van de opdrachtgever, de Commissie voor Medische Ethiek of bevoegde overheden, mijn gegevens mogelijk willen inspecteren om de verzamelde informatie te controleren. Door dit document te ondertekenen, geef ik toestemming voor deze controle. Bovendien ben ik op de hoogte dat bepaalde gegevens doorgegeven worden aan de opdrachtgever. Ik geef hiervoor mijn toestemming, zelfs indien dit betekent dat mijn gegevens doorgegeven worden aan een land buiten de Europese Unie. Ten alle tijden zal mijn privacy gerespecteerd worden.

Ik ben bereid op vrijwillige basis deel te nemen aan deze studie.

Naam van de vrijwilliger: _____
Datum: _____
Handtekening:

Ik bevestig dat ik de aard, het doel, en de te voorziene effecten van de studie heb uitgelegd aan de bovenvermelde vrijwilliger. De vrijwilliger stemde toe om deel te nemen door zijn/haar persoonlijk gedateerde handtekening te plaatsen.

Naam + Handtekening van de persoon die voorafgaande uitleg heeft gegeven:

Datum: _____