

Multidisciplinaire richtlijn

Chronische nierschade

Geautoriseerd – 7 maart 2018

Initiatief

- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Internisten Vereniging

In samenwerking met

- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie
- Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten / Diëtisten Nierziekten Nederland
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
- Nierpatiënten Vereniging Nederland

Met ondersteuning van

- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Internisten Vereniging
- PROVA

Financiering

- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten

29 **Colofon**

30 RICHTLIJN

31 © [2018 NIV/NHG]

Nederlandse Internisten Vereniging
Mercatorlaan 1200
Postbus 20066
3502 LB Utrecht
030 282 3229
info@internisten.nl
www.internisten.nl

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
Mercatorlaan 1200
Postbus 3231
3502 LB Utrecht
Tel 030 282 3500
info@nhg.org
www.nhg.org

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45 Alle rechten voorbehouden.

46 De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbe-
47 stand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotoko-
48 pieën of enige andere manier indien het ten goede is van de patiëntenzorg en onderwijs op het gebied van
49 de geneeskunde. Voor het gebruik in overige gevallen dient voorafgaande toestemming gevraagd te worden
50 aan de Nederlandse Internisten Vereniging en het Nederlands Huisartsen Genootschap. Toestemming voor
51 gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres
52 en e-mailadres: zie boven.

53

54 Samenstelling werkgroep

- 55 • Mw. drs. Jacintha van Balen, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht, namens het Neder-
56 lands Huisartsen Genootschap – voorzitter
- 57 • Dhr. dr. Marc Hemmelder, internist-nefroloog, Nefrovisie, Utrecht, namens de Nederlandse Internisten
58 Vereniging en de Nederlandse Federatie voor Nefrologie – voorzitter
- 59 • Mw. drs. Mariska Tuut, epidemioloog, PROVA, Varsseveld – secretaris
- 60 • Dhr. Peter van Cuijk, Apeldoorn, ervaringsdeskundige, namens de Nierpatiënten Vereniging Nederland
- 61 • Dhr. prof. dr. Ron Gansevoort, internist-nefroloog, UMC Groningen, namens de Nederlandse Internisten
62 Vereniging en de Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- 63 • Dhr. dr. Wim de Grauw, huisarts te Berghem, Radboudumc, Nijmegen, namens het Nederlands Huisart-
64 sen Genootschap
- 65 • Mw. Inez Jans, diëtist, Ziekenhuis Gelderse Vallei, Ede, namens Nederlandse Vereniging van Diëtisten en
66 Diëtisten Nierziekten Nederland
- 67 • Mw. dr. Birgit Koch, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Erasmus MC, Rotterdam, namens de Ne-
68 derlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- 69 • Mw. drs. Karen de Leest, apotheker, Apotheek de Roerdomp, Nieuwegein, namens de Koninklijke Neder-
70 landse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie
- 71 • Mw. drs. Karen Prantl, Bussum, coördinator kwaliteit & onderzoek, Nierpatiënten Vereniging Nederland,
72 namens de Nierpatiënten Vereniging Nederland
- 73 • Dhr. dr. Paul Schenk, laboratoriumsPECIALIST klinische chemie / klinisch chemicus, LUMC, Leiden, namens
74 de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
- 75 • Mw. dr. Nynke Scherpbier, huisarts, Radboudumc, Nijmegen, namens het Nederlands Huisartsen Genoot-
76 schap
- 77 • Mw. drs. Judith Tjin-A-Ton, huisarts, Amstelveen, namens het Nederlands Huisartsen Genootschap
- 78 • Mw. dr. Neelke van der Weerd, internist-nefroloog, AMC, Amsterdam, namens de Nederlandse Internis-
79 ten Vereniging en de Nederlandse Federatie voor Nefrologie

80

81 Samenvatting

82 DIAGNOSTIEK EN STADIËRING

83 Diagnose chronische nierschade

84 Het wordt aanbevolen de diagnose chronische nierschade te stellen bij patiënten met afwijkingen in de nier-
85 structuur of nierfunctie, die gedurende meer dan 3 maanden aanwezig zijn.

86 Hiervoor worden de volgende criteria aangehouden:

Verlaagde nierfunctie en/of	eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²
Eén of meer markers van nierschade	• Verhoogde albuminurie (ACR ≥ 3 mg/mmol; AER ≥ 30 mg/24 uur) • Urinesedimentsafwijkingen zoals dysmorphe erythrocyten en/of celcilinders • Elektrolyten- en andere afwijkingen (zoals zuur-base stoornissen) ten gevolge van tubulaire afwijkingen • Afwijkingen ontdekt bij nierbiopsie (histologie) • Structurele afwijkingen ontdekt bij beeldvorming van de nieren

87 ACR: albumine/creatinine ratio; AER: albumin excretion rate, albumine excretie snelheid te meten door albumineuitscheiding in 24-
88 uurs urine te bepalen; eGFR: geschatte (estimated) GFR; GFR: glomerular filtration rate, glomerulaire filtratiesnelheid

89 De diagnose chronische nierschade wordt gesteld door een arts.

90 Bepaling nierfunctie en albuminurie

91 Voor classificatie van albuminurie wordt een indeling in normaal (A1), matig verhoogd (A2) en ernstig ver-
92 hoogd (A3) aanbevolen (in plaats van normo-albuminurie, micro-albuminurie en macro-albuminurie) volgens
93 de parameters in tabel 1:

94 **Tabel 1. Classificatie van albuminurie**

	Ochtendurine albumine/creatinine ratio (mg/mmol)	Ochtendurine albumine (mg/l)	24-uurs urine albumine (mg/24 uur)
Normaal (A1)	< 3	< 20	< 30
Matig verhoogd (A2)	3-30	20-200	30-300
Ernstig verhoogd (A3)	> 30	> 200	> 300

95 Voor nierfunctiebepaling wordt schatting middels de CKD-EPI formule aanbevolen, waarbij creatinine selec-
96 tief wordt bepaald. Het gebruik van de Jaffe methode wordt afgeraden.

97 Een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wordt voor patiënten van alle leeftijden beschouwd als afwijkend. Bij patiën-
98 ten met een eerder bekende nierfunctie dient een gevonden afwijkende nierfunctie na 3 maanden bevestigd
99 te worden. Bij een persisterend afwijkende nierfunctie is er sprake van chronische nierschade. Bij patiënten
100 bij wie nooit eerder een nierfunctiebepaling werd gedaan, of bij wie de waarde duidelijk afwijkt van eerder
101 laboratoriumonderzoek, wordt een herhalingstest binnen één week aanbevolen om acute nierschade tijdig
102 op te sporen.

103 Bij patiënten met een geschatte eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m² zonder andere tekenen van chroni-
104 sche nierschade of risicofactoren voor chronische nierschade, kan aanvullende diagnostiek naar de nierfunc-
105 tie overwogen worden. Een schatting van de nierfunctie op basis van cystatine C (of creatinine én cystatine
106 C) heeft hierbij de voorkeur, indien dit beschikbaar is. Alternatieven zijn bepaling van de creatinineklaring in
107 24-uurs urine of consultatie van een nefroloog.

Op basis van de lage analytische en biologische variabiliteit is de serum of plasma creatinine test geschikt om minimale veranderingen te detecteren. Een betekenisvol oftewel 'kritisch' verschil wordt met 95% zekerheid gedetecteerd als de twee opeenvolgende creatinine metingen minimaal 15% verschillen.

Er is sprake van progressie van nierfunctieverlies bij:

- een geconfirmeerde daling van de eGFR van 25% ten opzichte van de eerste meting in de afgelopen vijf jaar, in combinatie met een verslechtering in stadium van nierschade, of
- daling van de eGFR van ten minste 5 ml/min/1,73 m²/jaar, vastgesteld met ten minste 3 metingen in één jaar.

Bij progressie van nierschade dient onderzocht te worden of extrinsieke factoren (bijvoorbeeld medicatie of dehydratie) hiervan de oorzaak kunnen zijn.

Stadiëring chronische nierschade

Voor het stadiëren van chronische nierschade en het bepalen van het risico op cardiovasculaire schade, progressie van nierschade en mortaliteit wordt aanbevolen de onderstaande tabel (tabel 2) te gebruiken.

De kleurcodering in deze tabel is gebaseerd op het relatieve risico op overlijden, cardiovasculaire eindpunten, het optreden van acute nierschade en eindstadium nierfalen. De percentages in de legenda bij de kleurcoderingen geven de prevalentie in de algemene bevolking weer (zoals gevonden in het PREVEND onderzoek).

Tabel 2. Stadiëring van chronische nierschade op basis van eGFR en albumine/creatinine ratio en daaraan gekoppelde risicoschatting

Nierfunctie (eGFR in ml/min/ 1,73 m ²)			Albuminurie stadia (albumine/creatinine ratio in mg/mmol)		
			A1	A2	A3
			Normaal	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
Stadium	Beschrijving		< 3	3-30	> 30
G1	Normaal of hoog	≥ 90			
G2	Mild afgenomen	60-89			
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59			
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44			
G4	Ernstig afgenomen	15-29			
G5	Nierfalen	< 15			

Legenda	Risicoschatting	Prevalentie in de algemene bevolking
	Geen chronische nierschade	88%
	Mild verhoogd risico	9,2%
	Matig verhoogd risico	2,0%
	Sterk verhoogd risico	< 1%

126

BELEID EN BEHANDELING

Patiënteducatie

Voorlichting aan patiënten over chronische nierschade en medicatiegebruik

Patiënten dienen ten minste geïnformeerd te worden over:

- medicatie (nieuwe medicatie en medicijnen die nierschade veroorzaken met speciale aandacht voor medicijnen die vrij verkrijgbaar zijn (zoals NSAID's), en wanneer dosisaanpassing nodig is (bijvoorbeeld bij vermindering van de nierfunctie en dreigende dehydratie).
- wettelijke verplichting van doorgeven van de nierfunctie door de arts aan de apotheker, het feit dat de patiënt daar toestemming voor moet geven, en de rol die de patiënt zelf heeft om ervoor te zorgen dat zijn zorgverleners op de hoogte zijn van de nierfunctie van de patiënt.

137 **Zelfmanagement**

138 De werkgroep adviseert bij patiënten met chronische nierschade gebruik te maken van de Zorgmodule Zelf-
139 management voor ondersteuning van de patiënt bij zelfmanagement om het optreden van hart- en vaatziek-
140 ten en progressief nierfunctieverlies te voorkomen.

141 Pas gedeelde besluitvorming toe wanneer een besluit moet worden genomen over het toepassen van zelf-
142 management bij patiënten met chronische nierschade. Gebruik hiervoor bijvoorbeeld het drie fasen model
143 van Elwyn of 3 goede vragen om tot een gezamenlijk besluit van zorgverlener(s) met de patiënt te komen.

144 Wanneer het besluit is genomen tot bijvoorbeeld het aanpassen van de leefstijl, hanteer dan de 5 A's om de
145 patiënt met chronische nierschade te ondersteunen bij het uitvoeren van die aanpassingen of verwijs even-
146 tueel door naar andere professionele hulpverleners.

147 Daarnaast kunnen afspraken worden gemaakt over het beleid bij dreigende dehydratie. Arts en patiënt kun-
148 nen afspreken dat de patiënt zelfstandig tijdelijk medicatie vermindert of stopt in geval van braken en/of di-
149 arree.

150 Daarnaast kunnen afspraken gemaakt worden over zelfzorgmiddelen (bijv. pijnstilling).

151 Wees er alert op dat patiënten met een eGFR lager dan 45 ml/min/1,73 m² vaak al fysieke, sociale, maat-
152 schappelijke en psychologische klachten ervaren.

153 **Leefstijl en dieet**

154 Patiënten met chronische nierschade moeten worden gestimuleerd om:

- 155 • een gezond lichaamsgewicht na te streven (d.w.z. BMI 18,5-24,9 kg/m²);
- 156 • lichamelijke inspanning te leveren in overeenstemming met de adviezen vanuit de Norm Gezond Bewe-
157 gen;
- 158 • roken te stoppen;
- 159 • zoutinname te beperken tot maximaal 6 gram (keukenzout (natriumchloride)) per dag.

160 Voor voedingsadviezen wordt verwezen naar de Richtlijnen Goede Voeding van de Gezondheidsraad [Ge-
161 zondheidsraad, 2015].

162 Een verminderde nierfunctie vormt geen contra-indicatie voor het uitvoeren van bariatrische chirurgie. Voor
163 indicaties voor bariatrische chirurgie wordt verwezen naar de richtlijn morbide obesitas ([http://richtlijnenda-
164 tabase.nl/richtlijn/morbide_obesitas/indicatiestelling_van_morbide_obesitas.html](http://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/morbide_obesitas/indicatiestelling_van_morbide_obesitas.html)). Er is geen extra meer-
165 waarde aangetoond bij patiënten met chronische nierschade, maar ook geen extra risico.

166 **Eiwitbeperking**

167 Eiwitbeperking van 0,8g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag wordt niet aanbevolen voor patiënten met chro-
168 nische nierschade en een eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

169 Eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag wordt, conform eerdere richtlijnen, wel aanbe-
170 volen voor patiënten met chronische nierschade en eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

171 **Weging chronische nierschade als cardiovasculaire risicofactor**

172 Het cardiovasculair risico van patiënten met chronische nierschade is verhoogd, vergelijkbaar met patiënten
173 met diabetes mellitus, en dient als zodanig gekwantificeerd te worden:

- 174 • Chronische nierschade categorie rood en oranje in de CNS stadiërings- en risicotabel: Deze categorie pati-
175 ënten moet worden beschouwd als hebbende een **(zeer) hoog cardiovasculair risico**. Leefstijladviezen
176 worden aanbevolen. Daarnaast wordt bij deze patiënten medicamenteuze behandeling aanbevolen con-
177 form de adviezen in de richtlijnen cardiovasculair risicomanagement om zo het cardiovasculair risico te
178 verlagen.
- 179 • Chronische nierschade categorie geel in CNS stadiërings- en risicotabel: Deze categorie patiënten moet
180 worden beschouwd als hebbende een **matig verhoogd cardiovasculair risico**. Leefstijladviezen worden

aanbevolen. Bij de schatting van het cardiovasculaire risico dient bij deze patiënten gecorrigeerd te worden voor de aanwezigheid van chronische nierschade. De wijze waarop gecorrigeerd dient te worden, wordt uitgewerkt in de nieuwe CVRM-richtlijnen.

Deze aanbeveling wordt geactualiseerd bij verschijnen van de nieuwe richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement.

Medicamenteuze behandeling van cardiovasculaire en renale risicofactoren

Hypertensie

Streefwaarde bloeddruk

- De werkgroep gaat uit van de in de spreekkamer gemeten bloeddruk.
- Behandel patiënten met chronische nierschade bij een bloeddruk > 130/80 mmHg met leefstijladvies en, afhankelijk van hun CNS risicoklasse en hun geschatte cardiovasculaire risico (waarbij CNS extra meetelt), met bloeddrukverlagende therapie. De streefwaarde is daarbij ≤ 130/80 mmHg.
- Individualiseren van de streefwaarden voor de bloeddruk wordt aanbevolen in samenspraak met de patiënt, met name op basis van leeftijd, aard van de nierziekte en comorbiditeit. Zo kan bijvoorbeeld voor patiënten met een levensverwachting < 10 jaar en voor patiënten met een laag cardiovasculair risico een minder strikt beleid en voor jonge patiënten met ernstig verhoogde albuminurie of een specifieke nierziekte juist een strikter beleid worden nagestreefd.
- Wees alert op houdingsafhankelijke duizeligheid en pas zo nodig het beleid aan.

De keuze van het bloeddrukverlagende middel

- Behandeling met een ACE-remmer of ARB wordt aanbevolen in geval van matig of ernstig verhoogde albuminurie (ACR ≥ 3 mg/mmol).
- Bij het starten van een ACE-remmer of ARB bij patiënten met eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wordt na 1 - 2 weken controle van het serum kalium en de eGFR aanbevolen. Een daling van de eGFR van maximaal 20% wordt geaccepteerd.
- Voor de voorkeursmedicatie bij andere comorbide aandoeningen of condities wordt aanbevolen de multidisciplinaire richtlijn CVRM en NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement te volgen.

Diabetes mellitus bij chronische nierschade

Bij patiënten met diabetes mellitus:

- Streef een hemoglobine A1c (HbA1c) waarde van ≤ 53 mmol/mol na om progressie van de microvasculaire complicaties van diabetes, zoals diabetische nierschade, te voorkomen dan wel af te remmen, behalve bij patiënten met een hoog risico op hypoglycemie, andere comorbiditeit of een beperkte levensverwachting.
- Bij patiënten ouder dan 70 jaar, die meer behandeling ontvangen dan uitsluitend leefstijladviezen of metformine monotherapie, is de HbA1c streefwaarde ≤ 58 mmol/mol in geval van een diabetesduur < 10 jaar. In geval van een diabetesduur ≥ 10 jaar geldt ≤ 64 mmol/mol als streefwaarde.

Dislipidemie

Bij volwassenen met chronische nierschade wordt aangeraden eenmalig een lipidenprofiel (totaal cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceriden) te bepalen.

Bij patiënten met chronische nierschade is routinematig meten van het lipidenprofiel tijdens medicamenteuze behandeling niet noodzakelijk.

Patiënten met chronische nierschade en matig of sterk verhoogd risico (oranje en rode risico categorieën) hebben een (zeer) hoog cardiovasculair risico. Behandeling met een statine of combinatie statine/ezetimibe ter preventie van cardiovasculaire ziekte wordt aanbevolen.

Bij patiënten met chronische nierschade en mild verhoogd risico (gele risico categorie) wordt behandeling met een statine overwogen afhankelijk van de schatting van het cardiovasculair risico, waarbij chronische nierschade als additionele risicofactor moet worden meegenomen.

227 Bij patiënten met chronische nierschade en eGFR < 30 ml/min/m² met een BMI lager dan 28 kg/m² en/of een
228 totaal cholesterol lager dan 5,5 mmol/l, kan overwogen worden af te zien van medicamenteuze behandeling
229 met een statine.

230 **Secundaire preventie hart- en vaatziekten met trombocytenaggregatieremmers**

231 Behandel patiënten met chronische nierschade met hart- en vaatziekten in het kader van secundaire preven-
232 tie met plaatjesaggregatieremmers volgens de geldende richtlijnen voor hart- en vaatziekten.

233 Voor antistolling in de acute fase na een cardiovasculair event wordt verwezen naar de desbetreffende richt-
234 lijnen.

235 **Vaccinatie**

236 Pneumococcenvaccinatie wordt niet routinematig aanbevolen.

237 De Gezondheidsraad adviseert influenzavaccinatie voor patiënten met chronische nierschade (nierfalen),
238 analoog aan patiënten met diabetes mellitus en COPD. Hierbij is het nut het grootst bij patiënten met chroni-
239 sche nierschade en een matig of sterk verhoogd risico op mortaliteit en morbiditeit (rood en oranje in de sta-
240 diëringstabel; eGFR < 45 ml/min/1,73 m² en eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in combinatie met matig verhoogde
241 albuminurie).

242 **Voorkomen additionele nierschade**

243 **Aanpassing medicatie op grond van nierfunctie**

244 Omtrent het al dan niet aanpassen van RAAS-blokkade of diuretica bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² gelden
245 de volgende adviezen:

- 246 • In algemene zin wordt aangeraden de dosering van de medicatie aan te passen volgens de adviezen in de
247 G-Standaard.
- 248 • Het staken van RAAS-blokkade of diuretica bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² wordt niet routinematig
249 aanbevolen.
 - 250 ○ Wat betreft het staken van RAAS-blokkade: Dit kan in specifieke gevallen leiden tot toename in al-
251 buminurie en versnelling van de nierfunctie achteruitgang en daardoor tot eerdere start van nier-
252 functievervangende behandeling.
 - 253 ○ Wat betreft diuretica: bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² is soms zelfs een hogere dosis diuretica ge-
254 ïndiceerd om vochtretentie te voorkomen. Hierbij bestaat er in algemene zin een voorkeur voor ge-
255 bruik van lisdiuretica.

256 Bij een snelle afname van eGFR of aanwijzingen voor dehydratie kunnen RAAS-blokkade gehalveerd en diu-
257 retica gestaakt worden onder controle van eGFR en met aandacht voor de hydratietoestand. Bij dreigende
258 dehydratie bij patiënten met hartfalen wordt aanbevolen de dosering van diuretica te halveren (en niet te
259 staken).

260 **Bepaling van de nierfunctie bij ouderen bij wie geen actuele nierfunctie bekend is**

261 De nierfunctie wordt bepaald:

- 262 • bij patiënten ouder dan 70 jaar bij wie de nierfunctie onbekend is of langer dan 1 jaar geleden bepaald is,
263 én:
 - 264 ○ medicatie wordt voorgeschreven die bij een verminderde nierfunctie gecontra-indiceerd is of aan-
265 passing behoeft, óf
 - 266 ○ medicatie wordt voorgeschreven waarvan bekend is dat die achteruitgang van de nierfunctie kan
267 veroorzaken.

268 In de meeste situaties kan hierbij de nierfunctie zonder spoed bepaald worden.

269

270 **Polyfarmacie**

271 Bij alle patiënten die vijf of meer geneesmiddelen (ATC-3-niveau) chronisch gebruiken en een eGFR < 50
272 ml/min/1,73 m² hebben wordt jaarlijkse medicatiebeoordeling aanbevolen.

273 **Nierfunctievervangende behandeling op hogere leeftijd**

274 De werkgroep verwijst naar de richtlijn 'Nierfunctievervangende behandeling: wel of niet?'.
275

276 Samenwerking tussen eerste en tweede lijn, met laagdrempelig overleg in geval van twijfel, wordt aanbevo-
277 len voor goede besluitvorming, samen met de patiënt, rondom het al dan niet starten van nierfunctievervan-
gende behandeling.

278 **SAMENWERKING**

279 **Indicaties voor verwijzing bij chronische nierschade met *mild tot matig verhoogd risico* (geel en oranje in**
280 **de stadiëringstabel)**

281 Voor patiënten met chronische nierschade wordt verwijzing naar een internist-nefroloog geadviseerd in de
282 volgende gevallen:

- 283 • vermoeden van acute nierschade;
- 284 • een persisterende ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol, of AER > 300 mg/24 uur; A3);
- 285 • de aanwezigheid van ≥40% dysmorphe erythrocyten (bij ten minste 20 erythrocyten/μl) en/of de aanwezig-
286 heid van erythrocyten celcilinders in het urinesediment.
- 287 • vermoeden op of een bekende onderliggende nierziekte (een bekende auto-immuunziekte, recidiverende
288 pyelonefritis, anti-refluxoperaties, nefrectomie);
- 289 • vermoeden van een erfelijke nierziekte, of een erfelijke nierziekte in de familie (bijvoorbeeld cystenie-
290 ren).
- 291 • snelle progressie van chronische nierschade:
 - 292 • daling van de eGFR van 25% ten opzichte van de eerste meting in de afgelopen vijf jaar, in combinatie
 - 293 met een verslechtering in stadium van nierschade (zie stadiëringstabel), of
 - 294 • daling van de eGFR van ten minste 5 ml/min/1,73 m²/jaar, vastgesteld met ten minste 3 metingen.

295 Voor patiënten met chronische nierschade wordt consultatie van een internist-nefroloog geadviseerd bij
296 twijfel of verwijzing zinvol is en adviezen over de behandeling bij patiënten die in de eerste lijn behandeld
297 willen worden ondanks een verwijsindicatie. Dit kan onder andere vragen betreffen over de progressie van
298 de nierschade, therapieresistente hypertensie en afwijkende laboratoriumuitslagen wijzend op metabole
299 complicaties.

300

301 **Indicaties voor verwijzing bij chronische nierschade met sterk verhoogd risico (rood in de stadiëringstabel)**

302 Het wordt aanbevolen patiënten met een sterk verhoogd risico te verwijzen naar de internist-nefroloog, ten-
303 zij er redenen zijn om dit niet te doen (bijvoorbeeld als de patiënt na adequate voorlichting kiest voor behan-
304 deling in de eerste lijn).

305 Tijdige verwijzing van patiënten met progressieve nierschade, waarbij noodzaak tot start nierfunctievervan-
306 gende behandeling binnen één tot twee jaar te verwachten is, wordt aanbevolen om deze patiënten multi-
307 disciplinair voor te bereiden op nierfunctievervangende behandeling middels een gestructureerd pro-
308 gramma.

309 Conservatieve behandeling is aangewezen voor patiënten die ervoor kiezen af te zien van nierfunctievervan-
310 gende behandeling (zie ook de richtlijnen 'Nierfunctievervangende behandeling: wel of niet?' en 'Palliatieve
311 zorg bij eindstadium nierfalen').

Indien een patiënt en/of het medisch team *niet* kiest voor nierfunctievervangende behandeling moet deze patiënt, indien door hem/haar gewenst, multidisciplinair ondersteund worden in eerste en/of tweede lijn, met aandacht voor medische, psychologische en sociaal-culturele aspecten.

Terugverwijzen

De internist-nefroloog kan de patiënt, bijvoorbeeld na afronding van specialistische diagnostiek of optimalisatie van medicatie bij een stabiele patiënt, terugverwijzen naar de eerste lijn. Hij geeft daarbij aan de huisarts aan welke controles zijn geïndiceerd en bij welke ontwikkelingen hij de patiënt terug wil zien.

Niet verwijzen ondanks indicatie

Er kan in overleg met de patiënt van verwijzing/consultatie worden afgezien indien er sprake is van een beperkte levensverwachting, bijvoorbeeld vanwege hoge leeftijd en/of ernstige comorbiditeit, of indien een patiënt dit niet wil.

Indien de huisarts de patiënt met een verwijsindicatie niet verwijst, dient de huisarts bedacht te zijn op eventuele metabole complicaties, anemie en/of ondervoeding bij sterk verminderde nierfunctie. Diagnostiek en behandeling daarvan kan eventueel plaatsvinden met behulp van consultatie van een internist-nefroloog.

Een verslechtering van de situatie van de patiënt kan in een latere fase aanleiding zijn de patiënt alsnog te verwijzen of de internist-nefroloog te consulteren.

Controlefrequentie

Aanbevolen controlefrequentie (per jaar) op basis van eGFR en albumine/creatinine ratio

Nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73 m ²)			Albuminurie stadia (albumine/creatinine ratio in mg/mmol)		
			A1	A2	A3
			Normaal	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
Stadium	Beschrijving		< 3	3-30	> 30
G1	Normaal of hoog	≥ 90	1*	1	2
G2	Mild afgenomen	60-89	1*	1	2
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59	1	2	3 [†]
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44	2	3 [†]	3 [†]
G4	Ernstig afgenomen	15-29	3 [†]	3 [†]	4+
G5	Nierfalen	< 15	4+	4+	4+

* indien er sprake is van CNS

[†] het is aan te bevelen in de eerste lijn controlemomenten met de reguliere controles voor DM of CVRM samen te laten vallen

Teleconsultatie

De werkgroep is van mening dat laagdrempelig gestructureerd contact tussen eerste en tweede lijn moet plaatsvinden om het beleid bij chronische nierschade te optimaliseren voor patiënten waarbij het niet opportuun wordt geacht hen te verwijzen voor specialistische zorg, en om onterechte verwijzingen te voorkomen.

Dergelijk overleg kan plaatsvinden. Hierbij wordt geadviseerd dat de gegevens uit het dossier gezamenlijk worden beoordeeld en afspraken worden vastgelegd, zoals bijvoorbeeld mogelijk is in de vorm van teleconsultatie.

Voordat teleconsultatie wordt uitgevoerd, is toestemming van de patiënt vereist, mede gezien de potentiële belasting van het eigen risico.

Samenwerking met laboratoriumspecialisten klinische chemie

- Gebruik selectieve bepalingsmethode voor creatininemeting in serum.
- Gebruik CKD-EPI formule voor het schatten van de GFR.
- Gebruik ACR in ochtendurine voor meten van albuminurie.

347 Laat urinesediment op dysmorphe erythrocyten of celcilinders bepalen na correcte afname.

348 **Point-of-care creatinine bepaling**

349 Vanwege de beperkte diagnostische accuratesse wordt point-of-care creatinine bepaling, met als doel afwijkende nierfuncties op te sporen waarbij de medicatie moet worden aangepast, niet aanbevolen.

351 Indien in uitzonderingssituaties toch gebruik wordt gemaakt van point-of-care creatinine bepaling, dient zo snel mogelijk confirmatie van de nierfunctie via de voorschrijver op de gebruikelijke wijze plaats te vinden.

353 **Samenwerking met de diëtist**

354 De werkgroep adviseert om de Zorgmodule Voeding te volgen bij het verwijzen naar een diëtist voor interventies in de voeding bij patiënten met chronische nierschade.

356 **Samenwerking met apothekers**

357 Een bekende verminderde nierfunctie ($< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) moet door de voorschrijver worden doorgegeven aan de apotheker. Hiervoor is toestemming van de patiënt vereist. Het is aan te bevelen de patiënt reeds om instemming hiervoor te vragen op het moment dat de nierfunctie bepaald wordt.

360 Voor communicatie van de nierfunctie door de voorschrijver naar de apotheker is er bij voorkeur een koppeling tussen het informatiesysteem van de voorschrijvend arts en de apotheker. Indien dat niet geldt, wordt de volgende handelswijze aanbevolen:

- 363 • De voorschrijver geeft op het recept de eGFR door zoals deze verschaft wordt door het laboratorium.
- 364 • Als de voorschrijver of de apotheker oordeelt dat de eGFR geen correcte nierfunctie voor de betreffende patiënt weerspiegelt, dan kan de voorschrijver of apotheker (in overleg met de voorschrijver) een correctie toepassen of een andere manier van nierfunctieschatting gebruiken (bijvoorbeeld schatting van de nierfunctie op basis van cystatine C of 24-uurs creatinineklaring). De voorschrijver vermeldt dan op het recept dat deze waarde afwijkt van de door het laboratorium gegeven eGFR waarde.

369 Huisarts en apotheker hanteren de adviezen van de KNMP-werkgroep Verminderde nierfunctie zoals vastgelegd in de G-Standaard en in HIS en AIS. Er kan ook gebruik worden gemaakt van het Farmacotherapeutisch Kompas.

372 De voorschrijver bepaalt de nierfunctie bij patiënten ouder dan 70 jaar bij wie de nierfunctie onbekend is of langer dan 1 jaar geleden bepaald is, en bij wie hij medicatie voorschrijft waarbij de nierfunctie van belang kan zijn.

375 De apotheker overlegt bij patiënten ouder dan 70 jaar in risicovolle situaties met de voorschrijver bij patiënten bij wie de nierfunctie bij de apotheker niet bekend is of langer dan 1 jaar geleden bepaald is.

377 Voorschrijvers en apothekers maken (op lokaal niveau) samenwerkingsafspraken hoe dit in de praktijk praktisch in te richten.

379

380	Inhoud	
381	Samenstelling werkgroep	3
382	Samenvatting.....	4
383	Hoofdstuk 1. Inleiding en verantwoording.....	13
384	Hoofdstuk 2. Diagnostiek en stadiëring	18
385	Diagnose chronische nierschade	18
386	Bepaling van nierfunctie en albuminurie	19
387	Stadiëring chronische nierschade.....	23
388	Hoofdstuk 3. Beleid en behandeling	25
389	Patiënteducatie	25
390	Voorlichting aan patiënten over chronische nierschade en medicatiegebruik.....	25
391	Zelfmanagement.....	26
392	Leefstijl en dieet	28
393	Eiwitbeperking.....	34
394	Weging chronische nierschade als cardiovasculaire risicofactor	38
395	Medicamenteuze behandeling van cardiovasculaire en renale risicofactoren.....	45
396	Hypertensie	45
397	Diabetes mellitus bij chronische nierschade	52
398	Dislipidemie	54
399	Secundaire preventie hart- en vaatziekten met trombocytenaggregatieremmers	59
400	Vaccinatie	63
401	Voorkomen additionele nierschade	67
402	Aanpassing medicatie op grond van nierfunctie	67
403	Bepaling van de nierfunctie bij ouderen bij wie geen actuele nierfunctie bekend is	68
404	Polyfarmacie.....	70
405	Nierfunctievervangende behandeling op hogere leeftijd	71
406	Hoofdstuk 4. Samenwerking	72
407	Samenwerking 1 ^e en 2 ^e lijn en verwijzindicaties	72
408	Teleconsultatie	79
409	Samenwerking met laboratoriumspecialisten klinische chemie.....	81
410	Point-of-care creatinine bepaling.....	84
411	Samenwerking met de diëtist.....	87
412	Samenwerking met apothekers.....	89
413	Bijlage 1. Belangenverklaringen	91
414	Bijlage 2. Literatuursearches	95
415	Bijlage 3. GRADE Profiles	104
416	Bijlage 4. Advies ten aanzien van implementatie van de richtlijnen voor chronische nierschade	106
417	Bijlage 5. Indicatoren bij multidisciplinaire richtlijn en NHG Standaard Chronische nierschade.....	109
418		

Hoofdstuk 1. Inleiding en verantwoording

AANLEIDING

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) hebben het initiatief genomen bestaande richtlijnen op het gebied van chronische nierschade (verder te noemen CNS) te herzien. Het gaat om herziening van de Landelijke Transmurale Afspraak Chronische Nierschade (NHG/NIV/Nederlandse Federatie voor Nefrologie (NFN)), die dateert uit 2009, en de richtlijn Chronische Nierschade (NIV/NFN), eveneens uit 2009 (in concept herzien in 2015 door de NFN). Aanleiding voor het gezamenlijk oppakken van de herziening van deze richtlijnen, is de wens tot nadere afstemming van het aanbevolen beleid tussen eerste en tweede lijn.

DEFINITIE EN DOELSTELLING VAN DE RICHTLIJN

Het doel van deze richtlijn is de kwaliteit van zorg en patiëntveiligheid van patiënten met CNS te waarborgen en waar mogelijk te verbeteren. In deze richtlijn zijn aanbevelingen geformuleerd die professionals in de zorg hiertoe handvaten geven. Daarbij is het doel bovendien de zorg in de eerste en tweede lijn zoveel mogelijk op elkaar af te stemmen en daarbij uitdrukkelijk het patiëntenperspectief een plaats te geven.

AFBAKENING

Deze richtlijn geeft aanbevelingen voor diagnostiek en beleid bij volwassen patiënten met CNS. Buiten het bestek van deze richtlijn vallen kinderen (< 18 jaar), specifieke nierziekten (zoals SLE-nefritis, erfelijke cystenieren en het syndroom van Alport) en acute nierschade. Patiënten met eindstadium nierfalen en patiënten met een niertransplantaat vallen eveneens buiten het bestek van deze richtlijn.

Tegelijkertijd met de ontwikkeling van deze multidisciplinaire richtlijn Chronische Nierschade, zijn de NHG-Standaard Chronische Nierschade en aanvullende NIV-modules Chronische Nierschade ontwikkeld. Deze richtlijnen zijn inhoudelijk op elkaar afgestemd en bevatten identieke aanbevelingen en transmurale afspraken. Specifieke adviezen voor de huisartsenpraktijk zijn opgenomen in de NHG-Standaard. Specifieke adviezen voor de tweede lijn zijn opgenomen in de NIV-modules. Deze multidisciplinaire richtlijn chronische nierschade bevat aanbevelingen die zowel voor de eerste als de tweede lijn relevant zijn. De LTA Chronische Nierschade (2009) komt bij autorisatie van deze richtlijnen te vervallen.

Deze multidisciplinaire richtlijn Chronische Nierschade sluit aan op andere richtlijnen op het gebied van chronisch nierfalen (Richtlijn nierfunctievervangende behandeling: wel of niet?, en Richtlijn palliatieve zorg bij nierfalen) en op aanpalende richtlijnen zoals de multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement, de multidisciplinaire richtlijn Hartfalen en de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2.

DOELGROEP

De doelgroep van deze richtlijn zijn professionals die zich bezig houden met de zorg voor patiënten met CNS. Hieronder worden in ieder geval verstaan: huisartsen, internisten, internist-nefrologen, apothekers, laboratoriumspecialisten klinische chemie en diëtisten. Ook andere professionals, zoals andere medisch specialisten, verpleegkundigen en maatschappelijk werkenden, kunnen hun voordeel doen met deze richtlijn.

WERKWIJZE

Samenstelling werkgroep

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn is een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, onder voorzitterschap van dhr. dr. Marc Hemmelder, internist-nefroloog, en mw. drs. Jacintha van Balen, huisarts. In de werkgroep hebben gemandateerde vertegenwoordigers van de volgende beroepsverenigingen zitting:

- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering der Pharmacie
- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Internisten Vereniging / Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten / Diëtisten Nierziekten Nederland
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde

Om het patiëntenperspectief in de werkgroep te waarborgen, hadden twee vertegenwoordigers van de Nierpatiënten Vereniging Nederland zitting in de werkgroep. De werkgroep werd procedureel en methodologisch ondersteund door PROVA. Logistieke ondersteuning is gegeven door de Nederlandse Internisten Vereniging en het Nederlands Huisartsen Genootschap. Het secretariaat is gevoerd door het Nederlands Huisartsen Genootschap. De ontwikkeling van deze richtlijn is gefinancierd vanuit een projectbudget door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten en het Nederlands Huisartsen Genootschap.

Synchroon aan de ontwikkeling van deze multidisciplinaire richtlijn zijn de NHG-Standaard Chronische Nierschade en aanvullende NIV-modules Chronische Nierschade ontwikkeld. De werkgroepleden van de Standaardwerkgroep en van de NIV-werkgroep maakten deel uit van de werkgroep van de multidisciplinaire richtlijn, om zo alle trajecten zo veel mogelijk op elkaar af te stemmen.

Alle werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld en ondertekend. Deze belangenverklaringen zijn opgenomen in bijlage 1.

Knelpunteninventarisatie

De richtlijnwerkgroep heeft in de eerste werkgroepvergadering knelpunten benoemd in de zorg voor patiënten met CNS. Deze knelpunten zijn in een invitationale conference voorgelegd aan belanghebbenden, waarbij ook is gediscussieerd over aanvullende knelpunten. Voor deze invitationale conference zijn, naast vertegenwoordigers van verenigingen die in de werkgroep afgevaardigd zijn, de volgende partijen uitgenodigd:

- Federatie Medisch Coördinerende Centra
- Inspectie voor de Gezondheidszorg
- Nederlandse Federatie van Universitair Medische Centra
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen
- Nederlandse Zorgautoriteit
- Nierstichting Nederland
- Patiëntenfederatie Nederland
- Vereniging Innovatieve Geneesmiddelen
- Vereniging Maatschappelijk Werk Nefrologie
- Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
- ZorgInstituut Nederland
- Zorgverzekeraars Nederland

De richtlijnwerkgroep heeft de input vanuit de knelpunteninventarisatie geanalyseerd en in de tweede werkgroepvergadering de knelpunten en uitgangsvragen vastgesteld.

Uitwerking knelpunten en uitgangsvragen in conceptrichtlijn

Per knelpunt werd door de werkgroep vooraf bepaald op welke wijze dit knelpunt zou worden behandeld: met behulp van systematisch literatuuronderzoek (evidence-based) of meer op basis van bestaande richtlijnen en professionele expertise in de werkgroep. Er was financiering voor de uitwerking van een beperkt aantal vragen met behulp van systematisch literatuuronderzoek. Om toch ook de andere belangrijke knelpunten een plaats te geven in deze richtlijn, is voor uitwerking van de resterende knelpunten voor een minder arbeidsintensieve wijze gekozen. De wijze van uitwerking van de knelpunten/uitgangsvragen staat per uitgangsvraag vermeld in de verschillende hoofdstukken van deze richtlijn. De keuze van de knelpunten die met systematisch literatuuronderzoek zijn beantwoord is gemaakt door de gezamenlijke werkgroep, op basis van verwachting dat het literatuuronderzoek mogelijk tot nieuwe inzichten zou leiden en de afwezigheid van recente internationale richtlijnen over de specifieke uitgangsvraag.

De uitwerking van de knelpunten in conceptteksten werd voorbereid door de epidemioloog die bij de ontwikkeling van de richtlijn betrokken was. Per knelpunt werd deze inhoudelijk bijgestaan door een aantal werkgroepleden, afhankelijk van het onderwerp. De conceptteksten werden plenair tijdens de werkgroepvergaderingen besproken, en na discussie bijgesteld. De richtlijnwerkgroep is 9 maal bijeen geweest, alvorens de conceptrichtlijn is vastgesteld.

512 Bij veel uitgangsvragen is voor de onderbouwing gebruik gemaakt van internationale richtlijnen op het ge-
513 bied van CNS. De KDIGO richtlijn en de NICE richtlijn over chronische nierschade zijn op kwaliteit beoordeeld
514 bij aanvang van de ontwikkeling van deze multidisciplinaire richtlijn. De wijze van onderbouwing van deze
515 internationale richtlijnen werd door de richtlijnwerkgroep als adequaat beoordeeld. Beide richtlijnen maak-
516 ten gebruik van de GRADE methodiek.

517 Voor de uitgangsvragen die met behulp van systematisch literatuuronderzoek zijn uitgewerkt, is gebruik ge-
518 maakt van de principes van de GRADE Working Group. Voor achtergrondinformatie over deze methodiek
519 wordt verwezen naar het Dutch GRADE Network (www.dutchgradenetwork.org). Vanwege de verschillende
520 totstandkoming van de diverse aanbevelingen heeft de werkgroep ervoor gekozen om het graderen van aan-
521 bevelingen, zoals dit wordt gepropageerd in de GRADE-methodiek, niet door te voeren in deze richtlijn. Hier-
522 mee is eenheid in de formulering van aanbevelingen gecreëerd.

523 Hoofdstuk 4 bevat samenwerkingsafspraken: aanbevelingen voor consultatie en verwijzing tussen eerste en
524 tweede lijn, en aanbevelingen voor samenwerking met laboratoriumspecialisten klinische chemie, diëtisten
525 en apothekers. Hierbij zijn geen specifieke uitgangsvragen genoemd, maar is uitgegaan van eerdere samen-
526 werkingsafspraken en uitgangspunten en aanbevelingen uit de hoofdstukken 2 en 3.

527 Daar waar in deze richtlijn 'hij' genoemd staat, kan ook 'zij' gelezen worden.

528 **Commentaar en autorisatie**

529 De conceptringlijn is ter commentaar aangeboden aan alle partijen die bij de knelpunteninventarisatie om
530 input gevraagd zijn. Het binnengekomen commentaar is door de werkgroep beoordeeld en verwerkt in de
531 richtlijn. Daarbij is beargumenteerd welke commentaren wel en welke niet zijn overgenomen.

532 Daarna is de richtlijn ter autorisatie voorgelegd aan de partijen die in de werkgroep vertegenwoordigd zijn.
533 De richtlijn is geautoriseerd door de Nederlandse Internisten Vereniging, het Nederlands Huisartsen Genoot-
534 schap, de Nederlandse Vereniging voor Diëtisten, de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers en
535 de Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde. Ook is de richtlijn goedge-
536 keurd door de Nierpatiënten Vereniging Nederland.

537 **IMPLEMENTATIE**

538 Gedurende het hele proces van richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met implementatie van de richt-
539 lijn in de praktijk, bijvoorbeeld bij de samenstelling van de werkgroep, de brede knelpunteninventarisatie en
540 de uitgebreide commentaarronde. De werkgroep heeft adviezen voor implementatie en indicatoren gefor-
541 muleerd. Deze zijn opgenomen in bijlage 4 respectievelijk 5.

542 Na autorisatie van de richtlijn wordt deze ten minste op de website van de Nederlandse Internisten Vereni-
543 ging en het Nederlands Huisartsen Genootschap gepubliceerd. Ook andere deelnemende partijen zijn vrij de
544 richtlijn op hun website te publiceren. De richtlijn wordt ter publicatie aangeboden aan www.richtlijnenendatabase.nl. Daarnaast wordt getracht samenvattingen van de richtlijn in Nederlandse tijdschriften te publiceren,
545 aandacht aan de richtlijn te besteden op congressen, en nascholingsmateriaal en voorlichtingsmateriaal te
546 ontwikkelen, om zo de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

548 Een voor patiënten begrijpelijke samenvatting van de aanbevelingen uit deze richtlijn komt beschikbaar via
549 www.thuisarts.nl. Een verdieping daarvan komt beschikbaar via de website van de Nierstichting/Neder-
550 landse Vereniging van Nierpatiënten.

551 **JURIDISCHE BETEKENIS VAN RICHTLIJNEN**

552 Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen
553 waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Na autorisatie van de richtlijn
554 door een beroepsvereniging, wordt de richtlijn gezien als deel van de 'professionele standaard'. Aangezien
555 de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis
556 van hun professionele autonomie waar nodig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen kan in be-
557 paalde situaties zelfs noodzakelijk zijn. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd
558 en gedocumenteerd te worden.

559 **PROCEDURE HERZIENING**

560 Jaarlijks wordt door de initiatiefnemers van de ontwikkeling van deze richtlijn bepaald of actualisatie van de
561 richtlijn nodig is. Indien actualisatie gewenst is, spannen de initiatiefnemers zich in om de hiervoor noodza-
562 kelijke voorwaarden (bijvoorbeeld financiering, samenstelling werkgroep) te realiseren. Nieuwe of nog niet
563 behandelde knelpunten kunnen aanleiding zijn tot actualisatie van de richtlijn.

564 Bij publicatie van de nieuwe multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (die in 2017 in her-
565 ziening is genomen) zullen de aanbevelingen die raakvlak hebben met de richtlijn Cardiovasculair Risicoma-
566 nagement zo nodig worden geactualiseerd.

567

568 LIJST MET GEBRUIKTE AFKORTINGEN

- 569 • 95%BI: 95% betrouwbaarheidsinterval
- 570 • A1: normale albuminurie
- 571 • A2: matig verhoogde albuminurie
- 572 • A3: ernstig verhoogde albuminurie
- 573 • ACE: angiotensine convertend enzym
- 574 • ACR: albumine/creatinine ratio
- 575 • AER: albumine excretie snelheid
- 576 • AKDN: Alberta Kidney Disease Network
- 577 • ARB: angiotensine-II-receptor blokker
- 578 • BMI: body mass index
- 579 • CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology
- 580 • CKD-PC: Chronic Kidney Disease Prognosis Con-
- 581 sortium
- 582 • CNS: Chronische nierschade
- 583 • COPD: chronic obstructive pulmonary disease
- 584 • CVA: cerebrovasculair accident
- 585 • CVRM: cardiovasculair risicomanagement
- 586 • DBP: diastolic blood pressure
- 587 • eGFR: geschatte (estimated) GFR
- 588 • ESA: erythropoiesis stimulating agent
- 589 • EVS: Elektronisch Voorschrijfsysteem
- 590 • G: gram
- 591 • G1: Normaal of hoge nierfunctie
- 592 • G2: Mild afgenomen nierfunctie
- 593 • G3a: Mild tot matig afgenomen nierfunctie
- 594 • G3b: Matig tot ernstig afgenomen nierfunctie
- 595 • G4: Ernstig afgenomen nierfunctie
- 596 • G5: Nierfalen
- 597 • GFR: glomerulaire filtratiesnelheid
- 598 • GRADE: Grading of Recommendations Assess-
- 599 ment, Development and Evaluation
- 600 • HbA1c: hemoglobine A1c
- 601 • HR: hazard ratio
- 602 • IDMS: isotope dilution mass spectrometry
- 603 • Kcal: kilocalorieën
- 604 • KDIGO: Kidney Disease Improving Global Out-
- 605 comes
- 606 • kg: kilogram
- 607 • KNMP: Koninklijke Nederlandse Maatschappij
- 608 ter Bevordering der Pharmacie
- 609 • L: liter
- 610 • LDL-C: low density lipoprotein cholesterol
- 611 • LTA: Landelijke Transmurale Afspraak
- 612 • MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
- 613 • mg: milligram
- 614 • min: minuut
- 615 • ml: milliliter
- 616 • mmol: millimol
- 617 • NFN: Nederlandse Federatie voor Nefrologie
- 618 • NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap
- 619 • NICE: National Institute for Health and Care Ex-
- 620 cellence
- 621 • NIV: Nederlandse Internisten Vereniging
- 622 • NIVEL: Nederlands Instituut voor Evaluatie van
- 623 de Eerste Lijn
- 624 • NNT: numbers needed to treat
- 625 • NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs
- 626 • NVN: Nierpatiënten Vereniging Nederland
- 627 • OR: odds ratio
- 628 • POCT: point of care testing
- 629 • PREVEND: Prevention of Renal and Vascular
- 630 End Stage Disease Study
- 631 • RAAS: renine-angiotensine-aldosteron systeem
- 632 • RCT: randomised controlled trial
- 633 • RR: relatief risico
- 634 • SBP: systolic blood pressure
- 635 • Sd: standaarddeviatie
- 636 • SLE: Systemisch Lupus Erythematoses

637 Hoofdstuk 2. Diagnostiek en stadiëring

638 Diagnose chronische nierschade

639 UITGANGSVRAAG

640 Wat is de definitie van de diagnose chronische nierschade?

641 METHODE

642 Om een antwoord te krijgen op deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van bestaande richtlijnen op het ge-
643 bied van CNS en is op basis van consensus een aanbeveling geformuleerd door de richtlijnwerkgroep [LTA-
644 CNS, 2009; KDIGO, 2013; NICE, 2015].

645 RESULTATEN

646 De LTA definieert CNS als ≥ 3 maanden persisterende verminderde nierfunctie en/of persisterende (micro-)
647 albuminurie ($\approx$ matig verhoogd of ernstig verhoogd albumine in de urine) en/of persisterende en specifieke
648 sedimentsafwijkingen (dysmorfe erythrocyten en/of celcilinders) [Grauw, 2009]. De KDIGO beschrijft dat er
649 sprake moet zijn van afwijkingen in de nierstructuur of -functie, gedurende meer dan 3 maanden, met con-
650 sequenties voor de gezondheid [KDIGO, 2013]. De NICE richtlijn ten slotte hanteert dezelfde definitie als de
651 KDIGO richtlijn [NICE, 2015].

652 OVERWEGINGEN

653 De richtlijnwerkgroep acht de KDIGO aanbeveling 'met consequenties voor de gezondheid' moeilijk te opera-
654 tionaliseren, alhoewel de werkgroep het belang hiervan in ziet.

655 AANBEVELING

Het wordt aanbevolen de diagnose chronische nierschade te stellen bij patiënten met afwijkingen in de
nierstructuur of nierfunctie, die gedurende meer dan 3 maanden aanwezig zijn.

Hiervoor worden de volgende criteria aangehouden:

Verlaagde nierfunctie en/of	eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²
Eén of meer markers van nierschade	• Verhoogde albuminurie (ACR ≥ 3 mg/mmol; AER ≥ 30 mg/24 uur) • Urinesedimentsafwijkingen zoals dysmorfe erythrocyten en/of celcilinders • Elektrolyten- en andere afwijkingen (zoals zuur-base stoornissen) ten ge- volge van tubulaire afwijkingen • Afwijkingen ontdekt bij nierbiopsie (histologie) • Structurele afwijkingen ontdekt bij beeldvorming van de nieren

ACR: albumine/creatinine ratio; AER: albumin excretion rate, albumine excretie snelheid te meten door albumineuitscheiding in 24-
uurs urine te bepalen; eGFR: geschatte (estimated) GFR; GFR: glomerular filtration rate, glomerulaire filtratiesnelheid

De diagnose chronische nierschade wordt gesteld door een arts.

656 REFERENTIELIJST

- 657
- 658 • Grauw WJC de, Kaasjager HAH, Bilo HJG, Faber EF, Flikweert S, Gaillard CAJM, et al. Landelijke transmurale afspraak chronische
659 nierschade (LTA-CNS). Huisarts Wet 2009; 52: 586-97.
 - 660 • Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management
661 of chronic kidney disease. Kidney International 2013; 3: S1-150.
 - 662 • National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic
663 kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE, 2015.

664 Bepaling van nierfunctie en albuminurie

665 UITGANGSVRAAG

666 Welke grenzen voor nierfunctie en albuminurie worden aanbevolen om chronische nierschade te definiëren?

667 METHODE

668 Om een antwoord te krijgen op deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van bestaande richtlijnen op het ge-
669 bied van CNS en is op basis van consensus een aanbeveling geformuleerd door de richtlijnwerkgroep [LTA-
670 CNS, 2009; KDIGO, 2013; NICE, 2015].

671 RESULTATEN

672 In de LTA chronische nierschade (2009) werd uitgegaan van de termen micro-albuminurie en macro-albumi-
673 nurie, terwijl de KDIGO richtlijn uitgaat van een indeling in normaal, matig verhoogd en ernstig verhoogd
674 voor wat betreft de albuminewaarden in de urine [LTA-CNS, 2009; KDIGO, 2013].

675 In de dagelijkse praktijk wordt met ‘de nierfunctie’ meestal de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) bedoeld,
676 als maat voor de hoeveelheid functionerend nierweefsel. Deze kan onder meer m.b.v. formules worden ge-
677 schat op basis van de plasma of serum creatinine concentratie, waarmee de ‘estimated GFR’ (eGFR) wordt
678 verkregen. Als afkappunt voor een verminderde nierfunctie wordt veelal een eGFR van < 60 ml/min/1,73 m²
679 gekozen. Bij gezonde personen begint de GFR al af te nemen bij een leeftijd vanaf ca. 30 jaar. Bij een belang-
680 rijk percentage gezonde mannen en vrouwen boven de leeftijd van 70 jaar wordt dan ook een (e)GFR < 60
681 ml/min/1,73 m² gevonden. Biopsie studies bij gezonde nierdonoren hebben aangetoond dat bij een belang-
682 rijk deel van deze patiënten nefrosclerose wordt gevonden, waarvan de ernst geassocieerd is met de mate
683 van nierfunctieverlies [Rule, 2010]. CNS draagt bij aan een verhoging van het cardiovasculaire risico, waarbij
684 is aangetoond dat het relatieve risico op cardiovasculaire mortaliteit bij ouderen minder sterk toeneemt bij
685 lagere nierfunctie dan bij jongeren, maar dat het absolute risico in de oudere leeftijdsgroep juist sterker toe-
686 neemt [Hallan, 2012].

687 De LTA vermeldt nog dat de eGFR geschat dient te worden met gebruikmaking van de MDRD formule
688 [Grauw, 2009]. De nadien gepubliceerde CKD-EPI formule is nauwkeuriger dan de MDRD formule om de GFR
689 te schatten [Levey, 2009] en is sterker geassocieerd met renale en cardiovasculaire uitkomsten dan de ou-
690 dere MDRD formule [Matsushita, 2012]. Internationale richtlijnen adviseren daarom ook het gebruik van de
691 CKD-EPI formule om de GFR te schatten. Sinds 2015 hebben veel van de Nederlandse klinisch-chemische la-
692 boratoria de eerder gebruikte MDRD formule vervangen door de CKD-EPI formule.

693 OVERWEGINGEN

694 De richtlijnwerkgroep stelt dat de termen micro- en macro-albuminurie erg zijn ingeburgerd en dat het over-
695 stappen naar andere terminologie inspanningen op het gebied van implementatie vereisen. De termen nor-
696 maal, matig verhoogd en ernstig verhoogd sluiten echter meer aan bij de internationale literatuur. De werk-
697 groep heeft besloten hierbij aan te sluiten.

698 Het bepalen van de nierfunctie kent een bepaalde mate van onzekerheid, afhankelijk van bijvoorbeeld spier-
699 massa in het geval van creatinine, maar ook intrinsiek in iedere bepaling. Bij grote afwijkingen van de spier-
700 massa en het lichaamsoppervlak kan er sprake zijn van een over- dan wel onderschatting van de nierfunctie,
701 die relevant kan zijn voor bijvoorbeeld dosering van medicatie. Bij patiënten met te weinig spiermassa, bij-
702 voorbeeld als gevolg van spieratrofie (bij bedlegerigheid, rolstoelgebruik, bepaalde spierziekten en anorexie)
703 of amputatie, wordt de eGFR overschat. Bij patiënten met spierhypertrofie (bijvoorbeeld bij bodybuilders en
704 soms bij negroïde ras) wordt de eGFR onderschat.

705 Serum of plasma creatinine is de eerste keuze voor het evalueren van de nierfunctie in ieder klinisch-che-
706 misch laboratorium in Nederland. Dankzij uitgebreide standaardisatie-inspanningen op nationaal en interna-
707 tionaal niveau, ligt de inter-laboratorium variabiliteit in Nederland ver onder de 10%. Belangrijke verbetering
708 in de creatinine assay was destijds de IDMS standaardisatie [Levey, 2006]. Als resultaat van voortdurende
709 verbeteringen in de creatinine assays, zijn nu methoden beschikbaar waarmee selectief creatinine kan wor-
710 den gemeten, met een hoge reproduceerbaarheid en kleine variatie. De richtlijnwerkgroep beveelt hierbij
711 het gebruik aan van de selectieve (veelal enzymatische) bepaling. Enzymatische bepaling van creatinine is

712 analytisch beter dan op de Jaffe-methode gebaseerde creatinine assays. Het gebruik van de niet-specifieke
713 Jaffe-methode wordt afgeraden [Cobbaert, 2009].

714 De CKD-EPI formule is een meer accurate methode om de GFR te schatten dan de MDRD formule. De GFR-
715 schatting op basis van CKD-EPI kent desondanks een foutmarge. De werkgroep vindt confirmatie van een af-
716wijkende nierfunctie essentieel voor het stellen van de diagnose CNS. Van CNS is sprake als er gedurende ten
717minste 3 maanden sprake is van een verminderde nierfunctie; de nierfunctie kan dan dus als afwijkend be-
718vestigd worden. Bij de meerderheid van de patiënten zal een nierfunctie op voorhand bekend moeten zijn,
719bijvoorbeeld in het kader van cardiovasculair risicomanagement of diabetes mellitus, zodat een vergelijking
720met de eerdere nierfunctie mogelijk is. Bij een deel van de patiënten is er geen eerdere nierfunctie voorhan-
721den. De richtlijnwerkgroep vindt een tussenpoze van 3 maanden te lang voor het bevestigen van een nieuwe
722afwijkende nierfunctie omdat hierdoor acute nierschade gemist kan worden. Bij deze groep patiënten advi-
723seren we de nierfunctie *binnen een week* opnieuw te bepalen om acute nierschade tijdig op te sporen.

724 Bij patiënten met een eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m², zonder additionele tekenen van en risicofacto-
725ren voor CNS, kan mogelijk sprake zijn van misclassificatie van verhoogd cardiovasculair risico door CNS,
726door onderschatting van de nierfunctie met de eGFR meting. Bij deze groep patiënten zou aanvullende di-
727agnostiek zinvol zijn. In een dergelijk geval kan de nierfunctie op basis van cystatine C bepaald worden. Ech-
728ter momenteel is de bepaling in Nederland nog zeer beperkt beschikbaar en relatief duur en bovendien is er
729nog geen referentiemethode [Delanaye, 2014] of externe kwaliteitsbewaking beschikbaar. De exacte plaats-
730bepaling van serum cystatine als nierfunctie marker is hiermee nog niet volledig uitgekristalliseerd. Een alter-
731natief is de 24-uurs creatinineklaring, hoewel deze tijdrovend en vaak lastig uitvoerbaar is, en een overschat-
732ting van de nierfunctie geeft op basis van tubulaire secretie van creatinine. Een tweede alternatief is consul-
733tatie van de nefroloog in geval van twijfel over de diagnose.

734 Op basis van de lage analytische en biologische variabiliteit (totale analytische variatiecoëfficiënt < 2% en
735biologische variatie = 4-7%), is de serum of plasma creatinine test op zichzelf geschikt om minimale verande-
736ringen te detecteren [Fraser, 2011]. Uitgaande van een analytische en biologische variatie van respectievelijk
7372% en 5%, wordt een betekenisvol oftewel 'kritisch' verschil met 95% zekerheid gedetecteerd als de twee
738opvolgende creatinine metingen minimaal 15% verschillen, bijvoorbeeld als een uitslag van 100 µmol/l
739tot minstens 115 µmol/l toeneemt of een uitslag van 150 µmol/l tot minstens 173 µmol/l. Bij een eGFR tot
740maximaal 90 ml/min/1,73 m² kan ook voor de eGFR (CKD-EPI m.b.v. creatinine) in principe een kritisch ver-
741schil van 15% worden gehanteerd.

742 Leeftijd van de patiënt is gecorreleerd aan de nierfunctie en is ook van prognostische waarde. De werkgroep
743beschouwt een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² als afwijkend voor patiënten van alle leeftijden. De levensver-
744wachting van de patiënt is wel een belangrijke factor voor het bepalen van het beleid bij een afwijkende
745nierfunctie, bijvoorbeeld in het kader van verwijzing of bij 80-plussers.

746 Het is belangrijk om de mate van progressie in kaart te brengen, omdat de interventies die later besproken
747worden er op gericht zijn progressie af te remmen. Dan moet dus duidelijk zijn wat normale progressie is en
748wanneer we spreken van te sterke progressie. Daarbij dient men zich te realiseren dat er een bepaalde varia-
749tie bestaat in de laboratoriummeting van het serum creatinine en dat ook de omstandigheden waaronder
750het bloedmonster is afgenomen (meer of minder gehydriseerd) invloed heeft op de uitkomst. Het vaststellen
751van progressie vereist daarom in feite meerdere metingen van de eGFR en bij voorkeur ook over een langere
752tijdsperiode. In de algemene bevolking is vanaf het 30^e levensjaar de achteruitgang in eGFR ongeveer 0,5 tot
753hooguit 1,0 ml/min/1,73m² [Slack, 1976; Rowe, 1976; Lindeman, 1984; Halbesma, 2006; Imai, 2008; Matsus-
754hita, 2009].

755 In een analyse van het Alberta Kidney Disease Network (AKDN) van bijna 600.000 mensen met minimaal 2
756serum creatinine metingen in een periode van > 6 maanden werd progressie gedefinieerd als een verande-
757ring in eGFR categorie plus een 25% achteruitgang van eGFR [Hemmelgarn, 2009]. De individuen met een
758zodanig gedefinieerde achteruitgang in eGFR hadden een 1,89 (95% BI 1,83-1,95)-voudig verhoogd risico om
759te overlijden en een 5,11 (4,56-5,71)-voudig verhoogd risico op noodzaak voor dialyse of transplantatie [Tu-
760rin, 2012a,b]. In een daaropvolgende studie van het Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium (CKD-PC)

werd aangetoond dat een 25% achteruitgang in eGFR over een periode van 2 jaar gepaard ging met een 4,0-voudig (95% BI 3,3-4,8) verhoogd risico op noodzaak voor dialyse of transplantatie en met een 1,5-voudig (1,4-1,6) verhoogd risico om te overlijden [Coresh, 2014]. Het risico van een 25% daling van de eGFR was vergelijkbaar met het risico van het hebben van een eGFR achteruitgang van > -5 ml/min/1,73m² per jaar. Een dergelijke achteruitgang ging gepaard met een 3,3 (95% BI 2,9-3,8) en een 1,5 (95% BI 1,0-2,3)-voudig verhoogd risico op respectievelijk de noodzaak voor dialyse of transplantatie en op overlijden. Op grond van deze gegevens wordt voorgesteld een abnormale progressie te definiëren als een 25% afname van de eGFR plus categorie achteruitgang, of als een achteruitgang van meer dan -5 ml/min/1,73m² per jaar.

AANBEVELING

Voor classificatie van albuminurie wordt een indeling in normaal (A1), matig verhoogd (A2) en ernstig verhoogd (A3) aanbevolen (in plaats van normo-albuminurie, micro-albuminurie en macro-albuminurie) volgens de parameters in tabel 1:

Tabel 1. Classificatie van albuminurie

	Ochtendurine albumine/creatinine ratio (mg/mmol)	Ochtendurine albumine (mg/l)	24-uurs urine albumine (mg/24 uur)
Normaal (A1)	< 3	< 20	< 30
Matig verhoogd (A2)	3-30	20-200	30-300
Ernstig verhoogd (A3)	> 30	> 200	> 300

Voor nierfunctiebepaling wordt schatting middels de CKD-EPI formule aanbevolen, waarbij creatinine selectief wordt bepaald. Het gebruik van de Jaffe methode wordt afgeraden.

Een eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wordt voor patiënten van alle leeftijden beschouwd als afwijkend. Bij patiënten met een eerder bekende nierfunctie dient een gevonden afwijkende nierfunctie na 3 maanden bevestigd te worden. Bij een persisterend afwijkende nierfunctie is er sprake van chronische nierschade. Bij patiënten bij wie nooit eerder een nierfunctiebepaling werd gedaan, of bij wie de waarde duidelijk afwijkt van eerder laboratoriumonderzoek, wordt een herhalings-test binnen één week aanbevolen om acute nierschade tijdig op te sporen.

Bij patiënten met een geschatte eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m² zonder andere tekenen van chronische nierschade of risicofactoren voor chronische nierschade, kan aanvullende diagnostiek naar de nierfunctie overwogen worden. Een schatting van de nierfunctie op basis van cystatine C (of creatinine én cystatine C) heeft hierbij de voorkeur, indien dit beschikbaar is. Alternatieven zijn bepaling van de creatinineklaring in 24-uurs urine of consultatie van een nefroloog.

Op basis van de lage analytische en biologische variabiliteit is de serum of plasma creatinine test geschikt om minimale veranderingen te detecteren. Een betekenisvol oftewel 'kritisch' verschil wordt met 95% zekerheid gedetecteerd als de twee opeenvolgende creatinine metingen minimaal 15% verschillen.

Er is sprake van progressie van nierfunctieverlies bij:

- een geconfirmeerde daling van de eGFR van 25% ten opzichte van de eerste meting in de afgelopen vijf jaar, in combinatie met een verslechtering in stadium van nierschade, of
- daling van de eGFR van ten minste 5 ml/min/1,73 m²/jaar, vastgesteld met ten minste 3 metingen in één jaar.

Bij progressie van nierschade dient onderzocht te worden of extrinsieke factoren (bijvoorbeeld medicatie of dehydratie) hiervan de oorzaak kunnen zijn.

REFERENTIELIJST

- Cobbaert CM, Baadenhuijsen H, Weykamp CW. Prime time for enzymatic creatinine methods in pediatrics. Clin Chem 2009; 55: 549-58.

773 • Coresh J, Turin TC, Matsushita K et al. Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate and Subsequent Risk of End-Stage Renal
774 Disease and Mortality. JAMA 2014;311:2518-31.

775 • Delanaye P, Cavalier E, Cristol JP, Delanghe JR. Calibration and precision of serum creatinine and plasma cystatin C measurement:
776 impact on the estimation of glomerular filtration rate. J Nephrol 2014; 27: 467-75.

777 • Fraser CG. Reference change values. Clin Chem Lab Med 2011; 50: 807-12.

778 • Grauw WJC de, Kaasjager HAH, Bilo HJG, Faber EF, Flikweert S, Gaillard CAJM, et al. Landelijke transmurale afspraak chronische
779 nierschade (LTA-CNS). Huisarts Wet 2009; 52: 586-97.

780 • Halbesma N, Kuiken DS, Brantsma AH et al. Macroalbuminuria is a better risk marker than low estimated GFR to identify individu-
781 als at risk for accelerated GFR loss in population screening. J Am Soc Nephrol 2006;17:2582-90.

782 • Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al., Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Age and association of kidney measures
783 with mortality and end-stage renal disease. JAMA 2012; 308:2349-60.

784 • Hemmelgarn BR, Clement F, Manns BJ et al. Overview of the Alberta Kidney Disease Network. BMC Nephrol 2009;10:30.

785 • Imai E, Horio M, Yamagata K et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population: a longitudinal
786 10-year follow-up study. Hypertens Res 2008;31:433-41.

787 • Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management
788 of chronic kidney disease. Kidney International 2013; 3: S1-150.

789 • Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study
790 equation for estimating glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2006; 145: 247-54.

791 • Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to esti-
792 mate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009; 150: 604-12.

793 • Lindeman RD, Tobin JD, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. Kidney
794 Int 1984;26:861-8.

795 • Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. for the CKD Prognosis Consortium. Comparison of risk prediction using the
796 CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. JAMA 2012; 307: 1941-51.

797 • Matsushita K, Selvin E, Bash LD et al. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality. J Am Soc
798 Nephrol 2009;20:2617-24.

799 • National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic
800 kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE, 2015.

801 • Rowe JW, Andres R, Tobin JD et al. The effect of age on creatinine clearance in men: a crosssectional and longitudinal study. J
802 Gerontol 1976;31:155-63.

803 • Rule AD, Amer H, Cornell LD, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. Ann
804 Intern Med 2010;152: 561-7.

805 • Slack TK, Wilson DM. Normal renal function: CIN and CPAH in healthy donors before and after nephrectomy. Mayo Clin Proc
806 1976; 51: 296-300.

807 Stadiëring chronische nierschade

808 UITGANGSVRAAG

809 Welke stadiumindeling wordt aanbevolen voor het indelen van chronische nierschade?

810 METHODE

811 Om een antwoord te krijgen op deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van bestaande richtlijnen op het gebied van CNS en is op basis van consensus een aanbeveling geformuleerd door de richtlijnwerkgroep [LTA-CNS, 2009; KDIGO, 2013; NICE, 2015].

814 RESULTATEN

815 De LTA gaat uit van een indeling in 5 stadia, gebaseerd op de eGFR. De NICE richtlijn en KDIGO richtlijn gaan uit van een indeling op basis van cardiovasculair risico welke is gebaseerd op nierfunctie (ingedeeld in 5 stadia) en albuminurie (ingedeeld in 3 stadia) [LTA-CNS, 2009; KDIGO, 2013; NICE, 2015]. De NICE richtlijn geeft daarbij nog een uitzonderingspositie aan voor jongvolwassenen, in tegenstelling tot de KDIGO richtlijn.

819 OVERWEGINGEN

820 De werkgroep is van mening dat de indeling zoals die aanbevolen wordt in de KDIGO richtlijn de voorkeur geniet, zodat de behandeling gericht kan worden op het verlagen van het risico op cardiovasculaire (en renale) eindpunten.

823 De kans op cardiovasculair lijden en het ontstaan van eindstadium nierfalen is (sterk) verhoogd bij mensen met CNS ten opzichte van mensen zonder CNS. Voor het relatief risico op cardiovasculair overlijden is dit een factor 1,5–2,2 in geval van mild verhoogd risico (geel), een factor 2,2-4 in geval van een matig verhoogd risico (oranje) en een factor > 4 in geval van een sterk verhoogd risico (rood). Voor het risico op het optreden van eindstadium nierfalen is dit een factor 4-20 in geval van mild verhoogd risico (geel), een factor 20-80 in geval van een matig verhoogd risico (oranje) en een factor > 80 in geval van een sterk verhoogd risico (rood).

829 AANBEVELINGEN

Voor het stadiëren van chronische nierschade en het bepalen van het risico op cardiovasculaire schade, progressie van nierschade en mortaliteit wordt aanbevolen de onderstaande tabel (tabel 2) te gebruiken. De kleurcodering in deze tabel is gebaseerd op het relatieve risico op overlijden, cardiovasculaire eindpunten, het optreden van acute nierschade en eindstadium nierfalen. De percentages in de legenda bij de kleurcoderingen geven de prevalentie in de algemene bevolking weer (zoals gevonden in het PREVENT onderzoek).

Tabel 2. Stadiëring van chronische nierschade op basis van eGFR en albumine/creatinine ratio en daaraan gekoppelde risicoschatting

Nierfunctie (eGFR in ml/min/ 1,73 m ²)			Albuminurie stadia (albumine/creatinine ratio in mg/mmol)		
			A1	A2	A3
			Normaal	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
Stadium	Beschrijving		< 3	3-30	> 30
G1	Normaal of hoog	≥ 90			
G2	Mild afgenomen	60-89			
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59			
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44			
G4	Ernstig afgenomen	15-29			
G5	Nierfalen	< 15			

Legenda	Risicoschatting	Prevalentie in de algemene bevolking
	Geen chronische nierschade	88%
	Mild verhoogd risico	9,2%
	Matig verhoogd risico	2,0%
	Sterk verhoogd risico	< 1%

830
831
832
833
834
835
836
837

REFERENTIELIJST

- Grauw WJC de, Kaasjager HAH, Bilo HJG, Faber EF, Flikweert S, Gaillard CAJM, et al. Landelijke transmurale afspraak chronische nierschade. Huisarts Wet 2009; 52: 586-97.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney International 2013; 3: S1-150.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE, 2015.

838 Hoofdstuk 3. Beleid en behandeling

839 Patiënteducatie

840 Voorlichting aan patiënten over chronische nierschade en medicatiegebruik

841 UITGANGSVRAAG

842 Hoe moeten patiënten worden voorgelicht over chronische nierschade en gevolgen daarvan met betrekking
843 tot het medicatiegebruik?

844 METHODE

845 Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag heeft de werkgroep zich gebaseerd op eigen ervaringen en
846 groepsdiscussie, gericht op consensus. Hierbij is gebruik gemaakt van reeds bestaand voorlichtingsmateriaal.

847 OVERWEGINGEN

848 De werkgroep vindt het belangrijk dat patiënten de juiste informatie krijgen over nieuwe medicatie en medi-
849 catie die nierschade veroorzaakt. Voorlichtingsmateriaal moet goed op elkaar afgestemd zijn. Voorlichtings-
850 materiaal is beschikbaar op www.thuisarts.nl en www.apotheek.nl. Ook de Nierstichting/Nierpatiënten Ver-
851 eniging Nederland beschikt over actuele voorlichtingsfolders.

852 Het is wettelijk verplicht dat de zorgverlener die een recept uitschrijft bij een patiënt met CNS op het recept
853 een eGFR-waarde vermeld bij een eGFR-waarde $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

854 AANBEVELING

855 Patiënten dienen ten minste geïnformeerd te worden over:

- 856 • medicatie (nieuwe medicatie en medicijnen die nierschade veroorzaken met speciale aandacht voor me-
857 dicijnen die vrij verkrijgbaar zijn (zoals NSAID's), en wanneer dosisaanpassing nodig is (bijvoorbeeld bij
858 vermindering van de nierfunctie en dreigende dehydratie).
- 859 • wettelijke verplichting van doorgeven van de nierfunctie door de arts aan de apotheker, het feit dat de
860 patiënt daar toestemming voor moet geven, en de rol die de patiënt zelf heeft om ervoor te zorgen dat
861 zijn zorgverleners op de hoogte zijn van de nierfunctie van de patiënt.

862

863 Zelfmanagement

864 UITGANGSVRAAG

865 Op welke wijze kan zelfmanagement bij patiënten met chronische nierschade worden gestimuleerd?

866 METHODE

867 Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag is uitgegaan van de generieke module Zelfmanagement en
868 de NHG-Zorgmodules Leefstijl, waarbij is gekeken in hoeverre deze toepasbaar is voor patiënten met CNS, en
869 in hoeverre aanvullende aanbevelingen nodig zijn [NHG, 2015, CBO, 2014]. Achtergrondinformatie uit een
870 NIVEL-rapport is daarbij eveneens gebruikt [NIVEL, 2015].

871 OVERWEGINGEN

872 Mensen met chronische ziekten hebben zelf een belangrijke rol in het dagelijks omgaan met hun ziekte(n),
873 bijvoorbeeld door medicijnen te gebruiken, zelf hun bloedwaarden en bloeddruk te controleren en gezond
874 te leven. Maar ook door samen met hun zorgverleners te bepalen welke behandeling het beste bij hen past
875 of hoe ze de benodigde ondersteuning kunnen organiseren. Vaak zullen zij ook moeten leren omgaan met de
876 onzekerheid die het leven met een chronische ziekte met zich meebrengt en de gevolgen ervan voor hun so-
877 ciaal en maatschappelijk leven. Dit alles bij elkaar wordt zelfmanagement, of ook wel eigen regie, genoemd
878 [NIVEL, 2015].

879 Het is belangrijk daarbij extra alert te zijn bij mensen met CNS. Uit recent Nederlands onderzoek bij mensen
880 met een eGFR tussen 20 en 45 ml/min/1,73 m² bleek dat zij vaak al fysieke, sociale, maatschappelijke en psy-
881 chologische klachten ervaren. Daaronder vallen met name vermoeidheid, de worsteling met de erkenning
882 van hun klachten, problemen met het werk en de wens om hun ziekte te controleren. Over het algemeen
883 ervaren deze mensen echter ook dat zorgverleners hun klachten en problemen niet voldoende serieus ne-
884 men [Schipper, 2016].

885 Hoge verwachtingen ten aanzien van het resultaat van zelfmanagement kunnen maar ten dele worden inge-
886 lost. Er is bewijs voor betere gezondheidsuitkomsten bij ondersteuning van zelfmanagement bij patiënten
887 met diabetes mellitus, astma, COPD en hart- en vaatziekten. Met name interventies gericht op gedragsveran-
888 dering laten hierbij een positief effect zien. Bij patiënten met hartfalen, astma of diabetes mellitus kan meer
889 zelfmanagement de zorgconsumptie verminderen. Er is echter geen eenduidig bewijs voor de effectiviteit
890 van zelfmanagement op de ervaren kwaliteit van zorg en de kwaliteit van leven. Dit is beperkt onderzocht. Er
891 kan op basis van de huidige evidence geen uitspraak worden gedaan over de kosteneffectiviteit van zelfma-
892 nagement in het algemeen [NIVEL, 2015]. De effecten van zelfmanagement specifiek bij patiënten met CNS
893 zijn niet onderzocht.

894 Om te komen tot een goed besluit rond zelfmanagement, bijvoorbeeld het wel of niet aanpassen van de
895 leefstijl of het aanpakken van ervaren knelpunten in werk, studie of gezin, is gedeelde besluitvorming
896 ('shared decision making' of 'Samen beslissen') een belangrijk uitgangspunt. Op deze manier wordt de pati-
897 ent actief betrokken bij diens eigen rol in de behandeling. Het driefasen model van Elwyn (2009) geeft daar-
898 bij een praktisch kader¹: Het moet voor de patiënt allereerst duidelijk zijn dat er een keuze is, waarna de ver-
899 schillende mogelijkheden, inclusief voor- en nadelen, aan de patiënt moeten worden uitgelegd. Vervolgens
900 wordt nagegaan of de keuze haalbaar en toepasbaar is in het dagelijks leven. In overleg met de behandelaar
901 kan de patiënt dan tot een besluit komen over het beleid. Indien een patiënt besluit tot aanpassing van het
902 beleid, dan is het belangrijk daarbij na te gaan of professionele begeleiding gewenst is.

903 Volgens de module Zelfmanagement, een multidisciplinair ontwikkelde module die tot doel heeft zelfmana-
904 gement van mensen met een chronische aandoening te versterken door te beschrijven hoe dit binnen de
905 zorgverlening ondersteund kan worden, kan zelfmanagement bij patiënten ondersteund worden door (5
906 A's):

- 907 • achterhalen: vraag de patiënt om ervaringen en behoeften te noemen;

¹ Voor meer informatie over gedeelde besluitvorming, zie de richtlijn 'Nierfunctievervangende behandeling: wel of niet?'.

- 908 • adviseren: verklaar deze ervaringen en behoeften en geef informatie op maat;
- 909 • afspreken: help bij het stellen van haalbare doelen en neem gezamenlijk besluiten;
- 910 • assisteren: help bij persoonlijke barrières en ga na of er behoefte is aan extra ondersteuning;
- 911 • arrangeren: maak samen een specifiek plan voor (vervolg)ondersteuning.

912 Patiënten hebben vaardigheden nodig om te kunnen participeren in zelfmanagement:

- 913 • probleemoplossend vermogen;
- 914 • besluitvaardigheid;
- 915 • inzet van hulpbronnen (bijv. lotgenoten/patiëntenverenigingen, informatiebronnen op internet en gemeentelijke voorzieningen);
- 917 • vormgeven aan de relatie met de zorgverlener (samenwerkingsrelatie);
- 918 • actievaardigheid;
- 919 • 'self tailoring' (gedrag aanpassen en flexibel inzetten vaardigheden).

920 Een integraal zorgplan kan faciliterend werken voor het zelfmanagement door de patiënt.

921 De Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN) geeft advies aan nierpatiënten bij problemen die zij in het dagelijks leven tegenkomen. De NVN doet dat op haar website, in brochures en met behulp van sociaal raadslieden die telefonisch vragen beantwoorden. Zij kunnen patiënten ook doorverwijzen naar andere instanties.

924 Zelfmanagement kan bij patiënten met chronische nierschade concreet gemaakt worden door advies te geven over het hanteren van medicatie bij dreigende dehydratie.

926 AANBEVELINGEN

927 De werkgroep adviseert bij patiënten met chronische nierschade gebruik te maken van de Zorgmodule Zelfmanagement voor ondersteuning van de patiënt bij zelfmanagement om het optreden van hart- en vaatziekten en progressief nierfunctieverlies te voorkomen.

930 Pas gedeelde besluitvorming toe wanneer een besluit moet worden genomen over het toepassen van zelfmanagement bij patiënten met chronische nierschade. Gebruik hiervoor bijvoorbeeld het drie fasen model van Elwyn of 3 goede vragen om tot een gezamenlijk besluit van zorgverlener(s) met de patiënt te komen.

933 Wanneer het besluit is genomen tot bijvoorbeeld het aanpassen van de leefstijl, hanteer dan de 5 A's om de patiënt met chronische nierschade te ondersteunen bij het uitvoeren van die aanpassingen of verwijs eventueel door naar andere professionele hulpverleners.

936 Daarnaast kunnen afspraken worden gemaakt over het beleid bij dreigende dehydratie. Arts en patiënt kunnen afspreken dat de patiënt zelfstandig tijdelijk medicatie vermindert of stopt in geval van braken en/of diarree.

939 Daarnaast kunnen afspraken gemaakt worden over zelfzorgmiddelen (bijv. pijnstilling).

940 Wees er alert op dat patiënten met een eGFR lager dan 45 ml/min/1,73 m² vaak al fysieke, sociale, maatschappelijke en psychologische klachten ervaren.

942 REFERENTIELIJST

- 943 • CBO. Zorgmodule Zelfmanagement 1.0. CBO, 2014.
- 944 • Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Zorgmodules Leefstijl. NHG, 2015.
- 945 • NIVEL. Zelfmanagement door mensen met chronische ziekten. Kennissynthese van onderzoek en implementatie in Nederland. Utrecht, NIVEL: 2015.
- 947 • Schipper K, Van der Borg WE, De Jong-Camerik J, Abma TA. Living with moderate to severe renal failure from the perspective of patients. BMC Nephrol 2016; DOI 10.1186/s12882-016-0263-1.

949 Leefstijl en dieet

950 UITGANGSVRAGEN

951 Is er bewijs om bij patiënten met chronische nierschade een gezonde leefstijl na te streven (dat wil zeggen
952 een gezond lichaamsgewicht, voldoende lichamelijke inspanning, stoppen met roken en zout te beperken),
953 teneinde progressie van chronische nierschade te voorkomen?

954 Is specifiek bij patiënten met chronische nierschade bariatrische chirurgie te overwegen in geval van ernstige
955 obesitas, teneinde progressie van chronische nierschade te voorkomen?

956 METHODE

957 Voor een antwoord op deze uitgangsvragen is op twee manieren naar literatuur gezocht. Voor de leefstijlad-
958 viezen is op 8 februari 2016 naar literatuur gezocht in PubMed. Dit leverde 82 abstracts op. Aanvullend is
959 gezocht naar literatuur over stoppen met roken bij patiënten met CNS op 19 februari 2016. Dit leverde 42
960 abstracts op. Voor de vraag rondom bariatrische chirurgie is op 8 februari 2016 gezocht in Medline (*zie bij-*
961 *lage 2 voor de literatuursearches*). Dit leverde (ontdubbeld) 229 abstracts op. Deze abstracts zijn op onder-
962 werp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en op research design (systematische reviews) geselecteerd,
963 wat resulteerde in 16 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld. Voor het onderwerp bariatrische chirurgie is
964 naar aanvullende evidence gezocht, verschenen na de laatste systematische review. De evidence is volgens
965 de principes van de GRADE methodiek beoordeeld.

966 RESULTATEN

967 Leefstijl

968 Gewichtsverlies (dieet en fysieke inspanning)

969 Van Huffel et al. publiceerden in 2014 een systematische review over dieetbeperkingen en inspanning voor
970 patiënten met diabetes mellitus en CNS [Huffel, 2014]. In deze studie werden RCT's en observationele onder-
971 zoeken opgenomen met diverse interventies (bijv. 500 kcal reductie in calorieënintake, 3 maal per week 45
972 minuten training) bij patiënten met diabetes mellitus en CNS stadium 3-5. De geïncludeerde studies waren
973 van lage tot matige kwaliteit (bijv. door gebrek aan blindering en onduidelijkheden in randomisatie) en van-
974 wege heterogene populaties en interventies was meta-analyse van de resultaten niet mogelijk. De systemati-
975 sche review kon op basis van de gegevens uit de individuele studies geen uitspraak doen over de relatie tus-
976 sen gewichtsverlies en/of lichamelijke inspanning en mortaliteit en/of cardiovasculaire events. Een aantal
977 van de geïncludeerde studies geven wel resultaten op het gebied van nierfunctie. Zo wordt in één van de ge-
978 ïncludeerde studies (*Morales et al, 2003 in Huffel, 2014*) onder 30 patiënten met een BMI > 27kg/m² een ver-
979 schil van 11 ml/min/1,73 m² in eGFR gevonden tussen de interventie- en controlegroep, waarbij de interven-
980 tiegroep een dieet volgde met 500 kcal reductie gedurende 5 maanden (p<0,05). De BMI was na deze inter-
981 ventie gemiddeld 31,6 kg/m² in de interventie- en 35 kg/m² in de controlegroep (p<0,05). Een hypocalorisch
982 dieet (1410 kcal) gedurende 12 maanden werd prospectief onderzocht bij 24 patiënten met CNS, diabetes
983 mellitus en obesitas, waarbij de eGFR met 12 ml/min/1,73m² (p=0,01) verbeterde en de BMI met 7,3 kg/m²
984 afnam (*Solerte et al, 1989 in Huffel, 2014*). De auteurs geven hierbij aan dat dit waarschijnlijk te verklaren is
985 door verminderde eiwitintake en spieraafbraak. Een laatste onderzoek bestudeerde het effect van 4 maal per
986 week een laagcalorisch dieet (740-940 kcal) bij patiënten met diabetische nefropathie met overgewicht (BMI
987 gemiddeld 30,4 kg/m²), waarbij geen significant resultaat op de nierfunctie werd gevonden (*Saiti et al, 2005*
988 *in Huffel, 2014*). De duur van de interventie is hierbij niet weergegeven. De BMI van deze patiënten nam met
989 gemiddeld 2,2 kg/m² af.

990 Bolignano et al. publiceerden in 2013 een systematische review over het effect van gewichtsvermindering op
991 de nierfunctie bij obese patiënten met CNS [Bolignano, 2013]. In deze systematische review werden 31 ran-
992 domized controlled trials en observationele onderzoeken geïncludeerd, gericht op gewichtsvermindering,
993 door middel van dieet, inspanning, medicatie en bariatrische chirurgie. Ook in deze systematische review
994 konden geen data gepoold worden in een meta-analyse en ook hier waren de geïncludeerde studies van lage
995 tot matige kwaliteit. Ten opzichte van de review van Huffel et al. zijn aanvullende resultaten te melden. In

een prospectief onderzoek onder 37 obese patiënten met CNS liet een dieet van 4 weken met 500 kcal vermindering een significante reductie van ernstig verhoogde albuminurie ($p < 0,001$) en albuminurie ($p = 0,01$) zien in de groep patiënten met diabetes mellitus ($n = 24$); de grootte van het effect en de aanwezigheid van gewichtsverlies zijn niet weergegeven (Vasquez et al, 1984 in Bolignano, 2013). In een ander prospectief onderzoek onder 17 vrouwen met micro-albuminurie en obesitas resulteerde een interventie van drie maanden met dieet en inspanning bij 8/17 vrouwen in normo-albuminurie (Gilardini et al, 2010 in Bolignano, 2013). Effect op de eGFR werd niet gevonden; de BMI nam significant af (grootte van het effect niet vermeld). Een derde prospectief onderzoek onder 63 obese patiënten met ernstig verhoogde albuminurie evalueerde het effect van 24 maanden dieet met 500 kcal reductie en aerobe inspanning gedurende 3 keer per week (Shen et al, 2010 in Bolignano, 2013). Na 6 maanden werd 35% reductie van ernstig verhoogde albuminurie en 8,3% reductie van de BMI gezien en na 24 maanden 51% respectievelijk 9,2% ($p < 0,00001$). Een randomized controlled trial onder 13 patiënten met CNS stadium 2-4 en obesitas en diabetes mellitus liet geen verschil in eGFR en lichaamsgewicht zien bij vergelijking van 18 weken 3 maal per week aerobe training met standaardzorg of met de situatie voor de training (Leehey et al, 2009 in Bolignano, 2013).

De systematische review van Sah et al. bleek bij bestudering van de fulltekst geen uitspraken te doen over renale en cardiovasculaire uitkomsten als effect van fysieke inspanning door patiënten met CNS [Sah, 2015]. Datzelfde geldt voor de systematische review van Heiwe et al. die zich met name richt op inspanningsvermogen [Heiwe, 2014], en die van Barcellos et al. die weliswaar als secundaire uitkomst kijkt naar progressie van CNS, maar hier eigenlijk geen uitspraak over doet [Barcellos, 2015]. De review van Painter et al. ten slotte bleek een narratieve in plaats van een systematische review te zijn [Painter, 2013]. Deze artikelen zijn daarom niet verder geanalyseerd.

Bariatrische chirurgie

In de eerder beschreven systematische review includeerden Bolignano et al. 7 prospectieve en 6 retrospectieve onderzoeken die het effect van bariatrische chirurgie evalueerden [Bolignano, 2013]. De chirurgische technieken varieerden tussen de onderzoeken (intestinal bypass, gastroplasty, bilio-pancreatic diversion, Roux-en-Y gastric bypass, sleeve gastrectomy). Patiënten in de onderzoeken hadden morbide obesitas (BMI gemiddeld 45-55 kg/m²). De resultaten konden vanwege heterogeniteit niet gepoold worden in een meta-analyse en de individuele onderzoeken kennen vanwege het observationele en deels retrospectieve design een behoorlijk risico op vertekening. De eGFR daalde in 6 studies, maar steeg in één. Ook met betrekking tot serum creatinine werden wisselende resultaten gevonden. De mate van albuminurie verminderde in 6 van de geïnccludeerde studies en ernstig verhoogde albuminurie in 5 studies.

Na de studie van Bolignano et al. verscheen nog een aantal onderzoeken waarin het effect van bariatrische chirurgie bij patiënten met CNS werd onderzocht. In het onderzoek van Saleh et al. werd gekeken naar de veiligheid van bariatrische chirurgie gestratificeerd naar eGFR-klasse [Saleh, 2015]. Er is gebruik gemaakt van data van de American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program, waarbij alle volwassen patiënten met een BMI ≥ 30 kg/m² die een vorm van bariatrische chirurgie ondergingen, geïnccludeerd zijn. Patiënten met een acute slechte gezondheid voor de ingreep werden geëxcludeerd. In de studie zijn 64.589 patiënten geïnccludeerd (62% eGFR ≥ 90 , 32% eGFR 60-89,9, 5% eGFR 30-59,9 en 1% eGFR < 30 ml/min/1,73 m²). Eindpunten waren de morbiditeit (overall en major) en de mortaliteit 30 dagen postoperatief. De resultaten laten een trend zien naar meer complicaties bij ernstigere nierschade, maar deze bevindingen zijn niet statistisch significant na correctie voor hypertensie, diabetes mellitus, leeftijd en BMI. De auteurs concluderen dat gevorderde nierschade niet geassocieerd is met een verhoogd risico op postoperatieve complicatie na bariatrische chirurgie.

Hou et al. beschreven de resultaten van bariatrische chirurgie bij 233 patiënten een jaar na de ingreep (uit een cohort van 450 patiënten, van wie laboratoriumwaarden bekend waren voor de ingreep) [Hou, 2013]. Van deze patiënten had 17% CNS stadium 2 en 3% stadium 3 CNS voor chirurgie. De gemiddelde eGFR in de stadium-2-groep steeg van 77 (sd: 17) naar 93 (sd: 20) ($p < 0,05$) ml/min/1,73 m² en in de stadium-3-groep van 50 (sd: 7) naar 67 (sd: 19) ml/min/1,73 m² ($p < 0,05$).

De retrospectieve studie van Stephenson et al. onderzocht de invloed van bariatrische chirurgie (laparoscopische gastric banding) bij patiënten met diabetes mellitus en micro- of macro-albuminurie op de mate van albuminurie [Stephenson, 2013]. In deze studie werden 23 patiënten geïncludeerd, van wie 16 met micro-albuminurie en 7 met macro-albuminurie. 2/7 patiënten met macro-albuminurie had 36 maanden na bariatrische chirurgie normo-albuminurie en 2/7 had micro-albuminurie. Bij 3/7 persisteerde de macro-albuminurie. Bij de patiënten met micro-albuminurie voorafgaand aan de chirurgie had na 36 maanden 9/16 normo-albuminurie, 6/16 microalbuminurie en 1/16 macro-albuminurie.

In het onderzoek van Amor et al. is gekeken naar de invloed van bariatrische chirurgie op de mate van albuminurie, maar hierbij is in de resultaten geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder CNS bij baseline (27% had ACR ≥ 30 mg/g, gemiddelde ACR bij baseline 55,05 (sd 139,1), zodat de resultaten van deze studie niet kunnen worden gebruikt voor deze richtlijn [Amor, 2013]. Datzelfde geldt voor de studie van Fenske et al., die een prospectief onderzoek hebben gedaan naar de effecten van bariatrische chirurgie op de nierfunctie en de bloeddruk [Fenske, 2013], die van Ruiz-Tovar et al. uit 2015 over gastrectomie bij patiënten met morbide obesitas ouder dan 40 jaar [Ruiz-Tovar, 2015], en die van Jose et al. over het effect van biliopancreatic diversion chirurgie op de nierfunctie [Jose, 2013]. Het onderzoek van Tham et al. bleek bij bestudering van de fulltekst een narratieve review te zijn en wordt hier niet verder besproken.

Stoppen met roken

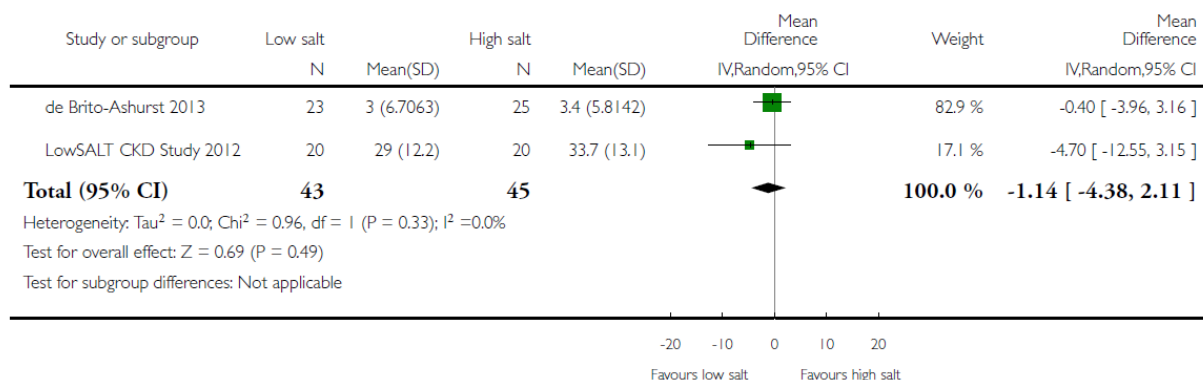
Elihimas et al. onderzochten de relatie tussen roken en CNS in een systematische review uit 2014 [Elihimas, 2014]. In deze review zijn 5 patiënt-controle onderzoeken en 7 cohortonderzoeken geïncludeerd. Zes van de geïncludeerde studies laten een relatie zien tussen roken en progressie van CNS. Vijf van de geïncludeerde studies laten een dosis-effectrelatie zien tussen roken en de progressie van CNS. In de review zijn geen studies opgenomen die het effect van stoppen met roken bij patiënten met nierschade evalueren.

Clase beschreef de evidence rondom diverse medicamenteuze en leefstijlinterventies bij patiënten met CNS [Clase, 2011]. Uit deze systematische review blijkt dat er geen randomized controlled trials zijn die het effect van stoppen met roken bij patiënten met CNS onderzocht hebben.

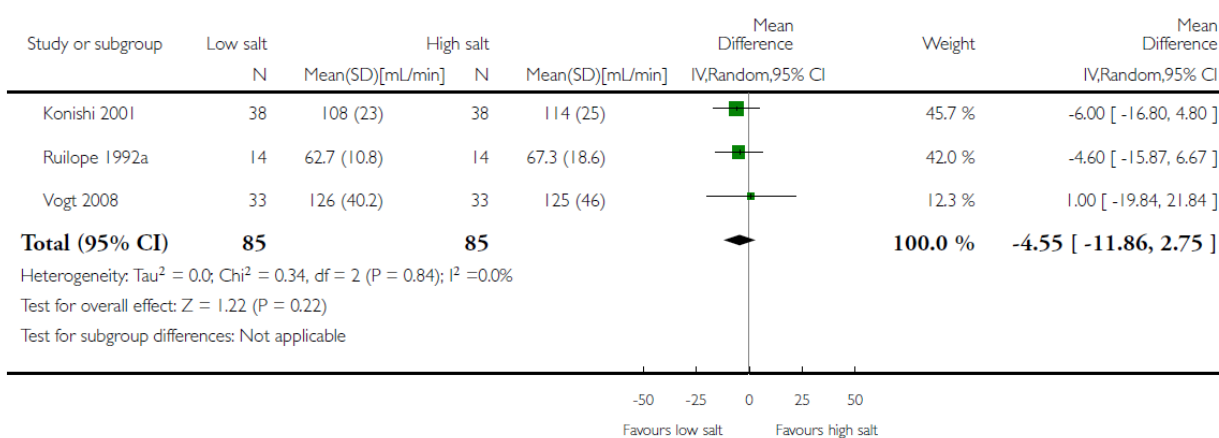
Johnson komt in een systematische review in 2004 tot dezelfde conclusie, maar beschrijft wel een patiënt-controle onderzoek dat laat zien dat (huidig) roken een onafhankelijke risicofactor is voor ernstig verhoogde albuminurie en afname van de nierfunctie [Johnson, 2004] (*Bleyer et al, 2000 in Johnson, 2004*). Uit dezelfde studie bleek dat ex-rokers dit verhoogde risico niet hadden, wat suggereert dat stoppen met roken geassocieerd zou zijn met een verminderd risico op progressie van nierschade. Uit een andere studie in deze review kwam naar voren dat stoppen met roken geassocieerd is met een vermindering van albumine-excretie en progressie van nierschade bij patiënten met diabetes mellitus (*Sawicki et al, 1994 in Johnson, 2004*).

Zoutbeperking

In 2015 verscheen een Cochrane systematische review over gewijzigde zoutintake bij patiënten met CNS [McMahon, 2015]. In deze prima opgezette systematische review werden 8 randomized controlled trials geïncludeerd. De onderliggende studies waren van wisselende kwaliteit, vanwege bijvoorbeeld problemen met randomisatie en blinding. Ook was er sprake van heterogeniteit in populatie en interventies en waren de studies vaak van relatief korte duur. In de review zijn diverse (vooraf vastgestelde) uitkomstmaten bestudeerd; voor deze richtlijn is met name gekeken naar de eGFR en endogene creatinineklaring op basis van de 24-uurs urine. De resultaten, bij een beperkt aantal patiënten, zijn weergegeven in onderstaande figuren.



Figuur 1. Meta-analyse van zoutbeperking versus normale zoutintake en het effect op de eGFR (ml/min/1,73 m²)



Figuur 2. Meta-analyse van zoutbeperking versus normale zoutintake en het effect op de creatinineklaring (ml/min)

Beide vergelijkingen laten geen statistisch significant effect zien. In de review zijn geen gepoolde resultaten opgenomen voor wat betreft vermindering van albuminurie, maar de auteurs beschrijven dat de geïncludeerde studies reductie van albuminurie laten zien bij zoutrestrictie.

Het onderzoek van Ash et al., een systematische review over voedingsadviezen bij patiënten met CNS, rapporteerde geen effecten van zoutrestrictie op renale uitkomstmaten [Ash, 2014].

CONCLUSIES

laag Gewichtsverlies (door dieet of fysieke inspanning) bij patiënten met chronische nierschade is niet aantoonbaar van invloed op de nierfunctie.
Bolignano, 2013; Huffel, 2014

laag Roken door patiënten met chronische nierschade leidt waarschijnlijk tot progressie van de nierschade. Het staat echter niet evident vast dat stoppen met roken de nierfunctie van patiënten met chronische nierschade verbetert.
Elihimas, 2014; Johnson, 2004

laag Zoutbeperking door patiënten met chronische nierschade leidt waarschijnlijk niet tot een verbetering van de nierfunctie, maar mogelijk wel tot vermindering van de mate van albuminurie.
McMahon, 2015

1098

laag	De effectiviteit van bariatrische chirurgie bij patiënten met chronische nierschade en morbide obesitas op de nierfunctie is niet goed bekend; de resultaten van de verschillende onderzoeken variëren van afwezig tot gunstig. <i>Bolignano, 2013; Hou, 2013; Stephenson, 2013</i>
------	--

1099

laag	Bariatrische chirurgie lijkt bij patiënten met chronische nierschade niet onveiliger te zijn dan bij patiënten zonder chronische nierschade, wanneer gekeken wordt naar uitkomsten 30 dagen postoperatief. <i>Saleh, 2015</i>
------	--

1100

VAN BEWIJS NAAR AANBEVELING

1101

De kwaliteit van het bewijs is laag en de effecten zijn niet bewezen of beperkt. Desalniettemin zijn er goede argumenten die pleiten voor een gezonde leefstijl, bijvoorbeeld met betrekking tot algeheel welbevinden, cardiovasculaire en pulmonale effecten. Ook lijkt roken te zijn geassocieerd met progressie van nierschade.

1102

1103

AANBEVELINGEN

1104

Patiënten met chronische nierschade moeten worden gestimuleerd om:

- een gezond lichaamsgewicht na te streven (d.w.z. BMI 18,5-24,9 kg/m²);
- lichamelijke inspanning te leveren in overeenstemming met de adviezen vanuit de Norm Gezond Bewegen;
- roken te stoppen;
- zoutinname te beperken tot maximaal 6 gram (keukenzout (natriumchloride)) per dag.

Voor voedingsadviezen wordt verwezen naar de Richtlijnen Goede Voeding van de Gezondheidsraad [Gezondheidsraad, 2015].

Een verminderde nierfunctie vormt geen contra-indicatie voor het uitvoeren van bariatrische chirurgie.

Voor indicaties voor bariatrische chirurgie wordt verwezen naar de richtlijn morbide obesitas (http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/morbide_obesitas/indicatiestelling_van_morbide_obesitas.html).

Er is geen extra meerwaarde aangetoond bij patiënten met chronische nierschade, maar ook geen extra risico.

1105

REFERENTIELIJST

1106

- Amor A, Jimenez A, Moizé V, Ibarzabal A, Flores L, Lacy AM, Vidal J. Weight loss independently predicts urinary albumin excretion normalization in morbidly obese type 2 diabetic patients undergoing bariatric surgery. *Surg Endosc* 2013; 27: 2046-51.

1107

- Ash S, Campbell KL, Bogard J, Millichamp A. Nutrition prescription to achieve positive outcomes in chronic kidney disease: a systematic review. *Nutrients* 2014; 6: 416-51.

1108

- Barcellos FC, Santos IS, Umpierre D, Bohlke M, Hallal PC. Effects of exercise in the whole spectrum of chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J* 2015; 8: 753-65.

1109

- Bolignano D, Zoccali C. Effects of weight loss on renal function in obese CKD patients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: iv82-98.

1110

- Clase C. Renal failure (chronic). *Clin Evid* 2011; 05: 2004

1111

- Elihmas UF, Elihmas, HCdS, Lemos VM, Albuquerque Leao M de, Barros de Oliveria S MP, Tenorio de Franca EE, et al. Smoking as a risk factor for chronic kidney disease: systematic review. *J Bras Nefrol* 2014; 36:519-28.

1112

- Fenske WK, Dubb S, Bueter M, Seyfried F, Patel K, Tam FWK, et al. Effect of bariatric surgery-induced weight loss on renal and systemic inflammation and blood pressure: a 12-month prospective study. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9: 559-68.

1113

- Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/24.

1114

- Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training in adults with CKD: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 383-93.

1115

- Hou C-C, Shyu R-S, Lee W-J, Ser K-H, Lee Y-C, Chen S-C. Improved renal function 12 months after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9: 202-6.

1116

- Huffel L van, Tomson CRV, Ruige J, Nistor I, Biesen W van, Bolignano D. Dietary restriction and exercise for diabetic patients with chronic kidney disease: a systematic review. *PLOS One* 2014; 9: e113667.

1117

- Johnson DW. Evidence-based guide to slowing the progression of early renal insufficiency. *Int Med J* 2004; 34: 50-7

1118

1119

1120

1121

1122

1123

1124

1125

1126

- 1127 • Jose B, Ford S, Super P, Thomas GN, Dasgupta I, Taheri S. The effect of biliopancreatic diversion surgery on renal function – a
1128 retrospective study. *Obes Surg* 2013; 23: 634-7.
- 1129 • McMahon EJ, Campbell KL, Bauer JD, Mudge DW. Altered dietary salt intake for people with chronic kidney disease. *Cochrane*
1130 *Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 2. Art. No.: CD010070. DOI: 10.1002/14651858.CD010070.pub2.
- 1131 • Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. NHG, 2011.
- 1132 • Painter P, Roshanravan B. The association of physical activity and physical function with clinical outcomes in adults with chronic
1133 kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 615-23.
- 1134 • Ruiz-Tovar J, Giner L, Sarro-Sobrin F, Alsina ME, Paz Marco M, Craver L. Laparoscopic sleeve gastrectomy prevents the deteriora-
1135 tion of renal function in morbidly obese patients over 40 years. *Obes Surg* 2015; 25: 796-9.
- 1136 • Sah SK, Siddiqui MA, Darain H. Effect of progressive resistive exercise training in improving mobility and functional ability of mid-
1137 dle adulthood patients with chronic kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2015; 26: 912-23.
- 1138 • Saleh F, Kim SJ, Okrainec A, Jackson TD. Bariatric surgery in patients with reduced kidney function: an analysis of short-term out-
1139 comes. *Surg Obes Relat Dis* 2015; 11: 828-35.
- 1140 • Stephenson DT, Jandeleit-Dahm K, Balkau B, Cohen N. Improvement in albuminuria in patients with type 2 diabetes after laparo-
1141 scopic adjustable gastric banding. *Diab Vasc Dis Res* 2013; 10: 514-9.
- 1142 • Tham JC, Le Roux CW, Docherty NG. Cardiovascular, renal and overall health outcomes after bariatric surgery. *Curr Cardiol Rep*
1143 2015; 17: 34.

1144

Eiwitbeperking

UITGANGSVRAAG

Eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag wordt geadviseerd in geval van eGFR <30 ml/min/1,73m². Moet een dergelijke dieetinterventie niet al geadviseerd worden in geval van patiënten met chronische nierschade met een eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m², met name indien zij ook verhoogde albuminurie hebben?

METHODE

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 12 februari 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie bijlage 2*). Dit leverde (ontdubbeld) 133 abstracts op. Deze abstracts zijn op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en research design (systematische reviews) geselecteerd, wat resulteerde in 5 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld. Na beoordeling door experts in de werkgroep werd een extra systematische review toegevoegd. Deze review was niet eerder geselecteerd, vanwege de beschikbaarheid van recentere reviews, maar bleek toch belangrijke informatie over patiëntrelevante uitkomsten te bevatten.

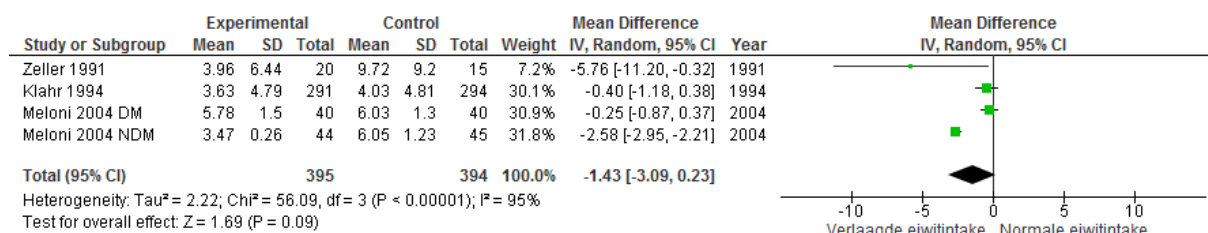
RESULTATEN

Het artikel van Kopple bleek bij bestudering van de volledige tekst in plaats van het abstract geen origineel onderzoek te beschrijven, maar een editorial te zijn en is daarom alsnog geëxcludeerd [Kopple, 2008]. Het artikel van Kaysen et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst in plaats van het abstract een narratieve in plaats van een systematische review te beschrijven en is daarom alsnog geëxcludeerd [Kaysen, 2013].

Rughooputh et al. publiceerden een systematische review van randomised controlled trials (RCT's), inclusief meta-analyse, over het effect van eiwitbeperking op de nierfunctie (eGFR) bij patiënten met CNS [Rughooputh, 2015]. In deze review werden trials geïnccludeerd met een studieduur van 12 maanden (om permanente wijzigingen in de eGFR te kunnen aantonen). Inclusie van trials liep tot september 2014. De literatuursearch voor deze richtlijn leverde geen aanvullende trials op na die publicatiedatum. In de review werden 14 RCT's geïnccludeerd, gepubliceerd tussen 1989 en 2013, met in totaal 1965 patiënten. De systematische review, inclusief meta-analyse, is goed uitgevoerd; in de onderliggende studies is enig risico op bias geconstateerd met name ten aanzien van allocation concealment, maar het overall risico op bias wordt laag geschat.

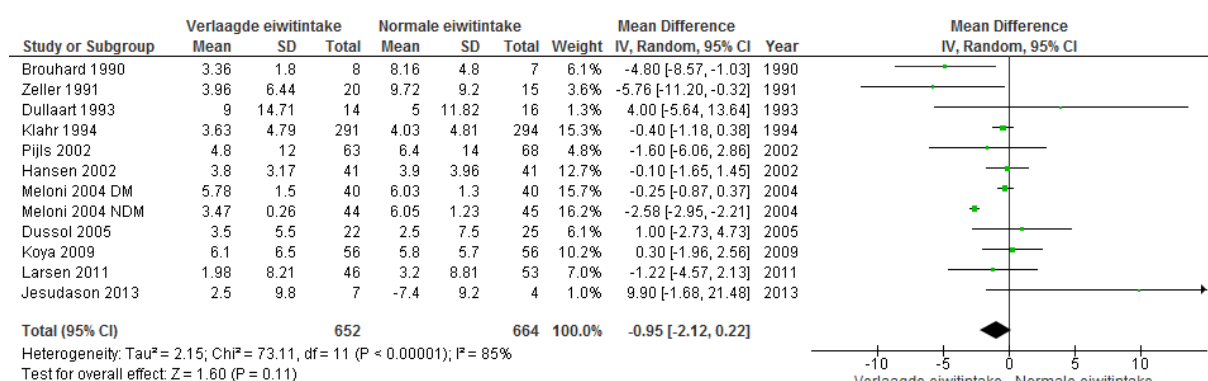
In de review is een subgroepanalyse gemaakt voor patiënten met een eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m² (gebaseerd op de gemiddelde baseline eGFR van de studie). In deze subgroepanalyse werden de resultaten van 8 studies, met in totaal 618 patiënten, betrokken. De geplande eiwitintake in de interventiegroepen bedroeg hierbij over het algemeen 0,6-0,8 g/kg/dag en in de controlegroepen 1,0-1,2 g/kg/dag. De werkelijke eiwitintake (gemeten met urine-analyse) bedroeg in de interventiegroepen 0,8-1,1 g/kg/dag en in de controlegroepen 1,0-1,1g/kg/dag. Er werd een effect van lage eiwitintake op de eGFR gevonden van -0,35 ml/min/1,73m² per jaar. Het 95% betrouwbaarheidsinterval was -1,40 tot 0,70; dit effect was niet statistisch significant.

Voor de ontwikkeling van deze richtlijn werd een nieuwe meta-analyse gedaan van de studies met een gemiddelde baseline eGFR tussen 30 en 60 ml/min/1,73m². Hierin werden 4 studies uit de review van Rughooputh et al. geïnccludeerd, met in totaal 789 patiënten. De geplande eiwitintake in de interventiegroepen bedroeg hierbij over het algemeen 0,6-0,8 g/kg/dag en in de controlegroepen 1,0-1,3 g/kg/dag. De werkelijke eiwitintake (gemeten met urine-analyse) bedroeg in de interventiegroepen 0,7-0,9 g/kg/dag en in de controlegroepen 1,1-1,5g/kg/dag. Bij patiënten met een gemiddelde baseline eGFR tussen 30 en 60 ml/min/1,73m² was de achteruitgang in nierfunctie in de groep met verlaagde eiwitintake 1,43 ml/min/1,73m² per jaar gunstiger dan in de groep met normale eiwitintake (gedurende follow-up van 12 tot 35 maanden). Het 95% betrouwbaarheidsinterval liep van -3,09 tot 0,23; het verschil was niet statistisch significant (*zie figuur 3*). In de in de meta-analyse geïnccludeerde studies van Zeller et al. en de beide studies van Meloni et al. hadden de patiënten naast een verlaagde nierfunctie ook ernstig verhoogde albumine excretie (gemiddeld respectievelijk 3625, 2500 en 1999 mg/24 uur). In de studie van Klahr et al. staat dit niet vermeld. Exclusie van de studie van Klahr uit de meta-analyse levert een gemiddeld verschil op tussen verlaagde eiwitintake en normale eiwitintake van 1,93 ml/min/1,73 m² (95% BI: -4,09 tot 0,22; niet significant).



Figuur 3. Meta-analyse verlaagde versus normale eiwitintake bij patiënten met gemiddelde eGFR 30-60 ml/min/1,73m²

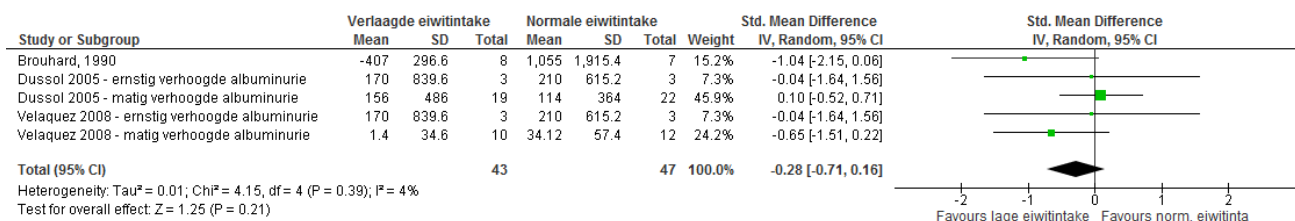
Ook werd een nieuwe meta-analyse uitgevoerd, waarbij beide bovenstaande groepen zijn gecombineerd. Bij patiënten met een gemiddelde baseline eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m² was de achteruitgang in nierfunctie in de groep met verlaagde eiwitintake 0,95 ml/min/1,73m² per jaar gunstiger dan in de groep met normale eiwitintake (gedurende follow-up van 12 tot 60 maanden). Het 95% betrouwbaarheidsinterval liep van -2,12 tot 0,22; het verschil was niet statistisch significant (zie figuur 4).



Figuur 4. Meta-analyse verlaagde versus normale eiwitintake bij patiënten met gemiddelde eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m²

Nezu et al. voerden eveneens een systematische review, met meta-analyse, uit omtrent het effect van een dieet met weinig eiwit op de nierfunctie, bij patiënten met diabetische nefropathie [Nezu, 2013]. De in deze studie geïnccludeerde RCT's vertonen grote overeenkomsten met die van Rughooputh et al., waarbij studies onder patiënten zonder diabetische nefropathie uiteraard niet zijn geïnccludeerd, en een 4-tal studies met een looptijd van 3-6 maanden wel. De auteurs van deze studie vonden een statistisch significant resultaat van een eiwitbeperkt dieet op de eGFR (gemiddeld verschil 5,82 (95% BI: 2,30-9,33)). Het verschil met de studie van Rughooputh is geheel te verklaren door de inclusie van de studies met een looptijd korter dan 1 jaar. Vanwege het gegeven dat het effect van eiwitbeperking pas consequenties heeft na langdurige toepassing, is besloten de resultaten van het onderzoek van Nezu et al. niet separaat mee te nemen. De Cochrane systematische review van Robertson et al. over eiwitrestrictie bij patiënten met diabetes mellitus en nier schade bevatte geen andere RCT's dan die van Nezu et al. en Rughooputh et al. en richtte zich ook niet op andere uitkomstmaten [Robertson, 2007]. Deze review is daarom ook niet verder geanalyseerd.

Met de studies in de review van Nezu et al. is een meta-analyse gedaan voor de subpopulatie van patiënten met eGFR 30-60 ml/min/1,73 m² en verhoogde albuminurie. Hierin werden drie studies geïnccludeerd met in totaal 90 patiënten. De studieduur varieerde van 4 tot 24 maanden. Als uitkomstmaat werd gekeken naar het effect op ernstig verhoogde albuminurie. Het gestandaardiseerd gemiddeld verschil bedroeg -0,28 (95% BI -0,71 tot 0,16; niet significant), zie figuur 5.



Figuur 5. Meta-analyse verlaagde versus normale eiwitintake bij patiënten met gemiddelde eGFR 30-60 ml/min/1,73m² en verhoogde albuminurie; uitkomst: effect op ernstig verhoogde albuminurie

Fouque et al. schreven een Cochrane systematische review waarin zij het effect van een eiwitbeperkt dieet op het vertragen van de tijd tot nierfunctievervangende therapie onderzochten [Fouque, 2009]. In deze review includeerden zij 10 studies met in totaal 2000 patiënten, van wie er 1002 een eiwitbeperkt dieet volgden. Patiënten hadden matige tot ernstige nierschade en werden ten minste één jaar gevolgd, waarbij werd gekeken naar eindstadium nierfalen (gedefinieerd als noodzaak tot starten van dialyse, niertransplantatie of mortaliteit). Het relatieve risico op nierfalen was 0,68 (95% BI: 0,55-0,84) bij het volgen van een eiwitbeperkt dieet. De NNT om bij één patiënt nierfalen te voorkomen was 2-56 bij het gedurende een jaar volgen van een eiwitbeperkt dieet. Op basis van de beschikbare data uit de geïncludeerde studies kon hierbij geen onderscheid gemaakt worden in stadia van CNS, of aanwezigheid van verhoogde albuminurie.

De kwaliteit van het gevonden bewijs is matig, vanwege enige beperkingen in de opzet van de onderliggende onderzoeken (allocation concealment) en omdat de gemiddelde eiwitintake in de interventiegroep van een enkele geïncludeerde studie hoger was dan 0,8 g/kg (zie *GRADE profile in bijlage 3*).

CONCLUSIE

matig Meta-analyses over het effect op achteruitgang van nierfunctie laten geen statistisch significant en klinisch relevant voordeel zien van het beperken van de eiwitintake van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag bij patiënten met chronische nierschade met eGFR ≥ 30 ml/min/1,73m², ook niet bij patiënten met verhoogde albuminurie.

Nezu, 2013; Rughooputh, 2015, Fouque, 2009

VAN BEWIJS NAAR AANBEVELING

De kwaliteit van het bewijs is matig; voor een deel is dit te wijten aan een wat hogere eiwitintake dan gepland in een interventiegroep. Het is mogelijk dat strikte toepassing van het eiwitbeperkte dieet tot 0,8 g/kg wel tot statistisch significante verschillen zou leiden. Overigens is het dan de vraag of dit statistisch significante verschil ook een klinisch relevant verschil zou betekenen.

Naast mogelijke voordelen van een eiwitbeperkt dieet op de nierfunctie en cardiovasculaire of renale eindpunten, gaat deze interventie ook gepaard met nadelen. Het volgen van een strikt eiwitbeperkt dieet vereist waarschijnlijk aanpassingen in het dagelijks leven van de patiënt, ten aanzien van consumptie. Dit kan invloed hebben op de door de patiënt ervaren kwaliteit van leven. Bovendien bestaat bij het volgen van een eiwitbeperkt dieet het gevaar van een slechtere voedingstoestand door te weinig calorieëninname, met name bij oudere patiënten.

Voor begeleiding bij een eiwitbeperkt dieet en het voorkomen van een slechte voedingstoestand is een diëtbehandeling door een diëtist (nierziekten) aangewezen. Daarnaast is eiwitbeperking niet zinvol bij patiënten met een beperkte levensverwachting.

De werkgroep vindt het verstandig een hoge eiwitinname ($> 1,3$ g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag) te vermijden bij patiënten met CNS.

AANBEVELING

Eiwitbeperking van 0,8g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag wordt niet aanbevolen voor patiënten met chronische nierschade en een eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m².

Eiwitbeperking van 0,8 g/kg ideaal lichaamsgewicht per dag wordt, conform eerdere richtlijnen, wel aanbevolen voor patiënten met chronische nierschade en eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

REFERENTIELIJST

- Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 3. Art. No.: CD001892. DOI: 10.1002/14651858.CD001892.pub3
- Kaysen GA, Odabaei G. Dietary protein restriction and preservation of kidney function in chronic kidney disease. Blood Purif 2013; 35: 22-5.
- Kopple JD. Do low-protein diets retard the loss of kidney function in patients with diabetic nephropathy? Am J Clin Nutr 2008; 88: 593-4.
- Nezu U, Kaminaya H, Kondo Y, Sakuma M, Morimoto T, Ueda S. Effect of low-protein diet on kidney function in diabetic nephropathy: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ Open 2013; 3: e002934.
- Robertson LM, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. Cochrane database of systematic reviews 2007, issue 4. Art. No.: CD002181. DOI: 10.1002/14651858.CD002181.pub2.
- Rughooputh MS, Zeng R, Yao Y. Protein diet restriction slows chronic kidney disease progression in non-diabetic and in type 1 diabetic patients, but not in type 2 diabetic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials using glomerular filtration rate as a surrogate. PLOS One 2015; 10: e0145505.

1268 Weging chronische nierschade als cardiovasculaire risicofactor

1269 INLEIDING

1270 CNS is een belangrijke risicofactor voor cardiovasculaire schade. De grootte van het absolute risico op cardio-
1271 vasculaire eindpunten in verschillende stadia van CNS is niet precies bekend. De Europese richtlijn voor Car-
1272 diovasculair Risicomanagement noemt CNS als onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire schade [ESC,
1273 2016].

1274 UITGANGSVRAAG

1275 Chronische nierschade draagt bij aan een verhoging van het cardiovasculaire risico. Op welke wijze dient dit
1276 gewogen te worden bij de risico-inschatting?

1277 METHODE

1278 Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is gebruik gemaakt van beschikbare systematische reviews en is
1279 afstemming gezocht met de richtlijnwerkgroep die de multidisciplinaire richtlijn en NHG-Standaard Cardio-
1280 vasculair Risicomanagement (CVRM) herziet. De richtlijnwerkgroep die zich bezighoudt met de herziening
1281 van de Nederlandse CVRM-richtlijnen gaat bij de herziening uit van de recent gepubliceerde Europese richt-
1282 lijnen voor preventie van cardiovasculaire aandoeningen [ESC, 2016]

1283 RESULTATEN

1284 In een meta-analyse van het Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium uit 2010 is de relatie tussen de
1285 eGFR en albuminurie met totale en cardiovasculaire mortaliteit in de algemene populatie onderzocht [Chro-
1286 nic Kidney Disease Prognosis Consortium, 2010]. In dit onderzoek werden 21 studies met ten minste 1000
1287 deelnemers geïnccludeerd (totaal: 1.234.182). Bij een verlaagde nierfunctie ($\text{eGFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$) en/of
1288 verhoogde albuminurie was het risico op overlijden verhoogd; dat geldt zowel voor de totale als voor de car-
1289 diovasculaire mortaliteit (zie tabel 3). Deze relatie werd gevonden, waarbij gecorrigeerd is voor leeftijd, etni-
1290 sche origine, geslacht, cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis, systolische bloeddruk, diabe-
1291 tes, roken en totale cholesterol concentratie.

1292 Gansevoort et al. onderzochten in een meta-analyse het risico van verlaagde nierfunctie en verhoogde al-
1293 buminurie op nierschade [Gansevoort, 2011]. In deze studie werden 9 prospectieve cohortonderzoeken on-
1294 der de algemene bevolking geïnccludeerd (totaal 845.125 personen) en 8 prospectieve cohortonderzoeken
1295 met hoog-risico patiënten (totaal 173.892 personen). Als uitkomstmaten werd gekeken naar eindstadium
1296 nierfalen (nierfunctievervangende behandeling of mortaliteit vanwege nierschade), acuut nierfalen en pro-
1297 gressie van CNS (gemiddelde daling eGFR van ten minste $2,5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ per jaar in combinatie met
1298 $\text{eGFR} < 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Een lagere eGFR bleek geassocieerd met een hoger risico op eindstadium nierfa-
1299 len in de algemene populatie: de hazard ratios (en 95% BI) bij een eGFR van 60, 45 en $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ wa-
1300 ren 3,69 (2,36-5,76), 29,3 (19,5-44,1) en 454,9 (112,4-1840,2), vergeleken met een normale nierfunctie. Ver-
1301 gelijkbare resultaten werden gezien in de relatie tussen de albumine/creatinine ratio en het optreden van
1302 eindstadium nierfalen: vergeleken met een albumine/creatinine ratio van 5 mg/g was de hazard ratio (en
1303 95% BI) verhoogd bij 30 (4,87; 2,30-10,3), 300 (13,4; 5,49-32,7) en 1000 mg/g (28,4; 14,9-54,2). Combinatie
1304 van een verlaagde eGFR en een verhoogde albumine/creatinine ratio (of positieve urine dipstick) was geas-
1305 socieerd met een sterk verhoogde kans op eindstadium nierfalen, acuut nierfalen en progressie van nier-
1306 schade (zie tabel 4). In deze associaties is gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, cardiovasculaire risicofactoren.

1307 Van der Velde et al. onderzochten de relatie tussen nierfunctie en albuminurie met totale en cardiovascu-
1308 laire mortaliteit in een meta-analyse van cohortonderzoeken onder populaties met een hoog risico [Velde,
1309 2011]. In dit onderzoek werden 10 prospectieve cohortonderzoeken met ten minste 1000 deelnemers geïnc-
1310 cludeerd (totaal 266.975 personen). Patiënten in deze studies hadden een verhoogd risico op CNS, vanwege
1311 hypertensie, diabetes mellitus of cardiovasculaire aandoeningen. Vergeleken met een normale nierfunctie
1312 en normale albumine/creatinine ratio was er een verhoogd risico op mortaliteit (zowel totaal als cardiovas-
1313 culair) bij patiënten met een verlaagde nierfunctie en/of verhoogde albuminurie, waarbij gecorrigeerd werd
1314 voor albuminurie respectievelijk eGFR en cardiovasculaire risicofactoren (zie tabel 5).

1315 Matsushita et al. voerden een meta-analyse uit met individuele patiëntgegevens om de toegevoegde waarde
1316 van eGFR en albuminurie in het voorspellen van cardiovasculaire uitkomsten te onderzoeken [Matsushita,
1317 2015]. In dit onderzoek werden gegevens van 637.315 patiënten uit 24 prospectieve cohortstudies geïnclu-
1318 deerd. Er werd gekeken naar de uitkomstmaten cardiovasculaire mortaliteit (sterfte vanwege myocardin-
1319 farct, beroerte, hartfalen of acute hartdood), coronaire hartziekten (myocardinfarct, fatale coronaire hart-
1320 ziekten, coronaire revascularisatie), beroerte (ischemische en hemorragisch) en hartfalen (hospitalisatie en
1321 sterfte). Patiënten in de cohortonderzoeken hadden geen cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschie-
1322 denis. De gemiddelde follow-up was 8,9 jaar (sd 4,6). Uit deze studie bleek dat het toevoegen van eGFR en
1323 albumine/creatinine ratio aan 'traditionele' risicofactoren een betere voorspelling gaf van cardiovasculaire
1324 uitkomsten in de algemene populatie. Met name de albumine/creatinine ratio bleek hierbij discriminerend.
1325 Het toevoegen van deze renale waarden bleek bovendien vooral onderscheidend te zijn wanneer naar de
1326 uitkomsten cardiovasculaire mortaliteit en hartfalen werd gekeken, en minder onderscheidend voor de uit-
1327 komsten coronaire hartziekten en beroerte. Vooral bij patiënten met diabetes mellitus of hypertensie was
1328 het toevoegen van eGFR en de albumine/creatinine ratio aan het prognostische model zinvol, maar ook bij
1329 patiënten zonder deze aandoeningen bleek de albumine/creatinine ratio waardevol wanneer gekeken werd
1330 naar de uitkomsten cardiovasculaire mortaliteit en hartfalen. Bij patiënten met CNS bleek de combinatie van
1331 eGFR en albumine/creatinine ratio een betere voorspeller van het cardiovasculaire risico dan elke andere
1332 (beïnvloedbare) 'traditionele' risicofactor.

1333 Het risico op coronaire hartziekten bij patiënten met CNS is onderzocht en vergeleken met datzelfde risico bij
1334 patiënten met diabetes mellitus in een cohortstudie van Tonelli et al [Tonelli, 2012]. In dit onderzoek werden
1335 1.268.029 mensen geïncludeerd van wie 1% met een myocardinfarct in het ziekenhuis werd opgenomen. Bij
1336 patiënten zonder myocardinfarct in de voorgeschiedenis was het risico op een myocardinfarct bij patiënten
1337 met CNS (eGFR<60 ml/min/1,73 m²) hoger (6,9 per 1000 persoonsjaren; 95%BI: 6,6-7,2) dan bij patiënten
1338 met diabetes mellitus (5,4 per 1000 persoonsjaren; 95% BI: 5,2-5,7; p<0,0001). Na correctie voor versto-
1339 rende variabelen is het risico op mortaliteit bij patiënten met diabetes mellitus vergelijkbaar met dat bij pati-
1340 ënten met CNS.

1341 CONCLUSIES

- 1342 • Verlaagde eGFR en/of verhoogde albuminurie zijn zowel in de algemene populatie, als bij populaties met
1343 een hoog risico op chronische nierschade en cardiovasculaire morbiditeit, onafhankelijke risicofactoren
1344 voor cardiovasculaire en totale mortaliteit en voor progressie van chronische nierschade, acuut nierfalen
1345 en eindstadium nierfalen.
- 1346 • De combinatie van (verlaagde) eGFR en (verhoogde) albumine/creatinine ratio in de urine is bij patiënten
1347 met chronische nierschade een betere voorspeller van cardiovasculaire uitkomsten dan afzonderlijke tra-
1348 ditionele beïnvloedbare risicofactoren.
- 1349 • De verhoging van het risico op cardiovasculaire aandoeningen bij patiënten met chronische nierschade is
1350 ten minste vergelijkbaar met die van patiënten met diabetes mellitus.

1351 VAN BEWIJS NAAR AANBEVELING

1352 Door een mondiaal kwaliteitsinitiatief (KDIGO; Kidney Disease Improving Global Outcomes) is een richtlijn
1353 gemaakt voor diagnose en classificatie van CNS [KDIGO, 2013]. Aangezien verminderde (e)GFR en toegenomen
1354 albuminurie de meest voorkomende renale afwijkingen zijn en beide in meta-analyses onafhankelijk
1355 sterk geassocieerd bleken met het risico op optreden van mortaliteit, cardiovasculaire eindpunten, progres-
1356 sieve nierfunctie achteruitgang, acute nierinsufficiëntie en terminaal nierfalen, [Matsushita, 2010; Ganse-
1357 voort, 2011; Astor, 2011; van der Velde, 2011] is deze classificatie gebaseerd op de hoogte van de albuminu-
1358 rie en de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [KDIGO, 2013]. Naast deze classificatie is er door KDIGO
1359 ook een globale indeling gemaakt in 3 stadia van CNS, welke gerelateerd is aan prognose wat betreft renale
1360 en cardiovasculaire uitkomsten. De werkgroep onderschrijft het belang van deze indeling in globale risicosta-
1361 dia omdat uiteindelijk het doel is om patiënten in te delen op basis van prognose. Een beslissing over (vaak
1362 preventieve) behandeling moet uitgaan van het overall risico op toekomstige morbiditeit en mortaliteit (zie
1363 ook aanbevelingen in paragraaf Stadia chronische nierschade, in hoofdstuk 2).

1364 De absolute bijdrage van verschillende stadia van CNS op het cardiovasculaire risico staat niet vast. Desal-
1365 niettemin is er voldoende reden om CNS te betrekken in het bepalen van het cardiovasculaire risico, net als
1366 bijvoorbeeld diabetes mellitus.

1367 De richtlijnwerkgroep Chronische Nierschade stelt voor aan te sluiten bij de risicocategorieën voor hart- en
1368 vaatziekten, zoals die gehanteerd worden in de ESC-richtlijn (tabel 5 in ESC richtlijn cardiovasculair risicoma-
1369 nagement 2016), welke de basis vormt voor de nieuwe multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicoma-
1370 nagement (MDR CVRM). De risicocategorieën zijn leidend voor de intensiteit van het niet-medicamenteuze be-
1371 leid, de afweging voor het starten van medicamenteuze behandeling en de streefwaarden van behandeling.
1372 Hierbij wordt uitgegaan van vier risicocategorieën. Aan personen met een laag cardiovasculair risico (10-
1373 jaars risico op cardiovasculaire mortaliteit < 1%) worden leefstijladviezen aanbevolen teneinde het risico niet
1374 verder te verhogen. Dit geldt ook voor personen met een matig verhoogd cardiovasculair risico (10-jaars ri-
1375 sico op cardiovasculaire mortaliteit 1-5%). Aan personen met een hoog risico (bijvoorbeeld 10-jaarsrisico op
1376 cardiovasculaire mortaliteit tussen 5% en 10%, of sterk verhoogde individuele risicofactoren, bijvoorbeeld
1377 bloeddruk ≥ 180/110 mmHg) worden stringente leefstijladviezen aanbevolen en mogelijk medicatie. Patiën-
1378 ten met een zeer hoog risico (bijvoorbeeld 10-jaars risico op cardiovasculaire mortaliteit ≥ 10%, aanwezige
1379 hart- en vaatziekten, diabetes mellitus met eindorgaanschade, ernstige CNS) komen over het algemeen in
1380 aanmerking voor medicamenteuze behandeling.

1381 In de ESC-richtlijn worden daarnaast effectmodificatoren genoemd, op basis waarvan patiënten mogelijk in
1382 een hogere of lagere risicoklasse geassocieerd kunnen worden (zie tabel 4 in ESC richtlijn cardiovasculair
1383 risicomanagement 2016). Voorbeelden van effectmodificatoren zijn een familiale belasting met premature
1384 hart- en vaatziekten en obesitas.

1385 Voor de invulling van de ESC risicocategorieën stelt de richtlijnwerkgroep Chronische Nierschade een aan-
1386 passing voor op grond van bovenstaande evidence. Dit heeft een betere en meer genuanceerde risicoprofile-
1387 ring van het risico op hart- en vaatziekten bij patiënten met CNS tot gevolg, met een afname van het aantal
1388 mensen dat onnodig behandeld wordt.

1389 AANBEVELING

Het cardiovasculair risico van patiënten met chronische nierschade is verhoogd, vergelijkbaar met patiën-
ten met diabetes mellitus, en dient als zodanig gekwantificeerd te worden:

- Chronische nierschade categorie rood en oranje in de CNS stadiërings- en risicotabel: Deze categorie patiënten moet worden beschouwd als hebbende een **(zeer) hoog cardiovasculair risico**. Leefstijladviezen worden aanbevolen. Daarnaast wordt bij deze patiënten medicamenteuze behandeling aanbevolen conform de adviezen in de richtlijnen cardiovasculair risicomanagement om zo het cardiovasculair risico te verlagen.
- Chronische nierschade categorie geel in CNS stadiërings- en risicotabel: Deze categorie patiënten moet worden beschouwd als hebbende een **matig verhoogd cardiovasculair risico**. Leefstijladviezen worden aanbevolen. Bij de schatting van het cardiovasculaire risico dient bij deze patiënten gecorrigeerd te worden voor de aanwezigheid van chronische nierschade. De wijze waarop gecorrigeerd dient te worden, wordt uitgewerkt in de nieuwe CVRM-richtlijnen.

Deze aanbeveling wordt geactualiseerd bij verschijnen van de nieuwe richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement.

1390 REFERENTIELIJST

- 1391 • Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, van der Velde M, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration
1392 rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney
1393 disease population cohorts. Kidney Int 2011; 79: 1331-40.
- 1394 • Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause
1395 and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet 2010; 375:1-9.
- 1396 • European Society of Cardiology. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J
1397 2016; 37: 2315-81.

- 1398 • Gansevoort RT, Matsushita K, Velder M van der, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated GFR and higher albu-
 1399 minuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts.
 1400 Kidney Int 2011; 80: 93-104.
- 1401 • Velde M van der, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and
 1402 higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk popula-
 1403 tion cohorts. Kidney Int 2011; doi:10.1038/ki.2010.536.
- 1404 • Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, de Jong PE, et al. Association of estimated glomerular filtration
 1405 rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis.
 1406 Lancet 2010; 375: 2073-81.
- 1407 • Matsushita K, Coresh J, San Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, Jafar T, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for
 1408 prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Lancet 2015;
 1409 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00040-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00040-6).
- 1410 • Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomangement. NHG, 2011.
- 1411 • Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney dis-
 1412 ease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. Lancet 2012; 380: 807-14.

1413

1414
1415

Tabel 3. Hazard ratios (95% BI)* voor totale en cardiovasculaire mortaliteit op basis van eGFR (linker kolom), ACR en urine dipstick in de algemene populatie [Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, 2010]

	ACR				Urine dipstick			
	<1,1 mg/mmol	1,1-3,3 mg/mmol	3,4-33,8 mg/mmol	≥ 33,9 mg/mmol	Negatief	Spoor	1+	2+ of meer
Totale mortaliteit								
≥ 105 ml/min/1,73m ²	1,14 (1,02-1,27)	1,52 (1,28-1,81)	2,32 (2,00-2,70)	5,26 (2,80-9,85)	1,35 (0,94-1,92)	2,34 (1,17-4,69)	2,59 (1,32-5,07)	4,40 (2,79-6,93)
90-104 ml/min/1,73m ²	Referentie	1,48 (1,29-1,69)	1,61 (1,39-1,87)	3,65 (2,13-6,27)	Referentie	1,47 (1,09-2,00)	1,88 (1,27-2,77)	2,44 (1,53-3,89)
75-89 ml/min/1,73m ²	1,00 (0,91-1,09)	1,40 (1,26-1,55)	1,78 (1,58-2,01)	2,50 (1,89-3,31)	0,81 (0,65-1,01)	1,44 (1,31-1,57)	1,69 (1,50-1,89)	2,43 (1,94-3,04)
60-74 ml/min/1,73m ²	1,02 (0,92-1,15)	1,49 (1,34-1,66)	1,95 (1,67-2,27)	3,09 (2,56-3,72)	0,81 (0,59-1,10)	1,27 (1,17-1,37)	1,53 (1,32-1,78)	1,88 (1,56-2,25)
45-59 ml/min/1,73m ²	1,28 (1,05-1,57)	1,95 (1,73-2,20)	2,51 (2,16-2,90)	4,10 (3,39-4,95)	0,94 (0,66-1,32)	1,38 (1,06-1,78)	1,71 (1,52-1,92)	2,41 (1,77-3,29)
30-44 ml/min/1,73m ²	1,97 (1,59-2,43)	2,65 (2,19-3,22)	3,66 (2,91-4,60)	5,08 (4,20-6,15)	1,47 (0,97-2,22)	1,94 (1,26-2,98)	2,35 (1,66-3,33)	2,86 (1,88-4,36)
15-29 ml/min/1,73m ²	5,39 (3,30-8,80)	3,66 (2,43-5,50)	4,85 (3,26-7,21)	6,96 (5,28-9,19)	2,30 (1,61-3,29)	4,37 (2,29-8,36)	3,21 (2,00-5,13)	5,98 (3,59-9,97)
Cardiovasculaire mortaliteit								
≥ 105 ml/min/1,73m ²	0,93 (0,74-1,16)	1,33 (1,04-1,72)	2,46 (1,88-3,23)	2,69 (1,36-5,32)	0,96 (0,72-1,29)	2,13 (1,22-3,74)	3,27 (1,50-7,09)	3,70 (1,17-11,68)
90-104 ml/min/1,73m ²	Referentie	1,63 (1,20-2,19)	1,82 (1,36-2,45)	4,77 (3,16-7,22)	Referentie	1,88 (1,32-2,69)	1,68 (0,82-3,43)	3,63 (1,58-8,32)
75-89 ml/min/1,73m ²	1,03 (0,85-1,24)	1,48 (1,23-1,78)	1,73 (1,29-2,32)	4,01 (2,62-6,14)	0,82 (0,69-0,97)	1,78 (1,33-2,37)	2,08 (1,40-3,09)	2,38 (1,40-4,04)
60-74 ml/min/1,73m ²	1,09 (0,92-1,29)	1,58 (1,31-1,91)	2,18 (1,58-3,02)	4,23 (2,95-6,06)	0,99 (0,84-1,17)	1,43 (1,13-1,82)	1,84 (1,15-2,95)	2,01 (1,26-3,19)
45-59 ml/min/1,73m ²	1,52 (1,18-1,97)	2,38 (1,91-2,96)	3,13 (2,32-4,22)	4,97 (3,70-6,66)	1,38 (1,16-1,65)	1,89 (1,47-2,44)	2,40 (1,73-3,33)	2,67 (1,58-4,50)
30-44 ml/min/1,73m ²	2,40 (1,80-3,21)	3,07 (1,73-5,44)	4,12 (2,84-5,98)	6,10 (4,08-9,10)	2,42 (1,92-3,05)	2,99 (2,13-4,20)	2,73 (1,83-4,08)	3,06 (2,00-4,70)
15-29 ml/min/1,73m ²	13,51 (4,89-37,35)	7,99 (1,95-32,81)	5,60 (3,66-8,57)	9,49 (4,97-18,10)	3,29 (1,72-6,31)	4,25 (2,28-7,93)	7,-66 (1,24-47,22)	5,72 (1,66-19,73)
eGFR: estimated glomerular filtration rate; ACR: albumine/creatinine ratio.								
* Gecorrigeerd voor leeftijd, etnische origine, geslacht, cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis, systolische bloeddruk, diabetes, roken en totale cholesterol concentratie.								

1416

1417
1418

Tabel 4. Hazard ratios (95% BI)* voor eindstadium nierfalen, acuut nierfalen en progressie van CNS, op basis van eGFR (linkerkolom) en albuminurie in de algemene bevolking [Gansevoort, 2011]

	Albumine/creatinine ratio (mg/g) of urine dipstick (klasse)					
	< 10 (negatief)		10-29 (spoor)	30-299 (1+)	≥ 300 (≥2+)	Totaal
Eindstadium nierfalen						
≥ 105 ml/min/1,73m ²	Referentie		7,8 (1,7-35,9)	18,1 (4,3-75,9)	Referentie	
90-104 ml/min/1,73m ²			11,3 (2,7-47,7)	19,7 (5,8-66,5)		
75-89 ml/min/1,73m ²			3,8 (1,2-12,3)	48,1 (28,1-82,3)		
60-74 ml/min/1,73m ²			7,4 (3,6-15,2)	67,2 (40,1-113)		
45-59 ml/min/1,73m ²	5,2 (3,3-8,0)	21,8 (12,0-39,6)	40,3 (23,5-69,2)	147 (98,7-219)	9,6 (7,0-13,2)	
30-44 ml/min/1,73m ²	55,5 (36,0-85,6)	74,1 (29,3-187)	293 (199-433)	763 (563-1035)	98,1 (61,8-156)	
15-29 ml/min/1,73m ²	433 (239-787)	1044 (524-2077)	1056 (572-1948)	2286 (1114-4695)	573 (241-1362)	
Totaal	Referentie		12,0 (7,9-18,1)	72,1 (43,0-121)		
Acuut nierfalen						
≥ 105 ml/min/1,73m ²	Referentie		2,7 (0,9-8,5)	8,4 (5,1-13,8)	Referentie	
90-104 ml/min/1,73m ²			2,4 (1,1-5,2)	5,8 (3,7-9,2)		
75-89 ml/min/1,73m ²			2,5 (1,9-3,4)	4,1 (2,8-5,9)		
60-74 ml/min/1,73m ²			3,3 (2,6-4,1)	6,4 (5,0-8,2)		
45-59 ml/min/1,73m ²	2,2 (2,0-2,5)	4,9 (3,3-7,3)	6,3 (4,8-8,4)	5,9 (2,4-14,5)	2,6 (2,2-3,1)	
30-44 ml/min/1,73m ²	7,3 (6,5-8,2)	10,2 (5,9-17,5)	12,4 (10,2-15,2)	19,6 (16,5-23,2)	7,9 (7,1-8,7)	
15-29 ml/min/1,73m ²	16,8 (14,0-20,2)	16,8 (11,3-25,1)	21,4 (16,5-27,8)	28,8 (23,7-35,1)	16,7 (14,7-18,9)	
Totaal	Referentie		2,5 (1,7-3,7)	6,0 (4,5-8,0)		
Progressie CNS						
≥ 105 ml/min/1,73m ²	Referentie		0,7 (0,7-0,8)	3,0 (0,4-23,7)	Referentie	
90-104 ml/min/1,73m ²			0,9 (0,4-2,1)	3,3 (0,5-23,3)		
75-89 ml/min/1,73m ²			1,9 (0,6-5,6)	5,0 (0,9-27,1)		
60-74 ml/min/1,73m ²			3,2 (1,4-7,5)	8,1 (5,2-12,8)		
45-59 ml/min/1,73m ²	3,1 (1,6-6,0)	4,0 (1,9-8,8)	9,4 (3,7-23,7)	56,6 (4,2-767,6)	3,9 (1,9-7,8)	
30-44 ml/min/1,73m ²	3,0 (1,2-7,5)	19,1 (19,0-19,2)	14,9 (2,8-78,5)	22,2 (4,8-103,6)	3,7 (1,1-12,3)	
15-29 ml/min/1,73m ²	4,0 (3,9-4,0)	11,7 (11,6-11,9)	21,0 (4,5-99,5)	7,7 (2,9-20,6)	7,9 (3,0-21,2)	
Totaal	Referentie		3,1 (2,5-3,8)	11,2 (5,8-21,5)		

1419

1420
1421

Tabel 5. Hazard ratios (95% BI)* voor totale en cardiovasculaire mortaliteit op basis van eGFR (linker kolom), ACR en urine dipstick, bij personen met een verhoogd risico op CNS [Velde, 2011]

	ACR				Urine dipstick			
	< 10 mg/g	10-29 mg/g	30-299 mg/g	≥ 300 mg/g	Negatief	Spoor	1+	≥ 2+
Totale mortaliteit								
≥ 105 ml/min/1,73m ²	1,26 (0,97-1,60)	1,31 (1,07-1,60)	1,51 (1,23-1,84)	2,97 (2,19-4,04)	1,08 (0,91-1,27)	1,16 (0,69-1,97)	2,10 (1,33-3,32)	1,86 (0,63-5,46)
90-104 ml/min/1,73m ²	Referentie	1,26 (1,05-1,51)	1,63 (1,37-1,95)	2,72 (2,08-3,56)	Referentie	1,09 (0,90-1,32)	1,63 (1,20-2,21)	3,86 (1,44-10,36)
75-89 ml/min/1,73m ²	0,88 (0,70-1,11)	1,12 (0,85-1,48)	1,58 (1,36-1,84)	2,91 (2,28-3,73)	0,82 (0,75-0,90)	1,02 (0,86-1,20)	1,35 (0,88-2,05)	3,22 (1,59-6,52)
60-74 ml/min/1,73m ²	0,82 (0,64-1,05)	1,18 (0,89-1,56)	1,63 (1,28-2,07)	2,67 (1,76-4,04)	0,81 (0,73-0,89)	0,93 (0,79-1,11)	1,41 (0,85-2,35)	2,29 (1,32-3,98)
45-59 ml/min/1,73m ²	1,16 (0,77-1,73)	1,39 (0,97-1,98)	1,96 (1,57-2,43)	3,58 (2,54-5,05)	0,88 (0,75-1,03)	1,05 (0,82-1,36)	2,25 (1,55-3,25)	2,40 (1,13-5,12)
30-44 ml/min/1,73m ²	1,54 (1,11-2,13)	2,06 (1,42-2,97)	2,84 (1,98-4,06)	3,99 (2,73-5,83)	1,18 (0,68-2,06)	1,87 (1,30-2,68)	2,51 (1,78-3,54)	5,50 (3,56-8,50)
15-29 ml/min/1,73m ²	2,73 (1,87-3,97)	3,52 (2,18-5,69)	3,73 (2,90-4,80)	5,43 (3,94-7,49)	3,12 (1,53-6,37)	4,25 (2,11-8,58)	3,49 (2,26-5,41)	7,14 (4,64-10,99)
Cardiovasculaire mortaliteit								
≥ 105 ml/min/1,73m ²	1,20 (0,89-1,62)	1,62 (1,10-2,39)	2,04 (1,40-2,95)	3,55 (1,80-7,01)	0,96 (0,73-1,26)	1,07 (0,62-1,83)	3,05 (0,60-15,40)	1,18 (0,29-4,75)
90-104 ml/min/1,73m ²	Referentie	1,56 (1,12-2,17)	1,95 (1,44-2,65)	4,12 (2,50-6,77)	Referentie	1,10 (0,81-1,50)	2,07 (1,24-3,46)	2,28 (1,07-4,86)
75-89 ml/min/1,73m ²	1,02 (0,82-1,26)	1,34 (1,03-1,76)	1,82 (1,42-2,34)	4,76 (3,32-6,81)	0,87 (0,75-1,00)	1,03 (0,85-1,26)	1,03 (0,72-1,48)	2,82 (1,03-7,70)
60-74 ml/min/1,73m ²	1,00 (0,81-1,23)	1,54 (1,16-2,04)	2,01 (1,55-2,59)	4,00 (2,83-5,66)	0,86 (0,75-1,00)	1,05 (0,72-1,54)	1,29 (0,91-1,82)	1,91 (0,96-3,79)
45-59 ml/min/1,73m ²	1,42 (1,14-1,77)	2,06 (1,60-2,66)	2,56 (2,03-3,22)	5,58 (3,19-9,79)	0,89 (0,79-1,15)	1,04 (0,65-1,66)	2,70 (1,29-5,68)	1,62 (0,80-3,31)
30-44 ml/min/1,73m ²	2,27 (1,72-3,01)	3,74 (2,06-6,78)	3,95 (3,02-5,18)	6,00 (4,40-8,18)	0,55 (0,13-2,31)	1,07 (0,23-5,05)	3,06 (0,81-11,56)	3,45 (1,01-11,76)
15-29 ml/min/1,73m ²	3,93 (2,10-7,35)	5,60 (2,34-13,73)	6,06 (3,89-9,45)	7,21 (4,33-11,99)	Onvoldoende data			
eGFR: estimated glomerular filtration rate; ACR: albumine/creatinine ratio.								
* Gecorrigeerd voor leeftijd, etnische origine, geslacht, cardiovasculaire aandoeningen in de voorgeschiedenis, systolische bloeddruk, diabetes, roken en totale cholesterol concentratie.								

1422

1423 Medicamenteuze behandeling van cardiovasculaire en renale risicofactoren

1424 Hypertensie

1425 UITGANGSVRAAG

1426 Wat is de streefwaarde van de bloeddruk bij patiënten met chronische nierschade en hypertensie en
1427 hoe moeten deze patiënten worden behandeld?

1428 METHODE

1429 Bij deze vraag is uitgegaan van de evidence uit de KDIGO richtlijn [KDIGO, 2013]. Na publicatie van
1430 die richtlijn verschenen twee grote meta-analyses die zijn opgenomen als aanvullend bewijs. [Ette-
1431 had, 2016; Xie, 2016]. Een recente RCT over bloeddruk streefwaarden werd daarnaast nog geïnc-
1432 ludeerd [SPRINT, 2015]. Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek gedaan,
1433 vanwege de beschikbaarheid van de evidence in de KDIGO richtlijn. De werkgroep is van mening de
1434 nieuwste evidence van hoge kwaliteit te hebben toegevoegd.

1435 RESULTATEN

1436 *Streefwaarde bloeddruk*

1437 Bloeddruk en albuminurie

1438 De KDIGO richtlijn uit 2013 stelt dat bij patiënten met CNS zonder verhoogde albuminurie (ACR < 3
1439 mg/mmol; A1) de streefbloeddruk 140/90 mmHg of lager is. Voor patiënten met matig verhoogde
1440 ACR (3-30 mg/mmol; A2) of ernstig verhoogde albuminurie (> 30 mg/mmol; A3) *ongeacht* de aanwe-
1441 zigheid van diabetes mellitus wordt een streef bloeddrukwaarde van 130/80 mmHg geadviseerd voor
1442 zowel de grens waarboven therapie moet starten als ook het behandeldoel.

1443 Bloeddruk zo laag mogelijk?

1444 In de UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) werd gevonden dat streven naar een bloeddruk <
1445 150/85 mmHg betere uitkomsten gaf dan streven naar een bloeddruk < 180/105 mmHg [UKPDS, BMJ
1446 1998]. In de HOT studie werd gevonden dat streven naar een diastolische bloeddruk ≤ 80 mmHg be-
1447 ter was dan naar hogere diastolische bloeddrukwaarden, maar gegevens over albuminurie ontbraken
1448 in deze studie [Hansson, 1998]. In de ABCD studie werd gerandomiseerd tussen een diastolische
1449 bloeddruk < 75 mmHg en een diastolische bloeddruk van 80-89 mmHg. Er was minder sterfte in de
1450 laagste bloeddrukgroep en geen verschil tussen renale en cardiovasculaire uitkomsten [Schrier,
1451 2007]. Omdat in deze studie patiënten met normotensie en CNS geïncludeerd waren maar geen pati-
1452 enten met hypertensie en CNS, kunnen de gegevens niet betrouwbaar geëxtrapoleerd worden naar
1453 de gehele populatie met CNS. In de ACCORD studie (n = 4730, 40% met verhoogde albuminurie) werd
1454 gerandomiseerd tussen een systolische bloeddruk < 140 en < 120 mmHg [Cushman, 2010]. Er werd
1455 geen verschil gevonden in de primaire uitkomstmaat (cardiovasculaire sterfte, niet-fataal hartinfarct,
1456 niet-fataal CVA). Echter in de lage bloeddrukgroep kregen *minder* patiënten een CVA, maar *meer* pa-
1457 tiënten nierfunctie-verslechtering. Observatieve studies tonen een verband tussen lagere bloed-
1458 druk en een lager risico op cardiovasculaire uitkomsten. Echter geen van deze studies geeft bewijs
1459 van causaliteit. Voorts zijn veel posthoc analyses van RCT's verschenen (IDNT [Berl, 2005], UKPDS
1460 [Adler, 2000], INVEST [Pepine, 2003], ADVANCE [Patel, 2007]), waaruit o.a. naar voren kwam dat pa-
1461 tiënten die een betere bloeddruk bereikten (130/85 in plaats van 140/90 mmHg), een lager risico op
1462 cardiovasculaire schade hadden dan patiënten die een hoge bloeddruk hielden. Ook dit geeft geen
1463 bewijs van causaliteit. Het is immers voorstelbaar dat degenen die een lagere bloeddruk bereiken
1464 minder ver voortgeschreden vaatwandsclerose hebben en/of een betere therapietrouw vertonen. In
1465 de Steno-2 studie werd een groep intensief behandelde diabetespatiënten met matig verhoogde al-
1466 buminurie, waarbij een bloeddrukdoel van 140/85 en later 130/80 mmHg werd nagestreefd, vergele-
1467 ken met een conventionele arm van patiënten bij wie < 160/95 en later 135/85 mmHg werd nage-
1468 streefd [Gaede, 2008]. Intensieve behandeling hield ook in dat er o.a. dieet- en inspanningsadvies
1469 werd gegeven, lipidenverlagende medicatie werd gestart, en intensieve glycemische controle werd
1470 nagestreefd. De intensieve behandeling was geassocieerd met een verminderd risico op cardiovascu-
1471 laire ziekten, nefropathie, retinopathie en autonome neuropathie. Het is aannemelijk dat lagere

bloeddrukdoelen hebben bijgedragen aan de gunstige resultaten bij de intensief behandelde patiënten. Twee recente meta-analyses laten zien dat een afname van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit ontstaat bij een afname van bloeddruk < 130/80 mmHg bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, diabetes mellitus en/of CNS [Ettehad, 2016; Xie, 2016]. Ettehad et al. voerden een systematische review met meta-analyses uit, waarin zij de relatie tussen verlaging van de bloeddruk en cardiovasculaire aandoeningen en sterfte onderzochten [Ettehad, 2016]. In deze studie werden 123 RCT's met ten minste 1000 patiëntjaren in elke onderzoeksarm geïnccludeerd, met in totaal 613.815 patiënten. In deze studie werd een verband aangetoond tussen elke 10 mm Hg daling van de systolische bloeddruk en verlaging van het risico op cardiovasculaire eindpunten en mortaliteit (zie tabel 6). Hoe lager de systolische bloeddruk, hoe lager het relatief risico, maar de absolute risicoreductie was beperkt, zodat veel mensen behandeld moeten worden om één event te vermijden. Deze studie liet geen statistisch significante relatie zien tussen verlaging van de bloeddruk en nierfalen. In de studie werd geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder CNS.

Tabel 6. Relatie tussen elke 10 mm Hg daling in systolische bloeddruk en cardiovasculair risico [Ettehad, 2016]

Eindpunt	RR (95%BI)	NNT*
Major cardiovasculair event	0,80 (0,77 – 0,83)	71
Coronaire hartziekten	0,83 (0,78 – 0,88)	174
Beroerte	0,73 (0,68 – 0,77)	127
Hartfalen	0,72 (0,67 – 0,78)	152
Nierfalen	0,95 (0,84 – 1,07)	Geen statistisch significant risicoverschil
Totale mortaliteit	0,87 (0,84 – 0,91)	156

*NNT: number-needed-to-treat: aantal personen dat behandeld moet worden om 1 event te voorkomen.

Xie et al. voerden eveneens een systematische review met meta-analyses uit, met als doel de associatie tussen intensieve bloeddrukverlaging en cardiovasculaire en renale uitkomsten te bestuderen [Xie, 2016]. In deze studie werden 19 trials geïnccludeerd, waarin intensieve met minder intensieve bloeddrukverlaging werd vergeleken, bij in totaal 44.989 patiënten. De verschillen in bereikte systolische bloeddruk tussen de onderzoeksarmen waren in deze studie over het algemeen beperkt voor de totale groep. Er is in deze analyse echter ook naar subgroepen gekeken. Wanneer werd gekeken naar de uitkomst major cardiovasculair event dan werd voor patiënten met CNS geen voordeel gevonden van intensieve bloeddrukverlaging ten opzichte van minder intensieve bloeddrukverlaging. Hierbij was sprake van imprecisie van het gevonden resultaat. Veel van de studies die in deze meta-analyse waren geïnccludeerd, waren van matige kwaliteit, bijvoorbeeld vanwege niet-geblindeerde opzet.

In 2015 verscheen een grote RCT over bloeddrukregulatie bij patiënten met een systolische bloeddruk ≥ 130 mmHg en verhoogd cardiovasculair risico zónder diabetes mellitus [SPRINT, 2015]. In deze studie werden 9361 patiënten gerandomiseerd tussen twee groepen: systolisch bloeddruk streefwaarde < 140 mmHg (standaardbehandeling) en systolisch bloeddruk streefwaarde < 120 mmHg (intensieve behandeling). De mediane follow-up was 3,26 jaar (de studie werd vervroegd gestopt vanwege significante resultaten in de primaire uitkomst [optreden van myocardinfarct, acuut coronair syndroom, beroerte, hartfalen of cardiovasculaire mortaliteit]). De gemiddelde bloeddruk in de intensieve behandelgroep was 121,4 mmHg na één jaar, in de standaard behandelgroep was dat 136,2 mmHg. Na het eerste jaar bleef de bloeddruk stabiel. Het risico op de primaire uitkomst was lager in de intensieve behandelgroep (5,2%) in vergelijking met de standaard behandelgroep (6,8%) (HR: 0,75; 95%BI: 0,64-0,89). De NNT was 61. Op de secundaire uitkomstmaten myocardinfarct, acuut coronair syndroom en beroerte werd geen statistisch significant resultaat gezien. Wel hadden personen in de intensieve behandelgroep een lager risico op hartfalen (HR: 0,62; 95%BI: 0,45-0,84), cardiovasculaire sterfte (HR: 0,57; 95%BI: 0,38-0,85) en totale sterfte (HR: 0,73; 95%BI: 0,60-0,90).

Een vooraf geplande subgroepanalyse van de SPRINT trial toont voor de populatie met CNS soortgelijke bevindingen, alhoewel de meeste niet statistisch significant bleken [Cheung, 2017]. Dit wordt

1514 verklaard vanwege de kleinere aantallen in de subgroepen en de vroegtijdige beëindiging van de
1515 SPRINT-trial vanwege de behaalde eindpunten.

1516 [VAN BEWIJS NAAR AANBEVELING](#)

1517 In tegenstelling tot de internationale richtlijnen adviseren de Nederlands multidisciplinaire richtlijn
1518 CVRM en NHG standaard CVRM tot op heden alleen systolische bloeddrukwaarden te hanteren om
1519 afwijkende waarden en streefniveaus aan te geven [NHG, 2011]. Reden hiervoor was de bevinding
1520 dat voor de indicatie cardiovasculair risicomanagement het zelden voorkomt dat een patiënt een
1521 normale systolische, maar afwijkende diastolische bloeddruk heeft. In de internationale richtlijnen
1522 worden wel diastolische bloeddrukwaarden gebruikt, omdat een normale systolische bloeddruk niet
1523 altijd gepaard gaat met een normale diastolische bloeddruk. Dit kan het geval zijn bij jongere patiën-
1524 ten met CNS (vaak op basis van primaire nierziekten) [KDIGO, 2013; ESH-ESC, 2013; NICE, 2015].

1525 De bloeddrukwaarden die genoemd zijn als streefniveau, zijn bloeddrukwaarden zoals gemeten in de
1526 spreekkamer. In geval van twijfel of de zo gemeten bloeddruk representatief is, kan overwogen wor-
1527 den om 24 uren bloeddrukmeting te laten verrichten, dan wel de patiënt te instrueren thuis de
1528 bloeddruk te meten. Men dient daarbij te beseffen dat voor een 24 uren bloeddrukmeting, zowel als
1529 voor thuisbloeddrukmeting, lagere waarden worden aangenomen om hypertensie en streefniveau
1530 van bloeddrukregulatie te definiëren. Voor de exacte waarden en protocollaire wijze van bloeddruk-
1531 meting wordt verwezen naar de multidisciplinaire richtlijn CVRM en NHG standaard CVRM [NHG,
1532 2011]. In de SPRINT studie is gebruik gemaakt van automatische bloeddrukmeting zonder aanwezig-
1533 heid van een persoon. De richtlijnwerkgroep onderschrijft de resultaten van de SPRINT studie, maar
1534 merkt op dat bij spreekkamermeting van de bloeddruk, die in Nederland gebruikelijk is, een systoli-
1535 sche bloeddruk streefwaarde < 120 mmHg te strikt kan zijn. Vanwege het hoge cardiovasculaire risico
1536 bij patiënten met CNS en de gunstige effecten van intensievere bloeddrukverlaging op dit risico,
1537 wordt aanbevolen om voor alle patiënten met CNS (gele, oranje en rode risicogroepen in de CNS sta-
1538 diëringstabel) als streefwaarde voor de bloeddruk $\leq 130/80$ mmHg te gebruiken. Individualisering
1539 van de streefwaarden voor de bloeddruk kan verstandig zijn op basis van leeftijd, aard van de nier-
1540 ziekte en comorbiditeit. Zo kan bijvoorbeeld voor patiënten ouder dan 80 jaar en voor patiënten met
1541 een laag cardiovasculair risico een minder strikt beleid en voor jonge patiënten met ernstig ver-
1542 hoogde albuminurie of een specifieke nierziekte juist een strikter beleid worden nagestreefd. Bij pati-
1543 ënten met erfelijke cystenieren wordt hierover laagdrempelig overleg geadviseerd tussen huisarts en
1544 nefroloog.

1545 Er is uitgebreid bewijs uit de klinische praktijk dat veel patiënten de bloeddrukdoelen uit richtlijnen in
1546 werkelijkheid niet bereiken; de bereikte waarden hebben vaak een normale verdeling rond het
1547 bloeddrukdoel. Het nut van goede bloeddrukbehandeling is zo groot, dat geadviseerd wordt om te
1548 starten met behandeling als bij herhaling de streefwaarde wordt overschreden [Chobanian, 2003;
1549 ESH/ESC, 2013]. De discussie “The-lower-the-better vs. the J-shaped curve” is ook bij patiënten met
1550 CNS actueel. Belangrijk is zich te realiseren dat het concept “the lower the SBP and DBP achieved, the
1551 better the outcome” met name is gebaseerd op observationeel onderzoek onder miljoenen gezonde
1552 personen, die geen cardiovasculaire ziekte hadden aan het begin van de observatieperiode. Deze
1553 groep is dan ook niet representatief voor patiënten die deelnemen aan hypertensie RCT's en zeker
1554 niet voor patiënten met CNS. Bovendien betekent een associatie niet automatisch een oorzakelijk
1555 verband. De J-shaped curve staat voor het concept dat het reduceren van SBP of DBP tot extreem
1556 lage waarden een kleiner voordeel heeft dan het reduceren tot minder lage waarden. Uit studies bij
1557 CNS komt naar voren dat het streven naar zeer lage bloeddrukwaarden vaker leidt tot nierfunctiever-
1558 lies.

1559 [Bloeddrukstreefwaarden bij ouderen](#)

1560 Het meten en behandelen van hoge bloeddruk in de oudere patiëntencategorie wordt bemoeilijkt
1561 door het frequent voorkomen van atriumfibrilleren (bij 25% van de mensen > 70 jaar, CRIC studie)
1562 [Soliman, 2010], door het optreden van orthostase en door een toegenomen vaatwandstijfheid, re-

sulterend in een hoge polsdruk. Bij ouderen voorspelt de systolische bloeddruk beter een toekomstige achteruitgang in nierfunctie dan diastolische bloeddruk, polsdruk of mean arterial pressure (SHEP studie [Young, 2002]). Het doel van bloeddrukbehandeling bij ouderen is anders dan bij niet-ouderen: er moet vooral gekeken worden naar cardiovasculaire uitkomsten en minder naar renale uitkomsten. Bij zeer oude patiënten moet de balans gezocht worden tussen het behandelen van hoge bloeddruk en het optreden van bijwerkingen als orthostase en andere factoren die de kwaliteit van leven beïnvloeden. Daarom wordt expliciet aangeraden de behandeling te individualiseren. In een Cochrane review werden 15 RCT's beoordeeld, verricht bij patiënten > 60 jaar, waarbij actieve behandeling werd vergeleken met placebo [Musini, 2009]. Er was een reductie in totale mortaliteit (RR 0,90) en ook in gecombineerde cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (RR 0,72). Bij patiënten ≥ 80 jaar was er geen reductie in mortaliteit, maar wel in gecombineerde cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit (RR 0,75). Deze gegevens worden bevestigd in observationeel onderzoek. Er zijn vier RCT's waarin behandeling naar verschillende bloeddrukdoelen onderdeel uitmaakte van het ontwerp van de studie en waarin ook oudere patiënten waren betrokken. Hierin zijn alleen patiënten geïnccludeerd met een eGFR > 30-40 ml/min/1,73m². Deze studies lieten geen verschil in primaire uitkomsten zien tussen het lage en het hoge bloeddrukdoel.

Samenvattend kan er geen specifiek bloeddrukdoel gegeven worden voor patiënten ouder dan 70 jaar. Het lijkt redelijk hetzelfde bloeddrukdoel te hanteren als voor jongere patiënten, al moet men zich realiseren dat het bereiken hiervan gepaard kan gaan met ongunstige effecten. In elk geval wordt geadviseerd om bij ouderen, die behandeld worden met antihypertensiva, specifiek te vragen of zij last hebben van houdingsafhankelijke duizeligheid.

Keuze bloeddrukverlagend middel

Bij patiënten zonder verhoogde albuminurie wordt geen specifiek advies gegeven over het middel van keuze voor de behandeling van de hypertensie. Voor patiënten met matig verhoogde albuminurie (ACR 3-30 mg/mmol) wordt als antihypertensieve behandeling een ACE-remmer of ARB gesuggereerd, en voor mensen met een ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol) wordt een ACE-remmer of ARB aanbevolen. Voorkeursbehandeling met ACE-remmers en ARB's bij matig tot ernstig verhoogde albuminurie is gebaseerd op het feit dat gerandomiseerde studies hebben laten zien dat ACE-remmers en ARB's progressie van CNS tegengaan, en wellicht ook een verbetering geven van cardiovasculaire uitkomstmaten. Wel gaat het in de meeste studies om subanalyses van de groep patiënten met CNS uit de algemene populatie, dus niet om studies die primair bij CNS verricht zijn [Matsushita, 2010; Hallan, 2009; Wachtell, 2003; Mann, 2001; Mann, 2003; Rahman, 2005; Rahman, 2006].

Betreffende de keuze tussen ACE-remmers en ARB's is er geen bewijs dat één van deze klassen betere uitkomsten geeft en lijken deze middelen even effectief in het verbeteren van de uitkomsten bij patiënten met diabetes mellitus en verhoogde albuminurie. Men kan zich in de keuze dan ook laten leiden door het bewijs dat er voor elke klasse bestaat (meer studies met ACE-remmers bij diabetes mellitus type 1 en meer studies met ARB's bij diabetes mellitus type 2), door bijwerkingen en door kostenoverwegingen. In geval van bijwerking van ACE-remmers (m.n. kriebelhoest) kunnen ARB's worden gebruikt.

Zoals hierboven al aangegeven, wordt bij patiënten met een matig (ACR 3-30 mg/mmol; A2) of sterk (ACR > 30 mg/mmol; A3) verhoogde albuminurie de voorkeur gegeven aan een ACE-remmer of ARB. In de praktijk echter zijn vaak drie of meer antihypertensiva nodig. Hierbij dient opgemerkt te worden dat na starten van een ACE-remmer of ARB meestal een lichte daling van de GFR kan worden waargenomen [Apperloo, 1997]. Dit berust op een fysiologische intrarenale hemodynamische aanpassing. De initiële daling van de nierfunctie gaat daarna gepaard met een minder snelle achteruitgang van de nierfunctie [Apperloo, 1997]. Omdat bij CNS een verlies van renale autoregulatie optreedt, kan bloeddrukverlaging met elk antihypertensivum maar vooral met blokkers van het RAAS-systeem gepaard gaan met achteruitgang van de GFR. Een sterke stijging van het serum creatininegehalte wordt met name gezien bij patiënten met een significante dubbelzijdige nierarteriële stenose (of

een nierarteriostenose bij een (functionele) mononier). Bij het starten van RAAS-blokkade (ACE-remmers, A2-antagonisten en aldosteron antagonisten) bij patiënten met eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wordt daarom na 1-2 weken controle van het serum kalium en de eGFR aanbevolen. Een daling van de eGFR van maximaal 20% na start van de behandeling wordt geaccepteerd. Bij een daling van de eGFR van meer dan 20% na start van de behandeling wordt de behandeling gestaakt en de eGFR na 1-2 weken opnieuw gemeten. Verwijzen naar de tweede lijn wordt aanbevolen ter diagnostiek en advies m.b.t. behandeling. Bij tussentijdse doseringsverhoging of bij langdurig gebruik van al ingestelde RAAS-blokkade is geen extra controle van eGFR of kalium nodig.

Bij onvoldoende respons op een ACE-remmer of ARB dient eerst nagegaan te worden of de betrokken patiënt wel een zoutbeperkt dieet volgt (zie hoofdstuk 3, paragraaf Leefstijl). Bij persisterende onvoldoende respons wordt geadviseerd een thiazidediureticum toe te voegen. Het is aangetoond dat natriumdepletie de werking van ACE-remmers en ARB's versterkt en, andersom, dat gebruik van te veel zout de werking van deze middelen grotendeels antagoneert [Apperloo, 1997; Buter, 1998; Van der Kleij, 1997; Vogt, 2008]. Bij de meeste patiënten blijkt behandeling met een combinatie van bloeddrukverlagende middelen in combinatie met zoutbeperking noodzakelijk te zijn om de streef-bloeddruk te bereiken.

Het nut van gecombineerde blokkade van het RAAS door ACE-remmers samen met ARB's te geven, is tot nu toe niet bewezen voor belangrijke cardiovasculaire uitkomstmaten noch voor uitkomstmaten van nierfunctie. Wel zijn er nadelige effecten beschreven ten aanzien van CVA, hypotensie, hyperkaliëmie en nierfunctieverslechtering [Mann, 2008; Yusuf, 2008]. Daarom wordt geadviseerd zeer terughoudend te zijn met het combineren van deze middelen en dit alleen in de tweede lijn toe te passen.

AANBEVELING

Streefwaarde bloeddruk

- De werkgroep gaat uit van de in de spreekkamer gemeten bloeddruk.
- Behandel patiënten met chronische nierschade bij een bloeddruk > 130/80 mmHg met leefstijladvies en, afhankelijk van hun CNS risicoklasse en hun geschatte cardiovasculaire risico (waarbij CNS extra meetelt), met bloeddrukverlagende therapie. De streefwaarde is daarbij ≤ 130/80 mmHg.
- Individualiseren van de streefwaarden voor de bloeddruk wordt aanbevolen in samenspraak met de patiënt, met name op basis van leeftijd, aard van de nierziekte en comorbiditeit. Zo kan bijvoorbeeld voor patiënten met een levensverwachting < 10 jaar en voor patiënten met een laag cardiovasculair risico een minder strikt beleid en voor jonge patiënten met ernstig verhoogde albuminurie of een specifieke nierziekte juist een strikter beleid worden nagestreefd.
- Wees alert op houdingsafhankelijke duizeligheid en pas zo nodig het beleid aan.

De keuze van het bloeddrukverlagende middel

- Behandeling met een ACE-remmer of ARB wordt aanbevolen in geval van matig of ernstig verhoogde albuminurie (ACR ≥ 3 mg/mmol).
- Bij het starten van een ACE-remmer of ARB bij patiënten met eGFR < 60 ml/min/1,73 m² wordt na 1 - 2 weken controle van het serum kalium en de eGFR aanbevolen. Een daling van de eGFR van maximaal 20% wordt geaccepteerd.
- Voor de voorkeursmedicatie bij andere comorbide aandoeningen of condities wordt aanbevolen de multidisciplinaire richtlijn CVRM en NHG standaard Cardiovasculair risicomanagement te volgen.

REFERENTIELIJST

- Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9
- Apperloo AJ, de Zeeuw D, de Jong PE. A short-term antihypertensive treatment-induced fall in glomerular filtration rate predicts long-term stability of renal function. *Kidney Int* 1997;51:793-7
- Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2170-9

1663 • Buter H, Hemmelder MH, Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D. The blunting of the antiproteinuric efficacy of ACE inhibition
1664 by high sodium intake can be restored by hydrochlorothiazide. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1682-5

1665 • Cheung AK, Tahman M, Reboussin DM, Craven TE, Greene T, Kimmel PL, et al. Effects of intensive BP control in CKD. *J*
1666 *Am Soc Nephrol* 2017; 28; doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017020148>.

1667 • Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,
1668 Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72

1669 • Cushman WC, Evans GW, Byington RP et al. Effects of intensive bloodpressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl*
1670 *J Med* 2010;362:1575-85

1671 • Ettehad D, Amdein CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of
1672 cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957-67.

1673 • European Society of Hypertension / European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of
1674 arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-2219.

1675 • Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N*
1676 *Engl J Med* 2008;358:580-91

1677 • Hallan SI, Ritz E, Lydersen S et al. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc*
1678 *Nephrol* 2009;20:1069-77

1679 • Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive bloodpressure lowering and lowdose aspirin in patients
1680 with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group.
1681 *Lancet* 1998;351:1755-62

1682 • Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and man-
1683 agement of chronic kidney disease. *Kidney International* 2013; 3: S1-150.

1684 • Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure
1685 in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;2:337-414

1686 • Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of
1687 ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001;134:629-36

1688 • Mann JF, Gerstein HC, Yi QL et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the
1689 HOPE randomized study. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:641-7

1690 • Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascu-
1691 lar risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53

1692 • Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. for the Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium: Association of esti-
1693 mated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population co-
1694 horts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81

1695 • Musini VM, Tejjani AM, Bassett K et al. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*
1696 2009: CD000028.

1697 • National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease. Early identification and management of
1698 chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. NICE, 2015.

1699 • Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. NHG, 2011.

1700 • Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular
1701 and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled
1702 trial. *Lancet* 2007;370:829-40

1703 • Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treat-
1704 ment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a ran-
1705 domized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16

1706 • Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The
1707 Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995;123:754-62

1708 • Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline
1709 glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006;144:172-80

1710 • Rahman M, Pressel S, Davis BR et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-
1711 converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the Antihypertensive and Lipid-
1712 Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:936-46

1713 • Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS et al. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2
1714 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:428-38

1715 • Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insuffi-
1716 ciency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102-7

1717 • The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *New Engl J Med*
1718 2015; 373-2103-16.

1719 • UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular compli-
1720 cations in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13

1721 • van der Kleij FG, Schmidt A, Navis GJ et al. Angiotensin converting enzyme insertion/ deletion polymorphism and short-
1722 term renal response to ACE inhibition: role of sodium status. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S23-6

1723 • Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of Dietary Sodium and Hydrochlorothiazide on the Anti-
1724 proteinuric Efficacy of Losartan. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:999-1007

- 1725 • Wachtell K, Ibsen H, Olsen MH et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular
1726 hypertrophy: the LIFE study. *Ann Intern Med* 2003;139:901-6
1727 • Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular
1728 and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 435-43.
1729 • Young JH, Klag MJ, Muntner P et al. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hyperten-
1730 sion in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2776-82
1731 • Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*
1732 2008;358:1547-59

1733

Diabetes mellitus bij chronische nierschade

UITGANGSVRAAG

Dient in geval van chronische nierschade een scherpe diabetesregulatie nagestreefd te worden (d.w.z. een HbA1c $\leq$ 53 mmol/mol)?

METHODE

Bij deze vraag is uitgegaan van de evidence uit de KDIGO richtlijn en aanbevelingen uit de NHG-standaard diabetes mellitus [KDIGO, 2013; Rutten, 2013].

RESULTATEN

Tabel 7 toont de effecten van een betere HbA1c controle op het opnieuw ontwikkelen van een matig verhoogde albuminurie (ACR 3-30 mg/mmol; A2) en op de progressie van matig tot ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol; A3) in de Action in Diabetes and Vascular Disease (ADVANCE) [Patel, 2008], de Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) [Ismail-Beigi, 2010] en Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) [Duckworth, 2009] studies.

Tabel 7. Effecten van betere diabetesregulatie op het nieuw ontwikkelen van verhoogde albuminurie en op progressie van matig tot ernstig verhoogde albuminurie

Studie	Target HbA1c (mmol/mol)	% afname (relatief) nieuwe ACR 3-30 mg/mmol	% afname (relatief) progressie ACR van <30 tot >30 mg/mmol
ADVANCE	47 vs. 56	9	30
ACCORD	45 vs. 59	21	32
VADT	51 vs. 68	32	37

Alle 3 studies toonden een significant gunstig effect op albuminurie progressie. Deze 3 studies toonden echter geen significant gunstig effect van betere glycemische controle op eGFR verandering. In de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) en in de Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) vervolgstudie (type 1) ontwikkelden echter significant minder mensen een serum creatinine > 177 μ mol/l in de intensieve vs. de conventionele controle groep (1,4% vs. 3,6%; $p=0,01$), en startten minder mensen met nierfunctievervangende behandeling [Nathan, 2009]. In de United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) in patiënten met diabetes mellitus type 2 was intensieve diabetes behandeling geassocieerd met een 67% risico vermindering op het eindpunt verdubbeling van serum creatinine (0,71% in de intensieve groep vs. 1,76% in de conventionele controle groep; $p=0,027$) [UKPDS, Lancet 1998].

CONCLUSIE

Gezien deze bevindingen wordt geadviseerd om bij patiënten met diabetes mellitus (zowel type 1 als type 2) en chronische nierschade goede diabetesregulatie na te streven, met een HbA1c streefwaarde van $\leq$ 53 mmol/mol.

VAN BEWIJS NAAR AANBEVELING

De werkgroep merkt op dat deze streefwaarde van de KDIGO richtlijn lager is dan de streefwaarden in de algemene richtlijnen voor behandeling van ouderen met diabetes mellitus type 2. De NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2 adviseert bijvoorbeeld bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die ouder zijn dan 70 jaar een HbA1c streefwaarde aan te houden van $\leq$ 58 mmol/mol indien zij behandeld worden met meer dan alleen metformine monotherapie en de ziekteduur korter dan 10 jaar is. Een HbA1c streefwaarde van $\leq$ 64 mmol/mol wordt aanbevolen bij een ziekteduur langer dan 10 jaar [NHG, 2013]. Er is namelijk geen bewijs dat intensieve glycemische behandeling bij kwetsbare ouderen met diabetes mellitus type 2 zinvol is, terwijl een dergelijke behandeling wel het risico op hypoglycemieën verhoogt. De werkgroep ondersteunt deze redenering en heeft dan ook additioneel aan de KDIGO richtlijnen een specifieke aanbeveling over deze groep opgenomen conform de NHG-Standaard Diabetes mellitus type 2.

1775 Vermeld dient te worden dat sommige orale glucose verlagende geneesmiddelen, zoals metformine,
1776 aangepast dienen te worden aan nierfunctie, dan wel gecontra-indiceerd zijn bij verminderde nier-
1777 functie.

1778 **AANBEVELING**

1779 Bij patiënten met diabetes mellitus:

- 1780 • Streef een hemoglobine A1c (HbA1c) waarde van ≤ 53 mmol/mol na om progressie van de micro-
1781 vasculaire complicaties van diabetes, zoals diabetische nierschade, te voorkomen dan wel af te
1782 remmen, behalve bij patiënten met een hoog risico op hypoglycemie, andere comorbiditeit of een
1783 beperkte levensverwachting.
- 1784 • Bij patiënten ouder dan 70 jaar, die meer behandeling ontvangen dan uitsluitend leefstijladviezen
1785 of metformine monotherapie, is de HbA1c streefwaarde ≤ 58 mmol/mol in geval van een diabe-
1786 tesduur < 10 jaar. In geval van een diabetesduur ≥ 10 jaar geldt ≤ 64 mmol/mol als streefwaarde.

1787 **REFERENTIELIJST**

- 1788 • Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N
1789 Engl J Med 2009;360:129–39
- 1790 • Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in
1791 type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet 2010;376:419–30
- 1792 • Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and man-
1793 agement of chronic kidney disease. Kidney International 2013; 3: S1–150.
- 1794 • Nathan DM, Zinman B, Cleary PA et al. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration:
1795 the diabetes control and complications trial/ epidemiology of diabetes interventions and complications and Pittsburgh
1796 epidemiology of diabetes complications experience (1983–2005). Arch Intern Med 2009;169:1307–16
- 1797 • Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2
1798 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560–72
- 1799 • Rutten GEHM, De Grauw WJC, Nijpels G, Houweling ST, Van de Laar FA, Bilo HJ, Holleman F, Burgers JS, Wiersma Tj,
1800 Janssen PGH. Huisarts Wet 2013;56(10):512–525.
- 1801 • UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin com-
1802 pared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet
1803 1998;352:837–53

1804

Dislipidemie

UITGANGSVRAAG

Is bij patiënten met chronische nierschade behandeling met een statine (en/of ezetimibe) aangewezene teneinde het risico op cardiovasculaire en renale eindpunten en mortaliteit te verlagen?

METHODE

Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 14 oktober 2016 naar literatuur gezocht in Medline (zie bijlage 1). Dit leverde 227 abstracts op. Deze abstracts zijn op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangsvraag?) en research design (systematische reviews) geselecteerd, wat resulteerde in 14 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld.

RESULTATEN

De studie van Athyros et al. bleek bij bestudering van de volledige tekst geen systematisch opgezet onderzoek te betreffen en is daarom geëxcludeerd [Athyros, 2015]. De studie van Erickson et al. bleek geen review naar de effectiviteit van statines te betreffen en viel daarom ook af [Erickson, 2013]. De overgebleven studies bleken systematische reviews en meta-analyses. Daarbij was er een grote overlap in de trials die in deze meta-analyses zijn geïnccludeerd. Besloten is om een mix van artikelen te kiezen waarin alle geïnccludeerde studies zijn opgenomen en deze full tekst te bestuderen. De overige systematische reviews vielen daarbij af, vanwege volledige overlap qua relevante geïnccludeerde studies [Geng, 2014; Zhang, 2016; Barylski, 2013; Yan, 2015; Upadhyay, 2012; Zhang, 2014; Savarese, 2013; Hou, 2013; Galvao, 2014; Navaneethan, 2009; Nikolic, 2013]. Voor alle reviews geldt dat deze adequaat zijn uitgevoerd en dat er geen belangrijke inconsistentie of imprecisie is gedetecteerd. Ook zijn er geen aanwijzingen voor publicatiebias. Desalniettemin is de overall kwaliteit van de evidence beperkt. Dat heeft te maken met beperkingen in de studie-opzet van de in de systematische reviews geïnccludeerde trials (risk of bias ten aanzien van bijvoorbeeld randomisatie, blinding, selectieve rapportage, en beperkte follow-up).

Palmer et al. publiceerden een systematische review over de voor- en nadelen van statines bij patiënten met chronische nierschade [Palmer, 2012]. Hierbij bestudeerden zij onder meer mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit en cardiovasculaire events, eindstadium nierfalen, nierfunctie en proteïnurie. In de studie werden 89 trials met in totaal 56.857 personen geïnccludeerd. Voor deze richtlijn is alleen gekeken naar patiënten met chronische nierschade, die geen dialyse ondergingen (48 trials met in totaal 39.820 personen). De resultaten uit de meta-analyses van Palmer et al. staan in tabel 8 en 9.

Tabel 8. Resultaten meta-analyses mortaliteit en cardiovasculair

Uitkomstmaat	RR (95%BI)	Mediane follow-up	NNT per jaar behandeling
Totale mortaliteit	0,81 (0,74-0,88)	3,9 jaar	200
Cardiovasculaire mortaliteit	0,78 (0,68-0,89)	4,2 jaar	333
Cardiovasculaire events	0,76 (0,73-0,80)	4,5 jaar	200

Tabel 9. Resultaten meta-analyses renale uitkomstmaten

Uitkomstmaat	Mean Difference (95% BI)
GFR	2,89 ml/min (-0,58 tot 6,36)
Proteïne-excretie	-0,32 g/24 uur (-0,61 tot -0,03)

Er werden geen significante verschillen gevonden in nadelige effecten zoals kanker, myalgie, verhoogde creatinine kinase, rhabdomyolyse, abnormale leverfunctie of voortijdig staken van behandeling.

Sanguaneko et al. publiceerden een systematische review met meta-analyse over de effecten van statines op renale uitkomsten bij patiënten met chronische nierschade [Sanguaneko, 2015]. In deze review werden 10 studies (9 clinical trials en één prospectief cohortonderzoek) geïnccludeerd met in

totaal 18.126 patiënten met chronische nierschade (eGFR 15-59 ml/min/1,73 m²). De studieduur varieerde van 12 tot 63 maanden. Wanneer gekeken werd naar de verandering van de eGFR per jaar werd er een significant gemiddeld verschil gevonden van 0,10 ml/min/1,73 m² (95%BI: 0,09-0,12) in het voordeel van de groep die statines gebruikten, maar wanneer er gekeken werd naar de totale eGFR verandering na een follow-up variërend van 12 tot 58 maanden was dit niet significant (gemiddeld verschil 1,78 ml/min/1,73 m²; 95%BI: -0,26 tot 3,81). Bij deze laatste vergelijking was sprake van heterogeniteit. Er was eveneens geen statistisch significant verschil voor de uitkomst maten proteïnurie (gemiddeld verschil 0,19 g/dag; 95%BI: -0,02 tot 0,40), eindstadium nierfalen (RR: 0,97; 95%BI: 0,90-1,06) en 50% reductie van eGFR (RR: 0,93; 95%BI: 0,86-1,01). Een subanalyse voor groepen met hoog-intensieve statine behandeling (LDL-C reductie 34-40%) liet een groter verschil in eGFR verandering zien (gemiddeld verschil 3,35 ml/min/1,73 m²; 95%BI: 0,91-5,79). Bij matig intensieve en laag intensieve behandeling werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen behandeling met statines en controles.

Su et al. publiceerden een systematische review met meta-analyses over het effect van statines op renale uitkomsten [Su, 2016]. In deze studie werden zowel trials bij patiënten met als bij patiënten zonder chronische nierschade geïnccludeerd. In deze literatuur review worden alleen de resultaten bij patiënten met chronische nierschade gerapporteerd. In 27 studies met in totaal 17.230 patiënten met chronische nierschade werd gekeken naar de verandering van nierfunctie (eGFR). Dit gemiddelde verschil was 0,15 ml/min/1,73 m² in het voordeel van statinegebruikers (95%BI: 0,08-0,22). De follow-up in deze studies varieerde van 6 maanden tot 6 jaar. Het gemiddelde verschil in albuminurie was bij patiënten met chronische nierschade -0,62 g/dag (95%BI: -1,10 tot -0,17). Er was geen statistisch significant verschil tussen statinegebruikers en controles qua risico op nierfalen (OR: 0,92; 95%BI: 0,83-1,02). Het risico op het krijgen van een major cardiovasculair event was lager in de groepen patiënten met chronische nierschade die statines gebruikten dan bij controles (OR: 0,70; 95%BI: 0,62-0,79) met een NNT van 25, hetgeen vergelijkbaar is met de vermindering van het risico in populaties met personen met coronaire hartziekten.

Over behandeling van patiënten met chronische nierschade met ezetimibe en het effect op cardiovasculaire of renale uitkomsten zijn geen systematische reviews beschikbaar. Wel is ezetimibe gebruikt naast simvastatine in de SHARP trial [Baigent, 2011]. Deze studie heeft bij patiënten met CNS getoond dat de combinatie simvastatine-ezetimibe (20/10mg) het risico op cardiovasculaire events vermindert, zonder toename van ernstige bijwerkingen.

Geen van de bovengenoemde studies gebruikte een streefwaarde voor cholesterol.

CONCLUSIES

MATIG	Gebruik van statines door patiënten met chronische nierschade is geassocieerd met een verlaging van het risico op mortaliteit en cardiovasculaire aandoeningen, maar de absolute risicoreductie is beperkt. Er is geen eenduidig bewijs dat statinegebruik leidt tot betere renale uitkomsten, alhoewel kleine positieve effecten op afname eGFR en albuminurie zijn aangetoond. Er is geen bewijs dat behandeling met statines bij patiënten met chronische nierschade is geassocieerd met ernstige bijwerkingen. Er is geen bewijs in systematische reviews gevonden over de effecten van ezetimibe op cardiovasculaire of renale uitkomstmaten. <i>Palmer, 2012; Sanguankee, 2015; Su, 2016</i>
-------	---

VAN BEWIJS NAAR AANBEVELING

Dislipidemie komt veel voor bij patiënten met een verminderde nierfunctie [Kasiske, 1998]. Bij nieuwe patiënten wordt het lipidspectrum geëvalueerd om (secundaire) vormen van dislipidemie, die hun eigen behandeling kennen, te identificeren (nuchter LDL-C > 4,9 mmol/L of triglyceriden >

11,3 mmol/L). Echter, er wordt in het algemeen geen gebruik meer gemaakt van streefwaarden voor de lipiden.

Het standaard volgen van het lipidenprofiel wordt afgeraden omdat er onvoldoende bewijs is dat het nastreven van een bepaald LDL doel een gunstig effect heeft op het cardiovasculair risico bij chronische nierschade [Hayward, 2012]. Daarbij staat de grote variatie in de meting een betrouwbare follow-up in de weg [Glasziou, 2008; Takahashi, 2010]. Redenen om toch het lipidenprofiel te volgen kunnen zijn: 1) de verdenking op een (nieuwe) secundaire hyperlipidemie, 2) bevordering van de compliantie, 3) bepalen van het cardiovasculaire risico bij een patiënt die nog geen statine gebruikt.

Bij het maken van een kosten-effectiviteitsafweging ten aanzien van het voorschrijven van statines ter voorkoming van cardiovasculaire events, moeten de volgende factoren worden afgewogen: 1) het risico op een event, 2) het effect op mortaliteit en 3) de effectiviteit van de interventie. Een eventrisico van meer dan 10% per 10 jaar wordt beschouwd als voldoende hoog om eventuele behandeling met een statine te rechtvaardigen [NCEP, 2001; Cooper, 2008; Graham, 2007]. Bijna alle patiënten met chronische nierschade hebben een risico op een cardiovasculair event van meer dan 10% per 10 jaar. Dat geldt in ieder geval voor patiënten uit de rode of oranje risicocategorie met een eGFR <30 ml/min/m². Bij patiënten met een BMI < 28 kg/m² en/of een totaal cholesterol lager dan 5,5 mmol/l kan overwogen worden om af te zien van medicamenteuze cholesterolverlaging. Gebleken is dat bij deze groepen patiënten met CNS er geen relatieve risicoreductie is op cardiovasculaire events [Baigent, 2011]. Na uitgebreide discussie wijkt de werkgroep hierin af van het advies in internationale richtlijnen zoals de KDIGO richtlijn. Tenslotte is het voor de behandelindicatie relevant om zich te realiseren dat de mortaliteit van een cardiovasculair event bij patiënten met chronische nierschade hoger is dan in de algemene populatie [Tonelli, 2012].

Bij het starten van een statine is te overwegen om eenmalig transaminasen te bepalen, omdat leverfunctiestoornissen een contra-indicatie voor statinebehandeling zijn. Het controleren van transaminasen en creatinine kinase hoeft alleen op indicatie te gebeuren, gezien de lage kans op afwijkingen ten gevolge van statinegebruik.

Systematische reviews bleken voor de behandeling van patiënten met chronische nierschade met ezetimibe niet voorhanden. Wel is er een grote placebogecontroleerde randomized controlled trial over de behandeling van patiënten met chronische nierschade met simvastatine in combinatie met ezetimibe als cholesterolverlager [Baigent, 2011]. Volgens de inhoudelijk experts in de werkgroep is dit de enige relevante studie op dit gebied. In deze SHARP studie werden 9270 patiënten met matige tot ernstige chronische nierschade (1/3 betrof patiënten met dialyse) zonder myocard infarct of coronaire revascularisatie in de voorgeschiedenis gerandomiseerd tussen simvastatine 20 mg in combinatie met ezetimibe 10 mg of placebo. De primaire uitkomstmaat was een major atherosclerotisch event. De mediane follow-up bedroeg 4,9 jaar, waarbij de gemiddelde LDL-cholesterol in de interventiegroep 0,85 mmol/L lager was dan in de placebogroep. In de simvastatine plus ezetimibegroep had 11,3% een atherosclerotisch event, in de placebogroep was dit 13,4%. Het relatieve risico was 0,83 (95%BI: 0,74-0,94). De NNT is 48.

T.a.v. de keuze voor een statine en de dosering wordt geadviseerd gebruik te maken van standaarddoseringen van statines waarvan positieve effecten in studies zijn aangetoond bij patiënten met een klaring <60 ml/min/1,73m² met een acceptabel bijwerkingenprofiel (zie tabel 10).

Tabel 10. De aanbevolen dosis van de verschillende statines bij CNS

	eGFR >60 ml/min/1,73m ²	eGFR <60 ml/min/1,73m ²
Lovastatine	normaal	Onbekend
Fluvastatine	normaal	80 mg ¹
Atorvastatine	normaal	20 mg ²
Rosuvastatine	normaal	10 mg ³
Simvastatine	normaal	40 mg

Simvastatine/ezetimibe	normaal	20/10 ⁴
Pravastatine	normaal	40 mg
Pitavastatine	normaal	2 mg

1924 *Toelichting: normaal betekent: dosis als in algemene bevolking. Data gebaseerd op ¹: ALERT, ²: 4D, ³: AURORA, ⁴:*
1925 *SHARP. [Holdaas, 2003; Wanner, 2005; Fellstrom, 2009; Baigent, 2011].*

1926 AANBEVELING

Bij volwassenen met chronische nierschade wordt aangeraden eenmalig een lipidenprofiel (totaal cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceriden) te bepalen.

Bij patiënten met chronische nierschade is routinematig meten van het lipidenprofiel tijdens medicamenteuze behandeling niet noodzakelijk.

Patiënten met chronische nierschade en matig of sterk verhoogd risico (oranje en rode risico categorieën) hebben een (zeer) hoog cardiovasculair risico. Behandeling met een statine of combinatie statine/ezetimibe ter preventie van cardiovasculaire ziekte wordt aanbevolen.

Bij patiënten met chronische nierschade en mild verhoogd risico (gele risico categorie) wordt behandeling met een statine overwogen afhankelijk van de schatting van het cardiovasculair risico, waarbij chronische nierschade als additionele risicofactor moet worden meegenomen.

Bij patiënten met chronische nierschade en eGFR < 30 ml/min/m² met een BMI lager dan 28 kg/m² en/of een totaal cholesterol lager dan 5,5 mmol/l, kan overwogen worden af te zien van medicamenteuze behandeling met een statine.

1927 REFERENTIELIJST

- 1928 • Athyros VG, Katsiki N, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Statins can improve proteinuria and glomerular filtration rate loss in chronic kidney disease patients, further reducing cardiovascular risk. Fact or fiction? Expert Opin Pharm Ther 2015; 10: 1449-61.
- 1929 • Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377: 2181-92.
- 1930 • Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P, Ray KK, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy – A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. Pharmacol Res 2013; 72: 35-44.
- 1931 • Cooper A, Nherera L, Calvert N et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, London, 2008.
- 1932 • Erickson KF, Japa S, Owens DK, Chertow GM, Garber AM, Goldhaber-Fiebert JD. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 1250-8.
- 1933 • Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
- 1934 • Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2009; 360: 1395-1407.
- 1935 • Galvao TF, Araujo MEA, Penha AP, Silva MT. Statins for early stage chronic kidney disease: an overview of reviews. Cardiovasc Haem Dis Drug Targ 2014; 14: 205-11.
- 1936 • Geng Q, Ren J, Song J, Li S, Chen H. Meta-analysis of the effect of statins on renal function. Am J Cardiol 2014; 114: 562-70.
- 1937 • Glasziou PP, Irwig L, Heritier S et al. Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? Ann Intern Med 2008; 148: 656-61.
- 1938 • Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007; 14(Suppl 2): S1-113.
- 1939 • Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5: 2-5.
- 1940 • Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multi-centre, randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2003; 361: 2024-31.

1961 • Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in
1962 patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013; 34: 1807-17.
1963 • Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S142-56.
1964 • Lewington S, Whitlock G, Clarke R et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a
1965 meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829-39.
1966 • Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, Manno C, Pellegrini F, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GFM. HMGCoA reductase
1967 inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database of Systematic Re-*
1968 *views* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007784. DOI: 10.1002/14651858.CD007784.
1969 • Nikolic D, Banach M, Nikfar S, Salari P, Mikhailidis DP, Toth PP, et al. A meta-analysis of the role of statins on renal out-
1970 comes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? *Int J Cardiol* 2013; 168: 5437-47.
1971 • Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GFM. Benefits and harms of statin therapy for
1972 persons with chronic kidney disease. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157: 263-75.
1973 • Sanguankeo A, Upala S, Cheungpasitpon W, Ungprasert P, Knight EL. Effects of statins on renal outcome in chronic kid-
1974 ney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *PLOS One* 2015; 10: e0132970.
1975 • Savarese G, Musella F, Volpe M, Paneni F, Perrone-Filardi P. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on renal function: a
1976 meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013; 167: 2482-9.
1977 • Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce
1978 atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association
1979 Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 129(25 Suppl 2): S1-45.
1980 • Su X, Zhang L, Lv J, Wang J, Hou W, Xie X, et al. Effects of statins on kidney disease outcomes: a systematic review and
1981 meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 67: 881-92.
1982 • Takahashi O, Glasziou PP, Perera R et al. Lipid re-screening: what is the best measure and interval? *Heart* 2010;96:448-
1983 52
1984 • Tonelli M, Muntner P, Lloyd A et al. Association between LDL-C and Risk of Myocardial Infarction in CKD. *J Am Soc*
1985 *Nephrol* 2013; 24: 979-86.
1986 • Tonelli M, Muntner P, Lloyd A et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those
1987 with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012; 380: 807-14.
1988 • Upadhyay A, Earley A, Lamont JL, Haynes S, Wanner C, Balk EM. Lipid-lowering therapy in persons with chronic kidney
1989 disease. *Ann Intern Med* 2012; 157: 251-62.
1990 • Wanner C, Krane V, Marz W et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl*
1991 *J Med* 2005; 353: 238-48.
1992 • Yan, Y-L, Qiu B, Wang J, Deng S-B, Wu L, Jing X-D, et al. High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney dis-
1993 ease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2015; 5: e006886.
1994 • Zhang X, Xiang C, Zhou Y-H, Jiang A, Qin Y-J, He J. Effects of statins on cardiovascular events in patients with mild to
1995 moderate chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Cardiovasc*
1996 *Dis* 2014; 14: 19.
1997 • Zhang Z, Wu, P, Zhang J, Wang S, Zhang G. The effects of statins on microalbuminuria, proteinuria, progression of kidney
1998 function, and all-cause mortality in patients with nonend stage chronic kidney disease: a meta-analysis. *Pharmacol Res*
1999 2016; 105: 74-83.
2000

2001 Secundaire preventie hart- en vaatziekten met trombocytenaggregatieremmers

2002 **UITGANGSVRAAG**

2003 Komen patiënten met chronische nierschade met hart- en vaatziekten in aanmerking voor secundaire
2004 preventie van hart- en vaatziekten (in de chronische fase) met extra trombocytenaggregatieremmers
2005 naast behandeling met acetylsalicylzuur?

2006 **METHODE**

2007 Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 8 april 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie*
2008 *bijlage 2*). Dit leverde (ontdubbeld) 186 abstracts op. Deze abstracts zijn op onderwerp (sluit het arti-
2009 kel aan bij de uitgangsvraag?) en research design (systematische reviews, randomised controlled tri-
2010 als, en cohortstudies) geselecteerd, wat resulteerde in 10 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld. Als
2011 cruciale uitkomstmaten werden benoemd: mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, myocardiinfarct,
2012 herseninfarct, bloedingen en eindstadium nierfalen. Ook zijn passages uit de concept NFN richtlijn
2013 gebruikt ter onderbouwing.

2014 **RESULTATEN**

2015 **Uit KDIGO richtlijn:**

2016 Over het nut van acetylsalicylzuur als primaire en secundaire preventie zijn bij patiënten met CNS
2017 slechts beperkt gegevens beschikbaar. Cardiovasculaire protectie is aangetoond met acetylsalicylzuur
2018 en andere plaatjesaggregatie remmers in secundaire preventie trials. Aangezien patiënten met CNS
2019 een sterk verhoogd cardiovasculair risico hebben, zou aangenomen kunnen worden dat deze patiën-
2020 tengroep ook voordeel zou kunnen hebben van dergelijke behandeling. Anderzijds hebben patiënten
2021 met verminderde nierfunctie ook een afwijkende trombocytenfunctie, hetgeen tot een verhoogd ri-
2022 sico op bloedingen kan leiden [Weigert, 1998].

2023 In een aantal artikelen is aangetoond dat na een myocardiinfarct aan patiënten met CNS minder vaak
2024 acetylsalicylzuur wordt voorgeschreven dan aan patiënten zonder CNS [Berger, 2003; Krause, 2004;
2025 McCullough, 2002; Parikh, 2006]. Wel is aangetoond dat patiënten met CNS eenzelfde voordeel van
2026 deze behandeling hebben als patiënten zonder CNS [Krause, 2004; McCullough, 2002]. Geconclu-
2027 deerd kan dan ook worden dat patiënten met CNS als secundaire preventie ook met acetylsalicylzuur
2028 behandeld moeten en kunnen worden.

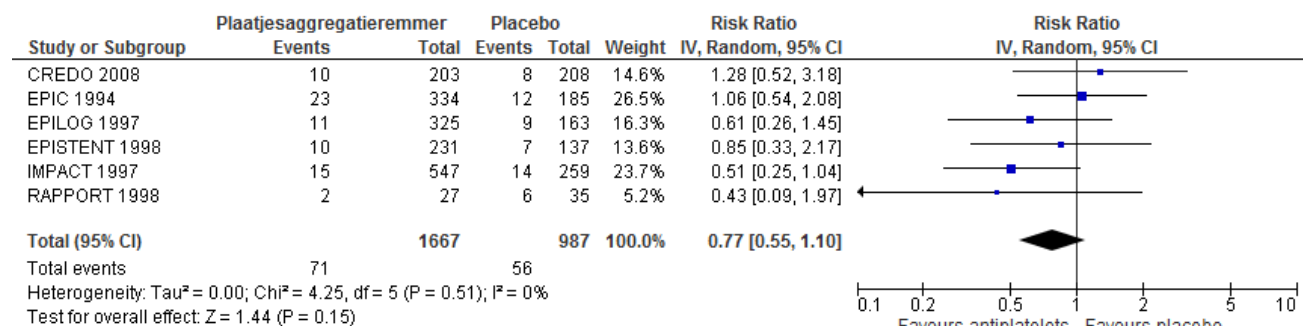
2029 **Uit search:**

2030 Bij bestudering van de fulltekst artikelen bleken de studies van Harmon et al., Basra et al. en Jain et
2031 al. narratieve reviews te zijn [Basra, 2011; Harmon, 2013; Jain, 2013]. Deze zijn niet nader meegenomen
2032 in de analyse. De systematische review van Palmer et al. uit 2012 betreft een deel van de
2033 Cochrane systematische review van dezelfde auteurs uit 2013 en is daarom ook niet nader geanalyseerd
2034 [Palmer, 2012]. De studies van Chen et al., Leng et al. en Lin et al. werden bij lezing van de full-
2035 tekst geëxcludeerd omdat de populaties niet overeen kwamen met de populatie in deze richtlijn
2036 [Chen, 2014; Leng, 2013; Lin, 2013; Lin, 2015].

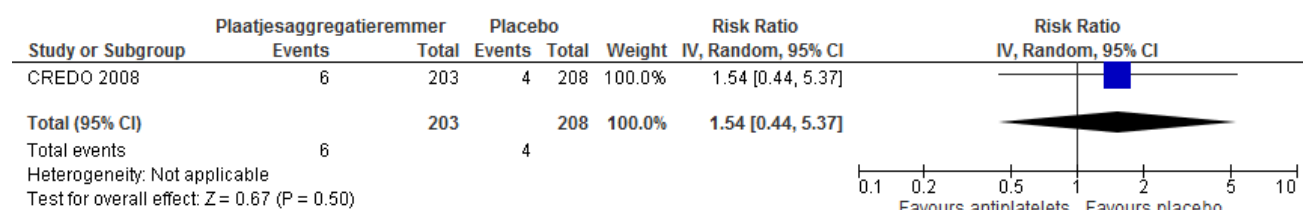
2037 Palmer et al. publiceerden een Cochrane systematische review over de effectiviteit van trombocy-
2038 tenaggregatieremmers bij patiënten met CNS [Palmer, 2013]. In deze review werden RCT's geïnclu-
2039 deerd waarin patiënten met CNS en het effect van plaatjesaggregatieremmers werden geanalyseerd.
2040 Als eindpunten werd onder meer gekeken naar myocardiinfarct, beroerte, mortaliteit, bloedingen en
2041 eindstadium nierfalen. In deze review werden 50 studies opgenomen met in totaal 27.139 patiënten.
2042 Voor deze richtlijn zijn nieuwe meta-analyses gedaan met inclusie van de studies met patiënten met
2043 hart- en vaatziekten (status na acuut coronair syndroom of coronaire hartziekte of PTCA), waarbij
2044 plaatjesaggregatieremmers werden vergeleken met placebo (n=8). Deze geïncludeerde studies wa-
2045 ren over het algemeen van goede kwaliteit met weinig risk of bias. De follow-up van deze studies va-
2046 rieerde van 6 maanden tot een jaar. In vrijwel alle geïncludeerde studies werd als standaard acetylsa-
2047 licylzuur gegeven, waarbij dus de toevoeging van een tweede middel aan de standaardbehandeling is
2048 onderzocht. De kwaliteit van het gevonden bewijs varieerde van laag tot zeer laag, waarbij de kwali-
2049 teit van het bewijs verlaagd werd vanwege imprecisie van de gevonden resultaten en indirectheid

van het gevonden bewijs (vanwege de korte looptijd van de studies) (zie *GRADE evidence profile in bijlage 3*).

Er kon geen verband worden aangetoond tussen toevoeging van een tweede trombocytenaggregatieremmer en mortaliteit bij patiënten met CNS, ook niet ten aanzien van cardiovasculaire mortaliteit (zie figuren 7 en 8).

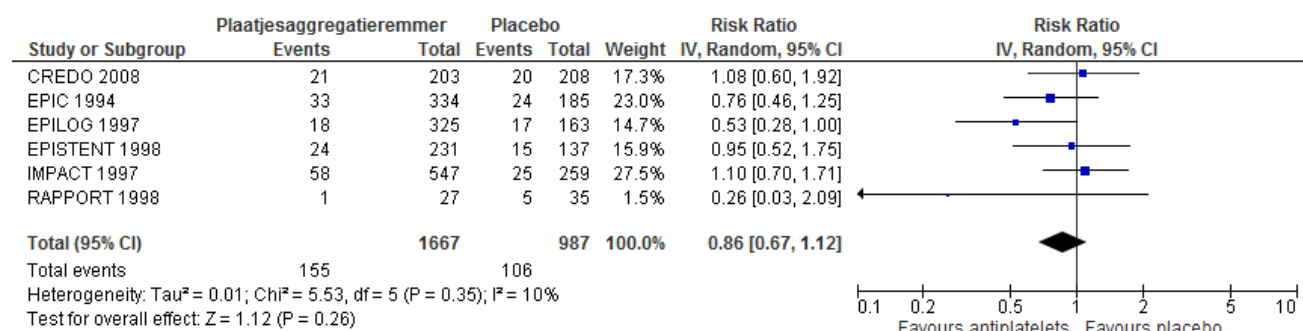


Figuur 7. Meta-analyse van patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur), uitkomst: mortaliteit (alle oorzaken)

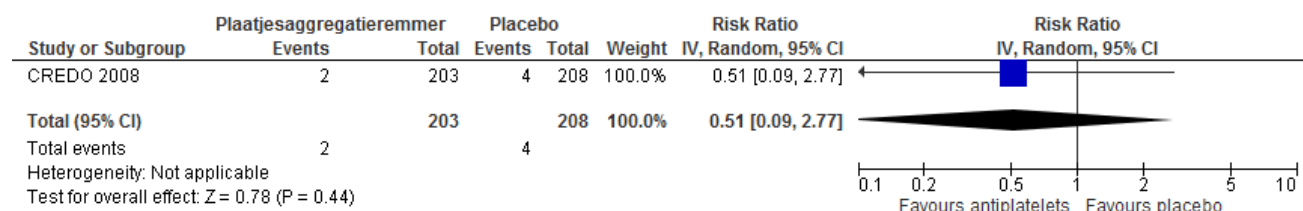


Figuur 8. Effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur) bij patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, uitkomst: cardiovasculaire mortaliteit

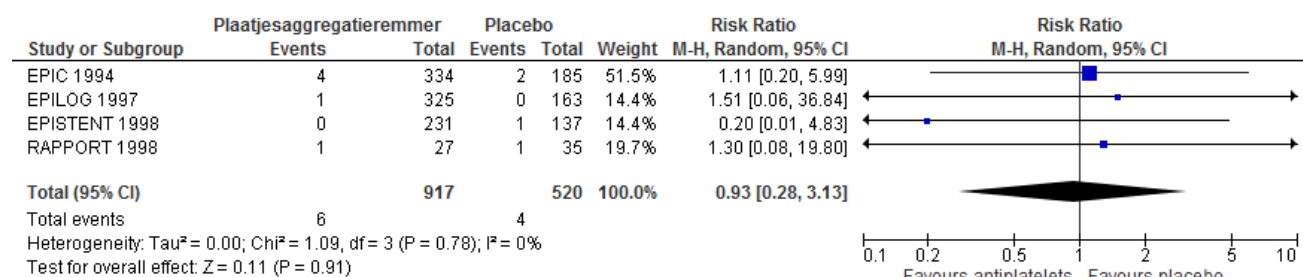
Ook voor cardiovasculaire events kon geen additief effect van toevoegen van een tweede plaatjesaggregatieremmer (naast standaardbehandeling met acetylsalicylzuur) aangetoond worden (zie figuren 3 tot en met 7); geen enkel resultaat was statistisch significant.



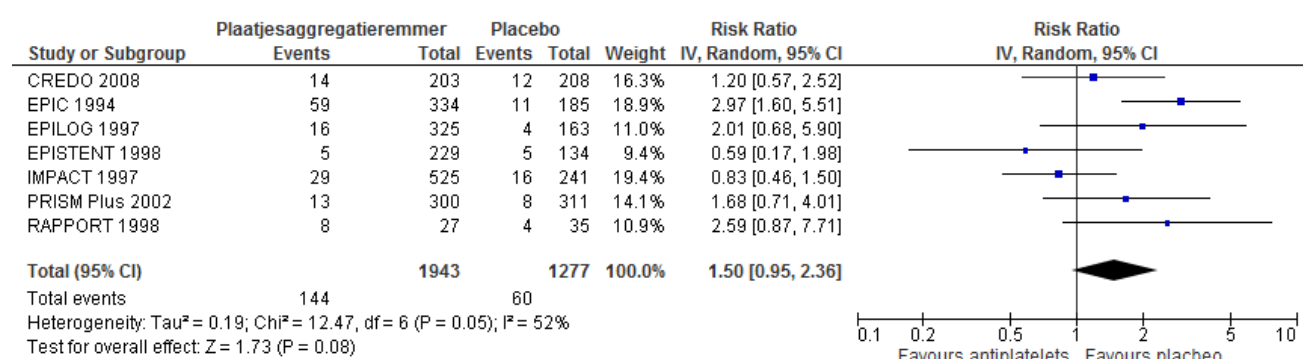
Figuur 9. Meta-analyse van patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur), uitkomst: myocardinfarct (fataal en niet fataal)



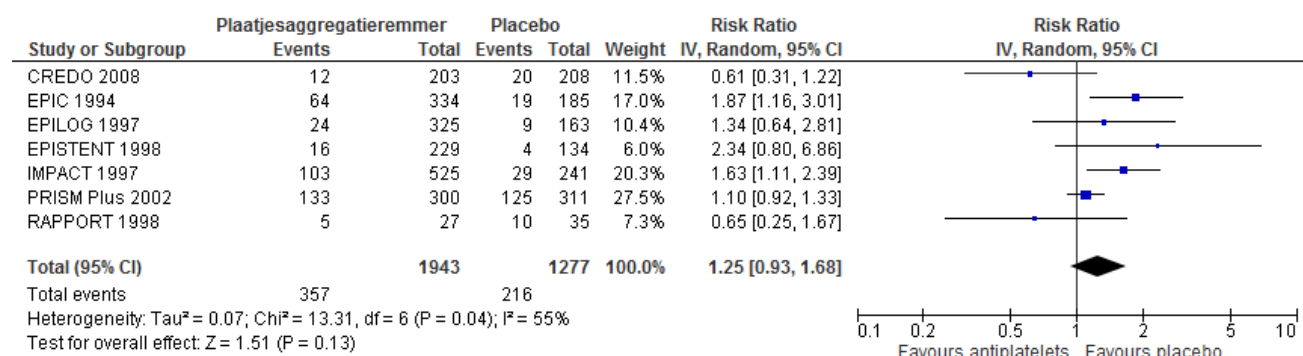
Figuur 10. Meta-analyse van patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur), uitkomst: herseninfarct (fataal en niet fataal)



Figuur 11. Meta-analyse van patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur), uitkomst: hersenbloeding



Figuur 12. Meta-analyse van patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur), uitkomst: grote bloeding (major bleeding)



Figuur 13. Meta-analyse van patiënten met CNS en hart- en vaatziekten, effect van toevoeging van een tweede plaatjesaggregatieremmer versus placebo (aan standaardbehandeling met acetylsalicylzuur), uitkomst: kleine bloeding (minor bleeding)

Voor de uitkomstmaat eindstadium nierfalen, verdubbeling serum creatinine en ernstig verhoogde albuminurie zijn geen data beschikbaar voor de groep patiënten met CNS en hart- en vaatziekten voor wat betreft het effect van behandeling met additionele plaatjesaggregatieremmers naast acetylsalicylzuur.

CONCLUSIES

Laag tot zeer laag	Het is niet bekend of behandeling van patiënten met chronische nierschade met hart- en vaatziekten met plaatjesaggregatieremmers eindstadium nierfalen, nierfunctie verslechtering of ernstig verhoogde albuminurie voorkomt.
--------------------	---

	Er is geen voordeel aangetoond van behandeling van patiënten met chronische nierschade met hart- en vaatziekten met een tweede plaatjesaggregatieremmer toegevoegd aan acetylsalicylzuur voor secundaire preventie van hart- en vaatziekten. Het is niet aangetoond dat behandeling met een tweede plaatjesaggregatieremmer toegevoegd aan acetylsalicylzuur in het kader van secundaire preventie leidt tot een hoger risico op bloedingen bij patiënten met chronische nierschade met hart- en vaatziekten. <i>GRADE Evidence profile in bijlage 3 op basis van Palmer, 2013</i>
--	---

2091 VAN BEWIJS NAAR AANBEVELING

2092 Er is geen additioneel voordeel aangetoond van het toevoegen van een 2^e plaatjesaggregatieremmers aan behandeling met acetylsalicylzuur voor secundaire preventie van hart- en vaatziekten bij
2093 patiënten met CNS, waarbij het bewijs van lage tot zeer lage kwaliteit is.
2094

2095 AANBEVELING

Behandel patiënten met chronische nierschade met hart- en vaatziekten in het kader van secundaire preventie met plaatjesaggregatieremmers volgens de geldende richtlijnen voor hart- en vaatziekten.

Voor antistolling in de acute fase na een cardiovasculair event wordt verwezen naar de desbetreffende richtlijnen.

2096 REFERENTIELIJST

- 2097 • Basra SS, Tsai P, Lakkis NM. Safety and efficacy of antiplatelet and antithrombotic therapy in acute coronary syndrome
2098 patients with chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol 2011; 58: 2263-9.
- 2099 • Berger AK, Duval S, Krumholz HM. Aspirin, beta-blocker, and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in pa-
2100 tients with end-stage renal disease and an acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003;42:201-8
- 2101 • Chen J-J, Lin L-Y, Yang Y-H, Hwang J-J, Chen P-C, Lin J-L. Anti-platelet or anti-coagulant agent for the prevention of is-
2102 chemic stroke in patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation – A nation-wide database analyses. Int J
2103 Cardiol 2014: 1008-11.
- 2104 • Harmon JP, Zimmerman DL, Zimmerman DL. Anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with chronic kidney dis-
2105 ease: risks versus benefits review. Curr Opin Nephrol Hypertens 2013; 22: 624-8.
- 2106 • Hung C-C, Yang M-L, Lin M-Y, Lin H Y-H, Lim L-M, Kuo H-T, et al. Dipyridamole treatment is associated with improved
2107 renal outcome and patiënt survival in advanced chronic kidney disease. Kaohsiung J Med Sci 2014; 30: 599-607.
- 2108 • Jain N, Hedayati SS, Sarode R, Banerjee S, Reilly RF. Antiplatelet therapy in the management of cardiovascular disease in
2109 patients with CKD: what is the evidence? Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8 665-74.
- 2110 • Krause MW, Massing M, Kshirsagar A, Rosamond W, Simpson RJ, Jr. Combination therapy improves survival after acute
2111 myocardial infarction in the elderly with chronic kidney disease. Ren Fail 2004;26:715-25
- 2112 • Leng W-X, Ren J-W, Cao J, Cong Y-L, Cui H, Hu G-L, et al. Chronic kidney disease – is it a true risk factor of reduced
2113 clopidogrel efficacy in elderly patients with stable coronary artery disease? Thrombosis Res 2013; 131: 218-24.
- 2114 • Lin L, Wang H, Chen Y-F, Lin W-W, Wang C-L, Lin C-H. High maintenance dose of clopidogrel in patients with high on-
2115 treatment platelet reactivity after a percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. Cor Art Dis 2015; 26: 386-95.
- 2116 • Lin T-H, Lai W-T, Hsin H-T, Li A-H, Wang C-L, Kuo C-T, et al. Effects of clopidogrel on mortality, cardiovascular and bleed-
2117 ing outcomes in patients with chronic kidney disease – data from Taiwan acute coronary syndrome full spectrum regis-
2118 try. PLOS One 2013; 8: e71917.
- 2119 • McCullough PA, Sandberg KR, Borzak S et al. Benefits of aspirin and beta-blockade after myocardial infarction in pa-
2120 tients with chronic kidney disease. Am Heart J 2002;144:226-32
- 2121 • Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Pellegrini F, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. Cochrane
2122 Database of Systematic Reviews 2013, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD008834.pub3.
- 2123 • Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality
2124 and cardiovascular and bleeding outomces in persons with chronic kidney disease. Ann Intern Med 2012; 156: 445-59.
- 2125 • Parikh NI, Hwang SJ, Larson MG et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and
2126 rates of treatment and control. Arch Int Med 2006;17:1884-91
- 2127 • Weigert AL, Schafer AI. Uremic bleeding: pathogenesis and therapy. Am J Med Sci 1998;316:94-104

2128 Vaccinatie

2129 UITGANGSVRAAG

2130 De KDIGO richtlijn adviseert:

- 2131 1. alle patiënten met chronische nierschade (dus eGFR < 60 ml/min/1,73 m² en/of albuminurie > 3
- 2132 mg/mmol) te vaccineren met influenza vaccin.
- 2133 2. alle patiënten met chronische nierschade met een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² en alle patiënten met chro-
- 2134 nische nierschade met een hoog risico op een pneumococceninfectie (bijvoorbeeld met een nefrotisch
- 2135 syndroom, diabetes mellitus en patiënten die immuunsuppressieve behandeling krijgen) te vaccineren
- 2136 met polyvalent pneumococcon vaccin.

2137 Zijn deze adviezen rationeel?

2138 METHODE

2139 Voor een antwoord op deze uitgangsvraag is op 8 april 2016 naar literatuur gezocht in Medline (*zie bijlage*

2140 2). Dit leverde (ontdubbeld) 117 abstracts op. Deze abstracts zijn op onderwerp (sluit het artikel aan bij de

2141 uitgangsvraag?) en research design (systematische reviews, randomised controlled trials, prospectieve co-

2142 hortonderzoeken) geselecteerd, wat resulteerde in 16 artikelen, die fulltekst zijn beoordeeld. Als cruciale

2143 uitkomstmaten werden benoemd: mortaliteit, cardiovasculaire en renale eindpunten.

2144 RESULTATEN

2145 Bij bestudering van de fulltekst artikelen bleken een aantal studies narratieve (en dus geen systematische)

2146 reviews te zijn [Abraham, 2015; Choudhury, 2008; Dalrymple, 2008; Grzegorzewska, 2015; Mastalerz-Migas,

2147 2013 (a); Mathew, 2014; Principi, 2015; Soni, 2013]. Deze zijn niet nader meegenomen in de analyse. De arti-

2148 kelen van Mahmoodi et al., Mastalerz-Migas et al. (2013, b) en Watcharananan et al. rapporteerden niet op

2149 patiëntrelevante uitkomsten en zijn daarom bij lezing van de fulltekst geëxcludeerd [Mahmoodi, 2009;

2150 Watcharananan, 2014; Mastalerz-Migas, 2013b]. Het artikel van Snyder et al. ging over preventieve zorg bij

2151 patiënten met CNS in het algemeen en ging niet specifiek in op het nut van vaccinatie en is geëxcludeerd

2152 [Snyder, 2009]. Het cohortonderzoek van Wang et al. is opgenomen in de review van Remschmidt et al. en is

2153 daarom niet separaat geanalyseerd [Weng, 2013]. Voor de beoordeling van de evidence zijn de principes van

2154 de GRADE methodiek gevolgd.

2155 *Pneumococcenvaccinatie*

2156 Vandecasteele et al. publiceerden een systematische review over pneumococceninfecties en -vaccinaties bij

2157 patiënten met CNS [Vandecasteele, 2015]. In de review zijn geen meta-analyses opgenomen, en de resulta-

2158 ten zijn meer in de beschrijvende sfeer opgenomen. De kwaliteit van de review is beperkt, bijvoorbeeld om-

2159 dat geen kwaliteitsbeoordeling en geen beschrijving van de geïnccludeerde studies is opgenomen. Er is geen

2160 directe evidence voor de effectiviteit en veiligheid van pneumococcenvaccinatie bij immuungecompromit-

2161 teerde patiënten met CNS voorhanden. Circumstantial evidence laat zien dat vaccinatie bij patiënten met

2162 verminderde afweer mogelijk minder effectief is. Bij patiënten met een niertransplantatie leek de serolo-

2163 gische respons vergelijkbaar met die van de algemene bevolking, al was de titer lager, en het verval van de

2164 titer sneller. Bij patiënten met het nefrotisch syndroom zijn alleen data over kinderen beschikbaar, waarbij

2165 werd gezien dat vaccinatie veilig was en een goede korte termijn serologische respons liet zien, tenzij im-

2166 muunmodulerende medicatie werd gebruikt. Er zijn geen goede data over het effect van pneumococcenvac-

2167 cinatie op patiëntrelevante uitkomstmaten bij patiënten met eindstadium nierfalen en dialyse. Uit retrospec-

2168 tief onderzoek bleek een hazard ratio van 0,84 voor patiënten met een pneumococcenvaccinatie en van 0,94

2169 voor combinatie van pneumococcenvaccinatie en influenzavaccinatie wanneer gekeken werd naar overle-

2170 ving gedurende 1-2 jaar (significantie niet vermeld). Op basis hiervan mag echter geen causale relatie wor-

2171 den verondersteld. In andere onderzoeken werd wel een serologische respons gezien na pneumococcenvac-

2172 cinatie bij patiënten met eindstadium nierfalen.

2173 *Influenzavaccinatie*

2174 Remschmidt et al. voerden een systematische review uit over het effect van influenzavaccinatie bij dialyse-

2175 patiënten [Remschmidt, 2014]. Zij includeerden vijf cohortonderzoeken met in totaal 174.663 patiënten,

2176 waarbij werd gekeken naar bijvoorbeeld mortaliteit, ziekenhuisopnames, IC opnames en cardiovasculaire
 2177 sterfte. De kwaliteit van de review is goed, maar de kwaliteit van de geïncludeerde studies is zeer laag, van-
 2178 wege het observationele design en bijvoorbeeld problemen met ontbreken van data en confounding. De
 2179 mortaliteit in het influenzaseizoen was lager in de gevaccineerde groepen (gecorrigeerde OR: 0,68; 95%BI:
 2180 0,41 tot 0,59), net als het aantal ziekenhuisopnames vanwege influenza of pneumonie gedurende het influ-
 2181 enzaseizoen (gecorrigeerde OR: 0,86; 95% BI: 0,80 tot 0,93). Ook de cardiovasculaire sterfte (gecorrigeerde
 2182 OR: 0,84; 95% BI: 0,71 tot 0,98) en het aantal opnames op de IC (gecorrigeerde OR: 0,19; 95% BI: 0,14 tot
 2183 0,27) waren lager in de gevaccineerde groep. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de ge-
 2184 vaccineerde en niet gevaccineerde groepen wanneer gekeken werd naar mortaliteit vanwege een infectie,
 2185 ziekenhuisopnames, ziekenhuisopnames vanwege sepsis en ziekenhuisopnames vanwege een respiratoire
 2186 infectie. De auteurs concluderen dat de evidence voor effectiviteit van influenzavaccinatie beperkt en van
 2187 zeer lage kwaliteit is en dat er geen data zijn over de veiligheid van vaccinatie.

2188 Chen et al. onderzochten in een cohortonderzoek de relatie tussen influenzavaccinatie en het optreden van
 2189 een acuut coronair syndroom bij patiënten met CNS in Taiwan [Chen, 2016]. In dit onderzoek werden patiën-
 2190 ten van 55 jaar en ouder zonder cardiovasculaire aandoeningen geïncludeerd. De follow-up varieerde van 12
 2191 maanden tot 10 jaar. Er werden 2206 gevaccineerde en 2200 niet gevaccineerde patiënten geïncludeerd. De
 2192 gevaccineerde groep was gemiddeld ouder en de niet gevaccineerde groep had vaker comorbiditeit, zoals
 2193 diabetes mellitus en hypertensie. Ziekenhuisopname vanwege acuut coronair syndroom was lager in de ge-
 2194 vaccineerde groep (gecorrigeerde HR: 0,35; 95% BI: 0,30 tot 0,42). Er was een relatie tussen het aantal vacci-
 2195 naties en minder optreden van ziekenhuisopname vanwege acuut coronair syndroom.

2196 CONCLUSIES

2197	ZEER LAAG	De effectiviteit van pneumococcenvaccinatie bij kwetsbare patiënten met chronische nier- schade op patiëntrelevante uitkomstmaten is niet bekend. <i>Vandecasteele, 2015</i>
------	--------------	--

	ZEER LAAG	Influenzavaccinatie is mogelijk effectief bij patiënten met chronische nierschade in het voorko- men van ziekenhuisopnames en mortaliteit vanwege cardiovasculaire events, maar bewijs van goede kwaliteit voor deze associatie ontbreekt. <i>Remschmidt, 2014; Chen, 2016</i>
--	--------------	---

2198 VAN BEWIJS NAAR AANBEVELING

2199 De evidence voor de effectiviteit van influenzavaccinatie bij patiënten is van zeer lage kwaliteit. De review
 2200 van Remschmidt et al. richt zich bovendien alleen op patiënten met eindstadium nierfalen, terwijl de doelpo-
 2201 pulatie van deze uitgangsvraag alle patiënten met CNS betreft. Het bewijs voor de effectiviteit van pneumo-
 2202 coccenvaccinatie bij kwetsbare patiënten is zelfs afwezig.

2203 Adviezen van de Gezondheidsraad zijn als volgt:

- 2204 • Bij nierziekten, en ook bij hemodialyse, is pneumococcenvaccinatie te overwegen [Gezondheidsraad,
 2205 2003]. Daarbij wordt aangegeven dat met name het nefrotisch syndroom bij kinderen een extra risico
 2206 vormt voor infecties en morbiditeit.
 2207 In het advies wordt aangegeven dat infecties een belangrijke rol spelen bij de morbiditeit van patiënten
 2208 met nierinsufficiëntie, maar dat er slechts één publicatie (opgenomen in een review uit 1998) bestaat
 2209 waarbij pneumococci, in 20% van de gevallen, als verwekker van bacteriëmie wordt gemeld.
- 2210 - Griepvaccins zijn met name van belang voor mensen met een medische risicofactor en ouderen die bij
 2211 griep een verhoogd risico lopen op complicaties en sterfte. Het gaat om: personen van 60 jaar en ouder,
 2212 patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen, patiënten met een chroni-
 2213 sche stoornis van de hartfunctie, patiënten met diabetes mellitus, patiënten met chronische nierinsuffici-
 2214 entie (nierfalen), patiënten die recent een beenmergtransplantatie hebben ondergaan, personen die ge-
 2215 infecteerd zijn met HIV, kinderen van 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicylaten gebruiken, personen
 2216 met een verstandelijke handicap die verblijven in intramurale voorzieningen, personen met verminderde

weerstand tegen infecties en verpleeghuisbewoners. Voor deze doelgroepen overtuigen de aanwijzingen dat griepvaccinatie gezondheidsschade kan voorkomen of beperken. Aanbieden in het kader van een nationaal programma is bovendien kosteneffectief [Gezondheidsraad 2011, bestendiging van het advies uit 2007, bestendiging van het advies uit 1998/1999].

CNS (en chronische nierinsufficiëntie (nierfalen)) is niet gespecificeerd (bijv. in concretisering van de nierfunctie) in de adviezen van de Gezondheidsraad.

Voor influenzavaccinaties geldt dat veel patiënten die vanwege CNS in aanmerking zouden komen voor influenzavaccinatie, hier ook al vanwege een andere indicatie voor in aanmerking zouden komen (bijvoorbeeld op basis van leeftijd en/of diabetes mellitus).

Ondanks dat KDIGO (eenmalige) pneumococcenvaccinatie bij patiënten met chronische nierschade en sterk verhoogd risico aanbeveelt, en een snellere revaccinatie bij patiënten met mild verhoogd risico, is de werkgroep van mening dat er momenteel onvoldoende bewijs is om dit standaard voor iedere patiënt in te voeren. Dit kan wel overwogen worden bij patiënten die dialyse behandeling krijgen en andere bepaalde hoogrisicopatiënten (bijvoorbeeld degenen met chronisch longlijden of patiënten die immunosuppressieve medicatie gebruiken, zoals patiënten met een niertransplantaat). Dit valt echter buiten het bestek van de multidisciplinaire richtlijn chronische nierschade. Overigens wordt pneumococcenvaccinatie sinds 2006 aangeboden via het rijksvaccinatieprogramma, aan kinderen geboren vanaf 1 april 2006.

De Gezondheidsraad adviseert vaccinatie voor mensen met een medische risicofactor en ouderen die bij griep een verhoogd risico lopen op complicaties en sterfte, waaronder mensen >60 jaar, mensen met COPD, diabetes mellitus en chronische nierschade. De studies naar effectiviteit van influenzavaccinatie bij patiënten met chronische nierschade zijn van matige kwaliteit, en maken geen onderscheid in het stadium van nierschade. Desalniettemin conformeert de werkgroep zich aan het advies van de Gezondheidsraad om patiënten met chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) te laten vaccineren, analoog aan patiënten met diabetes mellitus en COPD, waarbij bij patiënten met chronische nierschade en het hoogste risico op mortaliteit en morbiditeit (rood en oranje in de stadiëringstabel) het nut mogelijk het grootste zou zijn.

AANBEVELING

Pneumococcenvaccinatie wordt niet routinematig aanbevolen.

De Gezondheidsraad adviseert influenzavaccinatie voor patiënten met chronische nierschade (nierfalen), analoog aan patiënten met diabetes mellitus en COPD. Hierbij is het nut het grootst bij patiënten met chronische nierschade en een matig of sterk verhoogd risico op mortaliteit en morbiditeit (rood en oranje in de stadiëringstabel; eGFR < 45 ml/min/1,73 m² en eGFR < 60 ml/min/1,73 m² in combinatie met matig verhoogde albuminurie).

REFERENTIELIJST

- Abraham G, Ghosh S. Role of pneumococcal vaccination in renal diseases. J Assoc Phys India 2015; 4: 36-7.
- Chen C-I, Kao P-F, Wu M-Y, Fang Y-A, Miser JS, Liu J-C, et al. Influenza vaccination is associated with lower risk of acute coronary syndrome in elderly patients with chronic kidney disease. Medicine 2016; 95: e2588.
- Choudhury D, Luna-Salazar C. Preventive health care in chronic kidney disease and end-stage renal disease. Nat Clin Pract Nephrol 2008; 4: 194-206.
- Dalrymple LS, Go AS. Epidemiology of acute infections among patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1487-93.
- Gezondheidsraad. Briefadvies Vaccinatie tegen seizoensgriep. Den Haag: Gezondheidsraad, 2011.
- Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen pneumokokken bij ouderen en risicogroepen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2003; publicatie nr 2003/10.
- Grzegorzewska AE. Prophylactic vaccinations in chronic kidney disease: current status. Hum Vacc Immunother 2015; 11: 2599-605.
- Mahmoodi M, Aghamohammadi A, Rezaei N, Lessan-Pezeshki M, Pourmand G, Mohagheghi M-A, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccination in patients with chronic kidney disease. Eur Cytokine Netw 2009; 20: 69-74.
- Mastalerz-Migas A, Gwiazda E, Brydak LB. Effectiveness of influenza vaccine in patients on hemodialysis – a review. Med Sci Monit 2013; 19: 1013-8. (a)
- Mastalerz-Migas A, Steciwo A, Brydak LB. Immune response to influenza vaccine in hemodialysis patients with chronic renal failure. Adv Exp Biol 2013; 756: 285-90. (b)

2262 • Mathew R, Mason D, Kennedy JS. Vaccination issues in patients with chronic kidney disease. *Expert Rev Vaccines* 2014; 13: 285-
2263 98.

2264 • Principi N, Esposito S. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 1249-58.

2265 • Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in patients with end-stage renal disease: systematic review and
2266 assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness, and safety. *BMC Med* 2014; 12: 244.

2267 • Snyder JJ, Collins AJ. Association of preventive health care with atherosclerotic heart disease and mortality in CKD. *J Am Soc*
2268 *Nephrol* 2009; 20: 1614-22.

2269 • Soni R, Horowitz B, Unruh M. Immunization in end-stage renal disease: opportunity to improve outcomes. *Sem Dial* 2013; 26:
2270 416-26.

2271 • Vandecasteele SF, Ombelet S, Blumental S, Peetermans WE. The ABC of pneumococcal infections and vaccination in patients with
2272 chronic kidney disease. *Clin Kidney J* 2015; 8: 318-24.

2273 • Wang I-K, Lin C-L, Lin P-C, Liang C-C, Liu Y-L, Chang C-T, et al. Effectiveness of influenza vaccination in patients with end-stage
2274 renal disease receiving hemodialysis: a population-based study. *PLOS One* 2013; 8: e58317.

2275 • Watcharananan SP, Thakkinstian A, Srichunrasmee C, Chunratita W, Sumethkul V. Comparison of the immunogenicity of a mon-
2276 ovalent influenza A/H1N1 2009 vaccine between healthy individuals, patients with chronic renal failure, and immunocompro-
2277 mised populations. *Transplant Proc* 2014; 46: 328-31.

2278 Voorkomen additionele nierschade

2279 Aanpassing medicatie op grond van nierfunctie

2280 **UITGANGSVRAGEN**

2281 Welke adviezen moeten gevolgd worden voor het aanpassen van de medicatie op grond van de nierfunctie?

2282 Welke specifieke adviezen zijn er t.a.v. gebruik van RAAS-remmers en diuretica bij patiënten met chronische
2283 nierschade?

2284 **METHODE**

2285 De werkgroep heeft voor de beantwoording van deze uitgangsvragen volstaan met groepsdiscussie, geba-
2286 seerd op eigen ervaringen en gericht op consensus.

2287 **OVERWEGINGEN**

2288 Bij patiënten met chronische nierschade wordt voor medicatieaanpassingsadviezen bij voorkeur verwezen
2289 naar de G-Standaard. De KNMP Kennisbank is slechts een van de manieren om de informatie in de G-Stan-
2290 daard in te zien. De medicatiebewaking erachter is in verschillende softwaresystemen ingebouwd en daar-
2291 mee toegankelijk in de huisarts- en apotheekinformatiesystemen, maar ook in diverse voorschrijf- en apo-
2292 theeksystemen in de tweede lijn. Daarnaast is het voor iedereen mogelijk om de app NierDosering met de
2293 doseeradviezen van geneesmiddelen bij verminderde nierfunctie te downloaden en te gebruiken, zie voor
2294 meer informatie <https://www.knmp.nl/producten-en-diensten/app-nierdosering>. Doseringaanpassingen
2295 zijn ook vermeld in het Elektronisch Voorschrijfsysteem (EVS). Als alternatief kan gebruik worden gemaakt
2296 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

2297 **AANBEVELING**

Omtrent het al dan niet aanpassen van RAAS-blokkade of diuretica bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² gel-
den de volgende adviezen:

- In algemene zin wordt aangeraden de dosering van de medicatie aan te passen volgens de adviezen in de G-Standaard.
- Het staken van RAAS-blokkade of diuretica bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² wordt niet routinematig aanbevolen.
 - Wat betreft het staken van RAAS-blokkade: Dit kan in specifieke gevallen leiden tot toename in albuminurie en versnelling van de nierfunctie achteruitgang en daardoor tot eerdere start van nierfunctievervangende behandeling.
 - Wat betreft diuretica: bij een eGFR < 30 ml/min/1,73 m² is soms zelfs een hogere dosis diuretica geïndiceerd om vochtretentie te voorkomen. Hierbij bestaat er in algemene zin een voorkeur voor gebruik van lisdiuretica.

Bij een snelle afname van eGFR of aanwijzingen voor dehydratie kunnen RAAS-blokkade gehalveerd en diuretica gestaakt worden onder controle van eGFR en met aandacht voor de hydratietoestand. Bij dreigende dehydratie bij patiënten met hartfalen wordt aanbevolen de dosering van diuretica te halveren (en niet te staken).

2298

Bepaling van de nierfunctie bij ouderen bij wie geen actuele nierfunctie bekend is

UITGANGSVRAAG

Moet de voorschrijver de nierfunctie bepalen bij ouderen van wie geen actuele nierfunctie bekend is en aan wie hij medicatie voorschrijft waarbij een verminderde nierfunctie van belang is?

METHODE

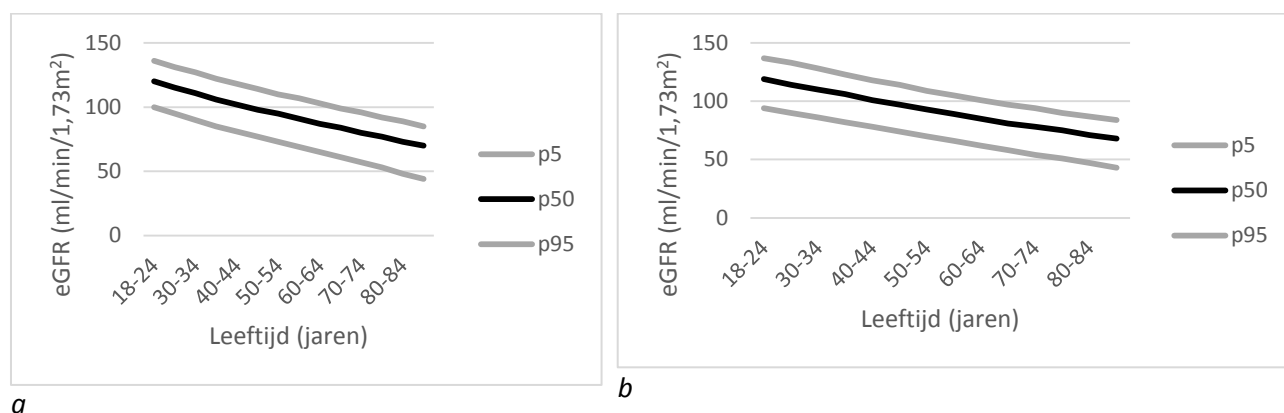
Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag heeft de werkgroep zich gebaseerd op eigen ervaringen en groepsdiscussie, gericht op consensus.

OVERWEGINGEN

Bij het voorschrijven van geneesmiddelen aan patiënten met een verminderde nierfunctie die voornamelijk door de nier geklaard worden is minder geneesmiddel nodig om een werkzame spiegel te bereiken of kan door cumulatie ernstige toxiciteit ontstaan. Bij een verminderde nierfunctie moet daarom de dosering van een aantal geneesmiddelen aangepast worden (bijvoorbeeld kaliumsparende diuretica, (levo)cetirizine, fexofenadine, lithium, risperidon) en zijn sommige geneesmiddelen vanwege het risico op cumulatie gecontra-indiceerd (bijvoorbeeld nitrofurantoïne, metformine).

Bij geneesmiddelen die toxisch voor de nieren zijn kan een acute verslechtering van de nierfunctie ontstaan. De kans op acute nierschade is veel groter bij een verminderde nierfunctie. Deze geneesmiddelen dienen daarom niet te worden gegeven (bijvoorbeeld NSAID's) of alleen onder strikte controle van de nierfunctie (bijvoorbeeld diuretica en RAAS-remmers).

Uit onderzoek blijkt dat er een behoorlijke spreiding is in eGFR, waarbij een deel van de bevolking zonder bekende aandoeningen een nierfunctie < 50 ml/min/1,73 m² heeft, waarbij mogelijk aanpassing van de medicatie nodig is (zie figuur 14; naar Van den Brand, 2011). Bij personen ouder dan 70 jaar komt een verminderde nierfunctie vaker voor. Op basis van consensus is gekozen voor een afkappunt van 70 jaar voor het bepalen van de nierfunctie van patiënten bij wie de nierfunctie onbekend is.



Figuur 14. Relatie tussen leeftijd en eGFR_{CKD-EPI} bij Caucasische mannen (a) en vrouwen (b) in de Nijmegen Biomedical study. De data zijn gepresenteerd als p95, mediaan en p5.

De G-Standaard geeft adviezen over het voorschrijven van medicatie bij een verminderde nierfunctie (eGFR < 50 ml/min/1,73m²). Het voorschrijven op basis van een actuele nierfunctie draagt bij aan het veilig voorschrijven van geneesmiddelen. Op basis van consensus wordt een actuele nierfunctie gedefinieerd als een nierfunctiewaarde die niet langer dan 1 jaar geleden is bepaald. In voorkomende gevallen (bijvoorbeeld bij een bekende snel dalende nierfunctie) kan een recentere waarde van de nierfunctie nodig zijn. Veelal is er geen indicatie voor spoedbepaling

2329

AANBEVELING

De nierfunctie wordt bepaald:

- bij patiënten ouder dan 70 jaar bij wie de nierfunctie onbekend is of langer dan 1 jaar geleden bepaald is, én:
 - medicatie wordt voorgeschreven die bij een verminderde nierfunctie gecontra-indiceerd is of aanpassing behoeft, óf
 - medicatie wordt voorgeschreven waarvan bekend is dat die achteruitgang van de nierfunctie kan veroorzaken.

In de meeste situaties kan hierbij de nierfunctie zonder spoed bepaald worden.

2330

REFERENTIELIJST

2331

2332

2333

2334

- Brand JA van den, Boekel GA, Willems HL, Kiemeney LA, Heijer M den, Wetzels F. Introduction of the CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate in a Caucasian population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3176-81.
- Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. HARM-Wrestling. Een voorstel van de Expertgroep Medicatieveiligheid m.b.t. concrete interventies die de extramurale medicatieveiligheid op korte termijn kunnen verbeteren. Den Haag, VWS, 2009.

2335 Polyfarmacie

2336 **UITGANGSVRAAG**

2337 Hoe moet omgegaan worden met polyfarmacie en chronische nierschade?

2338 **METHODE**

2339 Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag heeft de werkgroep zich gebaseerd op eigen ervaringen en
2340 groepsdiscussie, gericht op consensus.

2341 **OVERWEGINGEN**

2342 In de multidisciplinaire richtlijn polyfarmacie bij ouderen uit 2012 wordt een verminderde nierfunctie als risi-
2343 cofactor genoemd voor complicaties ten gevolge van medicatiegebruik [NHG, 2012]. Daarbij wordt vermin-
2344 derde nierfunctie gedefinieerd als een eGFR < 50 ml/min/1,73 m². Deze grens wordt belangrijk geacht voor
2345 de medicatiebewaking; echter in de stadiëring van CNS wordt deze afkapwaarde niet gehanteerd en gaat
2346 men uit van CNS bij een eGFR < 60 ml/min/1,73 m².

2347 In de richtlijn polyfarmacie bij ouderen wordt jaarlijkse beoordeling van de medicatie aanbevolen bij patiën-
2348 ten ouder dan 65 jaar die vijf of meer geneesmiddelen (ATC-3-niveau: geneesmiddelen uit een gelijke thera-
2349 peutische subgroep tellen als één geneesmiddel) chronisch gebruiken en een eGFR < 50 ml/min/1,73 m²
2350 hebben.

2351 De werkgroep benadrukt dat er een verschil kan bestaan tussen de afkapwaarde die door behandelaars
2352 wordt gehanteerd, bijvoorbeeld met betrekking tot de prognose, en de grens waaronder aanpassing van de
2353 medicatie nodig is.

2354 Daarnaast vindt de werkgroep het van belang dat er een actuele nierfunctie bekend is bij patiënten met po-
2355 lyfarmacie.

2356 **AANBEVELING**

2357 Bij alle patiënten die vijf of meer geneesmiddelen (ATC-3-niveau) chronisch gebruiken en een eGFR < 50
2358 ml/min/1,73 m² hebben wordt jaarlijkse medicatiebeoordeling aanbevolen.

2359 **REFERENTIELIJST**

2360 • Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn polyfarmacie bij ouderen. NHG, 2012.

2361

2362 Nierfunctievervangende behandeling op hogere leeftijd

2363 **UITGANGSVRAAG**

2364 Nierfunctievervangende behandeling wordt in toenemende mate aan (hoog)bejaarden aangeboden in geval
2365 van nierfalen. Is er een leeftijdsgrens aan te geven, waarboven nierfunctievervangende behandeling weinig
2366 toegevoegde waarde heeft, en wellicht beter gekozen kan worden voor een conservatief traject zonder dia-
2367 lyse?

2368 **VERANTWOORDING**

2369 Tijdens het ontwikkelproces van de multidisciplinaire richtlijn Chronische Nierschade, is de richtlijn 'Nierfunc-
2370 tievervangende behandeling: wel of niet?' beschikbaar gekomen. De werkgroep heeft besloten naar deze
2371 richtlijn te verwijzen.

2372 **OVERWEGINGEN**

2373 De werkgroep benadrukt de rol van eerste én tweede lijn voor besluitvorming met de patiënt over het al dan
2374 niet starten van nierfunctievervangende behandeling. De werkgroep vindt het belangrijk bij deze beslissing
2375 de expertise van zowel eerste als tweede lijn te benutten, waarbij tijdig en laagdrempelig contact tussen eer-
2376 ste en tweede lijn aangewezen is. De expertise van de huisarts bestaat onder andere uit het voeren van
2377 'end-of-life' gesprekken bij diverse aandoeningen. De huisarts kan zo nodig de expertise inroepen van de ne-
2378 froloog over specifieke voor- en nadelen van dialyse. De nefroloog kan de huisarts consulteren in het voeren
2379 van 'end-of-life' gesprekken bij de afweging van het wel of niet starten van dialyse. Tijdige verwijzing van de
2380 patiënt (één tot twee jaar vóórdat de eventuele nierfunctievervangende behandeling gestart zou moeten
2381 worden) geeft gunstigere uitkomsten voor de patiënt.

2382 **AANBEVELING**

2383 De werkgroep verwijst naar de richtlijn '[Nierfunctievervangende behandeling: wel of niet?](#)'.

2384 Samenwerking tussen eerste en tweede lijn, met laagdrempelig overleg in geval van twijfel, wordt aanbevo-
2385 len voor goede besluitvorming, samen met de patiënt, rondom het al dan niet starten van nierfunctievervan-
2386 gende behandeling.

2387 **REFERENTIELIJST**

- 2388 • Nederlandse Internisten Vereniging, et al. Conceptrichtlijn nierfunctievervangende behandeling, wel of niet. NIV, 2016.

2389

2390 Hoofdstuk 4. Samenwerking

2391 Samenwerking 1^e en 2^e lijn en verwijsoindicaties

2392 INLEIDING

2393 Verwijzing van een patiënt met CNS kan twee verschillende doelen dienen: bij de patiënt met CNS met een
2394 mild (geel in de stadiëringstabel) tot matig (oranje in de stadiëringstabel) verhoogd risico betreft dat meestal
2395 een diagnostisch dilemma, terwijl het bij de patiënt met CNS met sterk verhoogd risico (rood in de stadi-
2396 ëringstabel) meestal gaat om specifieke nefrologische therapeutische begeleiding en/of het op termijn voor-
2397 bereiden op nierfunctieervangende behandeling: dialyse of niertransplantatie. Deze twee doelgroepen wor-
2398 den daarom apart besproken.

2399 In dit hoofdstuk worden de termen internist en internist-nefroloog gebruikt.

2400 Met internist-nefroloog wordt in dit geval bedoeld: internist-nefroloog of internist met een samengesteld
2401 profiel waaronder nefrologie.

2402 METHODE

2403 De werkgroep is uitgegaan van de uitgangspunten in de voorafgaande hoofdstukken en heeft op basis daar-
2404 van samenwerkingsafspraken geformuleerd.

2405 RESULTATEN

2406 **Stadiëring van chronische nierschade op basis van eGFR en albumine/creatinine ratio en daaraan gekoppelde risi-
2407 coschatting**

Nierfunctie (eGFR in ml/min/ 1,73 m ²)			Albuminurie stadia (albumine/creatinine ratio in mg/mmol)		
			A1	A2	A3
			Normaal	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
			< 3	3-30	> 30
Stadium	Beschrijving				
G1	Normaal of hoog	≥ 90			
G2	Mild afgenomen	60-89			
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59			
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44			
G4	Ernstig afgenomen	15-29			
G5	Nierfalen	< 15			

2408 Voor afspraken over behandelaarschap en regie wordt verwezen naar de KNMG-Handreiking verantwoorde-
2409 lijkeheidsverdeling bij samenwerking in de zorg [KNMG, 2010].

2410 OVERWEGINGEN

2411 **CNS met mild tot matig verhoogd risico (geel en oranje in de stadiëringstabel (G1A2, G1A3, G2A2, G2A3,
2412 G3aA1, G3aA2, G3bA1))**

2413 Bij de meeste gevallen van CNS met mild tot matig verhoogd risico is het beleid relatief eenvoudig. Alle di-
2414 agnostische en beleidsmaatregelen zijn routine in de huisartspraktijk. Er is echter een aantal situaties waarin
2415 nader overleg met of verwijzing naar de internist-nefroloog aangewezen is.

2416 Snellere nierfunctie achteruitgang dan normaal is een consultatie- dan wel verwijsoindicatie, ook als de nier-
2417 functie misschien nog relatief goed is, omdat er bij dergelijke patiënten vaak een onderliggend probleem is
2418 dat behandeling vereist om verder nierfunctieverlies te voorkomen.

2419 Verwijzing is bovendien zinvol wanneer er ernstig verhoogde albuminurie (> 30 mg/mmol) blijkt te zijn om-
2420 dat in die gevallen sprake kan zijn van een specifieke nierziekte, die mogelijk specifieke therapie vereist, en
2421 waarvoor een nierbiopt noodzakelijk kan zijn ter diagnosestelling. Hetzelfde geldt in geval van dysmorphe ery-
2422 trocyturie, zeker als dit gepaard gaat met matig of ernstig verhoogde albuminurie en/of een verminderde
2423 nierfunctie. Macroscopische hematurie heeft meestal een urologische oorzaak, waarvoor verwijzing naar

2424 een uroloog geïndiceerd is. In geval van microscopische hematurie dienen echter ook nefrologische oorzaken
 2425 overwogen te worden omdat de work-up verschillend is. Er is helaas geen simpele test om onderscheid te
 2426 maken tussen nefrologische en urologische oorzaken van hematurie. Het onderscheid zal meestal gemaakt
 2427 moeten worden op basis van patroonherkenning. Behulpzaam daarbij zijn het bepalen van nierfunctie, al-
 2428 buminurie en het microscopisch beoordelen van het urine sediment. Macroscopische hematurie gaat altijd
 2429 gepaard met enig urine eiwitverlies, ook als deze van urologische oorsprong is. In geval van microscopische
 2430 hematurie wijst een ernstig verhoogde albuminurie (ofwel > 200 mg/l ofwel > 30 mg/mmol creatinine) vaak
 2431 op een nefrologische aandoening, zeker als daar ook een gestoorde nierfunctie bij aanwezig is (eGFR < 60
 2432 ml/min/1,73m²). De aanwezigheid van ≥40% dysmorphe erythrocyten (bij ten minste 20 erythrocyten/μl) in het
 2433 urinesediment is een sterke aanwijzing voor een glomerulaire oorzaak van een hematurie [Van der Snoek,
 2434 1994; Crop, 2010]. Ook de aanwezigheid van celcilinders is van belang. Met name het vinden van erythrocy-
 2435 tencilinders is een zeer sterke aanwijzing voor een renale oorzaak van hematurie. Patiënten met deze afwij-
 2436 kingen dienen geanalyseerd te worden door een internist-nefroloog, naast eventueel urologische analyse.

2437 Omgekeerd geldt dat nefrologische beoordeling van asymptomatische microscopische hematurie geen toe-
 2438 gevoegde waarde heeft indien albuminurie niet verhoogd is en de nierfunctie normaal. Een dergelijke bevin-
 2439 ding heeft namelijk geen diagnostische of therapeutische consequenties op nefrologisch terrein. Wel wordt
 2440 aanbevolen dat huisartsen deze patiënten volgen op het eventueel optreden van afwijkingen wat betreft al-
 2441 buminurie en nierfunctie, omdat deze nefrologische ziekten progressief kunnen zijn. De frequentie van fol-
 2442 low-up is arbitrair en kan de eerste drie jaar jaarlijks zijn en daarna gedurende enige tijd eens per 3 jaren.

2443 Bij nierschade en een moeilijk behandelbare hypertensie is nader overleg dan wel verwijzing gewenst.

2444 De huisarts kan daarnaast de internist-nefroloog consulteren bij patiënten met stabiele nierfunctie indien er
 2445 specifieke expertise vereist is omtrent bijvoorbeeld medicatie, prognose of metabole stoornissen (voor crite-
 2446 ria voor consultatie zie de aanbevelingen).

2447 Wanneer de huisarts de internist-nefroloog consulteert doet hij dit aan de hand van de volgende gegevens:

- 2448 - anamnestiche gegevens en gegevens uit lichamelijk onderzoek (bloeddruk/beloop);
- 2449 - eGFR, mate van albuminurie, uitslag van sedimentsonderzoek op specifieke afwijkingen (indien ver-
 2450 richt)/beloop;
- 2451 - indien verricht: uitslag van echografie van de nieren;
- 2452 - medische voorgeschiedenis;
- 2453 - actueel medicatieoverzicht (waaronder ook allergieën);
- 2454 - bijzondere psychosociale omstandigheden

2455 **CNS met sterk verhoogd risico (rood in de stadiëringstabel (G3aA3, G3bA2, G3bA3, G4, G5))**

2456 Patiënten met een sterk verhoogd risico (rood in de stadiëringstabel) hebben een hoog risico op cardiovascu-
 2457 laire eindpunten, het ontstaan van eindstadium nierfalen en noodzaak tot voorlichting over de keuze t.a.v.
 2458 behandelopties (nierfunctievervangende behandeling (dialyse of transplantatie) of afzien daarvan (en con-
 2459 servatieve behandeling)). Uit een aantal onderzoeken is gebleken dat van patiënten bij wie kort (<90 dagen)
 2460 na verwijzing naar een dialysecentrum gestart moet worden met nierfunctievervangende therapie, de mor-
 2461 biditeit en sterfte hoger zijn dan van patiënten die in een vroeger stadium worden verwezen [Levin, 2000;
 2462 Cass, 2002; Roderick, 2002; Stoves, 2001; Kessler, 2003; Frimat, 2004]. Late verwijzing is geassocieerd met
 2463 meerdere problemen zoals meer uremische klachten [Innes, 1992; Jungers, 1993; Eadington, 1996], ernsti-
 2464 gere anemie, slechter gereguleerde bloeddruk [Eadington, 1996], meer gestoord calciumfosfaat metabo-
 2465 lisme en daardoor een hoger PTH (parathyreoïd hormoon), en een ernstigere metabole acidose [Eadington,
 2466 1996]. Patiënten die in een laat stadium worden verwezen, worden vaker en langer in het ziekenhuis opge-
 2467 nomen [Arora, 1999; Cass, 2002] en vaker via een tijdelijke toegang tot de bloedbaan gedialyseerd [Avorn,
 2468 Arch Int Med 2002; Avorn, J Clin Epid 2002; Chesser, 1999], wat tot meer infectieuze complicaties leidt en tot
 2469 hogere kosten van behandeling van laat verwezen patiënten. Ook blijken laat verwezen patiënten vaker
 2470 werkloos te worden. Er zijn dus vele factoren die er toe bijdragen dat de morbiditeit en mortaliteit van laat
 2471 verwezen patiënten hoger is dan van tijdig verwezen patiënten [Innes, 1992; Jungers, 1993; Sesso, 1996;
 2472 Ifudu, 1996; Ellis, 1998; Arora, 1999; Churchill, 1997; Levin, 2000; Cass, 2002; Roderick, 2002; Stoves, 2001;

2473 Kessler, 2003; Frimat, 2004; Kazmi, 2004; Goncalves, 2004; Khan, 2005; Ravani, 2004], hetgeen ook geldt
 2474 voor ouderen [Schwenger, 2006]. In Denemarken werd in een cohortstudie van >1700 patiënten aangetoond
 2475 dat bij degenen die laat (<16 weken voor start dialyse) waren verwezen naar een internist-nefroloog, veel
 2476 minder patiënten de volgens richtlijnen geadviseerde behandeling kregen en dat zij een hogere mortaliteit
 2477 hadden [Hommel, 2012]. Vergelijkbare data werden uit Korea gemeld [Kim, 2013]. Verder werd in een re-
 2478 cente meta-analyse, waarin data van meer dan 63.000 patiënten werden geanalyseerd, aangetoond dat pati-
 2479 enten die korter dan 6 maanden voor start van dialyse waren verwezen naar een specialist op het gebied van
 2480 nierziekten, een hogere mortaliteit hadden en meer ziekenhuisopnames behoeften [Smart, 2014]. Dit ver-
 2481 schil werd niet verklaard door comorbiditeit of verschillen in serum fosfaat tussen de groepen, maar wel
 2482 door betere voorbereiding bij degenen die vroeg waren verwezen en tijdige realisatie van toegang tot de
 2483 bloedbaan (hemodialyse) of buikholte (peritoneale dialyse). Op al deze waarnemingen stoelt het advies om
 2484 patiënten met een sterk verhoogd risico (rood in de stadiëringstabel) voor verdere behandeling te verwijzen
 2485 naar een nefroloog, tenzij zij niet in aanmerking (willen) komen vanwege een beperkte levensverwachting of
 2486 bepaalde vormen van comorbiditeit (bijvoorbeeld dementie of permanent verblijf in een verpleeghuis).

2487 Indien er geen klachten bestaan, kunnen patiënten met CNS met sterk verhoogd risico (rood in de stadi-
 2488 ëringstabel) eens per drie maanden gecontroleerd worden, waarbij naast de eerder genoemde zaken tevens
 2489 gelet dient te worden op de voedingstoestand van de patiënt. Wanneer ingeschat wordt dat nierfalen bin-
 2490 nen één tot twee jaar bereikt zal worden, dient tijdige voorlichting over de juiste vorm van nierfunctiever-
 2491 vangende behandeling te starten. Daarbij dient waar mogelijk bij patiënten die voor niertransplantatie in
 2492 aanmerking komen, gestreefd te worden naar een pre-emptieve transplantatie met een nier van een le-
 2493 vende donor. Het begeleiden van patiënten met nierfalen dient plaats te vinden op een gespecialiseerd
 2494 spreekuur, waar alle betrokkenen (internist-nefroloog, verpleegkundig specialist, verpleegkundige, maat-
 2495 schappelijk werker, diëtist) vertegenwoordigd zijn. Ook dient, zo nodig in samenspraak met bedrijfsarts
 2496 en/of Arboarts, er naar gestreefd te worden patiënten zo verantwoord mogelijk aan het werk te houden.

2497 Overigens is aangetoond dat vroeg starten met hemodialysebehandeling niet tot betere overleving leidt en
 2498 zelfs gepaard gaat met verhoogde mortaliteit [Pan, 2012]. Derhalve wordt tegenwoordig, zeker bij patiënten
 2499 die weinig klachten hebben, niet gestart met dialysebehandeling bij een eGFR >15 ml/min/1,73 m². Steeds
 2500 vaker wordt, in overleg tussen patiënt, familie en medisch team, er in geval van hoge leeftijd en/of ernstige
 2501 comorbiditeit voor gekozen om niet over te gaan tot dialyse of niertransplantatie, omdat die behandeling als
 2502 te intensief wordt ervaren. In een dergelijk geval zal de begeleiding met dieet en medicatie doorgaan, zoals
 2503 in de eerdere periode. Het accent zal nu logischerwijs ook meer op conservatieve behandeling liggen. In de
 2504 oncologie is aangetoond dat tijdige palliatieve zorg gepaard gaat met een betere kwaliteit van leven, met
 2505 minder bezoeken aan en opnames in het ziekenhuis, met minder invasieve zorg in een laatste levensfase en,
 2506 verrassenderwijs, met soms een langere overleving [Temel, 2010]. Het is waarschijnlijk dat dit ook zal gelden
 2507 voor vergelijkbare initiatieven in de nefrologie, waarbij passende palliatieve maatregelen zijn ingebouwd
 2508 [Chandna, 2011; Davison, 2010; Davison, 2008; De Biase, 2008; Ellam, 2009; Germain, 2011] (zie ook de
 2509 richtlijnen 'Nierfunctievervangende behandeling: wel of niet?' en 'Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen').

2510 **Taak van de huisarts**

2511 De huisarts ziet patiënten bij wie in het kader van het cardiovasculair risicomanagement, diabetes mellitus,
 2512 de medicatiebewaking of bij oriënterend onderzoek een verminderde nierfunctie en/of verhoogde albumi-
 2513 nurie gevonden wordt. Bij deze patiënten voert hij een diagnostisch traject uit om na te gaan wat de meest
 2514 waarschijnlijke oorzaak van de verminderde nierfunctie en/of de verhoogde albuminurie is, en of sprake is
 2515 van acute dan wel CNS. Patiënten die verdacht worden van acute nierschade worden onmiddellijk verwezen.
 2516 Ook bij twijfel aan de oorzaak van de nierschade (onder andere vermoeden van een specifieke nieraandoe-
 2517 ning) is verwijzing aangewezen. De meeste patiënten met CNS begeleidt de huisarts echter zelf. Dit zijn
 2518 vooral patiënten met CNS op basis van een vasculaire oorzaak (diabetes mellitus en hypertensie). De huisarts
 2519 informeert de patiënt over de mate van nierschade en de praktische (onder andere leefstijl, handverkoop
 2520 NSAID's, zoutgebruik) en medische (onder andere aandacht bij intercurrente ziektes, medicatiebewaking)
 2521 consequenties. In overleg wordt de apotheek in kennis gesteld van de verminderde nierfunctie. Zo nodig

wordt de bestaande medicatie aangepast al dan niet na overleg met de apotheker. De bewaking van het be-
loop van de CNS zal meestal onderdeel zijn van het totale cardiovasculair risicomanagement. Hierbij kan de
praktijkondersteuner een belangrijke rol vervullen. Strikte behandeling van de bloeddruk heeft een centrale
rol. Zoutbeperking heeft daarbij een belangrijke aanvullende waarde en advies van een diëtist kan nodig zijn.
Voor patiënten met CNS betekent dit dat de behandeling veelal binnen de geprotocolleerde zorg voor pati-
enten met diabetes mellitus en/of een verhoogd cardiovasculair risico valt en dat de huisarts in samenspraak
met de patiënt de afweging zal maken voor de intensiteit van de behandeling en het al dan niet verwijzen
naar de internist-nefroloog. Specifieke aandacht dient geschonken te worden aan de systematische behan-
deling van patiënten die niet onder geprotocolleerde ketenzorg vallen. Zo nodig kan de huisarts de internist-
nefroloog consulteren (bijvoorbeeld via teleconsultatie) bijvoorbeeld bij vragen omtrent progressie van de
nierschade, medicatie, streefwaarden van de bloeddruk, metabole afwijkingen of indien een verwijzing door
de patiënt als te belastend wordt ervaren.

Typerend voor de huisarts is dat hij generalistische, persoonsgerichte en continue zorg levert. De huisarts
combineert zijn medische kennis en vaardigheden met kennis van de levensloop en medische voorgeschie-
denis van de patiënt in diens leef- en werkomgeving en sociale context. Bovendien is de huisarts gedurende
langere tijd de constante factor in de medische zorg voor de patiënt. De huisarts kan vanuit deze positie een
specifieke aanvullende rol hebben in geval van het al dan niet kiezen voor nierfunctievervangende behande-
ling dan wel conservatieve behandeling en in geval van de terminale zorg bij nierfalen.

Taken van de internist-nefroloog

Werkzaamheden in de poliklinische setting bij patiënten met CNS bestaan allereerst uit diagnostiek als de
oorzaak van nierfalen niet meteen duidelijk is. Als er specifieke richtinggevende gegevens zijn, die bijvoor-
beeld wijzen op een glomerulaire aandoening of een systeemziekte, wordt de indicatie voor een nierbiopsie
afgewogen op basis van therapeutische of prognostische consequenties. Bovendien wordt informatie gege-
ven over nierfunctie, nierschade, de effecten van leefstijl en behandeling op progressie van nierschade en de
consequenties van verminderde nierfunctie.

In de therapeutische setting is de bijdrage van de internist-nefroloog sterk afhankelijk van het stadium van
CNS, maar bestaat in het algemeen uit 4 pijlers:

1. Voorkomen van progressie van nierfalen;
2. Voorkomen van cardiovasculaire ziekte door aangepaste behandeling van (cardiovasculaire) risicofacto-
ren;
3. Behandeling van eventuele metabole en overige complicaties van nierfalen;
4. Eventueel voorbereiden op nierfunctievervangende behandeling.

Taken van de internist-nefroloog bij het voorkomen van progressie van nierfalen

- voorkomen van acute verslechtering van chronisch nierschade:
 - door medicatiecontrole en advies, bijvoorbeeld m.b.t. het staken van potentieel nefrotoxische medi-
catie (ook zgn. “over-the-counter” NSAID’s).
 - het aanpassen van medicatiedosering aan nierfunctie (ter voorkoming van risico’s op zowel over- als
onderdosering).
 - adviezen over hoe bepaalde middelen in specifieke situatie gebruikt moeten worden (bijvoorbeeld
eventueel tijdelijk staken van ACE-remmers en/of diuretica bij dreigende dehydratie). Patiënten wor-
den geïnformeerd bij welke verschijnselen zij zich tot een arts moeten wenden.
 - adviezen over nierfunctie bescherming bij toedienen van jodiumhoudend röntgencontrast (met
name vanaf stadium G3b).
- Op basis van een individueel behandelplan, bijvoorbeeld bij ouderen of bij patiënten met ernstig (peri-
feer) vaatlijden, kunnen t.a.v. bloeddrukregulatie andere streefwaarden en middelen van voorkeur voor
cardiovasculair risico management worden toegepast dan gebruikelijk.
- T.a.v. albuminurie in de sterk verhoogde range (A3) kunnen aanvullende behandelingen gekozen worden,
waaronder:

- in specifieke gevallen het “optitreren” van dosering ACE-remmer of ARB tot boven hetgeen gebruikelijk is, dan wel dit in combinatie voorschrijven.
- het toevoegen van diuretica (ook spironolacton) en/of een eiwit- en zoutbeperkt dieet (met verwijzing naar een diëtist met aandachtsgebied nierziekten) ter versterking van het renoprotectieve effect van RAAS-blokkade.
- Daarnaast zal bij specifieke nierziekten een indicatie gesteld worden voor een nierbiopsie of de start van immuunmodulerende therapie dan wel innovatieve ziekte specifieke behandeling (bijvoorbeeld V2 receptor antagonist voor cystenieren).

Taken van de internist-nefroloog bij het voorkomen van cardiovasculaire ziekte door aangepaste behandeling van (cardiovasculaire) risicofactoren:

- bloeddrukcontrole, zoals bij punt 1 zijn genoemd.
- indicatie stelling voor statines.
- er is een categorie patiënten met gecombineerd hart- en nierfalen die intensief gezien worden in verband met een wankelende vullingsbalans, waarbij ook periodieke controle door een internist-nefroloog gewenst is.

Taken van de internist-nefroloog bij behandeling van eventuele metabole en overige complicaties van nierfalen:

- aanpassen van medicamenteuze behandeling van diabetes mellitus afhankelijk van de nierfunctie.
- behandeling van veranderingen in het calcium-fosfaatmetabolisme en de ontwikkeling van secundaire hyperparathyreoïdie, welke soms al vanaf stadium G3a kunnen optreden.
- diagnostiek en behandeling van renale anemie; behandeling met ijzersuppletie en erythropoiesis stimulerende agents (ESA's).
- behandeling van metabole acidose en hyperkaliëmie.
- Signalering van ziektegerelateerde ondervoeding

Taken van de internist-nefroloog bij het eventueel voorbereiden op nierfunctievervangende behandeling:

- patiënten met CNS en een matig tot sterk verhoogd risico (oranje en rood in de stadiëringstabel) dienen aanvullende informatie van de internist-nefroloog te krijgen over de risicofactoren voor progressie van nierschade en de wijze waarop dit beïnvloed kan worden.
- patiënten kunnen soms gerust gesteld worden als de noodzaak tot starten met nierfunctievervangende therapie onwaarschijnlijk geacht wordt, en dat behandeling zich met name zal richten op het voorkomen van progressieve hart- vaat- en nierschade en correctie van metabole afwijkingen.
- de verschillende vormen van nierfunctievervangende therapie worden besproken.
- bij patiënten die er voor in aanmerking kunnen komen kan het streven naar een pre-emptieve levende donorniertransplantatie soms in vroeg stadium aan de orde komen.
- bij kwetsbare patiënten kunnen ook de verwachtingen en (palliatieve) opties in de behandeling zonder nierfunctievervangende therapie besproken worden.

AANBEVELING

Indicaties voor verwijzing bij chronische nierschade met *mild tot matig verhoogd risico* (geel en oranje in de stadiëringstabel)

Voor patiënten met chronische nierschade wordt verwijzing naar een internist-nefroloog geadviseerd in de volgende gevallen:

- vermoeden van acute nierschade;
- een persisterende ernstig verhoogde albuminurie (ACR > 30 mg/mmol, of AER > 300 mg/24 uur; A3);
- de aanwezigheid van ≥40% dysmorphe erythrocyten (bij ten minste 20 erythrocyten/μl) en/of de aanwezigheid van erythrocyten celcilinders in het urinesediment.
- vermoeden op of een bekende onderliggende nierziekte (een bekende auto-immuunziekte, recidiverende pyelonefritis, anti-refluxoperaties, nefrectomie);
- vermoeden van een erfelijke nierziekte, of een erfelijke nierziekte in de familie (bijvoorbeeld cystenieren).

- snelle progressie van chronische nierschade:
 - daling van de eGFR van 25% ten opzichte van de eerste meting in de afgelopen vijf jaar, in combinatie met een verslechtering in stadium van nierschade (zie stadiëringstabel), of
 - daling van de eGFR van ten minste 5 ml/min/1,73 m²/jaar, vastgesteld met ten minste 3 metingen.

Voor patiënten met chronische nierschade wordt consultatie van een internist-nefroloog geadviseerd bij twijfel of verwijzing zinvol is en adviezen over de behandeling bij patiënten die in de eerste lijn behandeld willen worden ondanks een verwijsindicatie. Dit kan onder andere vragen betreffen over de progressie van de nierschade, therapieresistente hypertensie en afwijkende laboratoriumuitslagen wijzend op metabole complicaties.

Indicaties voor verwijzing bij chronische nierschade met sterk verhoogd risico (rood in de stadiëringstabel)

Het wordt aanbevolen patiënten met een sterk verhoogd risico te verwijzen naar de internist-nefroloog, tenzij er redenen zijn om dit niet te doen (bijvoorbeeld als de patiënt na adequate voorlichting kiest voor behandeling in de eerste lijn).

Tijdige verwijzing van patiënten met progressieve nierschade, waarbij noodzaak tot start nierfunctievervangende behandeling binnen één tot twee jaar te verwachten is, wordt aanbevolen om deze patiënten multidisciplinair voor te bereiden op nierfunctievervangende behandeling middels een gestructureerd programma.

Conservatieve behandeling is aangewezen voor patiënten die ervoor kiezen af te zien van nierfunctievervangende behandeling (zie ook de richtlijnen 'Nierfunctievervangende behandeling: wel of niet?' en 'Palliatieve zorg bij eindstadium nierfalen').

Indien een patiënt en/of het medisch team *niet* kiest voor nierfunctievervangende behandeling moet deze patiënt, indien door hem/haar gewenst, multidisciplinair ondersteund worden in eerste en/of tweede lijn, met aandacht voor medische, psychologische en sociaal-culturele aspecten.

Terugverwijzen

De internist-nefroloog kan de patiënt, bijvoorbeeld na afronding van specialistische diagnostiek of optimalisatie van medicatie bij een stabiele patiënt, terugverwijzen naar de eerste lijn. Hij geeft daarbij aan de huisarts aan welke controles zijn geïndiceerd en bij welke ontwikkelingen hij de patiënt terug wil zien.

Niet verwijzen ondanks indicatie

Er kan in overleg met de patiënt van verwijzing/consultatie worden afgezien indien er sprake is van een beperkte levensverwachting, bijvoorbeeld vanwege hoge leeftijd en/of ernstige comorbiditeit, of indien een patiënt dit niet wil.

Indien de huisarts de patiënt met een verwijsindicatie niet verwijst, dient de huisarts bedacht te zijn op eventuele metabole complicaties, anemie en/of ondervoeding bij sterk verminderde nierfunctie. Diagnostiek en behandeling daarvan kan eventueel plaatsvinden met behulp van consultatie van een internist-nefroloog.

Een verslechtering van de situatie van de patiënt kan in een latere fase aanleiding zijn de patiënt alsnog te verwijzen of de internist-nefroloog te consulteren.

Controlefrequentie

Aanbevolen controlefrequentie (per jaar) op basis van eGFR en albumine/creatinine ratio

Nierfunctie (eGFR in ml/min/1,73 m ²)	Albuminurie stadia (albumine/creatinine ratio in mg/mmol)		
	A1	A2	A3

Stadium	Beschrijving		Normaal	Matig verhoogd	Ernstig verhoogd
			< 3	3-30	> 30
G1	Normaal of hoog	≥ 90	1*	1	2
G2	Mild afgenomen	60-89	1*	1	2
G3a	Mild tot matig afgenomen	45-59	1	2	3 [†]
G3b	Matig tot ernstig afgenomen	30-44	2	3 [†]	3 [†]
G4	Ernstig afgenomen	15-29	3 [†]	3 [†]	4+
G5	Nierfalen	< 15	4+	4+	4+

* indien er sprake is van CNS

[†] het is aan te bevelen in de eerste lijn controlemomenten met de reguliere controles voor DM of CVRM samen te laten vallen

2606

2607 Teleconsultatie

2608 **UITGANGSVRAAG**

2609 Wanneer is inzet van teleconsultatie aangewezen?

2610 **METHODE**

2611 Om deze uitgangsvraag te beantwoorden is gebruik gemaakt van inhoudelijke expertise in de richtlijnwerk-
2612 groep, waarbij achtergrondartikelen als basis zijn gebruikt, gericht op consensus.

2613 **OVERWEGINGEN**

2614 De werkgroep is van mening dat gedeelde zorg tussen eerste en tweede lijn kan bijdragen aan tijdige verwij-
2615 zing van patiënten met verhoogd risico. Ook kunnen patiënten voor wie verwijzing niet strikt noodzakelijk is
2616 op deze manier profiteren van de tweedelijns expertise. Bij telenefrologie (een web-based consultatiesys-
2617 teem) kunnen huisartsen laagdrempelig een nefroloog consulteren over een patiënt met CNS. Hierbij wor-
2618 den patiëntengegevens uitgewisseld op basis waarvan de nefroloog een advies kan formuleren. In een Ne-
2619 derlands observationeel prospectief onderzoek is dit geëvalueerd, waarin 122 consulten zijn betrokken
2620 [Scherpbier, 2013]. Indien er geen telenefrologie beschikbaar zou zijn, zou de huisarts 35% van deze patiën-
2621 ten verwijzen, terwijl de nefroloog dit maar bij 14% nodig achtte. De huisarts zou 65% van de patiënten zelf
2622 hebben behandeld, terwijl de nefroloog verwijzing nuttig vond bij 8%. Een effect op het aantal verwijzingen
2623 is echter niet aangetoond [Gelder, 2017]. Tevredenheid van deelnemende professionals lijkt positief, maar
2624 een belangrijke voorwaarde voor implementatie is eenvoudige toepasbaarheid, waarbij ten minste de be-
2625 schikking bestaat over een elektronisch patiëntendossier met uitwisselmogelijkheid.

2626 Ander onderzoek laat zien dat het aanbieden van specifieke tools aan huisartsen en nefrologen om het her-
2627 kennen van patiënten met CNS, de communicatie en gedeelde zorg te faciliteren, de zorg voor deze groep
2628 patiënten kan verbeteren [Haley, 2014]. Consultatie van de nefroloog gebaseerd op risico lijkt een effectieve
2629 manier om de zorg voor patiënten met CNS in de eerste lijn te verbeteren en efficiënt gebruik te maken van
2630 nefrologische expertise [Lee, 2009].

2631 Het inzetten van telenefrologie gaat gepaard met kosten (bijvoorbeeld voor gestructureerde data-uitwisse-
2632 ling), die het eigen risico van de patiënt belasten. De kosten van een verwijzing zijn echter veel hoger en kun-
2633 nen consequenties hebben voor het eigen risico van de patiënt.

2634 Er zijn overigens landelijk verschillende initiatieven voor overleg tussen huisarts en nefroloog waarvan tele-
2635 consultatie slechts één vorm is.

2636 **AANBEVELING**

2637 De werkgroep is van mening dat laagdrempelig gestructureerd contact tussen eerste en tweede lijn moet
2638 plaatsvinden om het beleid bij chronische nierschade te optimaliseren voor patiënten waarbij het niet op-
2639 portuun wordt geacht hen te verwijzen voor specialistische zorg, en om onterechte verwijzingen te voorko-
2640 men.

2641 Dergelijk overleg kan plaatsvinden. Hierbij wordt geadviseerd dat de gegevens uit het dossier gezamenlijk
2642 worden beoordeeld en afspraken worden vastgelegd, zoals bijvoorbeeld mogelijk is in de vorm van telecon-
2643 sultatie.

2644 Voordat teleconsultatie wordt uitgevoerd, is toestemming van de patiënt vereist, mede gezien de potentiële
2645 belasting van het eigen risico.

2646 **REFERENTIELIJST**

- 2647 • Gelder V van, Scherpbier-de Haan ND, Berkel S van, Akkermans RP, Grauw IS de, Adang EM, et al. Web-based consultation be-
2648 tween general practitioners and nephrologists: a cluster randomized controlled trial. Fam Pract 2017; doi:
2649 <https://doi.org/10.1093/fampra/cmww131>.
- 2650 • Haley WE, Beckrich AL, Sayre J, McNeil R, Fumo P, Rao VM, et al. Improving care coordination between nephrology and primary
2651 care: a quality improvement initiative using the renal physicians association toolkit. Am J Kidney Dis 2014; 65: 67-79.
- 2652 • Lee BJ, Forbes K. The role of specialists in managing the health of populations with chronic illness: the example of chronic kidney
2653 disease. BMJ 2009; 339: b2395.

- 2654 • Scherpbier-de Haan, ND, Gelder VA van, Weel C van, Vervoort GMM, Wetzels JFM, Grauw WJC de. Initial implementation of a
2655 web-based consultation process for patients with chronic kidney disease. *Ann Fam Med* 2013; 11: 151-6.

2656 Samenwerking met laboratoriumspecialisten klinische chemie

2657 *Creatinine bepaling*

2658 Serum of plasma creatinine is de eerste keuze voor het evalueren van de nierfunctie in ieder klinisch-chemisch laboratorium in Nederland. De richtlijnwerkgroep beveelt het gebruik aan van een selectieve (veelal enzymatische) creatinine bepaling. Het gebruik van de niet-specifieke Jaffe-methode wordt afgeraden.

2661 *CKD-EPI formule*

2662 Het wordt aanbevolen voor het schatten van de nierfunctie (met de eGFR op basis van creatinine) de - tot nu toe - gebruikelijke MDRD formule te vervangen door de CKD-EPI formule. Het voordeel van de CKD-EPI formule is dat die een meer accurate schatting geeft van de eGFR dan de MDRD formule, en daardoor minder misclassificatie met zich meebrengt.

2666 De laboratoria dienen te vermelden welke formule zij gebruiken. Voor de eGFR berekend met de MDRD formule werden in het algemeen geen exacte waarden gerapporteerd boven 60 ml/min/1,73 m². De eGFR berekend met de CKD-EPI formule wordt tot en met 90 ml/min/1,73 m² in gehele getallen gerapporteerd, en daarboven als >90 ml/min/1,73 m².

2670 Bij een eGFR tot 60 ml/min/1,73m², kan er enkele ml/min/1,73m² verschil liggen tussen de uitslagen berekend met de CKD-EPI formule en die met de MDRD formule. De uitslag berekend met de CKD-EPI formule wordt gebruikt voor de classificatie.

2673 *Schatting van de nierfunctie aan de hand van de serum cystatine C concentratie*

2674 Bij patiënten met een op basis van creatinine geschatte eGFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m² en zonder andere tekenen van CNS, diabetes mellitus of hypertensie, waarbij de diagnose CNS consequenties heeft voor het beleid, kan de huisarts een schatting van de nierfunctie op basis van serum cystatine C overwegen. Anno 2017 zijn er in Nederland slechts enkele laboratoria die de cystatine C bepaling uitvoeren. De overige laboratoria kunnen wel de bepaling door één van deze laboratoria laten uitvoeren. In dit geval kan het enkele weken duren voor de uitslag binnen is. Spreek regionaal af hoe dit praktisch in te richten.

2680 De CKD-EPI formule, die gebruik maakt van cystatine C, is in principe gelijkwaardig aan de CKD-EPI formule m.b.v. creatinine, en mogelijk accurater in patiënten met een afwijkende spiermassa. De CKD-EPI formule, die gebruik maakt van zowel creatinine als cystatine C, is accurater dan de aparte formules. Verdere verbetering van de GFR schattingsformules is een wens voor de toekomst; deze vereist onder meer een statistische vergelijking van eGFR's met de werkelijke gemeten GFR [Levey, 2014].

2685 *Bepaling van de albuminurie*

2686 Verhoogde albuminurie wordt bij voorkeur vastgesteld door bepaling van de albumine/creatinine ratio (ACR) in (eerste) ochtendurine. Een deel van de laboratoria kan op grond van interne afspraken alleen de ACR rapporteren in combinatie met zowel de urine albumine concentratie als de urine creatinine concentratie. In dit geval is de ACR leidend. Incidenteel is de creatinine concentratie in de urine zo sterk afwijkend (bijvoorbeeld wanneer de patiënt extreem weinig spiermassa heeft) dat dit consequenties heeft voor de interpretatie van de ACR. De laboratoria wordt geadviseerd in elk geval een alarmering mee te sturen, indien de creatinine concentratie in urine buiten het referentie-interval ligt. Indien het laboratorium geen (betrouwbare) ACR kan rapporteren, is de albumine concentratie een alternatief.

2694 Maak regionaal afspraken welke bepalingen het laboratorium uitvoert, en (met name bij het rapporteren van de ACR én de onderliggende concentraties) hoe de communicatie naar de huisarts is bij sterk afwijkende urine creatinine concentraties.

2697 Sommige laboratoria kennen een vast stramien, waarbij een ACR automatisch kan worden vervangen door een eiwit/creatinine ratio (EKR, eiwit/kreatinine ratio oftewel PCR, proteïne/creatinine ratio) of vice versa. Er zijn situaties, waarin de eiwit/creatinine ratio even informatief is als de veelal duurdere ACR. In de Chronic Renal Insufficiency Cohort studie (met 3481 deelnemers met overwegend milde chronische nierziekten) waren de ACR en eiwit/creatinine ratio bijvoorbeeld in vergelijkbare mate geassocieerd met hemoglobine, bicarbonaat, albumine, PTH, fosfaat en kalium in serum (als maat voor veel voorkomende complicaties van

2703 CNS) [Fisher, 2013]. Met name in de tweede lijn wordt vaak zowel de ACR als de eiwit/creatinine ratio be-
2704 paald, terwijl zeker bij bestaande ernstig verhoogde albuminurie kan worden volstaan met alleen de ei-
2705 wit/creatinine ratio. Maak hierover regionaal afspraken.

2706 *Urinesediment*

2707 Voor het beoordelen van het urinesediment op (dysmorphe) erythrocyten en/of celcilinders dient de urine zo
2708 snel mogelijk na productie (en bij voorkeur binnen een uur) onderzocht te worden [Hooijkaas, 2013]. Dit is
2709 op perifere locaties niet altijd zonder meer mogelijk. Maak afspraken met de lokale laboratoria over de te
2710 hanteren tijdslimiet en de wijze waarop de urine moet worden aangeleverd.

2711 AANBEVELING

- Gebruik selectieve bepalingsmethode voor creatininemeting in serum.
- Gebruik CKD-EPI formule voor het schatten van de GFR.
- Gebruik ACR in ochtendurine voor meten van albuminurie.
- Laat urinesediment op dysmorphe erythrocyten of celcilinders bepalen na correcte afname.

2712 REFERENTIELIJST

- 2713 • Arora P, Obrador GT, Ruthazer R et al. Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care
2714 center. J Am Soc Nephrol 1999;10:1281-6
- 2715 • Avorn J, Bohn RL, Levy E et al. Nephrologist care and mortality in patients with chronic renal insufficiency. Arch Intern Med
2716 2002;162:2002-6
- 2717 • Avorn J, Winkelmayer WC, Bohn RL et al. Delayed nephrologist referral and inadequate vascular access in patients with advanced
2718 chronic kidney failure. J Clin Epidemiol 2002;55:711-6
- 2719 • Cass A, Cunningham J, Arnold PC et al. Delayed referral to a nephrologist: outcomes among patients who survive at least one
2720 year on dialysis. Med J Aust 2002;177:135-8
- 2721 • Chandna SM, Da Silva-Gane M, Marshall C et al. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative man-
2722 agement and renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2011;26:1608-14
- 2723 • Chesser AM, Baker LR. Temporary vascular access for first dialysis is common, undesirable and usually avoidable. Clin Nephrol
2724 1999;51:228-32
- 2725 • Churchill DN. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. Am J Kidney Dis 1997;30:899-906
- 2726 • Davison SN, Murtagh FE, Higginson IJ. Methodological considerations for end-of-life research in patients with chronic kidney dis-
2727 ease. J Nephrol 2008;21:268-82
- 2728 • Davison SN. End-of-life care preferences and needs: perceptions of patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol
2729 2010;5:195-204
- 2730 • De Biase V, Tobaldini O, Boaretti C et al. Prolonged conservative treatment for frail elderly patients with end-stage renal disease:
2731 the Verona experience. Nephrol Dial Transplant 2008;23:1313-7
- 2732 • Eadington DW. Delayed referral for dialysis. Nephrol Dial Transplant 1996;11:2124-6
- 2733 • Ellam T, El-Kossi M, Prasanth KC et al. Conservatively managed patients with stage 5 chronic kidney disease—outcomes from a
2734 single center experience. QJM 2009;102:547-54
- 2735 • Ellis PA, Reddy V, Bari N, Cairns HS. Late referral of end-stage renal failure. QJM 1998;91:727-32
- 2736 • Fisher H, Hsu CY, Vittinghoff E, Lin F, Bansal N. Comparison of associations of urine protein-creatinine ratio versus albumin-creati-
2737 nine ratio with complications of CKD: a cross-sectional analysis. Am J Kidney Dis 2013;62:1102-8
- 2738 • Frimat L, Loos-Ayav C, Panescu V et al. Early referral to a nephrologist is associated with better outcomes in type 2 diabetes pa-
2739 tients with end-stage renal disease. Diabetes Metab 2004;30:67-74
- 2740 • Germain MJ, Kurella Tamura M, Davison SN. Palliative care in CKD: the earlier the better. Am J Kidney Dis 2011;57:378-80
- 2741 • Goncalves EA, Andreoli MC, Watanabe R et al. Effect of temporary catheter and late referral on hospitalization and mortality
2742 during the first year of hemodialysis treatment. Artif Organs 2004;28:1043-9
- 2743 • Hommel K, Madsen M, Kamper AL. The importance of early referral for the treatment of chronic kidney disease: a Danish nation-
2744 wide cohort study. BMC Nephrol 2012;13:108
- 2745 • Ifudu O, Dawood M, Homel P, Friedman EA. Excess morbidity in patients starting uremia therapy without prior care by a nephrol-
2746 ogist. Am J Kidney Dis 1996;28:841-5
- 2747 • Innes A, Rowe PA, Burden RP, Morgan AG. Early deaths on renal replacement therapy: the need for early nephrological referral.
2748 Nephrol Dial Transplant 1992;7:467-71
- 2749 • Jungers P, Zingraff J, Albouze G et al. Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. Nephrol Dial Transplant
2750 1993;8:1089-93
- 2751 • Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS, Pereira BJ, Kausz AT. Late nephrology referral and mortality among patients with end-stage
2752 renal disease: a propensity score analysis. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1808-14

- 2753 • Kessler M, Frimat L, Panescu V, Briancon S. Impact of nephrology referral on early and midterm outcomes in ESRD: EPidemiologie
2754 de l'Insuffisance RENale chronique terminale en Lorraine (EPIREL): results of a 2-year, prospective, community-based study. *Am J*
2755 *Kidney Dis* 2003;42:474-85
- 2756 • Khan SS, Xue JL, Kazmi WH et al. Does predialysis nephrology care influence patient survival after initiation of dialysis? *Kidney Int*
2757 2005;67:1038-46
- 2758 • Kim DH, Kim M, Kim H et al. Early referral to a nephrologist improved patient survival: prospective cohort study for end-stage
2759 renal disease in Korea. *PLoS One* 2013;8:1-10
- 2760 • Levey AS, Inker LA, Coresh J. GFR estimation: from physiology to public health. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 820–834
- 2761 • Levin A. Consequences of late referral on patient outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 3:8-13
- 2762 • Pan Y, Xu XD, Guo LL, Cai LL, Jin HM. Association of early versus late initiation of dialysis with mortality: systematic review and
2763 meta-analysis. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c121-31
- 2764 • Ravani P, Brunori G, Mandolfo S et al. Cardiovascular comorbidity and late referral impact arteriovenous fistula survival: a pro-
2765 spective multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:204-9
- 2766 • Roderick P, Jones C, Drey N et al. Late referral for end-stage renal disease: a region-wide survey in the south west of England.
2767 *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1252-9
- 2768 • Schwenger V, Morath C, Hofmann A et al. Late referral--a major cause of poor outcome in the very elderly dialysis patient.
2769 *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:962-7
- 2770 • Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*
2771 1996;11:2417-20
- 2772 • Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-
2773 stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: Jun 18;6:CD007333
- 2774 • Stoves J, Bartlett CN, Newstead CG. Specialist follow up of patients before end stage renal failure and its relationship to survival
2775 on dialysis. *Postgrad Med J* 2001;77:586-8
- 2776 • Temel JS, Greer JA, Muzikansky A et al. Early palliative care for patients with metastatic non-smallcell lung cancer. *N Engl J Med*
2777 2010;363:733-42

2778

2779 Point-of-care creatinine bepaling

2780 UITGANGSVRAAG

2781 Wat is de betrouwbaarheid van een point-of-care creatinine bepaling? Wat is er bekend over de toege-
2782 voegde waarde in het diagnostisch of begeleidingsproces?

2783 METHODE

2784 Om een antwoord te vinden op deze uitgangsvraag is op 8 februari 2016 gezocht naar literatuur in PubMed.
2785 Dit leverde 61 abstracts op, die niet goed bleken aan te sluiten bij de uitgangsvraag. Daarom is de search ver-
2786 breed en is op 17 februari 2016 opnieuw gezocht in PubMed (*zie bijlage 2 voor de literatuursearches*). Dit
2787 leverde 104 abstracts op. Deze abstracts zijn geselecteerd op onderwerp (sluit het artikel aan bij de uitgangs-
2788 vraag en komt de onderzoekspopulatie enigszins overeen met de doelgroep van deze richtlijn) en research
2789 design (geen narratief onderzoek of case reports). Dit selectieproces resulteerde in 7 artikelen, die fulltekst
2790 zijn beoordeeld.

2791 RESULTATEN

2792 Geerts et al. onderzochten de haalbaarheid van point-of-care creatinine testen in openbare apotheken om
2793 de medicamenteuze behandeling van ambulante oudere patiënten te controleren [Geerts, 2013]. In dit on-
2794 derzoek werden 3 openbare apotheken en 5 huisartsenpraktijken in 2 Nederlandse steden geïnccludeerd. Alle
2795 patiënten ≥ 70 jaar die medicatie voor diabetes mellitus en/of cardiovasculaire aandoeningen gebruikten die
2796 door de nieren geklaard worden, werden geïdentificeerd. Patiënten bij wie de nierfunctie niet bekend was,
2797 konden geïnccludeerd worden in de studie. Creatininemeting werd gedaan in bloed dat via een vingerprik was
2798 verkregen, met i-STAT apparatuur. De GFR werd geschat middels de MDRD formule. Als de eGFR binnen 10%
2799 van de aanpassingsdrempelwaarde voor een bepaald medicament was, werd de patiënt gevraagd na een
2800 week opnieuw een bepaling te laten doen. De medicatie werd beoordeeld in relatie tot de bepaalde nier-
2801 functie, waarbij er een alertmelding volgde als de eGFR onder de medicatiespecifieke drempelwaarde kwam.
2802 Dit werd beoordeeld door de apotheker en zo nodig werd het behandelplan in overleg met de huisarts aan-
2803 gepast. Patiënten, huisartsen en apothekers beoordeelden de haalbaarheid van het onderzoek met behulp
2804 van een vragenlijst. Aan het onderzoek namen 44 patiënten deel (uit een totale groep van 338 patiënten).
2805 Van deze groep kwamen 24 patiënten in aanmerking voor medicatie-aanpassing vanwege de gevonden ver-
2806 minderde nierfunctie. Bij 3 patiënten was een hertest na een week nodig. Patiënten, huisartsen en apothe-
2807 kers bleken over het algemeen tevreden over de haalbaarheid, waarbij huisartsen de efficiëntie wat lager
2808 waardeerden. De auteurs concluderen dat point-of-care testing bij oudere patiënten in openbare apotheken
2809 haalbaar en acceptabel is, maar dat voor goede diagnostiek goed getraind personeel en supervisie van een
2810 klinisch chemisch laboratorium noodzakelijk is.

2811 Shephard et al. onderzochten de testeigenschappen van een point-of-care creatinine test (Nova StatSensor)
2812 voor de screening op CNS, waarbij werd vergeleken met een enzymatische creatininebepaling [Shephard,
2813 2010]. In dit onderzoek werden 63 patiënten die een nierkliniek of dialysecentrum bezochten en 37 gezonde
2814 vrijwilligers geïnccludeerd. De point-of-care bepaling werd gedaan in 1,2 μ l capillair bloed, waarbij een twee-
2815 voudige bepaling werd gedaan. De creatininewaarden (bepaald in het laboratorium) varieerden van 46 tot
2816 962 μ mol/l. De waarden bepaald met de point-of-care test lagen gemiddeld genomen lager (gemiddeld ver-
2817 schil 47,3 μ mol/l). Bij 7 van de 53 patiënten die met de referentietest een eGFR < 60 ml/min hadden, werd
2818 die als fout-negatief (dus > 60 ml/min) getest met de point-of-care test. Er waren geen fout-positieve resulta-
2819 ten. De beide point-of-care bepalingen bleken relatief veel te variëren (-35 tot 34 μ mol/l). De auteurs conclu-
2820 deren dat verbetering van de testeigenschappen noodzakelijk is.

2821 Kosack et al. voerden een prospectieve patiënt-controle evaluatie uit van de diagnostische accuratesse van
2822 een point-of-care creatinine test (Nova StatSensor Xpress) vergeleken met een labtest in een klinisch che-
2823 misch laboratorium van een Nederlands ziekenhuis [Kosack, 2015]. In het onderzoek zijn geen patiëntendata
2824 opgenomen, zodat interpretatie van de verkregen data niet goed mogelijk is. De auteurs vinden goede over-
2825 eenkomsten tussen de point-of-care test en de referentietest, behalve bij hoge creatininewaarden. De crea-
2826 tinineklaring kon niet berekend worden, vanwege gebrek aan patiëntengegevens.

2827 Avila et al. onderzochten diverse eigenschappen van een microchip voor eenmalig gebruik als point-of-care
 2828 creatininebepaling voor de diagnose van nierziekten [Avila, 2013]. Hierbij werden samples van poliklinische
 2829 patiënten, medewerkers en dialysepatiënten bestudeerd. In dit onderzoek is echter niet de diagnostische
 2830 accuratesse ten opzichte van een referentietest (gouden standaard) beschreven.

2831 Lomakin et al. publiceerden een systematische review over de testeigenschappen van een point-of-care cre-
 2832 atininebepaling om patiënten at risk voor contrastnefropathie te herkennen [Lomakin, 2014]. In deze review
 2833 werden 13 studies opgenomen met in totaal 3.185 patiënten. Bij de meeste van deze studies was de uitein-
 2834 delijke prevalentie van nierschade (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) niet vermeld. Vanwege heterogeniteit was er
 2835 geen pooling van de gevonden data. De sensitiviteit en specificiteit konden in slechts 4 studies bepaald wor-
 2836 den. De sensitiviteit varieerde tussen 16% en 97%; de specificiteit tussen 84% en 100%. De correlatie tussen
 2837 point-of-care metingen en referentiestandaarden was slechter bij lagere nierfunctie. De studies van Haneder
 2838 et al. en Morita et al. waren geïnccludeerd in de review van Lomakin en worden derhalve hier niet nader be-
 2839 sproken [Haneder, 2012; Morita, 2011]. Voor wat betreft de interpretatie van deze studies moet aangegeven
 2840 worden dat deze studies bij een andere populatie gedaan zijn (bijv. patiënten met verdenking maligniteit)
 2841 dan de patiënten die voor deze richtlijn relevant zijn. De testeigenschappen kunnen daardoor variëren.

2842 CONCLUSIES

De huidige point-of-care creatininebepalingen halen niet de diagnostische accuratesse, die nodig is voor het opsporen van patiënten met chronische nierschade.

Shephard, 2010

2843 VAN BEWIJS NAAR AANBEVELING

2844 Er is weinig goed onderzoek naar de diagnostische accuratesse van point-of-care creatinine bepalingen voor
 2845 het opsporen van CNS bij patiënten met onbekende nierfunctie, teneinde patiënten te identificeren bij wie
 2846 de medicatie vanwege een afwijkende nierfunctie moet worden aangepast.

2847 Point-of-care bepalingen kunnen bijvoorbeeld nuttig zijn als spoed vereist is en de voorschrijver niet bereik-
 2848 baar is voor overleg. Indien in een dergelijke uitzonderingssituatie toch gebruik wordt gemaakt van point-of-
 2849 care testing, dient zo snel mogelijk conformatie van de nierfunctie via de voorschrijver op de gebruikelijke
 2850 wijze plaats te vinden.

2851 Vooralsnog is onvoldoende bekend, in hoeverre de creatinine uitslagen verkregen met de momenteel toege-
 2852 paste point-of-care bepalingen uitwisselbaar zijn met die van IDMS-traceerbare laboratoriumbepalingen. Het
 2853 is van belang dat de eGFR zodanig betrouwbaar wordt bepaald, dat met voldoende zekerheid wordt vastge-
 2854 steld of de voorgeschreven medicatie in een gegeven dosering veilig kan worden verstrekt aan een patiënt
 2855 met een verlaagde nierfunctie. Het is zinvol om de prestaties van point-of-care apparatuur systematisch in
 2856 kaart te brengen; daarbij zal naar verwachting van de werkgroep verbetering van de analytische prestaties
 2857 een aanzienlijke impact hebben op de klinische bruikbaarheid van point-of-care bepalingen.

2858 Voor achtergrondinformatie wordt verwezen naar de richtlijn [Point of Care Testing \(POCT\) in de huisartsen-](#)
 2859 [zorg](#).

2860 AANBEVELING

2861 Vanwege de beperkte diagnostische accuratesse wordt point-of-care creatinine bepaling, met als doel afwij-
 2862 kende nierfuncties op te sporen waarbij de medicatie moet worden aangepast, niet aanbevolen.

2863 Indien in uitzonderingssituaties toch gebruik wordt gemaakt van point-of-care creatinine bepaling, dient zo
 2864 snel mogelijk confirmatie van de nierfunctie via de voorschrijver op de gebruikelijke wijze plaats te vinden.

2865 REFERENTIELIJST

- 2866 • Avila M, Floris A, Staal S, Rios A, Eijkel J, Berg A van den. Point of care creatinine measurement for diagnosis of renal disease us-
 2867 ing a disposable microchip. Electrophoresis 2013; 34: 2956-61.
- 2868 • Geerts AFJ, Koning FHP de, Vooght KMK de, Egberts ACG, Smet PAGM de, Solinge WW van. Feasibility of point-of-care creatinine
 2869 testing in community pharmacy to monitor drug therapy in ambulatory elderly patients. J Clin Pharm Ther 2013; 38: 416-22.

2870 • Haneder S, Gutfleisch A, Meier C, Brade J, Hannak D, Schoenberg SO, et al. Evaluation of a handheld creatinine measurement
2871 device for real-time determination of serum creatinine in radiology departments. *World J Radiol* 2012; 4: 328-34.
2872 • Kosack CS, Kieviet W de, Bayrak K, Milovic A, Page AL. Evaluation of the Nova StatSensor ® Xpress™ creatinine point-of-care
2873 handheld analyser. *PLOS One* 2015; 10: e0122433.
2874 • Lomakin FM, Tobar C. Accuracy of point-of-care serum creatinine devices for detecting patients at risk of contrast-induced
2875 nephropathy: a critical overview. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2014; 51: 332-43.
2876 • Morita S, Suzuki K, Masukawa A, Ueno E. Assessing renal function with a rapid, handy, point-of-care whole blood creatinine me-
2877 ter before using contrast materials. *Jpn J Radiol* 2011; 29: 187-93.
2878 • Shephard M, Peake M, Corso O, Shephard A, Mazzachi B, Spaeth B, et al. Assessment of the Nova StatSensor whole blood point-
2879 of-care creatinine analyzer for the measurement of kidney function in screening for chronic kidney disease. *Clin Chem Lab Med*
2880 2010; 48: 1113-9.
2881

2882 Samenwerking met de diëtist

2883 De totale voedingszorg (alle zorg op het gebied van het aanleren van gezond of aangepast voedingsgedrag
2884 bij preventie en behandeling van chronische ziekten) is beschreven in de Zorgmodule Voeding. Er worden
2885 hierbij vier zorgprofielen onderscheiden.

2886 **Tabel 11. Zorgprofielen Zorgmodule Voeding**

	Zorgprofiel 1 Uitsluitend zelfmanagement	Zorgprofiel 2 Algemeen voedingsadvies	Zorgprofiel 3 Individuele dieetbehandeling	Zorgprofiel 4 Gespecialiseerde dieetbehandeling
Indicatie	Geen zorgverleners betrokken op het gebied van voeding	Individuele zorg met algemeen voedingsadvies	Individuele zorg met dieetbehandeling	Individuele zorg met gespecialiseerde dieetbehandeling
Inhoud zorgprofiel	Patiënt gaat zelf aan de slag met de leefstijl, nadat hij door de zorgverleners op nut en noodzaak tot aanpassen leefstijl is gewezen. Relevante informatie en begeleiding door online hulpprogramma's.	Zorgverlener geeft algemeen voedingsadvies en richt zich op het bewustmaken van de aanwezige gezondheidsrisico's, het leggen van de relatie leefstijl/ziekte en indien nodig het creëren van motivatie door leefstijlverandering.	Zorgverlener geeft dieetbehandeling gericht op het voorkomen, opheffen, verminderen of compenseren van met voeding samenhangende of door voeding beïnvloedbare stoornissen, beperkingen en participatieproblemen, conform richtlijn indien aanwezig.	Zorgverlener geeft gespecialiseerde dieetbehandeling gericht op het voorkomen, opheffen, verminderen of compenseren van met voeding samenhangende of door voeding beïnvloedbare stoornissen, beperkingen en participatieproblemen, conform richtlijn indien aanwezig.

2887 Het stadium van CNS (volgens de KDIGO classificatie) bepaalt in grote mate welke voedingszorg is geïndiceerd.
2888

2889 **Mild verhoogd risico (geel in de stadiëringstabel)**

2890 Als de zorgverlener en patiënt samen hebben vastgesteld dat de patiënt in staat is zelf zijn risicofactoren te
2891 beperken, dan kan de patiënt aan de slag met een gezonde leefstijl (Zorgprofiel 1, uitsluitend zelfmanagement). Heeft de patiënt hulp nodig bij het in de praktijk toepassen van het gebruik van een goede voeding en
2892 leefstijl, dan is individuele zorg met een algemeen voedingsadvies aangewezen. Dit advies kan worden gegeven door bijvoorbeeld huisarts of praktijkondersteuner (Zorgprofiel 2).
2893
2894

2895 Als de acties beschreven bij zorgprofiel 1 en 2 niet hebben geresulteerd in het adequaat beperken van de
2896 met voeding en gedrag samenhangende risicofactoren, dan wordt geadviseerd de patiënt te verwijzen naar
2897 de diëtist voor individuele dieetbehandeling. Voorbeelden zijn het niet behalen van de streef bloeddruk of
2898 niet bereiken van het beoogde gewichtsverlies (Zorgprofiel 3).

2899 **Matig verhoogd risico (oranje in de stadiëringstabel)**

2900 In dit stadium volstaat het gebruik van alleen een goede voeding vaak niet meer. Overweeg patiënten te verwijzen naar de diëtist voor een individuele dieetbehandeling veelal gericht op zoutbeperking, gewichtsreductie en vanwege lipidenafwijkingen (Zorgprofiel 3).
2901
2902

2903 Is de patiënt vanwege complicaties, zoals metabole stoornissen, verwezen naar de nefroloog, dan is verwijzing naar een diëtist nierziekten voor een gespecialiseerde dieetbehandeling geïndiceerd (Zorgprofiel 4), indien andere maatregelen niet tot het gewenste resultaat hebben geleid. Gespecialiseerde dieetbehandeling is gericht op:

- 2907 - behandeling van progressiefactoren (ondersteunen bloeddrukregulatie, bijdrage leveren aan vermindering ernstig verhoogde albuminurie en normalisering van serum urinezuur concentratie);
- 2908
- 2909 - behandeling van complicaties (o.a. behandeling van renale acidose en uitstellen van uremische klachten middels een eiwitbeperking, voorkomen van ziektegerelateerde ondervoeding (protein-energy wasting)
- 2910

2911 middels het realiseren van adequate eiwit- en voldoende calorieënintake, regulering van de kaliumbalans
2912 en het calcium- en fosfaatmetabolisme alsmede vermindering van eventuele vochtretentie);
2913 - cardiovasculair risicomanagement.

2914 Het is voor de behandeling essentieel dat laboratoriumwaarden beschikbaar zijn. Naast bloedonderzoek is
2915 onderzoek van de 24-uurs urine op ureum, creatinine, natrium en totaal eiwit voor de diëtistische evaluatie
2916 uiterst waardevol.

2917 Met behulp van de Maroni formule wordt inzicht verkregen in de eiwitinname: Eiwitname in g/24 uur: $15 +$
2918 $(0,18 \times \text{ureumuitscheiding met de urine in mmol per 24 uur}) + \text{eiwituitscheiding met de urine in g per 24 uur.}$

2919 De natriumuitscheiding is een betrouwbare maat voor de natriuminname via (keuken)zout in de voeding en
2920 natrium uit andere bronnen, zoals medicatie. Natriuminname in mg/24 uur: $(23 \times \text{natriumuitscheiding met}$
2921 $\text{de urine in mmol per 24 uur}) \times 1,05. \text{ Zoutinname in g/24 uur} = \text{Natriuminname in mg/24 uur} : 400.$

2922 Vanuit de eerste lijn wordt doorgaans niet verwezen naar een gespecialiseerde diëtist, tenzij het zorgprofiel
2923 hiertoe aanleiding geeft.

2924 **Sterk verhoogd risico (rood in de stadiëringstabel)**

2925 Het wordt aangeraden de patiënt te verwijzen naar een diëtist nierziekten voor een gespecialiseerde dieet-
2926 behandeling (Zorgprofiel 4).

2927 **AANBEVELING**

De werkgroep adviseert om de Zorgmodule Voeding te volgen bij het verwijzen naar een diëtist voor interventies in de voeding bij patiënten met chronische nierschade.

2928

2929 Samenwerking met apothekers

2930 UITGANGSVRAGEN

2931 Hoe kunnen voorschrijvers en apothekers het beste samenwerken ten aanzien van de medicatiebewaking bij
2932 patiënten met verminderde nierfunctie?

2933 Wat zijn goede adviezen voor communicatie tussen voorschrijvers en apothekers omtrent patiënten met
2934 chronische nierschade?

2935 METHODE

2936 Voor de beantwoording van deze uitgangsvraag heeft de werkgroep zich gebaseerd op eigen ervaringen en
2937 groepsdiscussie, gericht op consensus.

2938 OVERWEGINGEN

2939 Naast onderstaande overwegingen en aanbevelingen zijn andere richtlijnen op dit gebied van toepassing.
2940 Het gaat om de richtlijn [Overdracht van medicatiegegevens in de keten](#) en de richtlijn Informatie-uitwisseling
2941 tussen huisarts en specialist bij verwijzingen [NHG, 2008]

2942 Sinds 1 augustus 2013 zijn voorschrijvers wettelijk verplicht om een bekende afwijkende nierfunctiewaarde
2943 (i.c. $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) door te geven aan de apotheker van de patiënt. De apotheker dient deze
2944 gegevens te betrekken bij de medicatiebewaking. Het doorgeven van deze gegevens aan de apotheker mag
2945 echter niet zonder toestemming van de patiënt. De werkgroep signaleert hierdoor een inconsequentie in de
2946 regelgeving. Immers, indien een patiënt geen toestemming geeft voor het verstrekken van de eGFR dan be-
2947 staat het risico dat de patiënt schade wordt berokkend. De bestaande regelgeving zou op dit punt aangepast
2948 moeten worden.

2949 De KNMP-werkgroep verminderde nierfunctie geeft adviezen over het voorschrijven van geneesmiddelen bij
2950 een verminderde nierfunctie ($\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Deze adviezen zijn vastgelegd in de G-Standaard
2951 die verwerkt is in de huisartsinformatiesystemen en apothekersinformatiesystemen.

2952 Bij medicatieadviezen wordt uitgegaan van een afwijkende nierfunctie die op grond van onder meer li-
2953 chaamsoppervlakte wordt geschat. Hierbij wordt een standaard aangehouden van $1,73 \text{ m}^2$ lichaamsopperv-
2954 vlak. In geval van patiënten welke een beduidend groter dan wel kleiner lichaamsoppervlak hebben dan nor-
2955 maal, wordt de nierfunctie, die met de CKD-EPI formule is geschat, respectievelijk te laag en te hoog inge-
2956 schat. Om doseringsfouten te voorkomen kan bij sterk afwijkend postuur een correctie (bijvoorbeeld met de
2957 formules van DuBois & DuBois of Mosteller) worden toegepast. Dit zal in de praktijk met name van belang
2958 zijn bij gemeten nierfuncties rond de $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

2959 De voorschrijver bepaalt de nierfunctie bij patiënten ouder dan 70 jaar bij wie de nierfunctie onbekend is of
2960 langer dan 1 jaar geleden bepaald is, en bij wie hij geneesmiddelen voorschrijft waarbij de nierfunctie van
2961 belang kan zijn.

2962 Bij voorkeur start de patiënt pas met de medicatie nadat de nierfunctie bepaald is. In de alledaagse praktijk,
2963 met name bij acute aandoeningen, is dit niet altijd mogelijk. In deze situaties moet de voorschrijver het risico
2964 van starten van de medicatie bij een onbekende nierfunctie afwegen tegen de noodzaak van snelle start met
2965 de behandeling.

2966 De apotheker beoordeelt het risico en overlegt zo nodig met de voorschrijver wanneer de nierfunctie niet
2967 bekend is of langer dan 1 jaar geleden bepaald is bij het afleveren van medicatie in de volgende situaties:

- 2968 • geneesmiddelen waarbij bij een $\text{eGFR} < 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ al aanpassing nodig is;
- 2969 • geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte waarbij bij een $\text{eGFR} < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ aan-
2970 passing nodig is;
- 2971 • patiënten met polyfarmacie (chronisch gebruik van ≥ 5 geneesmiddelen op ATC-3-niveau; deze patiënten
2972 hebben gemiddeld een lagere nierfunctie, zie MDR Polyfarmacie bij ouderen [MDR Polyfarmacie bij oude-
2973 ren]).

2974 **AANBEVELING**

2975 Een bekende verminderde nierfunctie ($< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) moet door de voorschrijver worden doorgege-
2976 ven aan de apotheker. Hiervoor is toestemming van de patiënt vereist. Het is aan te bevelen de patiënt reeds
2977 om instemming hiervoor te vragen op het moment dat de nierfunctie bepaald wordt.

2978 Voor communicatie van de nierfunctie door de voorschrijver naar de apotheker is er bij voorkeur een koppe-
2979 ling tussen het informatiesysteem van de voorschrijvend arts en de apotheker. Indien dat niet geldt, wordt
2980 de volgende handelswijze aanbevolen:

- 2981 • De voorschrijver geeft op het recept de eGFR door zoals deze verschaft wordt door het laboratorium.
- 2982 • Als de voorschrijver of de apotheker oordeelt dat de eGFR geen correcte nierfunctie voor de betreffende
- 2983 patiënt weerspiegelt, dan kan de voorschrijver of apotheker (in overleg met de voorschrijver) een correc-
- 2984 tie toepassen of een andere manier van nierfunctieschatting gebruiken (bijvoorbeeld schatting van de
- 2985 nierfunctie op basis van cystatine C of 24-uurs creatinineklaring). De voorschrijver vermeldt dan op het
- 2986 recept dat deze waarde afwijkt van de door het laboratorium gegeven eGFR waarde.

2987 Huisarts en apotheker hanteren de adviezen van de KNMP-werkgroep Verminderde nierfunctie zoals vastge-
2988 legd in de G-Standaard en in HIS en AIS. Er kan ook gebruik worden gemaakt van het Farmacotherapeutisch
2989 Kompas.

2990 De voorschrijver bepaalt de nierfunctie bij patiënten ouder dan 70 jaar bij wie de nierfunctie onbekend is of
2991 langer dan 1 jaar geleden bepaald is, en bij wie hij medicatie voorschrijft waarbij de nierfunctie van belang
2992 kan zijn.

2993 De apotheker overlegt bij patiënten ouder dan 70 jaar in risicovolle situaties met de voorschrijver bij patiën-
2994 ten bij wie de nierfunctie bij de apotheker niet bekend is of langer dan 1 jaar geleden bepaald is.

2995 Voorschrijvers en apothekers maken (op lokaal niveau) samenwerkingsafspraken hoe dit in de praktijk prak-
2996 tisch in te richten.

2997 **REFERENTIELIJST**

- 2998 • Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik. FTO-module Uitwisseling reden van voorschrijven en nierfunctie. IVM, 2014.
- 2999 • Nederlands Huisartsen Genootschap. Richtlijn informatie-uitwisseling tussen huisarts en specialist bij verwijzingen (HASP). NHG,
3000 Utrecht, 2008

Naam	Na-mens	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belangen
Jacintha van Balen	NHG	Huisarts 0,6 FTE; Teamleider afdeling Richtlijnen en Wetenschap	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Marc Hemmelder	NIV / NFN	Internist-nefroloog Medisch Centrum Leeuwarden (0,6 FTE) Uitvoerend bestuurder Nefrovisie (0,4 FTE)	Geen	Geen	Geen	Geen	Dolomites studie van Astellas	Renine, registratie van patiënten met nierfunctieverval in Nederland. Onderdeel van Nefrovisie	Geen
Mariska Tuut	onafhankelijk	Eigenaar PROVA, adviesbureau voor procesmatige en methodologische ondersteuning bij de ontwikkeling van evidence-based richtlijnen en andere kwaliteitsinstrumenten	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Peter van Cuijk	NVN	Ruim 35 jaar gewerkt in de Jeugdhulpverlening als orthopedagoog en manager. Ervaring in diverse settingen en diverse functie's, zowel inhoudelijk, uitvoerend en in de aansturing/management.	bestuursfunctie (penningmeester) amateur-theatervereniging De Apeldoornse Komedie	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.

Naam	Na-mens	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatie-management	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belangen
Ron Gansevoort	NIV / NFN	Internist-nefroloog, UMCG	Lid bestuur Nederlandse Federatie voor Nefrologie (sectie Wetenschap); Lid Wetenschappelijke Adviesraad Nierstichting; Lid redactie wetenschappelijke tijdschriften: American Journal of Kidney Diseases, Clinical Journal of the American Society of Nephrology, European Medical Journal Nephrology, Journal of Nephrology, Nephrology Dialysis and Transplantation, Nephron Clinical Practice (alle functies onbetaald)	Geen	Geen	Lid wetenschappelijke adviesraad Nierstichting	Geen	Geen	Geen
Wim de Grauw	NHG	Huisarts te Berghem (0,7 fte); Senior staf-lid huisarts-onderzoeker afdeling Eerstelijns Geneeskunde Radboudumc Nijmegen (0,3 fte)	Herder bij diverse professionele begrazingsbedrijven	Geen	Geen	Onderzoek op het gebied van Chronische Nierschade is een belangrijk onderdeel van de onderzoekslijn vaat-schade van de afdeling Eerstelijns geneeskunde Radboudumc in samenwerking met de afdeling Nefrologie Radboudumc	De afdeling Eerstelijns Geneeskunde ontvangt subsidie van de Nierstichting Nederland voor onderzoek op het gebied van Chronische Nierschade	Afdeling Eerstelijns geneeskunde Radboudumc heeft samen met de afdeling Nefrologie Radboudumc en Zorgdomein Telenefrologie ontwikkeld, een e-health applicatie voor consultatie tussen huisarts en nefroloog	Geen
Inez Jans	NVD / DNN	Diëtist, aandachtsgebied nierziekten en voedingsteam, Ziekenhuis Gelderse Vallei (fulltime dienstverband)	Extern assessor Hogeschool van Arnhem en Nijmegen, opleiding Voeding en Diëtetiek (flex contract); Actief lid Diëten Nierziekten Nederland (voorzitter DNN werkgroep kwaliteit; lid DNN werkgroep richtlijnen); vanuit die rol lid	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen

Naam	Na-mens	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke financiële be-langen	Persoon-lijke re-laties	Reputatie-manage-ment	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belan-gen
			van de werkgroep multidisciplinaire richtlijn chronisch nier-falen						
Birgit Koch	NVZA	Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog 0,85 FTE	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	ZonMw: PK/PD antipsychotica; Stichting Coolsingel: middelenmis-bruik zwangerschap	n.v.t.	n.v.t.
Karen de Leest	KNMP	Apotheker, Apotheek de Roerdomp, Nieu-wegein, 24 uur/week	Wetenschappelijk medewerker KNMP, 10 uur/week	Geen	Geen	Redactielid Vascuzine, tijdschrift v.d. Vasculi-tis patiënten veren-iging, vrijwilligerswerk, geen boegbeeldfunctie	Geen	Geen	Nee
Karen Prantl	NVN	Beleidsmedewerker kwaliteit	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Paul Schenk	NVVC	Klinisch chemicus/ la-boratoriumspecialist Klinische chemie, LUMC Leiden (vol-tijds, loondienst)	Geen nevenwerkzaamheden buiten LUMC	Geen persoon-lijke financiële belangen	Geen re-levante persoon-lijke rela-ties als hier be-doeld	Geen relevante posi-ties als hier bedoeld	Geen relevant extern gefinancierd onderzoek	Geen relevante valori-satie	Nee, geen rele-vante overige belan-gen
Nynke Scherp-bier	NHG	Opleidingsdirecteur extramurale vervol-opleidingen Radbou-dUMC 0,8 FTE; huis-arts 0,2 FTE	Council member EURACT, Eu-ropese organisatie voor oplei-den in de huisartsgeneeskunde (onbetaald)	Geen	Geen	Geen	Ik ben co-promotor van een pro-motietraject dat wordt gefinan-cierd door de Nierstichting met als doel te onderzoeken: 1. wat be-lemmerende en bevorderende factoren zijn in het naleven van de LTA; 2. hoe patiënten de voorlich-ting over CNS ervaren; 3. of het mogelijk is om veilige wijze be-paalde patiënten terug te verwij-zen vanuit de tweede naar de eer-ste lijn	Afdeling Eerstelijnsge-neeskunde Radbou-dumc heeft samen met de afdeling Nefro-logie Radboudumc en Zorgdomein Telene-frologie ontwikkeld, een e-health applica-tie voor consultatie tus-sen huisarts en ne-froloog	Geen

Naam	Na- mens	Hoofdfunctie	Nevenwerkzaamheden	Persoonlijke fi- nanciële be- langen	Persoon- lijke re- laties	Reputatie-manage- ment	Extern gefinancierd onderzoek	Kennis-valorisatie	Overige belan- gen
Judith Tjin-A- Ton	NHG	Huisarts	Kaderhuisarts hart- en vaat- ziekten: kwaliteitscommissie en werkgroep HVZ bij Amstel- landzorg BV (betaald)	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen	Geen
Neelke van der Weerd	NIV / NFN	Internist-nefroloog AMC Amsterdam	-	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.

002

3003 Bijlage 2. Literatuursearches

3004 *Leefstijl*

3005 LEEFSTIJLADVIEZEN, D.D. 8 FEBRUARI 2016

3006 ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Major Topic] OR chronic renal failure[tiab] OR chronic kidney failure[tiab] OR
3007 chronic kidney disease[tiab] OR renal insufficiency[tiab]) AND (healthy lifestyle[tiab] OR (lifestyle modification[tiab] OR
3008 lifestyle modifications[tiab]) OR healthy weight[tiab] OR salt intake[tiab] OR exercise[tiab] OR weight loss[tiab] OR
3009 smoking cessation[tiab]) AND ((meta analysis[tiab] OR meta analyse[tiab] OR meta analyses[tiab] OR meta analysis[tiab]
3010 OR meta analitic[tiab] OR meta analiyze[tiab] OR meta analogs[tiab] OR meta analogue[tiab] OR meta analogues[tiab]
3011 OR meta analis[tiab] OR meta analysis[tiab] OR meta analysis[tiab] OR meta analysis[tiab] OR meta analysable[tiab]
3012 OR meta analyse[tiab] OR meta analysed[tiab] OR meta analysei[tiab] OR meta analysen[tiab] OR meta analysers[tiab]
3013 OR meta analyses[tiab] OR meta analysescohort[tiab] OR meta analysespublication[tiab] OR meta analysestype[tiab] OR
3014 meta analysi[tiab] OR meta analysia[tiab] OR meta analysic[tiab] OR meta analysing[tiab] OR meta analysis[tiab] OR
3015 meta analysis's[tiab] OR meta analysis,[tiab] OR meta analysisdagger[tiab] OR meta analyses[tiab] OR meta analy-
3016 sisevaluating[tiab] OR meta analysisintroduction[tiab] OR meta analysisjr[tiab] OR meta analysismoderate[tiab] OR
3017 meta analysisof[tiab] OR meta analyst[tiab] OR meta analysticians[tiab] OR meta analysts[tiab] OR meta analysys[tiab]
3018 OR meta analytic[tiab] OR meta analytical[tiab] OR meta analytically[tiab] OR meta analytics[tiab] OR meta analyza-
3019 ble[tiab] OR meta analyze[tiab] OR meta analyzed[tiab] OR meta analyzes[tiab] OR meta analyzing[tiab]) OR systematic
3020 review[tiab] OR systematic[sb]) NOT (child[tiab] OR children[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("2000/01/01"[PDAT] :
3021 "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Dutch[lang] OR French[lang] OR German[lang]))

3022 STOPPEN MET ROKEN, D.D. 19 FEBRUARI 2016

3023 ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Major Topic] OR chronic renal failure[tiab] OR chronic kidney failure[tiab] OR
3024 chronic kidney disease[tiab] OR renal insufficiency[tiab]) AND ("smoking"[MeSH Terms] OR "smoking"[All Fields]) AND
3025 ((meta analysis[tiab] OR meta analyse[tiab] OR meta analyses[tiab] OR meta analysis[tiab] OR meta analitic[tiab] OR
3026 meta analiyze[tiab] OR meta analogs[tiab] OR meta analogue[tiab] OR meta analogues[tiab] OR meta analis[tiab] OR
3027 meta analysis[tiab] OR meta analysis[tiab] OR meta analysis[tiab] OR meta analysable[tiab] OR meta analyse[tiab] OR
3028 meta analysed[tiab] OR meta analysei[tiab] OR meta analysen[tiab] OR meta analysers[tiab] OR meta analyses[tiab] OR
3029 meta analysescohort[tiab] OR meta analysespublication[tiab] OR meta analysestype[tiab] OR meta analysi[tiab] OR
3030 meta analysia[tiab] OR meta analysic[tiab] OR meta analysing[tiab] OR meta analysis[tiab] OR meta analysis's[tiab] OR
3031 meta analysis,[tiab] OR meta analysisdagger[tiab] OR meta analyses[tiab] OR meta analysisevaluating[tiab] OR meta
3032 analysisintroduction[tiab] OR meta analysisjr[tiab] OR meta analysismoderate[tiab] OR meta analysisof[tiab] OR meta
3033 analyst[tiab] OR meta analysticians[tiab] OR meta analysts[tiab] OR meta analysys[tiab] OR meta analytic[tiab] OR meta
3034 analytical[tiab] OR meta analytically[tiab] OR meta analytics[tiab] OR meta analyzable[tiab] OR meta analyze[tiab] OR
3035 meta analyzed[tiab] OR meta analyzes[tiab] OR meta analyzing[tiab]) OR systematic review[tiab] OR systematic[sb])
3036 NOT (child[tiab] OR children[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (Eng-
3037 lish[lang] OR Dutch[lang] OR French[lang] OR German[lang]))

3038 BARIATRISCHE CHIRURGIE, D.D. 8 FEBRUARI 2016

3039 SEARCHSTRING

3040 Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)
3041 <1946 to Present>

3042 Search Strategy:

3043 -----

- 3044 1 "chronische nierschade".ti. (0)
- 3045 2 renal insufficiency, chronic/ (9710)
- 3046 3 exp kidney failure, chronic/ (81692)
- 3047 4 kidney diseases/ and chronic.ti,ab. (10847)
- 3048 5 ((chronic or progressive) adj2 (renal or kidney)).ti,ab. (61110)
- 3049 6 (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).ti,ab. (4615)
- 3050 7 CKD.ti,ab. (15408)
- 3051 8 ((chronic or progressive) adj2 (renal or kidney)).kf. (2874)
- 3052 9 (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).kf. (45)
- 3053 10 CKD.kf. (656)
- 3054 11 diabetic nephropathies/ (20775)
- 3055 12 exp glomerulonephritis/ (42203)

3056 13 exp proteinuria/ (34278)
3057 14 acidosis, renal tubular/ (2595)
3058 15 exp hypertension, renal/ (18844)
3059 16 (diabetic adj (kidney or renal) adj (disease* or failure)).ti,ab. (1635)
3060 17 ((renal or renovascular) adj2 hypertensi*).ti,ab. (12636)
3061 18 (glomerulosclerosis or glomerulonephritis or nephropath* or proteinuria* or albuminuria or microalbuminuria).ti,ab. (97882)
3062 19 (glomerular adj (sclerosis or nephritis)).ti,ab. (1854)
3063 20 ((renal or distal or proximal or tubul*) adj2 acidosis*).ti,ab. (2868)
3064 21 hyperuricemia/ or hyperuric?emi*.ti,ab. (6571)
3065 22 exp hyperparathyroidism, secondary/ (7470)
3066 23 (renal adj2 (osteo* or hyperparathyroidism)).ti,ab. (3258)
3067 24 or/2-23 (265852)
3068 25 ureteral obstruction/ (12014)
3069 26 exp urethral obstruction/ (9755)
3070 27 ((uropath* or ureter* or urethra*) adj obstruct*).ti,ab. (6011)
3071 28 (renal of kidney or chronic).ti,ab. (885588)
3072 29 (25 or 26 or 27) and 28 (1248)
3073 30 24 or 29 (266546)
3074 31 (transplant* or donor* or graft* or allograft*).ti. (342377)
3075 32 pregnan*.ti. (190096)
3076 33 *renal dialysis/ not (predialysis or pre dialysis or ("not" adj4 dialysis)).ti. (53408)
3077 **34 30 not (31 or 32 or 33) (220044)=P**
3078 35 "P voor chronische nierschade".ti. (0)
3079 36 exp Bariatric Surgery/ (17066)
3080 37 Gastroenterostomy/ (3252)
3081 38 (billroth or bariatric or gastroenterostom*).ti. (6671)
3082 39 (billroth or bariatric or gastroenterostom*).kf. (1607)
3083 40 or/36-39 (22454)
3084 41 exp Obesity/ (156903)
3085 42 (obesit? or obese).ti. (86631)
3086 43 (obesit? or obese).kf. (16258)
3087 44 (morbid adj3 obes*).ti. (2481)
3088 45 (morbid adj3 obes*).kf. (283)
3089 **46 or/41-45 (173164)=obesity**
3090 47 Bariatrics/ (221)
3091 48 40 or 47 (22531)
3092 49 34 and 46 and 48 (139)
3093 50 34 and 48 (176)
3094 51 49 (139)
3095 52 limit 51 to yr="2000 -Current" (129)
3096 53 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
3097 54 randomized controlled trial.pt. (406810)
3098 55 controlled clinical trial.pt. (90107)
3099 56 (randomized or randomised).ab. (401346)
3100 57 placebo.ab. (166328)
3101 58 drug therapy.fs. (1819122)
3102 59 randomly.ab. (242221)
3103 60 trial.ab. (347038)
3104 61 groups.ab. (1515463)
3105 62 or/54-61 (3666040)
3106 **63 62 not (exp animals/ not humans/) (3153556)= rct**
3107 64 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0)
3108 65 "filter systematic reviews".ti. (0)
3109 66 meta analysis.pt. (61482)
3110 67 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (109047)

3112 68 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5511)
3113 69 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (85866)
3114 70 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7364)
3115 71 medline.tw. and review.pt. (50587)
3116 72 (pooled adj3 analy*).tw. (10524)
3117 73 or/66-72 (196938)
3118 74 "filter systematic reviews".ti. (0)
3119 75 "cochrane\$.fc_jour. (11827)
3120 **76 73 or 75 (198264)=systrev**
3121 77 52 and 76 (3)
3122 **78 52 and 63 (19) trials**
3123 79 su.fs. (1675263)
3124 80 48 or 79 (1682398)
3125 **81 34 and 46 and 76 and 80 (4) med20160208 ckd obesity surgery systrev**
3126 **82 49 not (78 or 81) (117)rest**
3127 83 obesity/su or obesity, morbid/su (12373)
3128 84 bariatric surgery/ or gastric bypass/ or gastroplasty/ or jejunoileal bypass/ or lipectomy/ (17066)
3129 85 ((bariatric adj3 surg*) or (gastric adj3 bypass*) or gastroplast* or (jejuno* adj3 bypass*) or lipect*).tw. (15627)
3130 86 ((bariatric adj3 surg*) or (gastric adj3 bypass*) or gastroplast* or (jejuno* adj3 bypass*) or lipect*).kf. (1289)
3131 87 83 or 84 or 85 or 86 (24372)
3132 88 34 and 87 (242)
3133 89 limit 88 to yr="2000 -Current" (218)
3134 **90 89 and 73 (5)extra systrev**
3135 **91 89 and 63 (38)extra rct**
3136 **92 89 not (73 or 63) (176)**
3137 93 92 (176)
3138 94 *obesity/su or *obesity, morbid/su (8778)
3139 95 *bariatric surgery/ or *gastric bypass/ or *gastroplasty/ or *jejunoileal bypass/ or *lipectomy/ (13797)
3140 96 ((bariatric adj3 surg*) or (gastric adj3 bypass*) or gastroplast* or (jejuno* adj3 bypass*) or lipect*).ti. (10338)
3141 97 86 or 94 or 95 or 96 (18806)
3142 **98 93 and 97 (125) med20160212 CKD obesity surgery focus rest extra**
3143 99 Kidney Failure, Chronic/dh (1182)
3144 100 Kidney Failure, Chronic/th (36716)
3145 101 Diet, Protein-Restricted/ (2276)
3146 102 ((reduc* adj3 protein adj3 intake) or (protein adj3 restric*) or (low-protein adj3 diet)).tw. (7565)
3147 103 ((reduc* adj3 protein adj3 intake) or (protein adj3 restric*) or (low-protein adj3 diet)).kf. (75)
3148 104 Glomerular Filtration Rate/ (35168)
3149 105 "glomerular filtration rate (GFR)".kw. (35)
3150 106 gfr.kf. (207)
3151 107 gfr.tw. (15552)
3152 108 (G3?? or moderat* or medium or decreas*).tw. (2542655)
3153 109 glomerular filtration rate.tw. (30143)
3154 110 104 or 105 or 106 or 107 or 109 (50422)
3155 111 108 and 110 (15249)
3156 112 (moderate adj3 protein).tw. (832)
3157 113 (moderate adj3 protein).kf. (1)
3158 114 Dietary Proteins/ (33657)
3159 115 Dietary Proteins/ad (13590)
3160 116 99 or 101 or 102 or 103 or 112 or 113 or 115 (21690)
3161 117 34 and 111 and 116 and 76 (6)
3162 **118 34 and 110 and 116 and 76 (20) systrev**
3163 119 34 and 110 and 116 and 63 (201)
3164 **120 limit 119 to yr="2000 -Current" (89) rct**
3165 121 120 not 118 (77)
3166 122 34 and 111 and 116 (191)
3167 123 122 (191)

3168 124 limit 123 to yr="2000 -Current" (84)

3169 **125 124 not (120 or 118) (36) rest**

3170 **RESULTAAT BARIATRISCHE CHIRURGIE**

Naam file	aantal
med20160208 ckd obesity surgery systrev	4
med20160212 CKD obesity surgery systrev extra	2
med20160208 ckd obesity surgery trials	19
med20160212 CKD obesity surgery rct extra	18
med20160212 CKD obesity surgery focus rest extra	123
med20160208 ckd obesity surgery rest	23
med20160212 CKD obesity surgery rest extra	40

3171 *Eiwitbeperking*

3172 **SEARCHSTRING 12-2-2016**

3173 Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)

3174 <1946 to Present>

3175 Search Strategy:

3176 -----

3177 1 "chronische nierschade".ti. (0)

3178 2 renal insufficiency, chronic/ (9710)

3179 3 exp kidney failure, chronic/ (81692)

3180 4 kidney diseases/ and chronic.ti,ab. (10847)

3181 5 ((chronic or progressive) adj2 (renal or kidney)).ti,ab. (61110)

3182 6 (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).ti,ab. (4615)

3183 7 CKD.ti,ab. (15408)

3184 8 ((chronic or progressive) adj2 (renal or kidney)).kf. (2874)

3185 9 (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).kf. (45)

3186 10 CKD.kf. (656)

3187 11 diabetic nephropathies/ (20775)

3188 12 exp glomerulonephritis/ (42203)

3189 13 exp proteinuria/ (34278)

3190 14 acidosis, renal tubular/ (2595)

3191 15 exp hypertension, renal/ (18844)

3192 16 (diabetic adj (kidney or renal) adj (disease* or failure)).ti,ab. (1635)

3193 17 ((renal or renovascular) adj2 hypertensi*).ti,ab. (12636)

3194 18 (glomerulosclerosis or glomerulonephritis or nephropath* or proteinuria* or albuminuria or microalbuminuria).ti,ab. (97882)

3196 19 (glomerular adj (sclerosis or nephritis)).ti,ab. (1854)

3197 20 ((renal or distal or proximal or tubul*) adj2 acidosis*).ti,ab. (2868)

3198 21 hyperuricemia/ or hyperuric?emi*.ti,ab. (6571)

3199 22 exp hyperparathyroidism, secondary/ (7470)

3200 23 (renal adj2 (osteo* or hyperparathyroidism)).ti,ab. (3258)

3201 24 or/2-23 (265852)

3202 25 ureteral obstruction/ (12014)

3203 26 exp urethral obstruction/ (9755)

3204 27 ((uropath* or ureter* or urethra*) adj obstruct*).ti,ab. (6011)

3205 28 (renal of kidney or chronic).ti,ab. (885588)

3206 29 (25 or 26 or 27) and 28 (1248)

3207 30 24 or 29 (266546)

3208 31 (transplant* or donor* or graft* or allograft*).ti. (342377)

3209 32 pregnan*.ti. (190096)

3210 33 *renal dialysis/ not (predialysis or pre dialysis or ("not" adj4 dialysis)).ti. (53408)

3211 **34 30 not (31 or 32 or 33) (220044)=P**

3212 35 "P voor chronische nierschade".ti. (0)

3213 36 exp Bariatric Surgery/ (17066)

3214 37 Gastroenterostomy/ (3252)
3215 38 (billroth or bariatric or gastroenterostom*).ti. (6671)
3216 39 (billroth or bariatric or gastroenterostom*).kf. (1607)
3217 40 or/36-39 (22454)
3218 41 exp Obesity/ (156903)
3219 42 (obesit? or obese).ti. (86631)
3220 43 (obesit? or obese).kf. (16258)
3221 44 (morbid adj3 obes*).ti. (2481)
3222 45 (morbid adj3 obes*).kf. (283)
3223 46 or/41-45 (173164)=obesity
3224 47 Bariatrics/ (221)
3225 48 40 or 47 (22531)
3226 49 34 and 46 and 48 (139)
3227 50 34 and 48 (176)
3228 51 49 (139)
3229 52 limit 51 to yr="2000 -Current" (129)
3230 53 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
3231 54 randomized controlled trial.pt. (406810)
3232 55 controlled clinical trial.pt. (90107)
3233 56 (randomized or randomised).ab. (401346)
3234 57 placebo.ab. (166328)
3235 58 drug therapy.fs. (1819122)
3236 59 randomly.ab. (242221)
3237 60 trial.ab. (347038)
3238 61 groups.ab. (1515463)
3239 62 or/54-61 (3666040)
3240 **63 62 not (exp animals/ not humans/) (3153556)= rct**
3241 64 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0)
3242 65 "filter systematic reviews".ti. (0)
3243 66 meta analysis.pt. (61482)
3244 67 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (109047)
3245 68 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5511)
3246 69 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (85866)
3247 70 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7364)
3248 71 medline.tw. and review.pt. (50587)
3249 72 (pooled adj3 analy*).tw. (10524)
3250 73 or/66-72 (196938)
3251 74 "filter systematic reviews".ti. (0)
3252 75 "cochrane\$.fc_jour. (11827)
3253 **76 73 or 75 (198264)=systrev**
3254 77 52 and 76 (3)
3255 **78 52 and 63 (19) trials**
3256 79 su.fs. (1675263)
3257 80 48 or 79 (1682398)
3258 81 34 and 46 and 76 and 80 (4) med20160208 ckd obesity surgery systrev
3259 82 49 not (78 or 81) (117)rest
3260 83 obesity/su or obesity, morbid/su (12373)
3261 84 bariatric surgery/ or gastric bypass/ or gastroplasty/ or jejunoileal bypass/ or lipectomy/ (17066)
3262 85 ((bariatric adj3 surg*) or (gastric adj3 bypass*) or gastroplast* or (jejuno* adj3 bypass*) or lipect*).tw. (15627)
3263 86 ((bariatric adj3 surg*) or (gastric adj3 bypass*) or gastroplast* or (jejuno* adj3 bypass*) or lipect*).kf. (1289)
3264 87 83 or 84 or 85 or 86 (24372)
3265 88 34 and 87 (242)
3266 89 limit 88 to yr="2000 -Current" (218)
3267 90 89 and 73 (5)extra systrev
3268 91 89 and 63 (38)extra rct
3269 92 89 not (73 or 63) (176)

3270 93 92 (176)
 3271 94 *obesity/su or *obesity, morbid/su (8778)
 3272 95 *bariatric surgery/ or *gastric bypass/ or *gastroplasty/ or *jejunoileal bypass/ or *lipectomy/ (13797)
 3273 96 ((bariatric adj3 surg*) or (gastric adj3 bypass*) or gastroplast* or (jejunoi* adj3 bypass*) or lipect*).ti. (10338)
 3274 97 86 or 94 or 95 or 96 (18806)
 3275 98 93 and 97 (125) med20160212 CKD obesity surgery focus rest extra
 3276 99 Kidney Failure, Chronic/dh (1182)
 3277 100 Kidney Failure, Chronic/th (36716)
 3278 101 Diet, Protein-Restricted/ (2276)
 3279 102 ((reduc* adj3 protein adj3 intake) or (protein adj3 restric*) or (low-protein adj3 diet)).tw. (7565)
 3280 103 ((reduc* adj3 protein adj3 intake) or (protein adj3 restric*) or (low-protein adj3 diet)).kf. (75)
 3281 104 Glomerular Filtration Rate/ (35168)
 3282 105 "glomerular filtration rate (GFR)".kw. (35)
 3283 106 gfr.kf. (207)
 3284 107 gfr.tw. (15552)
 3285 108 (G3?? or moderat* or medium or decreas*).tw. (2542655)
 3286 109 glomerular filtration rate.tw. (30143)
 3287 110 104 or 105 or 106 or 107 or 109 (50422)
 3288 111 108 and 110 (15249)
 3289 112 (moderate adj3 protein).tw. (832)
 3290 113 (moderate adj3 protein).kf. (1)
 3291 114 Dietary Proteins/ (33657)
 3292 115 Dietary Proteins/ad (13590)
 3293 116 99 or 101 or 102 or 103 or 112 or 113 or 115 (21690)
 3294 117 34 and 111 and 116 and 76 (6)
 3295 **118 34 and 110 and 116 and 76 (20) systrev**
 3296 119 34 and 110 and 116 and 63 (201)
 3297 **120 limit 119 to yr="2000 -Current" (89) rct**
 3298 121 120 not 118 (77)
 3299 122 34 and 111 and 116 (191)
 3300 123 122 (191)
 3301 124 limit 123 to yr="2000 -Current" (84)
 3302 **125 124 not (120 or 118) (36) rest**

RESULTAAT

Naam file	aantal
med20160212 CKD protein intake systrev	20
med20160212 CKD protein intake rct	77
med20160212 CKD protein intake rest	36

POCT

SEARCHSTRING 8-2-2016

("renal insufficiency, chronic"[MeSH Major Topic] OR chronic renal failure[tiab] OR chronic kidney failure[tiab] OR chronic kidney disease[tiab] OR renal insufficiency[tiab]) AND (point-of-care[tiab] OR POCT[tiab] OR POCCT[tiab] OR "point-of-care systems"[MeSH Terms]) NOT (child[tiab] OR children[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Dutch[lang] OR French[lang] OR German[lang]))

SEARCHSTRING 17-2-2016

("renal insufficiency, chronic"[MeSH Major Topic] OR chronic renal failure[tiab] OR chronic kidney failure[tiab] OR chronic kidney disease[tiab] OR renal insufficiency[tiab] OR nephropathy[tiab] OR renal function[tiab] OR kidney function[tiab]) AND (point-of-care[tiab] OR POCT[tiab] OR POCCT[tiab] OR "point-of-care systems"[MeSH Terms]) NOT (child[tiab] OR children[tiab]) AND (hasabstract[text] AND ("2000/01/01"[PDAT] : "3000/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Dutch[lang] OR French[lang] OR German[lang]))

3316 *Secundaire preventie hart- en vaatziekten met trombocytenaggregatieremmers & influenza- en pneumococ-*
3317 *cenvaccinatie*

3318 *Searchstring 8-4-2016*

3319 1 "chronische nierschade".ti. (0)
3320 2 renal insufficiency, chronic/ (10398)
3321 3 exp kidney failure, chronic/ (82496)
3322 4 kidney diseases/ and chronic.ti,ab. (10944)
3323 5 ((chronic or progressive) adj2 (renal or kidney)).ti,ab. (62280)
3324 6 (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).ti,ab. (4665)
3325 7 CKD.ti,ab. (16023)
3326 8 ((chronic or progressive) adj2 (renal or kidney)).kf. (3195)
3327 9 (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).kf. (55)
3328 10 CKD.kf. (737)
3329 11 diabetic nephropathies/ (21041)
3330 12 exp glomerulonephritis/ (42500)
3331 13 exp proteinuria/ (34627)
3332 14 acidosis, renal tubular/ (2613)
3333 15 exp hypertension, renal/ (18913)
3334 16 (diabetic adj (kidney or renal) adj (disease* or failure)).ti,ab. (1681)
3335 17 ((renal or renovascular) adj2 hypertensi*).ti,ab. (12739)
3336 18 (glomerulosclerosis or glomerulonephritis or nephropath* or proteinuria* or albuminuria or microalbuminu-
3337 ria).ti,ab. (99157)
3338 19 (glomerular adj (sclerosis or nephritis)).ti,ab. (1869)
3339 20 ((renal or distal or proximal or tubul*) adj2 acidosis*).ti,ab. (2887)
3340 21 hyperuricemia/ or hyperuric?emi*.ti,ab. (6669)
3341 22 exp hyperparathyroidism, secondary/ (7517)
3342 23 (renal adj2 (osteo* or hyperparathyroidism)).ti,ab. (3272)
3343 24 or/2-23 (269263)
3344 25 ureteral obstruction/ (12087)
3345 26 exp urethral obstruction/ (9841)
3346 27 ((uropath* or ureter* or urethra*) adj obstruct*).ti,ab. (6070)
3347 28 (renal of kidney or chronic).ti,ab. (899452)
3348 29 (25 or 26 or 27) and 28 (1268)
3349 30 24 or 29 (269964)
3350 31 (transplant* or donor* or graft* or allograft*).ti. (346729)
3351 32 pregnan*.ti. (192013)
3352 33 *renal dialysis/ not (predialysis or pre dialysis or ("not" adj4 dialysis)).ti. (53873)
3353 34 30 not (31 or 32 or 33) (222847)=P
3354 35 "P voor chronische nierschade".ti. (0)
3355 36 exp heart diseases/ or exp vascular diseases/ (1950355)
3356 37 exp Cerebrovascular Disorders/ (304382)
3357 38 heart aneurysm/ or heart arrest/ or heart failure/ or edema, cardiac/ or myocardial ischemia/ (157622)
3358 39 coronary aneurysm/ or coronary stenosis/ or coronary restenosis/ or myocardial infarction/ (164938)
3359 40 (coronary aneurysm or coronary stenosis or coronary restenosis or myocardial infarction).kf. (5821)
3360 41 (brain adj3 infarct*).tw. (4999)
3361 42 (brain adj3 infarct*).kf. (142)
3362 43 stroke/ or brain infarction/ or exp brain stem infarctions/ or exp cerebral infarction/ (99488)
3363 44 (stroke or (brain adj3 infarc*) or (cerebral adj3 infarct*)).tw. (181494)
3364 45 (stroke or (brain adj3 infarc*) or (cerebral adj3 infarct*)).kf. (12459)
3365 46 or/36-45 (2006993)= hart en vaatziekten of herseninfarct
3366 47 exp Platelet Aggregation Inhibitors/ (95644)
3367 48 (platelet adj3 aggregat* adj3 inhibit*).tw. (8495)
3368 49 (platelet adj3 aggregat* adj3 inhibit*).kf. (122)
3369 50 Ticlopidine/ (8520)
3370 51 clopidogrel.tw. (9167)
3371 52 clopidogrel.kf. (640)

3372 53 acetyl sali*.ti. (203)
3373 54 (acetyl adj salicylic adj3 acid?).tw. (715)
3374 55 (salicylic adj3 acid).tw. (9305)
3375 56 (salicylic adj3 acid).kf. (1057)
3376 57 salicylic acid/ or sodium salicylate/ (7161)
3377 58 (Platelet Aggregation Inhibitors or A74586SNO7 or clopidogrel or OM90ZUW7M1 or Ticlopidine).rn. (31003)
3378 59 (salicylic adj3 acid).rn. (1)
3379 60 or/47-59 (113362)
3380 61 34 and 46 and 60 (607)
3381 62 "sensitief filter voor RCT's van Cochrane".ti. (0)
3382 63 randomized controlled trial.pt. (412983)
3383 64 controlled clinical trial.pt. (90509)
3384 65 (randomized or randomised).ab. (409600)
3385 66 placebo.ab. (168641)
3386 67 drug therapy.fs. (1843586)
3387 68 randomly.ab. (246506)
3388 69 trial.ab. (354619)
3389 70 groups.ab. (1539575)
3390 71 or/63-70 (3720796)
3391 72 71 not (exp animals/ not humans/) (3201651)=filter rct
3392 73 "filter rct cochrane sensitief".ti. (0)
3393 74 "filter systematic reviews".ti. (0)
3394 75 meta analysis.pt. (64125)
3395 76 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (113244)
3396 77 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (5652)
3397 78 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (89404)
3398 79 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (7525)
3399 80 medline.tw. and review.pt. (52305)
3400 81 (pooled adj3 analy*).tw. (11000)
3401 82 or/75-81 (203667)
3402 83 "filter systematic reviews".ti. (0)
3403 84 "cochrane\$.fc_jour. (12086)
3404 85 82 or 84 (204959)=filter systrev
3405 86 61 and 85 (15)
3406 87 (dutch or english or french or german).la. (22631934)
3407 88 86 and 87 (14)
3408 89 34 and 46 and 60 and 72 and 87 (321)
3409 90 limit 89 to yr="2000 -Current" (245)
3410 91 90 (245)
3411 92 limit 91 to yr="2010 -Current" (137)
3412 93 92 not 88 (131)
3413 94 *renal insufficiency, chronic/ (8843)
3414 95 exp *kidney failure, chronic/ (57150)
3415 96 *kidney diseases/ and chronic.ti. (4242)
3416 97 ((chronic or progressive) adj2 (renal or kidney)).ti. (26457)
3417 98 (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).ti. (2282)
3418 99 CKD.ti. (2545)
3419 100 ((chronic or progressive) adj2 (renal or kidney)).ti. (26457)
3420 101 (chronic adj (kidney or renal) adj insufficienc*).ti. (2282)
3421 102 or/94-101 (74264)=P focus
3422 103 34 and 102 and 60 and 87 and 85 (6)
3423 104 103 not 88 (2)= extra systrev
3424 105 34 and 102 and 46 and 85 and 87 (168)
3425 106 exp Anticoagulants/ (190959)
3426 107 anticoagulant*.tw. (46768)
3427 108 anticoagulant*.kf. (4488)

3428 109 60 or 106 or 107 or 108 (310104)= medicatie compleet
 3429 110 34 and 46 and 109 and 87 and 85 (31)
 3430 111 110 (31)
 3431 112 limit 111 to yr="2000 -Current" (28) systrev
 3432 113 34 and 102 and 109 and 87 and 72 (369)
 3433 114 113 (369)
 3434 115 limit 114 to yr="2010 -Current" (168)
 3435 116 115 not 112 (161)
 3436 117 from 88 keep 1-14 (14)
 3437 118 from 93 keep 1-131 (131)
 3438 119 from 112 keep 1-28 (28)
 3439 120 from 116 keep 1-161 (161)
 3440 121 103 (6)
 3441 122 Influenza, Human/pc (14301)
 3442 123 Influenza Vaccines/ (18405)
 3443 124 (influenza adj3 prevent*).tw. (2152)
 3444 125 (influenza adj3 prevent*).kf. (256)
 3445 126 (influenza adj3 vacci*).tw. (16202)
 3446 127 (influenza adj3 vacci*).kf. (806)
 3447 128 exp Immunization/ (152319)
 3448 129 Streptococcus pneumoniae/ (19755)
 3449 130 (streptococ* or pneumococ*).tw. (97091)
 3450 131 (streptococ* or pneumococ*).kf. (7755)
 3451 132 vacc*.kf. (22351)
 3452 133 (pneumococ* adj3 vacci*).ti. (3388)
 3453 134 (pneumococ* adj3 vacci*).kf. (383)
 3454 135 exp Pneumococcal Infections/pc [Prevention & Control] (4399)
 3455 136 or/122-135 (278385) vaccinatie
 3456 137 34 and 136 and 87 and 85 (19) systrev
 3457 138 34 and 102 and 87 and 136 (177)
 3458 139 138 (177)
 3459 140 limit 139 to yr="2010 -Current" (64)
 3460 141 Morbidity/ (25935)
 3461 142 exp Mortality/ (309110)
 3462 143 ((end adj3 stage) or transplantat* or dialys*).tw. (388858)
 3463 144 ((end adj3 stage) or transplantat* or dialys*).kf. (30156)
 3464 145 (mortalit* or morbidit*).tw. (667553)
 3465 146 (mortalit* or morbidit*).kf. (24361)
 3466 147 or/141-146 (1227851) eindpunten
 3467 148 138 and 147 (98)
 3468 149 148 (98)
 3469 150 limit 149 to yr="2000 -Current" (72) vaccinatie met eindpunten
 3470 151 140 (64)
 3471 152 151 not 150 (28) extra studies vanaf 2010

Resultaat

Naam file	aantal
med20160408 CKD sec preventie systrev vanaf 2000	28
med20160408 CKD sec preventie extra systrev vanaf 2000	2
med20160408 CKD focus sec preventie rctvanaf 2010	156
med20160408 CKD vaccinatie systrev	18
med20160408 CKD vaccinatie en eindpunten vanaf 2000	71
med20160408 CKD vaccinatie extra vanaf 2005	28

3473

3474 **Bijlage 3. GRADE Profiles**

3475 *Eiwitbeperking*

3476 **Author(s):** Mariska Tuut

3477 **Date:** 25-02-2016

3478 **Question:** Low protein intake compared to normal protein intake in patients with chronic kidney disease and GFR > 30

3479 **Setting:** 1e en 2e lijn**Bibliography:** Rughooputh, 2015; Fouque, 2009; Nezu, 2013

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	low protein intake	normal protein intake	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
GFR (follow up: 12 months)												
12	randomised trials	serious ¹	not serious	not serious	not serious	none	652	664	-	MD 0.95 fewer (2.12 fewer to 0.22 more)	 MODERATE	CRITICAL

3480 **Ci:** Confidence interval; **MD:** Mean difference

3481 1. Slight problems with concealment of allocation

3482 *Secundaire preventie hart- en vaatziekten met plaatjesaggregatieremmers*

3483 **Author(s):** Mariska Tuut

3484 **Date:**

3485 **Question:** Plaatjesaggregatieremmers compared to placebo in patiënten met chronische nierschade

3486 **Setting:**

3487 **Bibliography:** Palmer, 2013

Quality assessment							№ of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	plaatjesaggre-gatieremmers	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortaliteit (alle oorzaken) (follow up: range 6 months to 12 months)												
6	randomi-sed trials	not se-rious	not se-rious	Very se-rious	serious	none	71/1667 (4.3%)	56/987 (5.7%)	RR 0.77 (0.55 to 1.10)	13 fewer per 1000 (from 6 more to 26 fewer)	 LOW	CRITI-CAL
Cardiovasculaire mortaliteit (follow up: 12 months)												
1	randomi-sed trials	not se-rious	not se-rious	Very se-rious	very se-rious	none	4/203 (2.0%)	4/208 (1.9%)	RR 1.54 (0.44 to 5.37)	10 more per 1000 (from 11 fewer to 84 more)	 VERY LOW	CRITI-CAL
Myocardinfarct (fataal en niet fataal) (follow up: range 6 months to 12 months)												
6	randomi-sed trials	not se-rious	not se-rious	very se-rious	not se-rious	none	155/1667 (9.3%)	106/987 (10.7%)	RR 0.86 (0.67 to 1.12)	15 fewer per 1000 (from 13 more to 35 fewer)	 LOW	CRITI-CAL
Herseninfarct (fataal en niet fataal) (follow up: 12 months)												
1	randomi-sed trials	not se-rious	not se-rious	Very se-rious	very se-rious	none	2/203 (1.0%)	4/208 (1.9%)	RR 0.51 (0.09 to 2.77)	9 fewer per 1000 (from 18 fewer to 34 more)	 VERY LOW	CRITI-CAL
Hersenbloeding (follow up: range 6 months to 12 months)												

Quality assessment							Nº of patients		Effect		Quality	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	plaatjesaggregatieremmers	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
4	randomised trials	not serious	not serious	Very serious	very serious	none	6/917 (0.7%)	4/520 (0.8%)	RR 0.93 (0.28 to 3.13)	1 fewer per 1000 (from 6 fewer to 16 more)	 VERY LOW	CRITICAL
Grote bleeding (major bleeding) (follow up: range 6 months to 12 months)												
7	randomised trials	not serious	not serious	very serious	serious	none	144/1943 (7.4%)	60/1277 (4.7%)	RR 1.50 (0.95 to 2.36)	23 more per 1000 (from 2 fewer to 64 more)	 LOW	CRITICAL
Kleine bloedingen (minor bleeding) (follow up: range 6 months to 12 months)												
7	randomised trials	not serious	not serious	very serious	serious	none	357/1943 (18.4%)	216/1277 (16.9%)	RR 1.25 (0.93 to 1.68)	42 more per 1000 (from 12 fewer to 115 more)	 VERY LOW	IMPORTANT
Eindstadium nierfalen - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	see comment	not estimable	see comment	-	CRITICAL

3488 CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

3489

3490 Bijlage 4. Advies ten aanzien van implementatie van de richtlijnen voor 3491 chronische nierschade

3492 Doelgroepen zijn:

- 3493 • Patiënten;
- 3494 • Professionals: huisartsen, POH's, medisch specialisten, verpleegkundig specialisten, apothekers, klinisch
3495 chemici en diëtisten;
- 3496 • Zorgverzekeraars.

3497 Doelstelling is:

3498 1. Overdracht kennis bevorderen

- 3499 • Vergroten van de kennis bij patiënten, professionals en zorgverzekeraars over behandeling chronische
3500 nierschade;
- 3501 • Overdragen inhoudelijke veranderingen t.o.v. eerdere richtlijn en LTA uit 2009:
 - 3502 – Nieuwe stadiëring chronische nierschade;
 - 3503 – Leeftijdsonafhankelijke adviezen;
 - 3504 – Meting van de nierfunctie en albuminurie;
 - 3505 – Verwijscriteria;
 - 3506 – Behandelstreefwaarden;
- 3507 • Integreren standaard en richtlijn in onderwijs en nascholing;

3508 2. Implementatie stimuleren:

- 3509 • (Verbeteren van de) landelijke implementatie van de richtlijnen en standaard CNS door werkzame in-
3510 strumenten te adviseren;
- 3511 • Door middel van instrumenten terugkoppeling ontvangen over bereikte resultaten;
- 3512 • Versterking transmurale samenwerking door o.a. teleconsultatie of ketenzorg;
- 3513 • Verbeteren van medicatieveiligheid in relatie tot nierschade.

3514 De algemene werkwijze is:

- 3515 • De werkgroep kan een aantal items zelf uitwerken binnen de opdracht van de richtlijn en standaard ont-
3516 wikkeling (tabel 1);
- 3517 • Er zijn ook items waar de werkgroep advies over uitbrengt. Deze adviezen kunnen na autorisatie van de
3518 richtlijn en standaard in gezamenlijkheid door verantwoordelijke verenigingen worden gebruikt om im-
3519 plementatie te stimuleren (tabel 2);
- 3520 • De werkgroep adviseert zoveel mogelijk aan te sluiten bij bestaande initiatieven en structuren en de be-
3521 langrijkste bekende knelpunten als uitgangspunt voor een implementatieplan gebruiken;
- 3522 • De werkgroep adviseert om gebruik te maken van bestaande regionale samenwerkingsvormen met be-
3523 trokkenheid van patiëntvertegenwoordigers, huisartsen en nefrologen uit deze regio's;
- 3524 • De werkgroep adviseert gebruik te maken van de aangeboden hulp door de Nierstichting vanwege haar
3525 landelijk netwerk.

3526 Werkgroep implementatie NHG standaard en richtlijnen CNS bestaat uit:

- 3527 • Wim de Grauw
- 3528 • Nynke Scherpbier
- 3529 • Jacintha van Balen
- 3530 • Khing Njoo namens NHG
- 3531 • Ron Gansevoort
- 3532 • Marc Hemmelder

3533

3534 **Tabel 1. Uitwerking door werkgroep ten behoeve van implementatie**

Item	Planning	Eigenaar
Patiënteninformatie via thuisarts.nl	Loopt al	Karen Prantl
Presentaties met vaste inhoud en layout ontwikkelen	Vanaf oktober 2017 materiaal verzamelen Maart 2018 gereed	Allen
Toepassing standaard via NHG-doc	Inventarisatie oktober-november 2017 Maart 2018 gereed	Jacintha van Balen
Onderwijs voor niet nefrologische internisten	November 2017	Ron Gansevoort
Signalering in het HIS ter ondersteuning beleid huisarts	November 2017	Jacintha van Balen en Wim de Grauw
FMS benaderen voor transmuraal symposium 1,5 lijn	November 2017	Marc Hemmelder
Opties inventariseren tot regionaal onderwijs met betrokkenheid van NHG en MCC	Inventarisatie november 2017	Jacintha van Balen en Wim de Grauw
Presentatie op Papendal symposium	14-12-2017	Nienke Scherpbier en Neelke van de Weerd
Indicatoren	Maart 2018	Werkgroep indicatoren
Presentatie op NIV dagen	Maart 2018	Marc Hemmelder
PIN (programma voor individuele nascholing) huisartsen met abonnement	Maart-april 2018	NHG
Artikel NtvG	April 2018	Jacintha van Balen en Marc Hemmelder
Artikel Wisselwerking en Niernieuws	April 2018	Marc Hemmelder
Artikel Pharmaceutisch Weekblad of andere	April 2018	Allen

3535

Tabel 2. Advies over potentiële aanpak implementatie na publicatie van de richtlijn en standaard.

Item	Instrument	Betrokken organisaties
Automatisch doorgeven van de eGFR vanuit het HIS naar de apotheker indien toestemming door de patiënt is verleend	Nog te ontwikkelen	NVZA, KNMP, NHG, NIV
Signalering in het HIS voor de huisarts voor het bepalen van de nierfunctie bij bijv. lithiumgebruik of start RAS-remmer	Nog te ontwikkelen	NHG, KNMP en NVZA
Afschaffen eigen risico voor teleconsultatie	Telenefrologie	NHG en NfN overleg met ZN en NZa
Screenen op bekende CNS in 1 ^e lijn	Nog te ontwikkelen	NHG, NfN
E-learning ontwikkelen	Nog te ontwikkelen	NHG, NfN, DNN, V&VN, KNMP, NVKC
Best practices vaststellen en delen	Opties zijn: praktijkverbetering NPA, HAweb, websites van NVN, Nefrovisie, Nierstichting	NHG, NVN, NfN, Nefrovisie, Nierstichting
Automatisering verbeteren	LTAApp CNS via Sanofi	Sanofi
	Nictiz Nier in het Vizier	Diverse partijen
	Informatieberaad VWS	Diverse partijen
Ketenzorgprodukt CNS te verankeren in bestaande ketenzorgprogramma's van o.a. DM/HVZ/ouderen	Nog te ontwikkelen	NHG, NIV, ZiN

3538 Bijlage 5. Indicatoren bij multidisciplinaire richtlijn en NHG Standaard Chronische nierschade

3539 Werkgroep indicatoren: Peter van Cuijk (NVN), Karen de Leest (KNMP), Inez Jans (DNN), Karen Prantl (NVN), Jacintha van Balen (NHG), Judith Tjin-a-Ton
3540 (NHG), Marc Hemmelder (NIV)

3541 Definities en achtergrond:

- 3542 • Indicator = is een meetbaar fenomeen dat een signalerende functie heeft en een aanwijzing geeft over de mate van kwaliteit van zorg.
- 3543 • Kwaliteit van zorg is een multidimensionaal construct. Klassiek worden drie dimensies onderscheiden: de structuur, het proces en de uitkomsten van
- 3544 zorg. Uitkomsten kunnen worden onderverdeeld in echte uitkomsten bij de patiënt en klinische en/of surrogaatuitkomsten. Deze drie dimensies kunnen
- 3545 worden gerangschikt in een keten met veelal een causaal verband:¹
- 3546



- 3547
- 3548 • *Structuur* gaat met name over de organisatie van de zorg: bijvoorbeeld de mogelijkheden voor patiëntinformatie of het aantal beschikbare POH-ers per
- 3549 patiënt.
- 3550 • *Processen* gaan over de zorg die wordt geleverd: bijvoorbeeld het meten van bloeddruk, eGFR en albuminurie bij patiënten met CNS.
- 3551 • *Surrogaat en klinische uitkomsten* zijn objectief gemeten maten die het gevolg zijn van de geleverde zorg, bijv. het aandeel van de patiënten dat van
- 3552 risico categorie CNS G3b naar G4 gaat. Ze kunnen een relatie hebben met echte uitkomsten van patiënten. In dat geval worden het surrogaat uitkomst-
- 3553 maten genoemd.
- 3554 • *Uitkomsten* hebben meestal betrekking op de uiteindelijke gezondheidstoestand van de patiënt. Voorbeelden van ‘echte’ uitkomstmaten zijn overlijden,
- 3555 cardiovasculaire complicatie (myocardinfarct, CVA, amputatie), fysiek functioneren, kwaliteit van leven of andere maten voor welbevinden.
- 3556 • Een simpele benadering is alleen uitkomstindicatoren te kiezen. Uiteindelijk is dat waar alle inspanningen in de zorg voor bedoeld zijn. In de praktijk
- 3557 levert dit niet altijd bruikbare resultaten op en kunnen er onterechte of gevaarlijke conclusies worden getrokken. De eerste reden hiervoor is dat de
- 3558 potentiële uitkomstmaten niet altijd betrouwbaar kunnen worden gemeten. Een tweede probleem is dat uitkomstmaten hetzelfde resultaat kunnen
- 3559 opleveren, terwijl er eerder in de keten daadwerkelijk iets minder goed gaat, wat verderop weer gecompenseerd wordt. Optimalisatie van alle stappen
- 3560 in de keten zou in een dergelijke situatie dan een nog veel beter resultaat op de uitkomst kunnen opleveren, terwijl de stabiele uitkomstindicator sugge-
- 3561 reert dat het stabiel goed gaat. Het omgekeerde is ook van toepassing. Maten voor de structuur hebben mogelijk maar beperkte invloed op uiteindelijke
- 3562 uitkomsten.
- 3563 • Om deze problemen te voorkomen is een gangbare benadering een set van indicatoren te ontwikkelen met maten voor alle stappen in de gehele keten.
- 3564 Er zijn binnen CNS een aantal domeinen te herkennen die in zowel eerste als tweede lijn relevant zijn voor de uitkomsten van zorg. Het zou logisch zijn
- 3565 om deze te verwerken in de vorm van goed gedefinieerde en te registreren uitkomstindicatoren. De definitie van deze uitkomstindicatoren dient uni-
- 3566 form te zijn en eenduidige registratie mogelijk te maken. De indicatoren zullen primair gebruikt worden voor interne kwaliteitsbeleid.

3567 **Uitgangspunten betreffende indicatoren MDR CNS:**

- 3568 • Beperkt aantal (<10);
- 3569 • Minimaal 1 vanuit patiëntenperspectief;
- 3570 • Duidelijke definitie;
- 3571 • Meetbaar vanuit basisregistratie om administratieve last te beperken ('Het roer moet om');
- 3572 • Aansluiting bij bestaande NHG indicatoren, NfN indicatoren en ICHOM (International Consortium on Health Outcome Measures).

3573 De werkgroep wil de volgende set indicatoren voorstellen aan de autoriserende verenigingen. De uitwerking zal nader plaatsvinden na autorisatie van de

3574 richtlijn en op basis van feedback op de voorgestelde indicatoren door de autoriserende verenigingen.

	Indicatoren CNS	Type	Opmerkingen
1	<u>Jaarlijkse meting van albuminurie bij patiënten met CNS.</u> Ratio: albuminurie is een onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire en renale prognose en bepaalt mede stadium CNS en daaruit volgende behandelconsequenties. Teller: aantal patiënten in een praktijk met CNS waarbij minimaal 1 keer per jaar albuminurie is gemeten Noemer: alle patiënten in een praktijk met CNS	Proces	Toepasbaar in 1 ^e en 2 ^e lijn
2	<u>Jaarlijks meting van bloeddruk bij patiënten met CNS.</u> Ratio: hoge bloeddruk is een onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire en renale prognose en heeft behandelconsequenties. Teller: aantal patiënten in een praktijk met CNS waarbij minimaal 1 keer per jaar bloeddruk is gemeten Noemer: alle patiënten in een praktijk met CNS	Proces	Toepasbaar in 1 ^e en 2 ^e lijn
3	<u>Het bevorderen van medicatie veiligheid bij het voorschrijven van medicijnen aan patiënten met CNS.</u> Ratio: het voorschrijven van onjuiste medicatie of onjuist gedoseerde medicatie in geval van CNS komt vaak voor. Tijdige signalering kan dit voorkomen. Teller: aantal patiënten per jaar met een ICPC code voor nierinsufficiëntie en geactiveerde medicatiebewaking. Noemer: aantal patiënten per jaar met eGFR<60 ml/min/1,73m ² .	Proces	Meest haalbare indicator op dit moment als het gaat om het signaleren van CNS in de 1 ^e lijn die de medicatieveiligheid bevordert.

4	<u>Gebruik RAS remming bij patiënten met CNS en een verhoogde bloeddruk en een matig of ernstig verhoogde albuminurie</u> Ratio: in geval van matig of ernstig verhoogde albuminurie en bloeddruk bij patiënten met CNS heeft het instellen van RAS remming positieve effecten op de cardiovasculaire en renale prognose. Teller: aantal patiënten met CNS en matig of ernstig verhoogde albuminurie per jaar die behandeld worden met RAS remming. Noemer: aantal patiënten met CNS en matig of ernstig verhoogde albuminurie per jaar die behandeld worden met bloeddrukverlagende medicatie. RAS remming is behandeling met ACE remmer of angiotensine-2 antagonist.	Proces	Toepasbaar in 1 ^e en 2 ^e lijn
5	<u>Advies tot zoutbeperking < 6 g/d</u> Ratio: zoutbeperking bij CNS is onderdeel van gezonde leefstijl om de bloeddruk te verlagen, cardiovasculaire en renale prognose te verbeteren. Teller: aantal patiënten met CNS per jaar dat een voedingsadvies tot zoutbeperking <6 g/d gekregen heeft. Noemer: aantal patiënten met CNS per jaar	Proces	Alleen in 1 ^e lijn toepasbaar
6	<u>Dieetadvies in 2^e lijn bij CNS met eGFR < 30 ml/min/1,73m²</u> Ratio: patiënten met een eGFR <30 ml/min/1,73m² dienen zoutbeperking <6 g/d en eiwitbeperking van 0,8 g/kg lichaamsgewicht voorgeschreven krijgen door een diëtist. Teller: aantal nieuwe patiënten met CNS en eGFR<30 ml/min/1,73m² dat verwezen is naar de diëtist per jaar Noemer: aantal nieuwe patiënten met CNS en eGFR<30 ml/min/1,73m² per jaar	Proces	Alleen in 2 ^e lijn toepasbaar
7	<u>Cardiovasculair event</u> Ratio: patiënten met CNS hebben een (sterk) verhoogd cardiovasculair risico. Het is van belang in kaart te brengen hoeveel cardiovasculaire events per jaar optreden. Teller: aantal patiënten met CNS die een cardiovasculair event hebben gehad per jaar Noemer: aantal patiënten met CNS per jaar	Uitkomst	Alleen in 2 ^e lijn toepasbaar